

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-25-001-08 (2025. 8.)



의료기술재평가보고서 2025

항헤파린-PF4항체 [정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업팀 부연구위원

부담당연구원

정자혜 한국보건의료연구원 재평가사업팀 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-25-001)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 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문) i
알기 쉬운 의료기술재평가 |

I. 서론 1

1. 평가배경 1
1.1 평가대상 의료기술 1
1.2 국내외 보험 및 행위 등재 현황 3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 7
1.4 가이드라인 10
1.5 선행 연구 11
2. 평가목적 12

II. 평가방법 13

1. 체계적 문헌고찰 13
1.1 개요 13
1.2 핵심질문 13
1.3 연구검색 14
1.4 연구선정 15
1.5 비뚤림위험 평가 16
1.6 자료추출 16
1.7 자료합성 17
2. 권고등급 결정 18

III. 평가결과 19

1. 연구선정 결과 19
1.1 연구선정 개요 19
1.2 효과성 20
1.3 경제성 47

IV. 결과요약 및 결론 51

1. 평가결과 요약 51
1.1 효과성 51
1.2 경제성 52
2. 결론 53

V. 참고문헌 54

VI. 부록	56
1. 의료기술재평가위원회	56
2. 소위원회	57
3. 연구 검색 전략	58
4. 최종 선택연구	60
5. 출판비돌림위험 평가결과	64

표 차례

표 1.1	소요장비의 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2	건강보험요양급여비용 목록 등재 현황	3
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세	3
표 1.4	그 간 경과과정	4
표 1.5	항헤파린-PF4항체[정밀면역검사] 사용현황	6
표 1.6	국내 이차성 혈소판 감소증 현황	6
표 1.7	국외 보험 및 행위 등재 현황	6
표 1.8	임상기준(4Ts 모델)	7
표 1.9	HIT 진단검사방법	8
표 1.10	HIT 진단 관련 면역학적 방법 종류	8
표 1.11	HIT 진단 관련 기능적 방법 종류	9
표 2.1	PIROTS-SD	14
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	15
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	15
표 2.4	선택/배제기준	16
표 2.5	권고등급 체계	18
표 3.1	선택문헌 특징	20
표 3.2	연구대상자 특징	23
표 3.3	연구별 참고표준기준 상세내용	24
표 3.4	ELISA(또는 EIA)(IgG) 진단정확성 결과	29
표 3.5	ELISA(IgG) 진단정확도 비교 (임계값 0.4 기준, 전체 vs. 4Ts 중등도 이상)	31
표 3.6	ELISA(EIA)(poly) 진단정확성 결과	32
표 3.7	전체 및 4Ts 중등도 이상에서 진단정확성 비교(ELISA(poly))	33
표 3.8	ELISA(NR) 진단정확성 결과	34
표 3.9	CLIA 진단정확성 결과	34
표 3.10	하위군 분석(CLIA(IgG)+4Ts)	35
표 3.11	LIA(IgG) 진단정확성 결과	36
표 3.12	하위군분석(LIA+4Ts)	37
표 3.13	PaGIA 진단정확성 결과	38
표 3.14	하위군분석(PaGIA+4Ts)	39
표 3.15	LFI_진단정확성 결과	40
표 3.16	전체 진단정확성 결과 요약	44
표 3.17	개별 연구 내 검사방법별 진단정확성 비교 결과	45
표 3.18	경제성 평가 연구	47
표 3.19	경제성 연구결과 요약	48

그림 차례

그림 1.1	헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단 및 치료 알고리즘	10
그림 3.1	연구선정흐름도	19
그림 3.2	비뿔림위험에 대한 평가결과 요약표	28
그림 3.3	비뿔림위험 평가결과 그래프	29
그림 3.4	ELISA(IgG) 메타분석 결과	31
그림 3.5	ELISA(IgG) 양성예측도 비교	31
그림 3.6	ELISA(poly) 메타분석 결과	33
그림 3.7	ELISA(poly) 양성예측도 비교(전체 vs. 저위험 vs. 4Ts 중등도 이상)	33
그림 3.8	CLIA(IgG) 메타분석 결과	35
그림 3.9	CLIA(IgG) 양성예측도 비교	36
그림 3.10	LIA(poly) 메타분석 결과	37
그림 3.11	LIA(poly) 양성예측도 비교	38
그림 3.12	PaGIA 메타분석	39
그림 3.13	PaGIA 양성예측도 비교	39
그림 3.14	LFI 메타분석	40
그림 3.15	검사방법별 SROC 비교	42
그림 3.16	검사방법별 HSROC 비교	43

요약문 (국문)

평가배경

항헤파린-혈소판인자 4(platelet factor 4, PF4) 항체[정밀면역검사]는 헤파린 유도성 혈소판 감소증 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 진단을 목적으로, 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하는 검사이다. 본 기술은 2013년 신의료기술평가를 거쳐 2015년 비급여 항목으로 등재되었으며, 2020년에는 급여 기준에 따라 50~80% 본인부담률이 적용되는 선별급여 항목으로 전환되었다. 2025년 적합성 평가가 예정된 항목으로, 내부 모니터링과 관련 검토 절차를 통해 재평가 필요성이 인정되어 대상 항목으로 확정되었으며, 2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)에서는 본 기술에 대한 평가계획서 및 소위원회 구성안이 심의되었다. 이에 따라 본 기술의 임상적 효과성에 대한 의료기술재평가가 수행되었다.

평가목적

본 평가는 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]의 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단에 대한 임상적 효과성 근거를 검토하여 해당 기술의 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하는 데 목적이 있다.

평가방법

항헤파린-PF4 항체[정밀면역검사]를 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 목적으로 수행시 임상적으로 효과적인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 “항헤파린-PF4 항체[정밀면역검사] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 순환기내과 1인, 심장혈관흉부외과 1인, 신경과 1인, 혈액종양내과 1인, 중환자의학 1인, 진단검사의학 1인, 근거기반의학 1인 총 7인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]는 헤파린 유도성 혈소판 감소증 의심환자에서 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 진단하는데 있어 임상적으로 효과적인가?’이다. 의료결과는 효과성 측면에서 진단정확성을 주요 평가 지표로 설정하였으며, 아울러 비용 절감 및 비용-효과성 등을 보고한 경제성 분석 연구도 함께 포함하여 검토하였다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 데이터베이스 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) 및 국내 데이터베이스 3개

(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 한국교육학술정보원)를 이용하여 연구를 검색하였으며, 연구 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 연구선택과 비플립위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 연구의 비플립위험 평가는 진단법 평가 연구를 위한 도구인 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. 경제성 평가 연구는 별도의 비플립위험을 평가하지 않았다.

자료분석은 중재검사별로 수행하였다. 특히 효소결합면역흡착검사(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA), 화학발광면역분석법(Chemiluminescence Immunoassay, CLIA), 라텍스 면역혼탁측정법(Latex Immunoturbidimetric Assay, LIA)의 경우에는 항체 유형을 구분하여 분석하였으며, 즉 Immunoglobulin G (IgG) 특이 항체를 사용한 경우와 다중 특이항체(polyspecific)를 사용한 경우로 세분화하였다. 이때 검사명 뒤 괄호 안에 해당 항체 유형을 표기하였다(IgG 특이 항체 사용 시 'IgG', 다중 특이 항체 사용 시 'poly'으로 기재). 주요 지표는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 곡선하면적(Area Under the Curve, AUC)으로, 메타분석이 가능한 경우 통합치와 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 제시하였다. 또한 중재검사와 임상점수(4Ts score) 조합에 따른 하위군 분석을 실시하였고, 이질성 평가는 요약 수신자조작특성 곡선(Summary Receiver Operating Characteristic curve, SROC)과 계층적 요약 수신자조작특성 곡선(Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic curve, HSROC)을 활용하여 민감도·특이도의 연관성과 연구 간 변동성을 검토하였다. 경제성 연구는 메타분석 대상에서 제외하고 연구별 주요 내용을 질적으로 요약하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰에 선택된 연구는 총 66편이었으며, 이 중 효과성 평가가 63편(모두 진단법평가연구), 경제성 연구 4편이 포함되었다. 연구 대상자는 HIT 의심환자로 내과, 중환자실, 수술환자, 심부정맥혈전증 환자 등이 포함되었다. 중재검사에는 ELISA, CLIA, LIA, 입자겔면역분석법(Particle Gel Immunoassay, PaGIA), 측방유동면역분석법(Lateral Flow Immunoassay, LFI) 등이 포함되었다. 또한 중재검사와 임상점수(4Ts score)를 조합하여 진단 정확성을 평가한 연구는 19편이었다. 참고표준검사의 경우 기능적 검사인 혈소판활성화검사(Serotonin Release Assay, SRA) 또는 헤파린 유도 혈소판 활성화검사(Heparin-Induced Platelet Activation Assay, HIPA)를 단독으로 사용한 연구가 43편으로, 전체 연구의 약 70%를 차지하였다. 그 외 연구에서는 임상점수, 면역학적 검사, 기능적 검사의 다양한 조합과 전문가 합의를 통해 HIT 진단이 이루어졌다.

비플립위험 평가 결과, 환자 선택 영역에서는 환자 특성에 대한 기술이 부족한 경우를 포함하여 비플립위험이 '불확실'로 평가된 비율이 31%였다. 참고표준검사 영역에서는 면역학적 검사 결과가 참고표준검사 정의에 포함된 경우를 포함하여 비플립위험이 '높음'으로 평가된 비율이 23%였다. 이 외에도 연구 수행 과정에서 검사방법별로 대상 환자 수에 차이가 있는 경우 해당 항목을 비플립위험이 '높음'으로 평가하였으며, 이에 해당하는 연구는 전체의 10%를 차지하였다.

효과성

검사방법별(ELISA, CLIA, LIA, PaGIA, LFI) 및 항체유형(IgG, polyspecific)의 진단정확성을 분석한 결과, 대부분의 검사에서 민감도는 0.90 이상으로 보고되었고 특이도는 0.64에서 0.94 범위로 확인되었으며 AUC는 0.83에서 0.97 범위로 나타났다. IgG 특이 항체를 이용한 ELISA와 CLIA는 각각 민감도 0.97과 0.90, 특이도 0.85와 0.94로 보고되었다. Polyspecific 항체 기반 ELISA와 LIA의 특이도는 0.64에서 0.80 범위였다. PaGIA와 LFI는 민감도 0.98, 특이도 0.85, AUC 0.95로 보고되었다.

임상점수(4Ts)에 따른 위험군별 진단정확도는 개별 연구 간 차이로 인해 직접적인 비교에 한계가 있어, 본 평가에서는 각 연구 내에서 전체 대상군과 하위군(저위험군 및 중등도 이상군)을 비교하는 방식으로 추가 분석하였다. 정밀면역검사의 특성상 위양성률이 높을 수 있다는 점을 고려하여 양성예측도를 중심으로 평가한 결과, 검사방법별로 1~4편의 연구에서 중등도 이상군이 전체 대상군이나 저위험군에 비해 일관되게 더 높은 양성예측도를 보이는 경향이 확인되었다. 반면, 저위험군의 양성예측도는 전반적으로 0~0.42 수준으로 낮았으며, 이 중 2편의 연구에서는 임상점수가 낮았음에도 HIT로 최종 확진된 사례의 임상적 특징을 보고하였다. 해당 사례들은 심장수술 직후이거나 감염, 항인지질 증후군 등 복합적인 기저질환이 동반된 환자들이었다.

검사방법별 진단정확도의 이질성을 평가한 결과, ELISA(IgG)는 연구 간 민감도와 특이도가 일관되며 SROC 및 HSROC 모두에서 이질성이 낮은 것으로 평가되었다. CLIA(IgG)와 PaGIA 또한 전반적으로 균일한 분포와 좁은 예측 구간을 보여 이질성이 낮은 것으로 나타났다. 반면, ELISA (poly)는 일부 연구에서 특이도 편차가 크고 HSROC 예측 구간이 넓어 이질성이 높은 경향을 보였으며, LIA(poly) 역시 민감도와 특이도 모두에서 분산이 커 이질성이 높은 것으로 평가되었다. LFI는 일부 연구에서 특이도가 낮고 예측 구간이 비교적 넓게 나타나 다소의 이질성을 시사하였다.

경제성

경제성 결과지표를 보고한 연구는 총 4편으로, 모두 미국에서 수행된 연구였다. 연구결과 항헤파린-PF4 항체 검사에 대해 4Ts 점수 기반의 적절성 평가를 적용할 경우, 불필요한 검사와 치료를 줄이고 검사 건수 및 관련 비용을 감소시키는 것으로 나타났다. 특히 위양성으로 인한 과잉 치료를 예방함으로써 경제적 부담 경감에 기여한 것으로 보고하였다.

결론

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같은 의견을 제시하였다.

소위원회는 항헤파린-PF4 항체[정밀면역검사]의 진단정확성에 대한 메타분석 결과를 종합 검토한 결과, 해당 검사가 전반적으로 우수한 진단 성능을 보이며 HIT 진단에 유용한 도구로 판단된다는 의

견이었다. 특히, 현재 건강보험요양급여목록에 등재된 항목 내에서 HIT 진단에 활용 가능한 대체 검사가 없는 상황을 고려할 때 본 검사의 임상적 활용 가치는 높다고 평가되었다. 검사방법별로는 ELISA(IgG)와 CLIA(IgG)가 비교적 일관된 임계값 설정과 안정적인 진단 성능을 보여 신뢰도 높은 검사로 평가되었으며, 그 외의 검사법은 연구 간 편차와 이질성이 커 임상 적용 시 주의가 필요하다는 의견이었다. 또한, 임상점수(4Ts)에 따른 하위군 분석 결과, 대부분의 검사에서 4Ts 점수가 중등도 이상일 때 양성예측도가 상승하여 임상점수와 면역학적 검사를 병행할 경우 진단정확성 향상에 기여할 수 있음이 확인되었다. 다만, 임상점수가 낮은 군에서도 HIT로 최종 진단된 사례가 일부 보고된 점을 감안할 때, 환자의 상태와 위험 요인을 종합적으로 고려한 신중한 해석이 필요하다고 보았다. 이러한 측면에서 현재 4Ts 점수 4점 이상인 경우에만 요양급여를 인정하는 현행 기준은 진단 효율성 측면에서 타당하다는 의견이었다.

경제성 측면에서는 모두 국외(미국)에서 수행된 연구를 기반으로 하였으며, 4Ts 점수를 활용한 선별적 검사 적용이 불필요한 검사 및 치료를 줄이고 비용 절감에 기여하는 것으로 나타났다. 다만, 해당 연구는 미국의 임상 환경과 보건의료체계를 반영한 결과로, 국내의 임상 상황 및 제도적 여건과는 차이가 있어, 이를 직접 적용하는데에는 제한이 있다는 의견이 제시되었다.

2025년 제8차 의료기술재평가위원회(2025.8.8.)는 소위원회 결론 및 분과의견을 검토하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 헤파린 유도성 혈소판 감소증 의심환자를 대상으로 해당검사를 진단 목적으로 사용하는 것을 ‘권고함’으로 결정하였다.

주요어

헤파린 유도성 혈소판 감소증, 항헤파린-PF4 항체, 진단정확성

Heparin-induced Thrombocytopenia, Anti-Heparin PF4 Antibody, Diagnostic Accuracy

알기 쉬운 의료기술재평가

항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]는 효과적인가요?

질한 및 의료기술

헤파린 유도성 혈소판 감소증은 수술 후나 심장·혈관 시술 전후에 혈전(피떡어리) 예방을 위해 자주 쓰이는 약인 ‘헤파린’ 때문에 생길 수 있는 부작용이다. 원래는 피가 굳는 것을 막기 위해 사용하지만, 드물게 헤파린이 혈소판과 결합해 특별한 항체(면역물질)를 만들면 혈소판 수가 줄어들고, 오히려 피가 더 잘 굳어서 혈관이 막히는 혈전이 생길 수 있는 것으로 알려져 있다. 치료는 이런 증상이 의심되면 바로 헤파린을 끊고, 다른 종류의 혈액 응고를 막는 약으로 바뀌어서 사용한다.

항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]는 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 사람에게, 몸속에 ‘PF4/헤파린’이 결합한 복합체에 대한 항체가 있는지를 확인하는 검사이다. 이 검사는 면역반응을 이용해 항체 존재 여부를 확인하며, 현재 건강보험에서는 환자 상태에 따라 검사비의 50~80%를 환자가 직접 부담하는 ‘선별급여’ 제도로 적용되고 있다.

의료기술의 효과성

헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 환자에서 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]가 진단에 도움이 되는지를 알아보기 위해 66편의 연구를 검토하였다. 검사방법에 따라 정확도에는 차이가 있었지만, 전반적으로는 정확도가 높은 수준으로 나타났다. 특히 환자의 증상과 검사 결과를 점수화해 위험 정도를 나눴을 때, 중등도 이상의 고위험군에서는 이 검사의 정확도가 더 높게 나타났다. 또한 현재 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 정확히 진단할 수 있는 다른 검사방법이 없는 점을 고려했을 때, 효과적인 기술로 평가되었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 환자를 진단하는 목적으로 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]의 사용을 “권고함”으로 결정하였다.

1. 평가배경

항헤파린-혈소판 인자 4(platelet factor 4, PF4) 항체[정밀면역검사]는 헤파린 유도성 혈소판 감소증 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 진단을 목적으로 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하는 검사이다. 본 기술은 신의료기술평가(2013년)를 거쳐 2015년에 비급여 목록에 등재되었으며, 2020년에는 급여 기준에 따라 본인부담률 50~80%가 적용되는 선별급여 항목으로 전환되었다.

이후 본 기술은 2025년 적합성 평가 예정된 항목으로 분류되어 내부 모니터링과 관련 검토 절차를 통해 재평가 필요성이 인정되었고, 재평가 대상 항목으로 확정되었다. 이에 따라 2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)는 본 기술의 평가계획서 및 소위원회 구성안을 심의하였다.

본 평가는 항헤파린-PF4 항체[정밀면역검사]가 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단에 있어 임상적으로 효과적인지에 대한 근거를 검토하고, 이를 토대로 해당 기술의 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위해 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술

1.1.1 항헤파린-PF4 항체[정밀면역검사]

항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]는 HIT를 진단하는 주요 실험실 검사 중 하나로, 4Ts 또는 HIT expert probability (HEP) 점수를 기반으로 한 사전 임상 평가가 임상외에게 실험실 검사 진행 여부를 결정하는 지침을 제공한다. HIT 진단을 위한 실험실 검사에는 면역학적 방법(immunoassays)와 기능적 방법(functional assays) 두 가지 범주로 나뉜다. 면역학적 방법은 PF4/헤파린 복합체에 대한 항체를 검사하는 방법이며, 기능적 방법은 병인에 직접적으로 관여하는 항체를 찾아내는 방법이다. 면역학적 방법은 진단 과정의 첫 단계로서 HIT를 배제하기 위한 선별 검사로 사용되며, 이후 기능적 방법을 통해 최종적으로 진단이 확립된다(대한혈액학회, 2018; Hogan et al., 2020).

PF4/헤파린 효소결합면역흡착분석(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 검사는 가장 널리 사용되는 면역분석법이며, 이 외에도 입자 겔 면역 분석(particle gel immunoassay, PaGIA), 측방 유동 검사(lateral flow assays, LFI), 자동화된 라텍스 기반 분석(automated latex-based assays), 자동화된 화학발광 기반 분석(automated chemiluminescence-based assays) 등이 포함된다. 면역

분석법은 접근성이 좋고, 민감도(97%)가 높으며(Favaloro et al., 2017), 빠른 결과를 제공하여 HIT가 의심되는 환자를 위한 합리적인 실험실 선별 도구로 간주된다(Hogan et al., 2020). 그러나 면역 분석은 검사에 따라 30~80% 범위의 변동적으로 낮은 특이성이라는 한계가 있다(Favaloro et al., 2017; Cuker & Cines, 2012). 높은 음성예측도(Negative predictive value, NPV) 때문에 면역분석결과 음성이면 HIT를 배제하지만 양성 결과는 낮은 특이성으로 인해 진단을 확인하지 못하여 보통 기능 분석을 통해 진단을 확정하기 위한 추가 검사가 필요하다(Hogan et al., 2020).

1.1.2 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

본 기술에 소요되는 현재 식품의약품안전처(식약처) 허가받은 시약은 2건으로 확인되었으며, 제품의 허가 사항은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
모델명	HemosIL HIT-Ab(PF4-H)
품목명	자기면역질환검사시약
분류번호(등급)	K03010.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 수인 20-4782호(2020.12.4.)
사용목적	본 제품은 헤파린을 투여한 사람의 혈장(스트로산)에서 헤파린과 Platelet Factor 4(PF4)의 복합체에 대한 총 면역 글로불린 항체를 라텍스 기반 면역분석법(Latex-enhanced immunoassay)으로 정량하고, 헤파린 유도 저혈소판증의 진단에 도움을 주는 체외진단의 의료기기이다.
제조사	BIOKIT, S.A.
모델명	HemosIL AcuStar HIT-IgG (PF4-H)
품목명	자기면역질환검사시약
분류번호(등급)	K03010.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 수인 14-634호(2014.12.27.)
사용목적	본 제품은 헤파린을 투여한 사람의 혈청 또는 혈장에서 헤파린과 Platelet Factor 4(PF4)의 복합체에 대한 IgG 항체를 화학발광측정법으로 정량하는 체외진단분석기용 시약이다.
제조사	BIOKIT, S.A.

출처: 의료기기안심책방/의료기기가용정보시스템<알기쉬운 의료기기>정보검색 (검색일: 2024.11.27.)

1.2 국내외 보험 및 행위 등재 현황

1.2.1 국내 건강보험 등재 현황

항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]는 선별급여 누-814(급여기준에 따라 50~80%로 적용)로 등재되어 있다(표 1.2, 표 1.3).

표 1.2 건강보험요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 제1절 검체 검사료 [면역검사] <자가면역>	
누-814	D8140	항헤파린-PF4항체[정밀면역검사] Anti-Heparin-PF4 Antibody 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 2에 따른 요양급여 적용	624.06

출처: 건강보험심사평가원, 2025

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누814	보험EDI코드	D8140	급여여부	급여
행위명(한글)	항헤파린-PF4 항체 [IgG] [정밀면역검사]	관련근거	고시 제2020-254호	적용일자	2020.12.01.
행위명(영문)	Anti-Heparin-PF4 Antibody [IgG]				
정의 및 적용증	헤파린 유도성 혈소판 감소증(Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) 의심환자에서 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단				
실시방법	① 환자에서 채취한 정맥혈을 신선한 혈청(혈청분리관 포함) 또는 혈장(항응고제: Trisodium Citrate)으로 전처리함. ② 자성 마이크로입자(paramagnetic microparticles)와 검체를 혼합·배양하여 자성 마이크로 입자 분리 후 세척단계를 거쳐 잔류 검체를 제거함. ③ 이소루미놀이 표지된 항 인간 IgG 항체로 구성된 추적자(tracer)를 가한 후 두 번째 배양과 분리, 세척단계를 거침. ④ 화학발광반응을 촉발시키는 시약을 가하여 나타나는 빛을 화학발광분석기를 통해 RLU단위로 측정함. ⑤ 양성 및 음성대조혈장의 결과가 일치하는지 확인함.				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지<의료기준관리>행위평가신청<고시항목 조회 (검색일: 2024.11.27.)

표 1.4 그 간 경과과정

평가연도/ 발행일	기술명/고시번호	상세내용														
[신의료기술평가] 2009	헤파린/PF4 항체검사 (Heparin/PF4 Antibody Test)	<ul style="list-style-type: none"> 선택연구: 총 10편(진단법평가연구 6편, 기타연구 4편, 모두 ELISA) 결과: 동 검사의 안전성에는 크게 문제가 없다고 해석되며, 헤파린 유도성 혈소판 감소증의 황금기준 검사인 세로토닌 분비능 검사에 비해 수행하기 용이한 장점이 있지만, 특이도가 낮고 임계값이 확립되지 않아 한국인을 대상으로 잘 설계된 연구결과가 축적된 이후에 도입되어야 할 의료기술로 평가 (2009년 제6차 신의료기술평가위원회, 2009.6.19.) 연구단계기술로 심의 														
[신의료기술평가] 2013	헤파린/PF4 항체 [화학발광면역검사]	<ul style="list-style-type: none"> 선택연구: 총 3편(진단법평가연구 3편) 결과: 헤파린 유도성 혈소판 감소증의 원인을 규명하는데 도움이 되어 임상적으로 유용한 검사이며, 진단정확성이 우수하고 비교검사와의 일치도가 수용 가능한 수준으로 유효성이 있는 검사로 심의 (2013년 제4차 신의료기술평가위원회, 2013.4.26.) 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의 														
2013.6.27.	보건복지부 고시 제2013-101호	<ul style="list-style-type: none"> 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시(318번, 2013.6.27. 시행) 비급여로 등재(2015.8.1.시행) 														
2015.7.22.	보건복지부 고시 제2015-129호 (2015.8.1.시행)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>분류번호</th> <th>코드</th> <th>분류</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>노-436</td> <td>CZ436</td> <td>[자가면역질환검사] 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법] Anti-Heparin-PF4 Antibody [Chemiluminescence Immunoassay]</td> </tr> </tbody> </table>	분류번호	코드	분류	노-436	CZ436	[자가면역질환검사] 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법] Anti-Heparin-PF4 Antibody [Chemiluminescence Immunoassay]								
분류번호	코드	분류														
노-436	CZ436	[자가면역질환검사] 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법] Anti-Heparin-PF4 Antibody [Chemiluminescence Immunoassay]														
[의료기술재평가] 2020	항헤파린-PF4 항체 [화학발광면역분석 법]	<ul style="list-style-type: none"> 선택연구: 총 10편(진단법평가연구 10편) 결과: 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 환자를 대상으로 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 신속히 진단할 수 있는 검사로 안전성, 유효성, 경제성에 대한 근거가 있는 검사법으로 평가 (2020년 제10차 신의료기술평가위원회, 2020.10.16.) 권고등급 I-a <p>*권고등급 체계</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>권고등급</th> <th>설명</th> <th>세부 등급</th> <th>설명</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">I</td> <td rowspan="2">권고함</td> <td>a</td> <td>권고강도 높음</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>권고강도 낮음</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>권고하지 않음</td> <td></td> <td>권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음</td> </tr> </tbody> </table>	권고등급	설명	세부 등급	설명	I	권고함	a	권고강도 높음	b	권고강도 낮음	II	권고하지 않음		권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
권고등급	설명	세부 등급	설명													
I	권고함	a	권고강도 높음													
		b	권고강도 낮음													
II	권고하지 않음		권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음													

평가연도/ 발행일	기술명/고시번호	상세내용										
		<ul style="list-style-type: none"> 선별급여로 등재 										
2020.11.10.	보건복지부 고시 제2020-251호 (2020.12.1.시행)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>분류번호</th> <th>코드</th> <th>분류</th> <th>점수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>누-814</td> <td>D8140</td> <td> 제1질 검체 검사료 [면역검사] <자가면역> 항헤파린-PF4항체[IgG][정밀면역검사] Anti-Heparin-PF4 Antibody[IgG] 주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용 </td> <td>542.66</td> </tr> </tbody> </table>	분류번호	코드	분류	점수	누-814	D8140	제1질 검체 검사료 [면역검사] <자가면역> 항헤파린-PF4항체[IgG][정밀면역검사] Anti-Heparin-PF4 Antibody[IgG] 주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	542.66		
분류번호	코드	분류	점수									
누-814	D8140	제1질 검체 검사료 [면역검사] <자가면역> 항헤파린-PF4항체[IgG][정밀면역검사] Anti-Heparin-PF4 Antibody[IgG] 주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	542.66									
		<ul style="list-style-type: none"> 선별급여 50%로 신설 										
2020.11.10.	보건복지부 고시 제2020-253호 (2020.12.1.시행)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>분류 (장, 절)</th> <th>분류번호</th> <th>항 목</th> <th>본인 부담률</th> <th>시행일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>제2장 검체 검사료</td> <td>누-814</td> <td>항 헤 파 린 - PF4 항 체 [IgG] [정밀 면역 검사]</td> <td>50%</td> <td>2020-12-01</td> </tr> </tbody> </table>	분류 (장, 절)	분류번호	항 목	본인 부담률	시행일	제2장 검체 검사료	누-814	항 헤 파 린 - PF4 항 체 [IgG] [정밀 면역 검사]	50%	2020-12-01
분류 (장, 절)	분류번호	항 목	본인 부담률	시행일								
제2장 검체 검사료	누-814	항 헤 파 린 - PF4 항 체 [IgG] [정밀 면역 검사]	50%	2020-12-01								
		<ul style="list-style-type: none"> 급여기준 신설 										
2020.11.24.	보건복지부 고시 제 2020-262호 (2020.12.1.시행)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>항 목</th> <th>제 목</th> <th>세부인정사항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>누814 항헤파린-PF4항체[IgG] [정밀면역검사]</td> <td>항헤파린-PF4 항체[IgG] [정밀면역검사]의 급여 기준</td> <td> 1. 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 위해 실시 하는 검사인 누-814 항헤파린-PF4항체[IgG] [정밀면역검사]는 헤파린계 약물(비분획 헤파린, 저분자량 헤파린 등)을 사용한 환자에서 혈소판 감소증이 발생하고, 임상진단지표인 4Ts-score가 4점 이상 (intermediate probability, high probability)에 해당하는 경우 진단 시 1회 요양급여를 인정함. 2. 다만, 임상진단지표인 4Ts-score가 4점 미만 (low probability)인 경우라도 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 위해 반드시 필요하다고 판단되는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용하여 진단 시 1회 인정함. * 4Ts(Thrombocytopenia, Timing of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, oTher causes for thrombocytopenia) </td> </tr> </tbody> </table>	항 목	제 목	세부인정사항	누814 항헤파린-PF4항체[IgG] [정밀면역검사]	항헤파린-PF4 항체[IgG] [정밀면역검사]의 급여 기준	1. 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 위해 실시 하는 검사인 누-814 항헤파린-PF4항체[IgG] [정밀면역검사]는 헤파린계 약물(비분획 헤파린, 저분자량 헤파린 등)을 사용한 환자에서 혈소판 감소증이 발생하고, 임상진단지표인 4Ts-score가 4점 이상 (intermediate probability, high probability)에 해당하는 경우 진단 시 1회 요양급여를 인정함. 2. 다만, 임상진단지표인 4Ts-score가 4점 미만 (low probability)인 경우라도 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 위해 반드시 필요하다고 판단되는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용하여 진단 시 1회 인정함. * 4Ts(Thrombocytopenia, Timing of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, oTher causes for thrombocytopenia)				
항 목	제 목	세부인정사항										
누814 항헤파린-PF4항체[IgG] [정밀면역검사]	항헤파린-PF4 항체[IgG] [정밀면역검사]의 급여 기준	1. 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 위해 실시 하는 검사인 누-814 항헤파린-PF4항체[IgG] [정밀면역검사]는 헤파린계 약물(비분획 헤파린, 저분자량 헤파린 등)을 사용한 환자에서 혈소판 감소증이 발생하고, 임상진단지표인 4Ts-score가 4점 이상 (intermediate probability, high probability)에 해당하는 경우 진단 시 1회 요양급여를 인정함. 2. 다만, 임상진단지표인 4Ts-score가 4점 미만 (low probability)인 경우라도 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 위해 반드시 필요하다고 판단되는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용하여 진단 시 1회 인정함. * 4Ts(Thrombocytopenia, Timing of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, oTher causes for thrombocytopenia)										
2022.1.27.	보건복지부 고시 제2022-26호 (2022.2.1.시행)	<ul style="list-style-type: none"> 기술명 변경(항헤파린-PF4항체(IgG)[정밀면역검사]→항헤파린-PF4항체[정밀면역검사]로 변경, IgG 삭제) 										

1.2.2 국내 이용 현황

항헤파린-PF4항체[정밀면역검사]의 병원 수가는 의원 기준 58,720원, 병원 기준 51,300원이다. 검사 사용 현황은 2024년 기준 142명으로 진료금액은 약 913만원 정도로 확인된다(표 1.5)

보건빅데이터 개방시스템에서 국내 이차성 혈소판 환자는 2024년 기준 약 2,500명으로 요양급여비용 총액은 15억원 정도로 확인된다(표 1.6).

표 1.5 항헤파린-PF4항체[정밀면역검사] 사용현황

코드	구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년
D8140	환자수(명)	1	530	250	232	142
	총사용량, 회	1	594	285	266	174
	진료금액, 천원	52	30,229	15,184	14,649	9,130

출처: HIRA빅데이터개방포털 홈페이지(검색일: 2025.7.7.)

표 1.6 국내 이차성 혈소판 감소증 현황

코드	구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년
D695*	환자수, 명	2,612	3,495	2,667	2,729	2,556
	요양급여비용총액, 천원	1,126,971	1,349,245	1,116,791	1,260,209	1,541,481

*이차성 혈소판감소증

출처: HIRA빅데이터개방포털 홈페이지(검색일: 2025.7.7.)

1.2.3 국외 보험 등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)를 확인한 결과, 헤파린 유도 혈소판 항체 검사를 위해 혈소판 항체검사(platelet antibodies)와 관련된 코드(코드 86022)¹⁾가 사용되고 있었다. 일본의 진료 보수 점수표에는 혈소판 제4인자-헤파린 복합체 항체 검사(Platelet factor 4-heparin complex antibodies, 코드 D011-9, D011-10, D011-11)가 등재된 것으로 확인되었다(표 1.7).

표 1.7 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용	
미국	CPT*	86022 platelet antibodies	
		D011 Immuonohematological test	
일본	진료보수 점수표†	D011-9. Platelet factor 4-heparin complex antibodies(IgG antibodies)	376 points
		D011-10. Platelet factor 4-heparin complex antibodies(IgG, IgM and IgA antibodies)	390 points
		D011-11. Platelet factor 4-heparin complex antibody qualitative	420 points

*American Medical Association 2023

†일본 후생성 홈페이지, 2024년판

1)*Labcorp. Heparin-Induced Platelet Antibody [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://www.labcorp.com/tests/150075/heparin-induced-platelet-antibody-hipa>;

*Quest Diagnostics. Heparin-Induced Platelet Antibody [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://testdirectory.questdiagnostics.com/test/test-detail/414/heparin-induced-platelet-antibody?cc=M ASTER>

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

HIT는 수술 후 또는 심혈관 시술 전후에 혈전 예방을 목적으로 흔히 사용되는 약제인 헤파린에 의해 유발되는 합병증이다. 이는 헤파린 투여로 인해 혈소판이 감소하면서 오히려 혈전이 형성되는 현상을 특징으로 하며, 본래의 치료목적과는 반대되는 결과를 초래할 수 있다(대한혈액학회, 2018). HIT는 헤파린을 투여받은 환자 중 0.5~5%에서 발생할 수 있으며, 한국에서는 약 1~12%에서 발생하는 것으로 보고하고 있다(Kim et al., 2017). HIT는 주로 헤파린 의존적 항체에 의해 발생하는 고전적 HIT(classic HIT), 비정상적인 임상양상을 특징으로 하는 자가면역성 HIT(Autoimmune HIT)(헤파린 중단 후 혈소판 감소증이 시작되거나 악화되는 경우, 헤파린 중단 후 1주일 이상 혈소판 감소증이 지속되는 경우 등), 최근 헤파린 노출이 없었음에도 불구하고 혈소판 감소증, 혈전증, 혈소판 활성화 항PF4 항체를 보이는 자발성 HIT(Spontaneous HIT)가 보고된다(Warkentin & Greinacher, 2023).

HIT는 PF4가 헤파린과 결합해 면역복합체를 형성하면서 발생한다. 이 복합체는 혈소판을 활성화하고 응집시켜 혈소판 감소와 함께 혈전 생성을 촉진한다. 또한, 단핵구와 내피세포를 활성화해 혈전 위험을 더욱 증가시킨다(May et al., 2023).

HIT의 진단은 임상기준(혈소판감소증과 혈전증)과 검사기준(혈소판 수치의 역동성과 HIT 항체 발견)이 동시에 만족되어야 한다. 임상기준에는 여러 가지 임상조건을 점수화하여 만든 4Ts 모델을 활용하고 있다(표 1.8). 검사기준에는 면역학적 방법으로 PF4/헤파린 복합체에 대한 항체(PF4/heparin antibody test)를 검사하는 방법과 기능적 방법으로 병인에 직접적으로 관여하는 혈소판 활성화를 일으킨 항체를 찾아내는 방법이 있다(대한혈액학회, 2018) (표 1.9, 표 1.10, 표 1.11).

치료는 4Ts 모델에서 4점 이상일 경우 헤파린 치료를 중단하고 다른 종류의 항응고제 치료를 시작한다. HIT 치료에 사용될 수 있는 항응고제로는 직접적 트롬빈 억제제인 레피루딘(Lepirudin)과 아르가트로반(Argatroban)이 있으며, 헤파리노이드 계통의 대표 약제로는 다나파로이드(Danaparoid)가 있다. 또한 비발리루딘(Bivalirudin)은 HIT가 있거나 HIT 발생 위험이 높은 환자에서 경피적 심장중재술을 시행할 때 사용되며, 치료 목적으로도 활용될 수 있다(대한혈액학회, 2018).

표 1.8 임상기준(4Ts 모델)

4Ts	2점	1점	0점
혈소판감소증 (Thrombocytopenia)	혈소판 수치가 50% 이상 감소하고 최저치가 20,000/uL 이상	혈소판 수치가 30-50%로 감소하거나 혹은 최저치가 10,000-19,000/uL 사이	혈소판 수치가 30% 미만으로 감소하거나 혹은 최저치가 10,000/uL 미만
혈소판 수치의 감소시점 (Timing of platelet count fall)	5-10일 사이에 명확히 발생한 경우 혹은 30일 이내에 헤파린에 노출된 경우에는 1일 이내에 발생	5-10일 사이에 발생한 것이 합당하나 명확하지는 않은 경우(예: 혈소판 수에 대한 검사가 없는 경우) 혹은 10일 이후에 발생한 경우 혹은 이전에 30-100일 전에 헤파린에 노출된 경우에는 1일 이내에 발생	최근 헤파린에 대한 노출 없이 혈소판 수가 4일 이내에 감소
혈전증 혹은 다른 합병증 (Thrombosis or other sequelae)	검사로 확인된 혈전증; 피부괴사; 미분할 헤파린의 정주 후 생긴 급성 전신반응	기존 혈전의 크기가 커진 경우 혹은 재발 혈전증; 비괴사성 흉반 피부병변; 검사로 확인되지 않은 혈전증의 의심	해당 사항 없음

4T's	2점	1점	0점
다른 혈소판감소증의 원인들(Other causes of thrombocytopenia)	명백하게 없음	가능성이 있음	분명히 다른 혈소판 감소증의 원인이 있음

총점 해석: 0-3점, low; 4-5점, intermediate; 6-8점, high pretest probability score로 평가
 총점이 3점 이하면 HIT 가능성이 낮으나 음성예측도가 높으므로 중등도 점수인 4-5점이나 높은 점수인 6-8점에서는 해석에 유의하여야 함
 출처: 대한혈액학회 2018

표 1.9 HIT 진단검사방법

구분	종류	상세내용
면역학적 방법	PF4/헤파린 복합체에 대한 항체 검사 (PF4/heparin antibody test)	<ul style="list-style-type: none"> 특징: 병인에 관계하지 않는 PF4/헤파린 복합체에 대한 항체도 찾아내는 단점이 있으며 검사가 비교적 쉬움 검사종류: polyspecific ELISA, IgG-specific ELISA, PaGIA 진단정확성: 민감도 95% 이상, 특이도 30-70%로 보고
기능적 방법	혈소판 활성화를 일으킨 항체를 찾아내는 방법	<ul style="list-style-type: none"> 검사종류: 세척혈소판을 이용한 SRA, HIPA, 혈소판풍부혈장 (platelet-rich plasma, PRP)을 이용한 혈소판 응집검사, flow-based platelet activation assay가 있음 특징: 표준검사실에서만 제한적으로 시행하고, 검사방법이 표준화되지 않았고 검사의 시행이 어려워 보편화된 검사는 아님 진단정확성: HIT 진단의 민감도 90% 이상, 특이도 90% 이상을 보임

HIPA, heparin induced platelet activation assay; PaGIA, particle gel immunoassay; SRA, serotonin release assay
 출처: 대한혈액학회 2018

표 1.10 HIT 진단 관련 면역학적 방법 종류

구분	설명	참고문헌
효소면역측정법 (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> PF4/헤파린 복합체에 대한 항체(IgG, IgA, IgM)을 검출 높은 민감도 HIT 배제에 효과적 임상적으로 중요하지 않은 항-PF4/헤파린 항체도 높은 민감도로 검출하기 때문에 HIT 이외의 요인으로 인해 혈소판 감소증이 발생한 환자에서도 존재하여 특이도가 낮음 	Warkentin (2019)
화학발광 면역분 석법(CLIA)	<ul style="list-style-type: none"> PF4/헤파린 복합체 항체를 화학발광 신호로 검출 PF4/헤파린 항체가 PF4/폴리PVS로 코팅된 자성입자에 결합하는 것을 감지 자동화 가능, 검사시간 짧음(30분 이내) 화학발광으로 방출된 빛의 세기는 PF4/헤파린 항체의 농도에 비례하며, 장비를 통해 측정 	Warkentin (2019)
LIA	<ul style="list-style-type: none"> PF4/PVS 복합체가 추가된 후, HIT-유사 단클론 항체로 코팅된 라텍스 나노입자의 응집을 억제하는 능력을 기반으로 HIT 항체를 감지 자동화된 검사(20분 이내 결과 제공) IgG, IgA 및/또는 IgM 클래스의 anti-PF4/헤파린 항체를 감지할 수 있지만 IgG-특이적 EIA(효소면역측정법)의 특이도보다 높음 	Warkentin (2019)
PaGIA	<ul style="list-style-type: none"> 빨간색 고밀도 폴리스티렌 비드를 사용하여 헤파린-PF4 복합체를 결합 혈청 샘플을 헤파린-PF4 복합체와 5분간 반응시킨 후, 910g의 속도로 10분간 원심분리를 실시한 다음, 겔 표면에서 반응 결과를 육안으로 관찰 응집되지 않은 비드는 항체가 없음을 나타내며, anti-헤파린-PF4 항체가 존재하는 경우 응집된 비드가 겔 표면에 관찰 20분 이내의 빠른 시간에 항체를 검출할 수 있음 	Skornova (2023)
PIFA	<ul style="list-style-type: none"> PF4으로 코팅된 염색된 입자를 포함한 반응 웰에 신선한 환자 혈청(냉동/해동되지 않은)**을 추가함. 이후, 응집되지 않은 입자만 막 필터를 통과할 수 있으며, 겔 	Warkentin (2019)

구분	설명	참고문헌
	<p>과 웰에서 파란색이 나타나면 음성 검사를 의미하고, 색상이 나타나지 않으면 양성 검사를 의미</p> <ul style="list-style-type: none"> PIFA는 미국에서 사용 승인을 받았지만, HIT 진단에 대한 유용성을 뒷받침하는 동료 검토(peer-reviewed) 데이터가 없으며, 오히려 현재 보고서들은 이 검사가 진단적 가치가 부족하다고 지적하고 있음 	

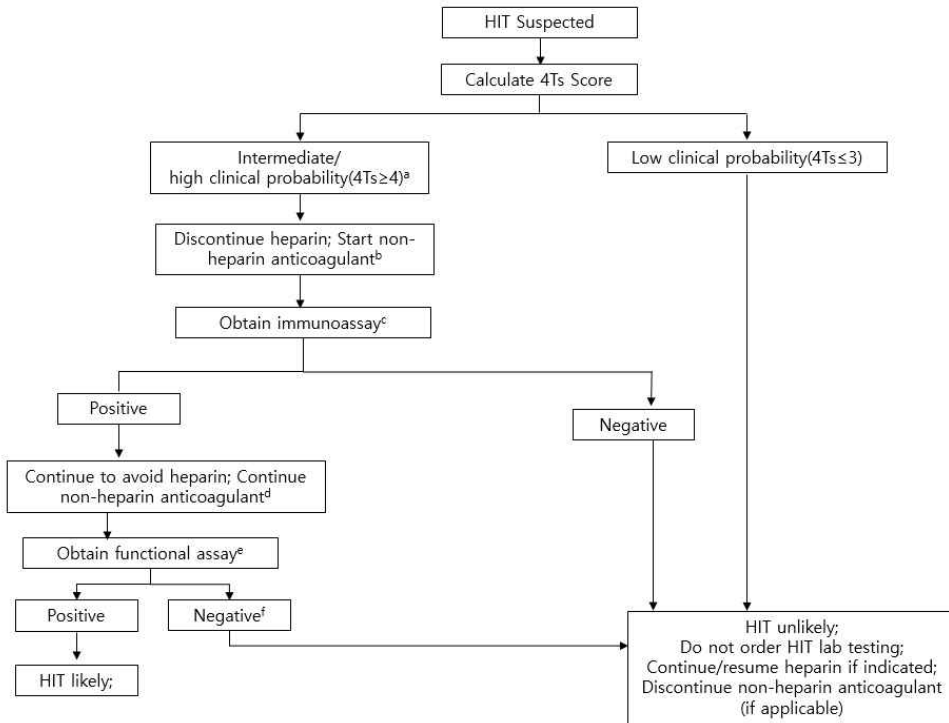
LIA, latex immunoturbidimetric assay, 라텍스 면역혼탁분석법; PaGIA, particle gel immunoassay; PIFA, particle immunofiltration assay; PVS, polyvinyl sulfonate

표 1.11 HIT 진단 관련 기능적 방법 종류

종류	내용	참고문헌
세척혈소판을 이용한 SRA	<ul style="list-style-type: none"> HIT 진단의 gold standard로 간주되는 검사, 높은 민감도(약 95%)와 특이도(약 95%)를 기반으로 함 검사방법: 약리학적 헤파린 농도(0.1~0.3 U/mL UFH)에서 환자 혈청이 유도한 혈소판의 세로토닌 방출이 양성 결과를 나타내지만, 고농도 헤파린(100 U/mL)에서는 이 세로토닌 방출이 억제되어야 양성 결과가 확정됨 기술적 난이도: 혈소판 세척을 포함하는 기술적으로 까다로운 과정을 요구하며, 특정 혈소판 기증자(선별된 혈소판, pedigree platelet donors)의 혈소판이 필요함. 이 혈소판은 HIT 항체에 민감하게 반응할 수 있어야 함 방사성 물질 사용: 혈소판 내 밀집 과립에서 방출되는 방사성 세로토닌을 측정하는 것이 일반적인 검사 결과 기준임. 하지만 방사성 물질을 사용하기 때문에, 이를 허가받은 일부 실험실에서만 검사가 가능 높은 민감도와 특이도를 갖고 있음에도 불구하고, 검사 과정이 까다롭고 혈소판 기증자의 품질에 따라 결과가 달라질 수 있음 	Warkentin (2019)
HIPA	<ul style="list-style-type: none"> 또 다른 세척 혈소판 활성화 검사로, 주로 유럽에서 사용. 혈소판 응집을 혈소판 활성화의 최종 결과로 판단하며, 이를 육안으로 관찰 특징 및 민감도: HIPA는 SRA와 마찬가지로 aHIT(자가면역 HIT)를 진단하는 데 사용할 수 있음. 최근 연구에 따르면, HIPA는 혈소판 활성화 항체를 감지하는 민감도가 SRA보다 높다는 점이 관찰 그러나, 이 민감도의 향상이 실제 HIT 진단의 정확성을 높이는 것인지, 아니면 비병원성(nonpathogenic) 항체를 더 많이 감지함으로써 진단 특이성을 낮추는 결과를 초래하는 것인지는 아직 명확하지 않음 	Warkentin (2019)
혈소판 풍부 혈장을 이용한 혈소판 응집검사*	<ul style="list-style-type: none"> 환자의 혈장과 건강한 기증자의 PRP를 혼합하고 다양한 헤파린 농도에서 혈소판 응집을 20분 동안 관찰. 응집이 특정 농도에서 나타나고 고농도 헤파린에서 억제된다면 HIT 가능성을 확인 	Herb (2023)
Flow based platelet activation assay	<ul style="list-style-type: none"> 기증자의 혈소판을 사용하여 환자의 혈청에 포함된 항체가 혈소판을 활성화하는지 확인하는 기능적 검사 비교적 짧은 분석시간(~2시간) 민감도는 SRA와 비교시 약 78% 정도로 보고 HIT 병원 항체의 존재를 정성적으로 평가 제한점: Flow cytometer 장비 및 전문지식이 필요하며, 기증자의 혈소판은 활성화되지 않은 상태여야 하고, 특정 약물을 복용하지 않아야 함. 특정한 실험실 환경에서만 가능함 	Skornova (2023)

HIPA, Heparin-Induced Platelet Activation Assay; SRA, Serotonin release assay

*Platelet-rich plasma platelet aggregation test



- a. 누락되거나 부정확한 정보는 잘못된 4Ts 점수와 부적절한 관리 결정을 초래할 수 있어 4Ts 점수를 계산하는데 필요한 정보를 정확하고 완전하게 확보해야 하며, 4Ts 점수는 환자의 상태 변화시 재계산 필요
 - b. 중간확률 4Ts 점수는 출혈 위험이 높고 다른 치료 강도의 항응고제 필요가 없는 경우 예방 강도의 비헤파린 항응고제를 권장하며, 출혈 위험이 낮거나 치료 강도의 항응고제가 필요한 경우 치료 강도의 비헤파린 항응고제 권장. 높은 확률 4Ts 점수의 경우 치료 강도의 비헤파린 항응고제 사용하는 것을 권장
 - c. 면역검사 선택 기준으로 다양한 면역검사가 사용가능하며, 선택은 정확성, 가용성, 비용, 실행가능성, 결과 소요시간에 따라 달리질 수 있음. ELISA 사용시 높은 임계값보다 낮은 임계값을 사용하는 것이 선호됨
 - d. 면역검사에서 양성인 모든 환자 특히 예방강도의 비헤파린 항응고제를 이미 받고 있던 환자도 치료 강도의 비헤파린 항응고제를 사용하는 것을 권장
 - e. 기능검사 선택은 정확성, 가용성, 비용, 실행가능성, 결과 소요시간에 따라 결정. 일부 환경에서는 기능검사가 없을 수 있으며, 이 경우 4Ts 점수와 면역검사 결과를 기반으로 결정해야 함. 높은 4Ts 점수와 강하게 양성인 면역검사가 있는 경우 기능검사가 필수적이지 않을 수 있음
 - f. 기능검사 결과가 음성인 경우 대부분 HIT가 없다고 간주 가능하나 검사유형과 실험실의 기술적 전문성에 따라 위음성 가능성 존재. 높은 4Ts 점수와 강하게 양성인 면역검사가 있는 경우, HIT 가능성을 고려해야 할 수 있음
- 출처: Cuker et al., 2018

그림 1.1 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단 및 치료 알고리즘

1.4 가이드라인

2024년 영국 혈액학회(British Society of Hematology, BSH)는 HIT 진단을 위해 4Ts를 활용한 사전 확률 평가와 면역검사(ELISA, CLIA 등), 필요시 기능검사인 세로토닌 방출검사(Serotonin Release Assay, SRA) 또는 헤파린 유도 혈소판 활성화 검사(Heparin-Induced Platelet Activation Assay, HIPA)를 결합한 접근법을 권장하였다. 4Ts 점수는 HIT 가능성을 낮음, 중간, 높음으로 분류하며, 중간

이상일 경우 항-PF4 항체를 탐지하는 면역검사를 시행한다. 이때 ELISA는 높은 민감도와 IgG 특이성을 충족해야 하며, CLIA는 신속성과 정확성에서 장점이 있다. 기능검사는 면역검사 결과를 확증하기 위해 전문 센터에서 시행될 수 있다. 모든 검사는 결과 해석 시 사전 확률과 임상 상황을 함께 고려해야 하며, 진단의 정확성을 높이기 위해 검사의 민감도, 특이도, 음성예측값을 최적화하는 방식이 권장된다 (Arachchillage et al., 2024).

2022년 오스트레일리아 퀸즐랜드 주정부는 HIT 진단 및 치료 가이드라인을 제시하였다. 진단은 4Ts 점수를 통해 가능성을 평가하며, 점수가 4점 이상으로 중간 이상 가능성이 있거나 면역검사 결과가 양성일 경우 헤파린을 중단하고 비(非)헤파린계 대체 항응고제를 시작할 것을 권고하였다. 또한 특정 상황에서 양성 면역검사 결과는 기능적 검사를 통해 확인하는 것이 적절할 수 있으나, 기능적 검사의 활용은 제한적일 수 있으므로 임상적 상황에 따라 실용성을 고려해야 한다고 제시하였다(State of Queensland, 2022).

2018년 미국 혈액학회(American Society of Hematology, ASH)에서는 HIT의 진단과 치료 가이드라인을 제시하고 있다. 여기에서는 HIT를 진단할 때 4Ts 점수를 활용해서 HIT 가능성을 평가하도록 권고하고 있으며, HIT 가능성이 낮은 환자에서는 HIT 실험실 검사를 권장하지 않고 있다. HIT 가능성이 중간 이상일 경우 면역검사(ELISA 등)를 통해 진단을 확정하며, 필요시 기능적 검사로 추가 확인할 것을 권고하였다(Cuker et al., 2018).

1.5 선행 연구

1.5.1 의료기술평가

2009년에 수행된 신의료기술평가에서 항헤파린-PF4항체검사는 총 10편의 선택 연구(모두 ELISA 기반)를 통해 평가되었다. 평가결과, 해당 기술은 특이도가 낮고 임계값이 확립되지 않아 한국인을 대상으로 잘 설계된 연구 결과가 축적된 이후에 도입되어야 할 연구 단계 기술로 심의하였다(보건복지부·신의료기술평가위원회, 2009).

이후 2013년에 수행된 신의료기술평가에서는 헤파린/PF4 항체 [화학발광면역검사에 대해 총 3편의 선택 연구(진단법평가연구 3편)를 기반으로 평가하였다. 그 결과, 진단정확성이 우수하고 비교검사와의 일치도가 수용가능한 수준으로 평가되어 유효성이 있는 검사로 심의하였다(보건복지부, 2013).

2020년도에 수행된 의료기술재평가에서는 항헤파린-PF4항체 [화학발광면역분석법]에 대해 총 10편의 선택연구를 기반으로 평가하였다. 그 결과, 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 신속히 진단할 목적으로 항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 검사를 수행하는 것을 권고하였다(권고등급 I -a).

1.5.2 관련 체계적 문헌고찰

Nagler 등(2016)은 HIT 진단을 위한 다양한 면역검사의 진단정확성에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 선택연구는 총 49편으로 연구 결과, 검사의 유형, 항체 특이성, 제조사, 임계값, 고용량 헤파린 확인 단계의 적용 방식에 따라 성능 차이가 크게 나타났으며, 높은 민감도와 특이도를 동시에 가진 검사는

5가지로 확인되었다. 일부 검사(특히 높은 임계값을 사용하는 검사 및 특정 IgG 특이성 검사)는 진단정확도가 부족한 것으로 평가되었다. 임상적 의의는 검사 특성과 사전 확률(pretest probability)을 고려하여 검사 결과를 해석해야 하며, 다양한 검사를 결합한 진단 알고리즘 개발이 HIT 의심 환자의 진단과 치료를 더욱 개선할 수 있음을 강조하였다.

2. 평가목적

본 평가는 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]가 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단에 있어 임상적 효과성에 대한 근거를 제공하고 해당 기술의 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하는 것을 목적으로 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 체계적 문헌고찰 수행을 통해 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]의 임상적 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

본 평가에서 핵심질문은 다음과 같다.

- 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]는 HIT 의심환자에서 HIT를 진단하는데 임상적으로 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, 본 평가의 연구대상은 중환자실, 내과, 외과 등 다양한 임상 환경에서 혈전증의 치료 또는 예방을 목적으로 헤파린 제제를 투여받는 환자 중, HIT가 의심되어 진단 검사를 시행한 환자를 포함하였다. 단, 과거에 HIT로 진단된 환자 중 재발 여부 확인을 위한 검사를 시행한 경우는 제외하였다.

둘째, 중재검사는 항헤파린-PF4 항체를 측정하는 정밀면역검사로, ELISA, 화학발광면역분석법 (Chemiluminescence Immunoassay, CLIA), 라텍스 면역혼탁측정법(Latex Immunoturbidimetric Assay, LIA), PaGIA, LFI 등 현재 임상에서 사용되는 검사법을 모두 포함하였다. 반면, 입자면역여과분석법 (Particle Immunofiltration Assay, PIFA), 효소면역여과분석법(Enzyme-Linked Immunofiltration Assay, ELIFA), 형광면역여과분석법(Fluorescence-Linked Immunofiltration Assay, FLIFA) 등 현재 사용되지 않는 기술은 제외하였다.

셋째, 비교검사는 현재 국내 요양급여비용 등재목록상 HIT 진단과 관련하여 면역학적 검사 외에 등재된 검사항목이 없어 별도로 설정하지 않았다.

넷째, 참고표준검사는 기능적 검사 중 SRA 및 HIPA를 포함하였으며, 기능검사의 한계점을 보완하기 위해 임상 점수, 면역학적 검사, 기능적 검사(SRA 또는 HIPA)를 조합한 평가 또는 해당 결과에 기반한 전문가 합의도 함께 포함하였다.

다섯째, 의료결과는 효과성 측면에서 진단정확성을 주요 평가 지표로 설정하였으며, 아울러 비용 절감 및 비용-효과성 등을 보고한 경제성 분석 연구도 함께 포함하여 검토하였다.

상기 핵심질문의 각 구성요소에 대한 PIROTS-SD의 세부사항은 <표 2.1>과 같다.

표 2.1 PIROTS-SD

대상 환자 (Patients)	헤파린 유도성 혈소판 감소증 의심 환자	
중재검사 (Index test)	항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]	
참고표준검사 (Reference standard)	<ul style="list-style-type: none"> - 세로토닌 분비능 검사(14C-Serotonin Release Assay, SRA) - 헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사(Heparin-induced platelet activation test, HIPA) - 다학제간 팀 평가(임상기준, 검사기준 모두 포함) 	
결과변수 (Outcomes)	임상적 효과성	진단정확성
	경제성	비용 절감, 비용 효과성 등
	사회적 가치	해당없음
추적관찰기간 (Time)	제한없음	
임상 세팅 (Setting)	제한없음	
연구유형 (Study Design)	진단법평가연구	
	경제성 연구	

1.3 연구검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스로 Ovid 플랫폼에서 Ovid-MEDLINE(R), Ovid EMBASE 및 EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials을 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하여 사용하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 최종 검색일은 2025년 2월 27일로 구체적인 연구검색 전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 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 이용하였다(표 2.3). 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다. 검색일은 2025년 2월 27일로, 연구검색 전략은 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색기간 및 출판언어

연구검색은 연도를 제한하지 않고 수행하였으며, 한국어 및 영어로 기술된 연구를 중심으로 검토하되, 필요시 소위원회 논의 결과에 따라 그 외 언어로 기술된 연구도 포함하였다.

1.4 연구선정

연구선택은 검색된 모든 연구들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 연구는 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 연구의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 연구를 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 연구선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다.

자세한 연구 선택/배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 선택/배제기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> · 헤파린 유도성 혈소판 감소증 의심 환자를 대상으로 한 연구 · 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]를 수행한 연구 · 사전에 정의한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 · 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구 	<ul style="list-style-type: none"> · 동물연구 또는 전임상연구 · 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) · 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료심사를 거치지 않은 경우) · 증례보고, 증례연구 · 원문 확보 불가 · 중복출판된 연구

1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견 불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 비뿔림 위험 평가도구는 진단법평가 연구의 비뿔림위험평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. 경제성 평가 연구는 별도의 비뿔림위험을 평가하지 않았다.

1.6 자료추출

자료추출은 효과성과 경제성 평가를 구분하여 수행하였다. 평가자가 필요한 모든 정보를 포괄적으로 확보하기 위해 기본 서식을 작성한 후, 이를 바탕으로 시범 추출을 실시한 뒤 본 추출을 진행하였다. 모든 자료추출은 1인의 평가자가 수행하였으며, 이후 별도의 평가자가 추출 내용의 정확성을 검토하여 오류 여부를 확인하였다.

자료추출 항목은 다음의 주요 내용을 포함하였다.

- 연구의 일반적 특성: 출판연도, 제1저자, 연구 수행 국가, 연구설계 등
- 연구대상 정보: 대상자 특성, 임상환경, 헤파린 사용 목적 및 치료 적응증 등
- 중재검사 관련 정보: 검사방법, 사용된 항체의 종류(IgG 또는 polyspecific), 임계값 등
- 참고표준검사: HIT 진단기준 및 배제기준을 구분하여 정리
- 결과지표: 진단정확성 관련 지표(민감도, 특이도 등) 및 경제성 관련 의료결과

자료추출 시 고려한 주요 사항은 다음과 같다.

첫째, 연구대상자의 특성과 관련하여 임상환경에 대한 정보가 제시된 경우 해당 내용을 포함하였고, 헤파린 사용 목적 및 치료 적응증이 명시된 경우에도 이를 함께 추출하였다.

둘째, 중재검사와 관련하여 검사방법, 사용된 항체(IgG 혹은 polyspecific), 임계값에 대한 정보를 추출하였으며, 해당 내용이 명시되지 않은 경우에는 "언급 없음"으로 기술하였다.

셋째, 연구에서 2 × 2 표의 값이 직접적으로 제시되지 않은 경우에는 HIT 확진자 수 및 보고된 민감도·특이도 등의 정보를 바탕으로 2 × 2 표를 재구성하여 자료에 포함하였고, 해당 데이터는 메타분석에 활용하였다.

1.7 자료합성

진단정확성 분석은 중재검사별로 구분하여 수행하였으며, 특히 효소결합면역흡착검사(ELISA), 화학발광면역분석법(CLIA), 라텍스 면역혼탁측정법(LIA)의 경우에는 사용된 항체 유형에 따라 세분화하였다. 즉, Immunoglobulin G (IgG) 특이 항체를 사용한 경우와 다중 특이항체를 사용한 경우로 나누어 분석하였으며, 검사명 뒤 괄호 안에 해당 항체 유형을 표기하였다(IgG 특이 항체 사용 시 'IgG', 다중 특이 항체 사용 시 'poly'으로 기재). 메타분석이 가능한 경우에는 정량적 합성을 실시하였고, 경제성 평가 연구는 메타분석 대상에서 제외하여 연구별 주요 내용을 질적으로 요약하였다.

효과성 평가 결과 분석 시 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, 전체 결과는 중재검사별로 정리하였고, ELISA, CLIA, LIA의 경우 항체 유형(IgG, polyspecific)에 따라 구분하여 민감도(sensitivity, Sn), 특이도(specificity, Sp), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV), 곡선하면적(area under the curve, AUC)를 중심으로 각 연구별 결과를 정리하였다. 정량적 합성이 가능한 경우에는 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 AUC와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)를 포함한 요약표 형태로 제시하였다.

둘째, 하위군 분석은 중재검사와 임상점수(4Ts score: 저위험, 중등도, 고위험 또는 중등도 이상)의 조합에 따른 진단정확성 결과를, 중재검사 유형 및 항체 유형에 따라 연구별로 구분하여 제시하였다. 특히 임상점수(4Ts)에 따른 위험군별 진단정확도를 비교할 경우, 각 위험군의 통합값은 포함된 연구가 서로 달라 직접적인 비교가 적절하지 않으므로, 본 평가에서는 개별 연구 내에서 전체 대상군과 하위군(저위험군 및 중등도 이상군)의 결과를 비교하는 방식으로 추가 분석을 수행하였다. 또한 정밀면역검사의 특성상 위양성률이 높을 수 있다는 점을 고려하여, 분석은 양성예측도를 중심으로 진행하였다.

셋째, 검사방법 간 진단정확성을 직접 비교하기에는 개별 연구마다 적용된 검사 종류, 대상자 특성, 참고표준검사의 구성 등이 상이하여 동일한 조건에서의 비교에 제한이 있었다. 따라서 동일 연구 내에서 두 가지 이상의 검사법을 병행하여 시행한 결과를 중심으로 진단정확도를 비교·분석하였다.

넷째, 이질성 평가는 요약 수신자조작특성 곡선(Summary Receiver Operating Characteristic curve, SROC)의 분포 양상과 예측 구간을 시각적으로 확인하고, 계층적 요약 수신자조작특성 곡선(Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic curve, HSROC) 모델을 통해 민감도와 특이도의 상호 연관성 및 연구 간 변동성을 종합적으로 분석하였다.

다섯째, 출판 비뮌림(publishing bias)의 가능성을 평가하기 위해, 중재검사별로 Deeks의 깔대기 그림 비대칭성 검정(Deeks' funnel plot asymmetry test, Deeks et al., 2005)을 실시하였으며, 그 통계적 유의성은 P값 0.10 미만일 경우 출판 비뮌림의 가능성이 있는 것으로 판단하였다.

다섯째, 메타분석은 STATA(R) 14.2 버전을 활용하여 수행하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.5>와 같이 최종 권고 등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (Weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (Deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

1. 연구선정 개요

평가주제와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 활용한 검색과 수기 검색을 병행하여, 총 4,632건의 연구를 확인하였다. 이후, 각 데이터베이스에서 중복 검색된 928건을 제외한 3,704건이 연구선택과정에 활용되었다.

중복 제거 후 연구는 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 238건의 연구를 1차적으로 선별하였다. 이후 선별된 연구의 원문을 검토한 후 연구기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 66편의 연구를 선택하였다.

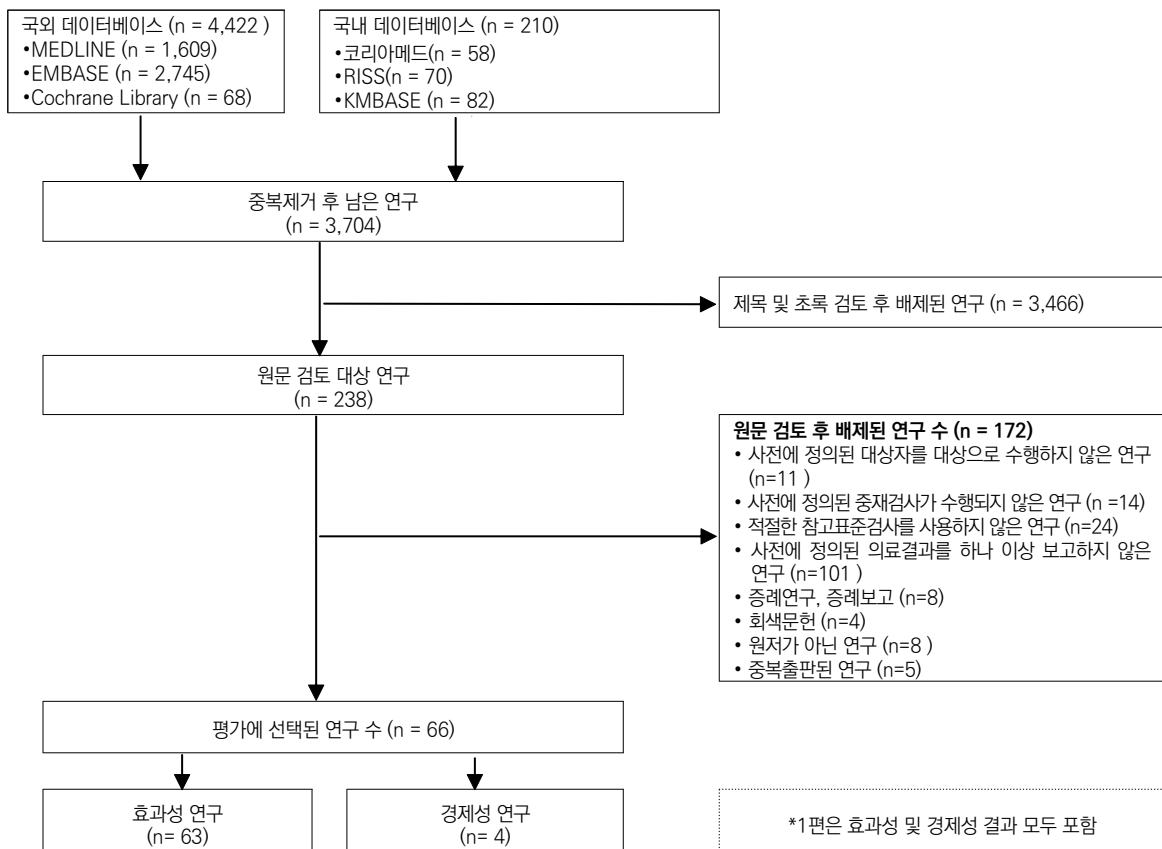


그림 3.1 연구선정흐름도

1.1 효과성

1.1.1 선택연구 특성

효과성 평가에 포함된 연구는 진단법평가 연구 총 62편(문헌 총 63개)으로 연구대상자는 총 30,693명, 연구별로 14 ~ 8,546명이었다(표 3.1).

연구 수행 국가별 분포를 살펴보면, 미국에서 수행된 연구가 20편(33%)으로 가장 많았으며, 독일 11편(18%), 프랑스 10편(16%), 스위스와 캐나다 각각 4편(6%), 오스트레일리아와 인도가 각각 3편(5%)이었다. 이 외에도 모로코, 벨기에, 슬로바키아, 오스트리아, 이란, 이집트, 이탈리아가 각각 1편씩 연구가 수행되었다.

출판연도는 1997년부터 2024년까지 1 ~ 6편으로 꾸준히 발표되었으며, 2020년 이후로 19편(30.6%)이 출판되었다.

환자모집방법은 연구 62개 기준으로 전향적 모집이 26편, 후향적 모집이 20편, 전향적, 후향적 모집을 모두 포함한 연구가 2편이었으며, 환자 모집방법에 대해 언급없는 연구가 14편이었다.

연구대상자는 HIT 의심환자로 내과, 중환자실, 수술환자, 심부정맥혈전증 환자 등이 포함되었으며 일부 연구에서는 암환자나 말기 신부전 환자도 포함하였다(표 3.2).

중재검사는 ELISA, CLIA, LIA, PaGIA, LFI 검사가 포함되었으며, ELISA와 CLIA, LIA는 IgG 특이 항체를 사용하는 경우와 다중 특이 항체를 사용한 경우가 모두 포함되었다. 중재검사와 임상점수(4Ts)를 조합하여 진단정확성을 보고한 연구는 19편으로 이 중 4Ts 중등도 이상 조합된 연구는 12편이었다.

참고표준검사의 경우 기능적 검사(SRA 또는 HIPA)를 단독으로 사용한 경우가 43편으로 전체 연구의 약 70%를 차지하였다. 그 외에 연구별로 임상점수, 면역학적 검사 및 기능적 검사의 다양한 조합과 전문가 합의를 통해 HIT 진단이 이루어졌다(표 3.3).

표 3.1 선택문헌 특징

연번	제1저자 (연도)	연구국가	연구대상	대상자수	중재검사	참고표준검사
1*	Nilius (2023)	스위스	HIT 의심환자	1,393	ELISA(IgG), PaGIA, CLIA(IgG)	HIPA
	Larsen (2024)			1,318	CLIA(IgG)	HIPA
2	Bissola (2024)	캐나다	HIT 의심환자	1,144	EIA(poly), LIA(IgG), CLIA(poly)	SRA
3	Tucker (2024)	미국	HIT 의심환자	89	LIA(IgG), ELISA(IgG)	SRA
4	Herb (2023)	프랑스	HIT 의심환자	894	ELISA(IgG)	전문가 합의
5	Hernandez (2023)	미국	HIT 의심환자	100	LIA(poly)	SRA
6	Skornova (2023)	슬로바키아	HIT 의심환자	30	CLIA(IgG), ELISA(IgG)	SRA
7	Besch (2022)	프랑스	HIT 의심환자	119	PaGIA, ELISA(IgG)	전문가 합의

연번	제1저자 (연도)	연구국가	연구대상	대상자수	중재검사	참고표준검사
8	Rittener-Ruff (2022)	스위스	HIT 의심환자	323	CLIA(IgG), PaGIA, LFIA(IgG), LIA(poly)	4Ts, CLIA, HIPA, 임상의 판단 조합
9	Ahmadinejad (2021)	이란	HIT 의심환자	14	ELISA(IgG)	4Ts, ELISA, HIPA 조합
10	Brodard (2021)	스위스	HIT 의심환자	140	ELISA(IgG)	HIPA
11	Jousselme (2021)	프랑스	HIT 의심환자	229	CLIA(IgG), ELISA(PF4/PVS 복합체)	면역학적검사, SRA 조합
12	Kelly (2021)	미국	HIT 의심환자	254	ELISA(IgG)	4Ts, SRA, HIT 치료결정 조합
13	Samuelson (2021)	미국	HIT 의심환자	409	ELISA(IgG)	SRA
14	Althaus (2020a)	독일	HIT 의심환자	392	LFI(IgG), PaGIA, EIA(IgG)	HIPA
15	Althaus (2020b)	독일	HIT 의심환자	1,400	CLIA(IgG), EIA(IgG)	HIPA
16	Kataria (2020)	미국	HIT 의심환자	47	ELISA(NR)	SRA
17	Marchetti (2020)	스위스	HIT 의심환자	305	ELISA(IgG), CLIA(IgG), PaGIA	4Ts, 면역학적검사, HIPA 조합
18	Samuel (2020)	미국	HIT 의심환자	155	ELISA(poly), ELISA(IgG)	SRA
19	Thawani (2020)	미국	HIT 의심환자	224	ELISA(NR)	SRA
20	Althaus (2019)	독일	HIT 의심환자	394	ELISA(IgG)	HIPA
21	Gkalea (2019)	프랑스	HIT 의심환자	87	ELISA(IgG)	SRA
22	Kumar (2019)	인도	HIT 의심환자	17	LFIA(IgG), PGIA	HIPA
23	Refaai (2019)	미국	HIT 의심환자	537	LIA(poly), ELISA(poly)	SRA
24	Younis (2019)	미국	HIT 의심환자	88	ELISA(PF4)	SRA
25	Favaloro (2018)	오스트레일 리아	HIT 의심환자	47	ELISA(IgG), CLIA(IgG), LFIA(IgG),	4Ts, 면역학적 검사, SRA 조합
26	Wines(2018)	오스트레일 리아	HIT 의심환자	27	ELISA(IgG)	SRA
27	Ritchie (2017)	미국	HIT 의심환자	140	ELISA(IgG)	SRA
28	Wong (2017)	미국	HIT 의심환자	246	ELISA(poly)	ELISA, SRA 조합
29	Berroeta (2016)	프랑스	HIT 의심환자	90	LFIA(IgG), ELISA(poly)	4Ts, SRA, 헤파린 중단 후 혈소판 수 증가여부
30	Hasan (2016)	미국	HIT 의심환자	134	ELISA(poly)	SRA, ELISA 조합
31	Chan (2015)	미국	HIT 의심환자	496	ELISA(poly)	SRA
32	Jourdy (2015)	프랑스	HIT 의심환자	100	ELISA(IgG), CLIA(poly)	HIPA or SRA
33	Linkins (2015)	캐나다	HIT 의심환자	538	PaGIA	SRA
34	Nazi (2015)	캐나다	HIT 의심환자	8546	ELISA(IgG)	SRA
35	Vianello (2015)	이탈리아	HIT 의심환자	114	ELISA(IgG), CLIA(IgG), LFI(IgG)	4Ts, HIPA 조합
36	Kolde (2014)	독일	HIT 의심환자	211	LFIA(IgG)	HIPA
37	Leroux (2014)	프랑스	HIT 의심환자	334	LFIA(IgG), PaGIA, ELISA(IgG)	4Ts, 면역학적 검사, SRA 조합

연번	제1저자 (연도)	연구국가	연구대상	대상자수	중재검사	참고표준검사
38	Althaus (2013)	독일	HIT 의심환자	491	LIA(poly), CLIA(poly), CLIA(IG), ELISA(IgG)	HIPA
39	Andrews (2013)	미국	HIT 의심환자	92	ELISA(poly)	SRA
40	Galea (2013)	프랑스	HIT 의심환자	200	ELISA(poly), ELISA(IgG)	SRA
41	Kapadia (2013)	인도	HIT 의심환자	217	ELISA(poly), PGIA	4Ts, SRA 조합
42	Minet (2013)	벨기에	HIT 의심환자	104	ELISA(poly), CLIA(IgG), CLIA(poly)	SRA, 임상진단 조합
43	Raschke (2013)	미국	HIT 의심환자	1958	ELISA(IgG), ELISA(poly)	HIT 임상양상, SRA 조합
44	Haouach (2012)	모로코	HIT 의심환자	178	ELISA(poly)	HIPA
45	Althaus (2011)	독일	HIT 의심환자	1000	EIA(IgG)	HIPA
46	Demma (2011)	미국	HIT 의심환자	50	ELISA(poly)	SRA
47	Kolde (2011)	독일	HIT 의심환자	60	LFIA(IgG), ELISA(IgG)	HIPA
48	Ruf (2011)	미국	HIT 의심환자	83	ELISA(poly)	SRA
49	Sachs (2011)	독일	HIT 의심환자	452	ELISA(IgG), PaGIA, LFI(IgG)	4Ts, HIPA 조합
50	Tawfik (2011)	이집트	HIT 의심환자	50	PaGIA	SRA
51	Pouplard (2010)	프랑스	HIT 의심환자	101	ELISA(poly), EIA(poly)	SRA
52	Bakchoul (2009)	독일	HIT 의심환자	500	ELISA(IgG) ELISA(poly) PaGIA	HIPA
53	Schallmoser (2009)	오스트리아	HIT 의심환자	285	ELISA(poly), ELISA(IgG)	HIPA
54	Bryant (2008)	오스트레일 리아	HIT 의심환자	246	PaGIA	SRA
55	Shelat (2008)	미국	HIT 의심환자	1017	ELISA(poly)	SRA
56	Greinacher (2007)	독일	HIT 의심환자	1650	EIA(poly)	HIPA
57	Pouplard (2007)	프랑스	HIT 의심환자	213	PaGIA, ELISA(poly)	SRA
58	Juhl (2006)	독일	HIT 의심환자	755	ELISA(poly)	HIPA
59	Lo (2006)	캐나다	HIT 의심환자	100	ELISA(poly)	SRA, HIPA
60	Kannan (2004)	인도	HIT 의심환자	33	ELISA(poly)	HIPA
61	Izban (1999)	미국	HIT 의심환자	105	ELISA(poly)	SRA
62	Look (1997)	미국	HIT 의심환자	81	ELISA(poly)	HIPA

CLIA, Chemiluminescence Immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EIA, enzyme immunoassay; HIPA, Heparin-Induced Platelet Activation Assay; HIT, heparin induced thrombocytopenia; LFI, lateral flow immunoassay; LIA, latex immunoturbidimetric assay; PaGIA, Particle Gel Immuno Assay; SRA, serotonin release assay

*TORADI-HIT 연구

표 3.2 연구대상자 특징

연번	제1저자	연구대상자 특징
1	Bissola (2024)	HIT 의심 환자
2	Larsen (2024)	중환자실 37%, 내과 19.4%, 중증 외상 0.8%, 심장수술 33%, 기타 수술 9%
3	Tucker (2024)	수술 51.7%, 중환자실 83.1%
4	Herb (2023)	HIT 의심 환자
5	Hernandez (2023)	심장수술 환자 후 혈전증 환자
6	Nilius (2023)	중환자실 37.3%, 심혈관수술 31.8%, 내과 환자 19.6%
7	Skornova (2023)	심장수술, 심부정맥혈전증, 혈관수술, 체외막산소공급 등
8	Besch (2022)	외과계 중환자실에 입원한 모든 연속적인 HIT 의심 환자
9	Rittener-Ruff (2022)	내과 34% , 중환자실 17%, 수술 환자 9%, 타기관 39%
10	Ahmadinejad (2021)	관상동맥우회술, 대동맥 판막 치환술, 승모판 치환술 등 심장수술 받은 환자
11	Brodard (2021)	HIT 의심 환자
12	Jousselme (2021)	• 헤파린 치료 적응증 내과적 예방 81명, 수술적 예방 20명, 심장수술 후 예방 20명, 체외막산소공급 10명, 혈전증 치료 34명
13	Kelly (2021)	말기신부전 환자
14	Samuelson (2021)	• 헤파린 사용목적: 심부정맥 혈전증 예방 58.2%, 심장수술 17.6% *헤파린: 예방적 항응고목적, 심부정맥혈전증 치료 목적으로 사용
15	Althaus (2020a)	내과 및 외과 중환자실에 입원한 HIT 의심 환자
16	Althaus (2020b)	내과 및 외과 환자
17	Kataria (2020)	체외막산소공급 치료를 받은 환자
18	Marchetti (2020)	내과 16%, 심장내과 2%, 중환자실 14%, 일반외과 5%, 심혈관 수술 5%, 정형외과 수술 1%, 타기관 57%
19	Samuel (2020)	심장내과, 수술
20	Thawani (2020)	내과 병동 97명, 외과병동 80명, 내과 중환자실 14명, 외과 중환자실 33명, 심장수술 포함 환자 37명
21	Althaus (2019)	외과 및 내과 환자, 임상점수 4Ts 3점 이상
22	Gkalea (2019)	내과 및 외과 중환자실 환자 수술 환자 39%, 혈전증 17%, 패혈증 53%, 체외순환 21%, 고관절치환술 1.1%, 신장투석 21%
23	Kumar (2019)	중환자실 9명, 일반병동 환자 8명
24	Refaai (2019)	HIT 의심 환자
25	Younis (2019)	• 내과/수술: 73%/27% • 중환자실 진단: 심장 52%, 패혈증 19%, 호흡기계 14%, 기타 15%
26	Favaloro (2018)	HIT 의심 환자
27	Wines(2018)	내과 및 외과 입원 환자
28	Ritchie (2017)	내과 43.6%, 외과 56.4%
29	Wong (2017)	암환자, 고형암 73.6%, 혈액암 26.0%, 혼합 0.4%
30	Berroeta (2016)	심장수술 환자 69명, 비심장수술환자 6명, 내과 입원환자 15명
31	Hasan (2016)	일반 내과 병동에 입원한 환자는 67명(50.00%), 내과 중환자실 54명(40.29%), 심장 중환자실 13명(9.70%)
32	Chan (2015)	수술 후 70%, 주요 심장수술 50%, 중환자실 70%, 항응고제 비분획 헤파린 80%, 저분자량 헤파린 10%, 두 약제 병용 10%,
33	Jourdy (2015)	HIT 의심 환자
34	Linkins (2015)	심장수술 23%, 비심장수술 23%, 내과 48%, 중앙내과 13%, 중환자실 51%
35	Nazi (2015)	HIT 의심 환자
36	Vianello (2015)	내과 39%, 정형외과 7%, 심혈관 수술 20%, 중환자실 17%, 기타 7%
37	Kolde (2014)	무분획 헤파린 또는 저분자량 헤파린 치료 중 혈소판 감소가 발생한 환자
38	Leroux (2014)	• 헤파린 치료 목적 내과적 예방 104명, 수술 환자에서 예방, 심장수술에서 예방 66명, 혈전증 치료 101명, 불명확 9명
39	Althaus (2013)	HIT가 의심되는 연속된 외과 및 내과 환자
40	Andrews (2013)	내과 중환자실에 입원한 환자
41	Galea (2013)	HIT 의심 환자

연번	제1저자	연구대상자 특징
42	Kapadia (2013)	성인 내과-외과 중환자실
43	Minet (2013)	HIT 의심 환자
44	Raschke (2013)	HIT 의심 환자
45	Haouach (2012)	내과 및 수술 환자, 소아환자
46	Althaus (2011)	HIT 의심 환자
47	Demma (2011)	심장흉부 외과 중환자실 환자
48	Kolde (2011)	HIT 의심 환자
49	Ruf (2011)	중환자실 60%, 급성기 진료 환자 40%
50	Sachs (2011)	외과 및 내과 환자
51	Tawfik (2011)	수술 60%, 내과 40%
52	Pouplard (2010)	내과 32명, 외과 42명
53	Bakchoul(2009)	비분획 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 투여받은 내과 및 외과 환자
54	Schallmoser (2009)	수술환자 129명, 내과환자 156명
55	Bryant (2008)	심폐우회술이 필요한 심장 및 폐 이식, 심장 판막 수술, 관상동맥 우회술 106명, 일반외과 환자 19명(정형외과 또는 혈관 수술), 심장내과 환자 54명(대부분이 급성 관상동맥 증후군으로 치료적 항응고 치료 중), 일반 내과 환자 67명(환자실에 입원한 중증 패혈증 환자 등)
56	Shelat (2008)	HIT 의심 환자
57	Greinacher (2007)	HIT 의심 환자
58	Pouplard (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • 헤파린 치료 목적 내과 환자 89명, 외과 환자 70명, 심부정맥혈전증 예방목적 심폐우회술 후 심장수술 시행 30명 혈전 치료목적: 49명 치료목적 불명확 5명
59	Juhl (2006)	HIT 의심 환자
60	Lo (2006)	심혈관수술 17.9%, 내과 47.2%, 중환자실 19.7%, 일반외과 11.0%, 신경과/신경외과수술 2.8%, 정형외과 수술 1.4%
61	Kannan (2004)	무분획 헤파린을 투여받은 심혈관 수술 환자
62	Izban (1999)	HIT 의심 환자
63	Look (1997)	HIT 의심 환자

HIT, heparin-induced thrombocytopenia

표 3.3 연구별 참고표준기준 상세내용

연번	제1저자(연도)	참고표준기준
1	Bissola (2024)	SRA
2	Larsen (2024)	HIPA
3	Tucker (2024)	*진단기준: SRA 양성 *배제기준 1. LIA <0.4 + 4T 점수 저위험: HIT 배제 2. LIA <0.4 + 4T 점수 중등도 또는 고위험 + SRA 3. LIA ≥0.4 + SRA
4	Herb (2023)	전문가 합의(임상적 요소, 검사실결과 고려)
5	Hernandez (2023)	*진단기준: LIA ≥ 1 unit/mL+SRA 양성 *배제기준 1. LIA < 1 unit/mL, 2. LIA ≥ 1 unit/mL+SRA 음성
6	Nilius (2023)	HIPA
7	Skornova (2023)	SRA
8	Besch (2022)	독립적인 전문가 위원회(임상 경과, 혈소판 수치 변화(헤파린 중단 여부 포함), ELISA, PAT 및 SRA 검사 결과를 종합적으로 고려)
9	Rittener-Ruff (2022)	4T 임상점수+CLIA 중간영역(0.13-3.0): PaGIA, 여기서 판정어려운 경우 HIPA로 판정. 1. 4T점수 평가(HIT 가능성 판단) 2. CLIA(HemosILAcustarHIT-IgG) 검사 수행 ✓ 0.13U/mL미만 → HIT 배제 ✓ 3.0U/mL초과 → HIT 가능성이 높음

연번	제1저자(연도)	참고표준기준
		3. CLIA가 중간영역(0.13~3.0U/mL)일 경우→추가로 PaGIA 검사 수행 4. PaGIA에서도 판정이 어려운 경우 → HIPA 검사(표준방법) 진행 5. HIT가 명확히 판정되지 않는 경우 → 임상 의 판단으로 관리
10	Ahmadinejad (2021)	*진단기준: 4Ts score ≥ 4 +ELISA 양성+HIPA 양성 *배제기준: 1. 4Ts score ≥ 4 +ELISA 음성 2. 4Ts score ≥ 4 + ELISA 양성+ HIPA 음성 3. 4Ts score < 3
11	Brodard (2021)	HIPA
12	Jousselme (2021)	*진단기준: CIA 또는 ELISA에서 최소 한 가지 이상 양성 & SRA 양성 *배제기준: 1. 4T score ≤ 3 2. 4T score intermediate or high AND 면역학적 검사 양성 +conventional SRA and PF4 SRA 음성 3. 4T score intermediate or high AND 면역학적 검사 음성 +conventional SRA 음성
13	Kelly (2021)	*진단기준 1. 면역학적 검사 양성+SRA양성 2. 면역학적검사 양성+ SRA음성+ 4Ts ≥ 4 +치료시행 3. 면역학적검사 양성(OD1.947)+ 4Ts ≥ 4 * 배제기준 1. 면역학적 검사 음성 2. 면역학적검사양성+SRA음성+4Ts ≥ 4 +치료미시행 3. 면역학적 검사 양성+SRA 음성+ 4Ts < 4
14	Samuelson (2021)*	SRA 양성
15	Althaus (2020a)	HIPA
16	Althaus (2020b)	HIPA
17	Kataria (2020)	SRA
18	Marchetti (2020)	*진단기준 1. HIPA 양성 및 4Ts 점수 ≥ 4 점 2. HIPA 음성이지만 4Ts 점수 ≥ 6 점, 항체검사(IAs) 양성, 3. 비헤파린항응고제 사용 후 D-dimer 감소 확인 시 *배제기준 임상적 점수(4T score)와 면역검사(CLIA, PaGIA), 기능검사(HIPA)를 조합하여 HIT를 배제
19	Samuel (2020)	SRA 양성
20	Thawani (2020)	SRA 양성
21	Althaus (2019)	HIPA 양성
22	Gkalea (2019)	SRA 양성
23	Kumar (2019)	*진단기준 면역학적 검사 양성+HIPA 양성 *배제기준 1. 면역학적 검사 음성, 2.면역학적검사 양성+HIPA 음성
24	Refaai (2019)	SRA 양성
25	Younis (2019)	*진단기준 1. 4Ts ≥ 4 +면역학적 검사 양성 (OD ≥ 0.5) + SRA 양성 2. 4Ts < 4 +ELISA OD ≥ 1.5 + SRA양성 *배제기준 1. 4Ts ≥ 4 +면역학적 음성(OD < 0.5), 2. 4Ts < 4 +면역학적검사 음성 (OD < 1.5)
26	Favaloro (2018)	SRA
27	Wines(2018)	SRA
28	Ritchie (2017)	SRA
29	Wong (2017)	*진단기준: ELISA ≥ 0.4 +SRA 양성 *배제기준 1. ELISA < 0.4 , 2. ELISA ≥ 0.4 +SRA 음성 3. 혈액종양 전문의 평가에서 임상적으로 HIT에 부합하지 않으며,

연번	제1저자(연도)	참고표준기준
		4. 혈소판 감소의 다른 원인이 확인된 경우
30	Berroeta (2016)	전문가 합의 (4Ts 점수 ≥ 4 점, 헤파린 중단 후 혈소판 수 증가, SRA 양성)
31	Hasan (2016)	*진단기준 SRA 양성, ELISA ≥ 2.0 *배제기준 ELISA 음성, SRA 음성
32	Chan (2015)	SRA 양성 *진단기준 1. 4Ts 점수 ≥ 4 + 최소 한 가지 면역학적 검사 양성+HIPA or SRA 검사 양성 2. 4Ts 점수 $\geq 6+$ 두 가지 면역학적검사 음성+HIPA 양성 3. 4Ts 점수 $\geq 4+$ 한가지 면역학적 검사 양성+PAT 음성+SRA 양성
33	Jourdy (2015)	*배제기준 1. 4Ts 점수 ≤ 3 점 2. 두 가지 면역학적검사 모두 음성+ 사전확률4-5 3. 4Ts 점수 $\geq 6+$ 두가지 면역학적 검사 음성+HIPA 음성 4. 4Ts 점수 $\geq 4+$ 한가지 면역학적 검사 양성+PAT 음성+SRA 음성
34	Linkins (2015)	SRA 양성
35	Nazi (2015)	SRA 양성
36	Vianello (2015)	*진단기준: 4Ts ≥ 4 and HIPA 양성, 배제기준: 4Ts < 3 or HIPA 음성
37	Kolde (2014)	HIPA 양성
38	Leroux (2014)	<ul style="list-style-type: none"> 중양 연구소(Tours)에서 HIT 확진: ① 4Ts 점수 ≥ 4 & IgG 특이적 ELISA 및 SRA 모두 양성 ② 4Ts 점수 ≤ 3이지만 혈소판 활성화 HIT 항체가 검출된 경우: 임상기록을 면밀히 검토하여 HIT 여부 판단
39	Althaus (2013)	HIPA 양성
40	Andrews (2013)	SRA 양성
41	Galea (2013)	SRA 양성
42	Kapadia (2013)	SRA 양성+임상점수 4점 이상
43	Minet (2013)	SRA
44	Raschke (2013)	HIT 임상의심+SRA 양성
45	Haouach (2012)	HIPA 양성
46	Althaus (2011)	HIPA 양성
47	Demma (2011)	SRA 양성
48	Kolde (2011)	HIPA 양성
49	Ruf (2011)	SRA 양성
50	Sachs (2011)	HIPA 양성 +4Ts 중간이상 임상점수
51	Tawfik (2011)	SRA 양성
52	Pouplard (2010)	SRA 양성
53	Bakchoul(2009)	4T점수 중간 이상+HIPA 양성
54	Schallmoser (2009)	HIPA 양성
55	Bryant (2008)	SRA 양성
56	Shelat (2008)	SRA 양성
57	Greinacher (2007)	HIPA 양성
58	Pouplard (2007)	SRA 양성
59	Juhl (2006)	HIPA 양성
60	Lo (2006)	SRA/HIPA 양성
61	Kannan (2004)	HIPA 양성
62	Izban (1999)	SRA 양성
63	Look (1997)	HIPA 양성

CLIA, Chemiluminescence Immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HIPA, Heparin-Induced Platelet Activation Assay; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; LIA, latex immunoturbidimetric assay; OD, optical density; PaGIA, Particle Gel Immuno Assay; SRA, serotonin release assay

1.1.2 비뚤림위험 평가결과

1.1.2.1 QUADAS-2

총 62편의 항해파린- PF4 항체 정밀면역검사 관련 연구를 대상으로 QUADAS-2 도구를 활용하여 비뚤림 위험 평가를 수행하였다. 비뚤림위험 평가 시 고려된 기준은 다음과 같다.

첫째, 환자 선택과 관련하여 일부 임상점수가 높은 환자만 대상 환자에 포함하였거나 임상이가 자의적으로 환자를 선택해서 연구대상에 포함한 경우 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 그 외에 환자 특성에 대한 기술이 부족한 경우 ‘불확실’로 평가하였으며, 후향적 모집이라 하더라도 환자 특성이 명확히 기술된 경우에는 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 간주하였다.

둘째, 중재검사 항목에서는 임계값에 대한 명확한 언급이 없거나 사용된 항체 정보가 기술되어 있지 않은 경우 ‘불확실’로 평가하였다.

셋째, 중재검사 결과가 참고표준검사의 정보 없이 해석되었는지 여부에 대해 연구 내 명시적 언급이 없더라도, 중재검사의 임계값이 사전에 명시되어 있고 참고표준검사 해석 방법이 구체적으로 기술되어 있으며, 중재검사 결과가 참고표준검사의 결과에 영향을 미치지 않는 경우에는 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다.

넷째, 참고표준검사의 경우 해당 기준에 면역학적 검사 결과가 포함되어 있는 경우 ‘높음’으로 평가하였으며, HIT 진단기준은 제시되었으나 HIT 배제기준이 명확히 기술되지 않은 경우는 ‘불확실’로 평가하였다.

다섯째, 연구진행 과정에서 HIT 진단 특성상 환자 상태에 따라 서로 다른 참고표준검사가 사용된 경우라도, 이를 이유로 ‘높음’으로 판단하지는 않았다.

여섯째, 하나의 연구 내에서 중재검사별로 검사 대상 환자 수에 차이가 있는 경우는 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.

이와 같은 기준에 따라 수행된 비뚤림위험 평가는 다음과 같다.

- i) 환자 선택 영역에서 비뚤림위험은 ‘높음’ 3%, ‘불확실’ 31%, ‘낮음’ 66%로 나타났다.
- ii) 중재검사 영역에서는 ‘높음’은 없었으며, ‘불확실’ 13%, ‘낮음’ 87%였다.
- iii) 참고표준검사 영역에서는 ‘높음’ 23%, ‘불확실’ 3%, ‘낮음’ 74%로 나타났다.
- iv) 연구진행 영역에서는 ‘높음’ 10%, ‘불확실’ 3%, ‘낮음’ 87%였다.

비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표는 <그림 3.2>, 비뚤림위험에 대한 평가결과 그래프는 <그림 3.3>에 제시하였다.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Bissola (2024)	🟢	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢
Tucker (2024)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Herb (2023)	🟡	🟡	🔴	🟢	🟢	🟡	🟢
Hernandez (2023)	🟡	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Nilius (2023)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Skornova (2023)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Besch (2022)	🟢	🟡	🔴	🟢	🟢	🟡	🟢
Rittener-Ruff (2022)	🟡	🟢	🔴	🔴	🟢	🟢	🟢
Ahmadinejad (2021)	🟡	🟢	🔴	🔴	🟢	🟢	🟢
Brodard (2021)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Jousselme (2021)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Kelly (2021)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Samuelson (2021)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Althaus (2020)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Althaus (2020)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kataria (2020)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Marchetti (2020)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Samuel (2020) (2020)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Thawani (2020) (2020)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Althaus (2019)	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢
Gkalea (2019)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Kumar (2019)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Refaai (2019)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Younis (2019)	🟢	🟡	🔴	🟢	🟢	🟡	🟢
Favaloro (2018)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Wines (2018)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Ritchie (2017)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Wong (2017)	🟡	🟢	🔴	🟢	🟡	🟢	🟢
Berroeta (2016)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Chan (2015)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Jourdy (2015)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Linkins (2015)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Nazi (2015)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Vianello (2015)	🟢	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢
Kolde (2014)	🟢	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢
Leroux (2014)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Althaus (2013)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Andrews (2013)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Galea (2013)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kapadia (2013)	🟢	🟢	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡
Minet (2013)	🟢	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢
Raschke (2013)	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡	🟢	🟡
Haouach (2012)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Althaus (2011)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Demma (2011)	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kolde (2011)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡	🟢
Ruf (2011)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Sachs (2011)	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢
Tawfik (2011)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Pouplard (2010)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Bakchoul (2009)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Schallmoser (2009)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Bryant (2008)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Shelat (2008)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Greinacher (2007)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Pouplard (2007)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Juhl (2006)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Lo (2006)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kannan (2004)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Izban (1999)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢
Look (1997)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Hasan (2016)	🟢	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢

🟢 낮음 🟡 불확실 🔴 높음

그림 3.2 비틀림위험에 대한 평가결과 요약표

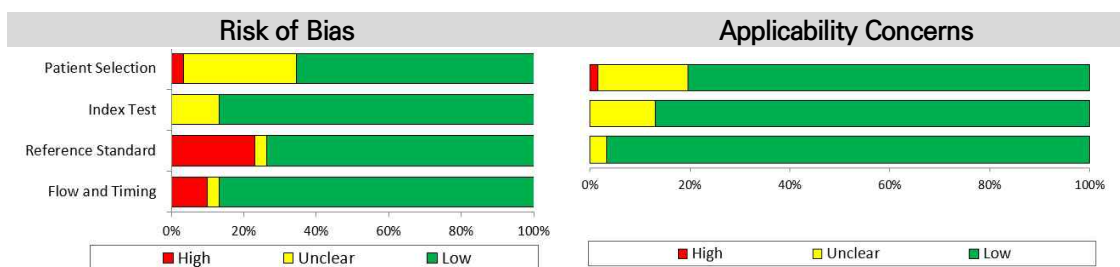


그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 그래프

1.1.2.2 출판 비뚤림위험 평가결과

출판 비뚤림의 가능성을 평가하기 위해 검사방법별로 Deeks' funnel plot asymmetry test를 시행하였다. 그 결과, ELISA(IgG), CLIA(IgG), PaGIA, LFI에서는 각각 $p=0.35, 0.86, 0.54, 0.25$ 로 나타나 통계적으로 유의한 비대칭성이 관찰되지 않았으며, 이에 따라 출판 비뚤림의 가능성은 낮은 것으로 판단되었다. 반면, ELISA(polyspecific)의 경우 $p=0.05$ 로 출판 비뚤림의 가능성을 배제할 수 없는 결과로 해석된다. 관련 깔대기 그림은 [부록 5]에 제시하였다.

1.1.3 효과성 평가

1.1.3.1 ELISA

1.1.3.1.1 ELISA(IgG)

ELISA(IgG)의 진단정확성은 총 26편에서 보고하였다. 연구별 임계값은 광학밀도(optical density, OD)값이 0.3 ~ 0.5인 경우가 18편으로 가장 많았으며, 1인 경우는 6편, 0.5 초과 0.9 이하인 경우가 4편, 0.3 미만의 경우는 2편, 1 초과인 경우는 2편, 0.6 ~ 0.9 사이인 경우는 1편이었다. 그 외에 제조사 기준을 따랐다거나 별도의 언급이 없는 경우 등은 10편이었다.

HIT 진단 관련 진단정확성 결과 Sn 0.74 ~ 1.00, Sp 0.49 ~ 0.98, PPV 0.15 ~ 0.92, NPV 0.95 ~ 1.00, AUC 0.93 ~ 0.98로 보고되었다(표 3.4). 이 중 정량합성이 가능한 26편에 대해 메타분석한 결과 통합 Sn 0.97 (95% CI 0.95, 0.99), 통합 Sp 0.85 (95% CI 0.81, 0.89), 통합 AUC 0.97 (95% CI 0.95, 0.98)이었다. 임계값 0.4를 기준으로 전체 진단정확성과 4Ts 점수가 중등도 이상인 군을 비교한 2편의 연구에서는 두 경우 모두 해당점수군에서 양성예측도가 더 높은 경향을 보였다(표 3.5, 그림 3.5).

표 3.4 ELISA(또는 EIA)(IgG) 진단정확성 결과

연번	제1저자 (연도)	임계값, OD	N	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Tucker (2024)	0.4	89	1.00	0.49	0.46	1.00	-
2	Herb (2023)	제조사기준	894	0.91	0.79	0.60	0.96	-
3	Nilius (2023)	제조사기준	1,378	0.90	0.93	0.54	0.99	-
4	Besch (2022)	언급없음	116	1.00	0.96	0.50	1.00	-

연번	제1저자 (연도)	임계값, OD	N	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
			119	1.00	0.94	0.46	1.00	-
			119	0.83	0.96	0.50	0.99	-
5	Ahmadinejad (2021)	0.2	14	1.00	0.67	0.63	1.00	-
6	Brodard (2021)	언급없음	99	1.00	0.77	0.39	1.00	-
7	Kelly (2021)	0.4	254	1.00	0.94	0.48	1.00	-
8	Samuelson (2021)	0.3 또는 0.4	409	0.85	0.93	0.45	0.99	-
9	Althaus (2020a)	0.3	385	1.00	0.78	0.16	1.00	-
10	Althaus (2020b)	0.5	1,400	0.99	0.83	0.45	1.00	0.98
11	Marchetti (2020)	0.3	305	0.96	0.96	0.67	1.00	0.98
		>0.24	305	1.00	0.93	0.55	1.00	-
12	Samuel (2020)	0.4	92	1.00	0.95	0.56	1.00	-
13	Gkalea (2019)	1	87	0.92	0.93	0.71	0.99	0.95
		0.4	59	0.93	0.79	-	-	0.97
14	Favaloro (2018)	1	59	0.93	0.86	-	-	-
		1.8	59	0.82	0.98	-	-	-
		≥0.4	140	0.91	0.62	0.32	0.97	-
15	Ritchie (2017)	≥0.8	140	0.83	0.87	0.56	0.96	-
		≥1.0	140	0.74	0.92	0.63	0.95	-
16	Nazi (2015)	0.45	8,546	0.99	0.76	0.39	1.00	-
17	Leroux (2014)	흡광도가 배치 기준치의 11.5% 이상일 경우	334	1.00	0.83	0.44	1.00	-
18	Althaus (2013)	0.5	448	0.98	0.86	0.47	1.00	-
		0.77		0.94	0.93	0.65	0.99	-
19	Galea (2013)	0.3	200	0.86	0.93	0.60	0.98	-
20	Raschke (2013)	0.4	1,958	1.00	0.69	0.30	1.00	-
		0.8	1,958	0.94	0.94	0.66	0.99	-
21	Althaus (2011)	0.5	1,000	0.99	0.72	0.24	-	-
		1	1,000	0.83	0.94	0.58	-	-
		≥0.5+억제율 ≥40%	1,000	0.83	0.91	0.45	-	-
		ELISA, 0.5~1.0이면 억제율 ≥40%, OD 1.0이면 억제 상관없이 양성으로 간주	1,000	0.96	0.89	0.44	-	-
22	Kolde (2011)	NR	60	1.00	0.83	0.74	1.00	-
23	Sachs (2011)	0.4	452	1.00	0.89	0.43	1.00	-
		0.5	452	1.00	0.87	0.39	1.00	-
24	Pouplard (2010)	0.5	101	0.98	0.90	0.87	0.98	-
		1	500	0.91	0.95	0.57	0.99	-
25	Bakchoul (2009)	0.65	500	0.97	0.92	0.49	1.00	-
		0.4	500	1.00	0.89	0.41	1.00	-
26	Schallmoser (2009)	0.564	285	0.86	0.81	0.39	0.98	-

AUC, area under the curve; EIA, enzyme immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IgG, immunoglobulin G; N, 총 대상자 수; NPV, negative predictive value; OD, optical density; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; -, 언급 없음

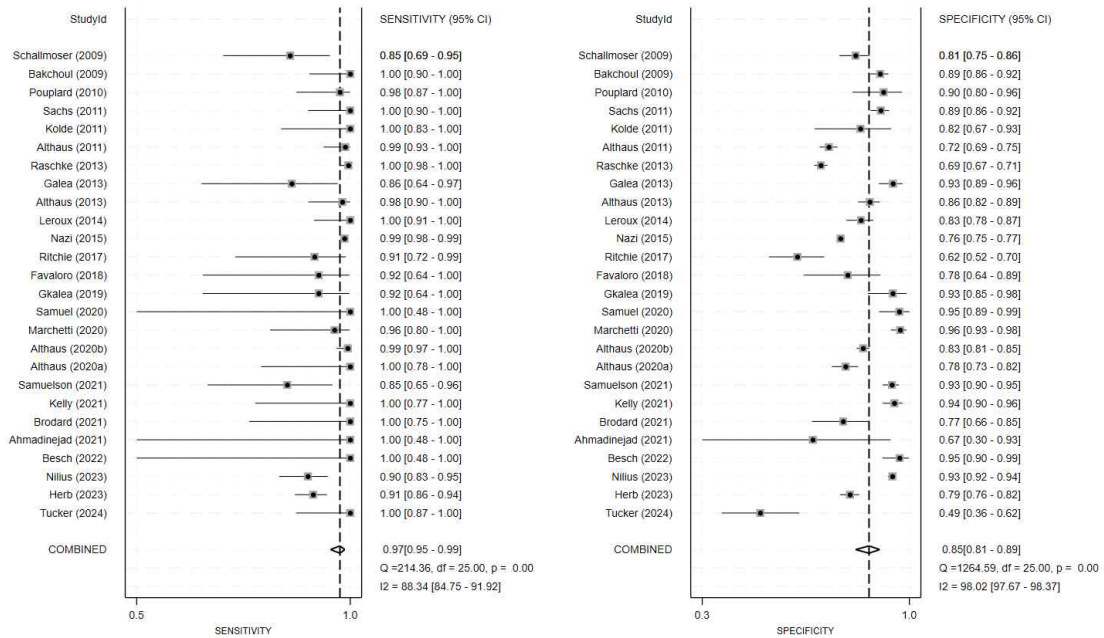


그림 3.4 ELISA(IgG) 메타분석 결과

표 3.5 ELISA(IgG) 진단정확도 비교 (임계값 0.4 기준, 전체 vs. 4Ts 중등도 이상)

제1저자 (연도)	임상점수	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV
Tucker (2024)	전체	26	32	0	31	1.00	0.49	0.45	1.00
	저위험	4	11	0	4	1.00	0.27	0.29	1.00
	중등도 이상	22	21	0	27	1.00	0.56	0.51	1.00
Ritchie (2017)	전체	21	45	2	72	0.91	0.62	0.32	0.97
	저위험	1	15	0	33	1.00	0.69	0.06	1.00
	중등도 이상	20	30	2	39	0.91	0.57	0.40	0.95

FN, false negative; FP, false positive; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

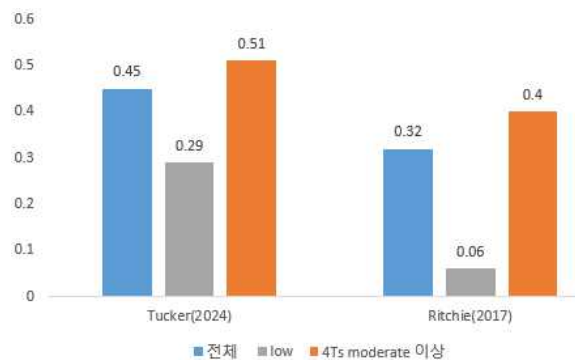


그림 3.5 ELISA(IgG) 양성예측도 비교 (전체 vs. 저위험 vs. 4Ts 중등도 이상)

1.1.3.1.2 ELISA(poly)

ELISA(poly)의 진단정확성은 총 25편에서 보고하였다. 연구별 임계값은 OD값이 0.4인 경우가 15편으로 가장 많았으며, 0.5는 6편, 0.76 1편, 1.00 1편이었다.

HIT 진단 관련 진단정확성 결과 Sn 0 ~ 1.00, Sp 0 ~ 0.97, PPV 0 ~ 0.86, NPV 0 ~ 1.00으로 보고되었다(표 3.6). 이 중 정량합성이 가능한 25편에 대해 메타분석한 결과 통합 Sn 0.96 (95% CI, 0.84, 0.99), 통합 Sp 0.80 (95% CI 0.70, 0.87), 통합 AUC 0.92 (95% CI 0.90, 0.94)이었다(그림 3.6). 임계값 0.4를 기준으로 전체 진단정확성과 4Ts 점수가 moderate 이상인 군을 비교한 4편의 연구에서는 모두 해당 점수군에서 양성예측도가 더 높은 경향을 보였다(표 3.7, 그림 3.7).

표 3.6 ELISA(EIA)(poly) 진단정확성 결과

연번	제1저자 (연도)	임계값, OD	N	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Bissola (2024)	0.4	914	1.00	0.49	0.32	1.00
2	Samuel (2020)	0.4	62	1.00	0.25	0.26	1.00
3	Refaai (2019)	NR	537	0.34	0.92	0.46	0.87
4	Wong (2017)	1.004	246	0.82	0.97	0.56	0.99
5	Berroeta (2016)	0.5	90	1.00	0.73	0.50	1.00
6	Hansan (2016)	0.4	132	1.00	0.88	0.40	1.00
7	Chan (2015)	0.4	496	1.00	0.87	0.13	1.00
		1	496	1.00	0.97	0.39	1.00
8	Andrews (2013)	0.4	92	0	0.93	0	0.97
9	Galea (2013)	0.5	200	0.90	0.90	0.53	0.99
10	Kapadia (2013)	450nm에서 기준 시약의 흡광도의 26%를 컷오프 값으로 설정	217	0.18	0.86	0.27	0.78
11	Minet (2013)	0.4	104	1.00	0.85	0.39	1.00
		1.32	104	1.00	0.97	0.75	1.00
12	Raschke (2013)	0.4	399	1.00	0.85	-	-
		0.8	399	0.98	0.93	-	-
13	Haouach (2012)	0.5	178	0.67	0.87	0.36	0.96
14	Demma (2011)	0.4	50	1.00	0.26	0.28	1.00
15	Ruf (2011)	0.4	83	1.00	0.19	0.14	1.00
		1	83	0.8	0.851	0.42	0.84
16	Pouplard (2010)	0.5	101	0.98	0.77	0.74	0.98
		0.4	101	1.00	0.51	0.57	1.00
17	Bakchoul (2009)	0.4	500	1.00	0.81	0.28	1.00
18	Schallmoser (2009)	0.761	285	0.81	0.75	0.31	0.97
19	Shelat (2008)	0.4	1,017	0.86	0.88	0.27	0.99
20	Greinacher (2007)	0.5	1,582	0.99	0.93	0.49	1.00
21	Pouplard (2007)	0.4	213	1.00	0.82	0.39	1.00
22	Juhl (2006)	0.5	736	0.94	0.93	0.50	1.00
23	Lo (2006)	0.4	100	1.00	0.83	0.56	1.00
24	Kannan (2004)	0.4	33	1.00	0.94	0.50	1.00
25	Izban (1999)	0.4	105	0.32	0.91	0.76	0.60
26	Look (1997)	0.5	81	0.57	0.0	0.86	0.0

AUC, area under the curve; EIA, enzyme immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NPV, negative predictive value; OD, optical density; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; -, 언급없음

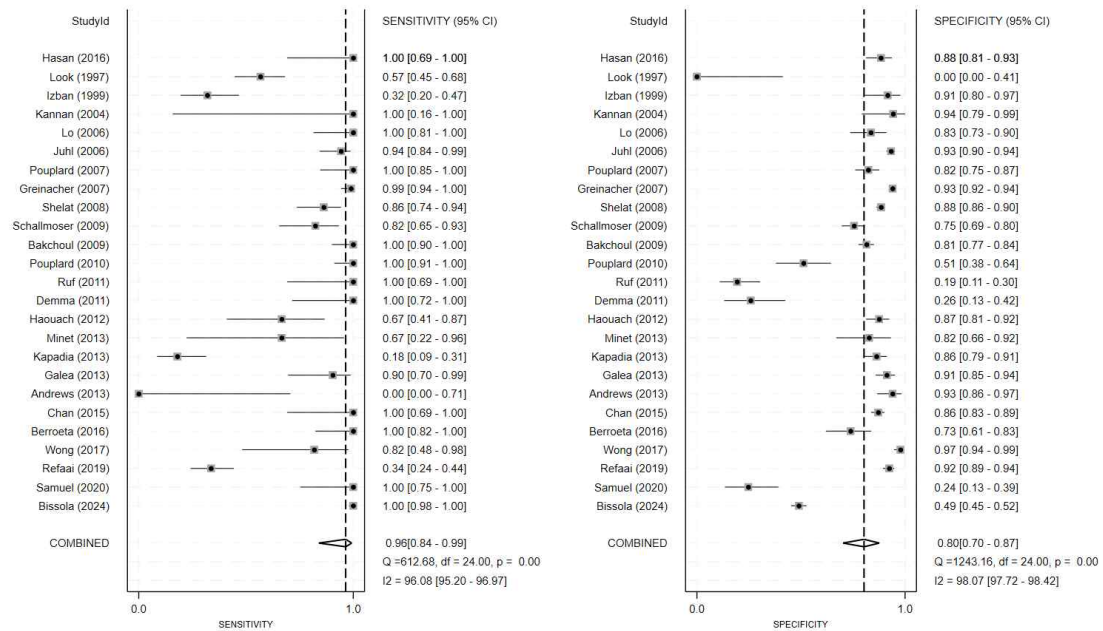


그림 3.6 ELISA(poly) 메타분석 결과

표 3.7 전체 및 4Ts 중등도 이상에서 진단정확성 비교(ELISA(poly))

연번	제1저자(연도)	임상점수	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Hasan (2016)	전체	1.00	0.88	0.4	1.00
		저위험	1.00	0.88	0.40	1.00
		중등도 이상	1.00	0.89	0.58	1.00
2	Demma (2011)	전체	1.00	0.26	0.28	1.00
		중등도 이상	1.00	0.7	0.48	1.00
3	Ruf (2011)	전체	1.00	0.19	0.14	1.00
		중등도 이상	1.00	0.56	0.24	1.00
4	Lo (2006)	전체	1.00	0.83	0.56	1.00
		저위험	1.00	0.86	0.18	1.00
		중등도 이상	1.00	0.75	0.76	1.00

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

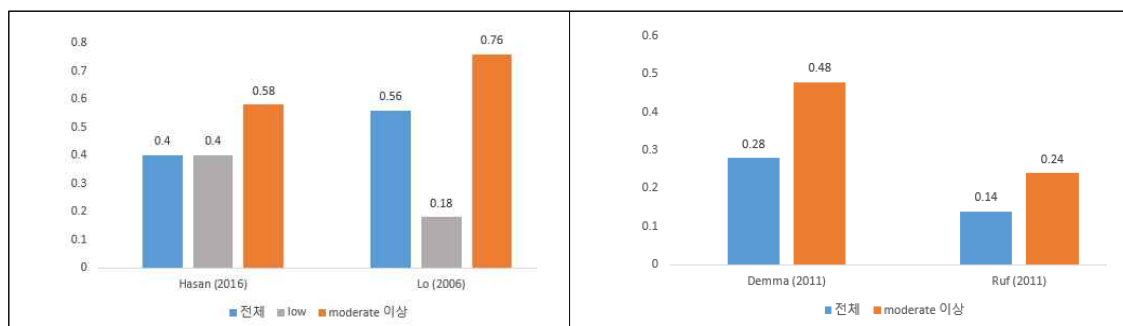


그림 3.7 ELISA(poly) 양성예측도 비교(전체 vs. 저위험 vs. 4Ts 중등도 이상)

1.1.3.1.3 ELISA(NR)

ELISA를 수행한 연구 중 사용한 항체에 대해 구체적으로 언급하지 않은 연구는 총 3편이었다. 임계값이 1을 기준으로 하였을 때 Sn 0.67 ~ 0.78, Sp 0.67 ~ 0.93, PPV 0.39 ~ 0.64, NPV 0.50 ~ 0.97이었다(표 3.8).

표 3.8 ELISA(NR) 진단정확성 결과

연번	제1저자(연도)	임계값, OD	N	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Kataria (2020)	1	47	0.78	0.89	0.64	0.95
		1	135	0.75	0.93	0.50	0.97
2	Thawani (2020)	0.4-0.99	135	0.25	0.73	0.83	0.91
		0.4	135	1.00	0.66	0.22	1.00
		0.5	88	0.95	0.19	0.27	0.93
3	Younis (2019)	1	88	0.67	0.67	0.39	0.50
		1.5	88	0.67	0.79	0.50	0.88
		2	88	0.57	0.94	0.75	0.88

AUC, area under the curve; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NPV, negative predictive value; NR, not reported; OD, optical density; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

1.1.3.2 CLIA

CLIA(IgG)의 진단정확성은 총 9편에서 보고하였다. 연구별 임계값은 1인 경우가 10편으로 가장 많았으며, 1 초과인 경우는 8편, 0.5 이상 1미만인 경우가 3편, 0.5 미만인 경우는 1편이었다.

HIT 진단 관련 진단정확성 결과 Sn 0.62 ~ 1.00, Sp 0.5 ~ 0.99, PPV 0.46 ~ 1.00, NPV 0.33 ~ 1.00, AUC 0.94 ~ 1.00으로 보고되었다(표 3.9). 이 중 정량합성이 가능한 9편에 대해 메타분석한 결과 통합 Sn 0.90 (95% CI, 0.86, 0.93), 통합 Sp 0.94 (95% CI 0.88, 0.97), 통합 AUC 0.96 (95% CI 0.94, 0.97)이었다(그림 3.8). 임계값 1을 기준으로 전체 진단정확성과 4Ts 점수가 중등도 이상인 군을 비교한 2편의 연구에서는 두 경우 모두 해당 점수군에서 양성예측도가 더 높은 경향을 보였다(표 3.10, 그림 3.9).

CLIA(poly)의 진단정확성은 총 2편에서 보고하였다.

HIT 진단 관련 진단정확성 결과 Sn 0.98 ~ 1.00, Sp 0.82 ~ 0.99, PPV 0.42 ~ 0.82, NPV 0.997 ~ 1.00이었다(표 3.9). 이 중 정량합성이 가능한 2편에 대해 메타분석한 결과 통합 Sn 0.91 (95% CI, 0.50, 0.99), 통합 Sp 0.85 (95% CI 0.42, 0.98), 통합 AUC 0.88 (95% CI 0.65, 0.97)이었다.

표 3.9 CLIA 진단정확성 결과

연번	제1저자 (연도)	임계값, U/mL	N	Sn	Sp	PPV	NPV
CLIA(IgG)							
1	Bissola (2024)	1	1,128	0.94	0.86	0.62	0.98
2	Larsen (2024)	1	1,318	0.96	0.94	0.59	1.00
3	Skornova (2023)	1	25	0.91	0.50	0.96	0.33
4	Rittener-Ruff (2022)	1	74	0.87	0.89	0.84	0.91
		1		0.85	0.94	-	-
5	Althaus (2020b)	0.6	1,400	0.90	0.90	-	-
		2		0.78	0.97	-	-
		4		0.62	0.99	-	-

연번	제1저자 (연도)	임계값, U/mL	N	Sn	Sp	PPV	NPV
6	Marchetti (2020)	≥1	305	0.81	1.00	0.96	0.98
		>0.36	305	0.96	0.97	0.74	1.00
7	Favaloro (2018)	0.5	55	0.95	0.73	0.46	1.00
		1		0.88	0.85	0.56	0.97
		10		0.76	0.99	1.00	0.96
8	Althaus (2013)	1	448	0.96	0.97	0.78	1.00
		0.57		0.98	0.93	0.66	1.00
9	Minet (2013)	1	104	1.00	0.95	0.64	1.00
		2.89	104	1.00	0.97	0.75	1.00
		1	79	1.00	0.93	0.64	1.00
		2.89	79	1.00	0.96	0.75	1.00
CLIA(poly)							
1	Althaus (2013)	1	448	0.98	0.82	0.42	1.00
		2.45		0.98	0.96	0.75	1.00
2	Minet (2013)	1	104	1.00	0.88	0.45	1.00
		9.41		1.00	0.98	0.82	1.00

CLIA, Chemiluminescence Immunoassay; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; -, 언급없음

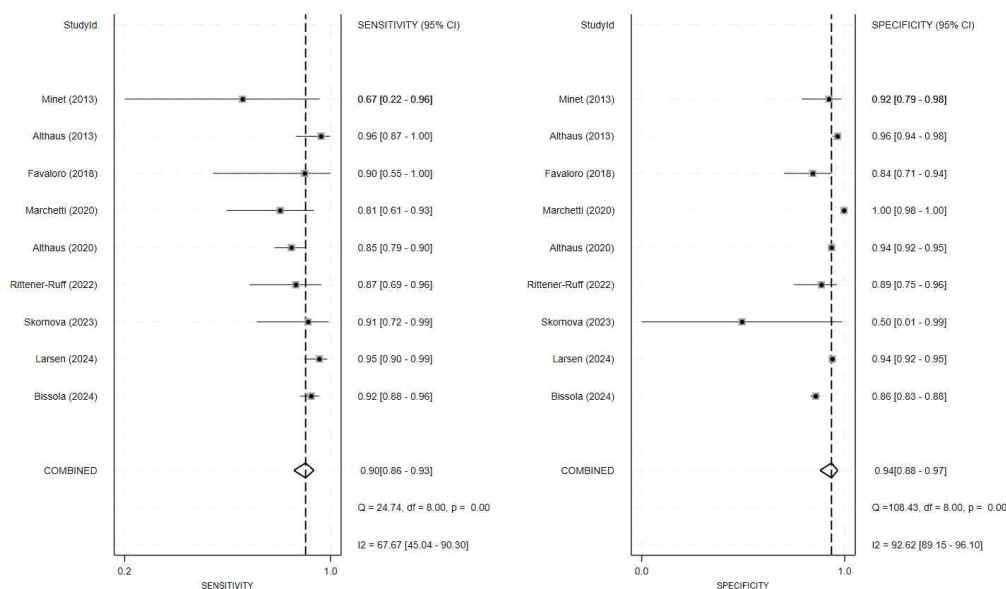


그림 3.8 CLIA(IgG) 메타분석 결과

표 3.10 하위군 분석(CLIA(IgG)+4Ts)

연번	제1저자 (연도)	임상점수	임계값	N	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Jousselme (2021)	중등도	1	159	0.93	0.95	0.65	0.99
		고위험	1	25	0.93	0.80	0.88	0.89
2	Larsen (2024)	전체	1	1318	0.96	0.94	0.59	1.00
		중등도 이상		1318	0.87	0.96	0.66	0.99
3	Skornova (2023)	전체	1	25	0.91	0.50	0.96	0.33
		중등도 이상		23	0.96	1.00	1.00	0.50

연번	제1저자 (연도)	임상점수	임계값	N	Sn	Sp	PPV	NPV
4	Jousselle (2021)	중등도 이상	1	184	0.93	0.94	0.75	0.99
5	Wines (2018)	중등도 이상	1	27	0.92	1.00	1.00	0.93
6	Vianello (2015)	중등도 이상	1	96	0.95	0.93	0.80	0.99

CLIA, Chemiluminescence Immunoassay; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

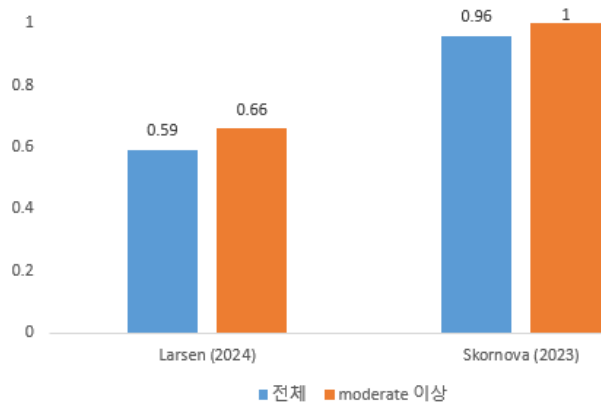


그림 3.9 CLIA(IgG) 양성예측도 비교
(전체 vs. 4Ts 중등도 이상)

1.1.3.3 LIA

LIA(IgG)의 진단정확성은 총 1편에서 보고하였다. 임계값 1을 기준으로 진단정확성은 Sn 0.78, Sp 0.69, PPV 0.53, NPV 0.88 이었다. LIA(IgG) +임상점수 4Ts 중등도 이상인 경우 진단정확성은 Sn 0.96, Sp 0.46이었다(표 3.11).

LIA(poly)의 진단정확성은 총 5편에서 보고하였다. 임계값을 1을 기준으로 진단정확성은 Sn 0.36~1.00, Sp 0.23 ~ 0.87, PPV 0.19 ~ 0.57, NPV 0.87 ~ 1.00이었다(표 3.11). 메타분석 결과 통합 Sn 0.89(95% CI 0.64, 0.97), 통합 Sp 0.64 (0.42, 0.82), 통합 AUC 0.83 (95% CI 0.80, 0.86)이었다(그림 3.10). LIA(poly)+임상점수 4Ts 중등도 이상인 경우는 1편에서 Sn 1.00, Sp 0.91, PPV 0.53, NPV 1.00 이었다. 임계값 1을 기준으로 전체 진단정확성과 4Ts 점수가 중등도 이상인 군을 비교한 1편의 연구에서는 해당점수군에서 양성예측도가 더 높은 경향을 보였다(표 3.12, 그림 3.11).

표 3.11 LIA(IgG) 진단정확성 결과

연번	제1저자(연도)	임계값, U/mL	N	Sn	Sp	PPV	NPV
LIA(IgG)							
1	Tucker (2024)	0.2	89	1.00	0.50	0.47	1.00
		0.4		0.89	0.60	0.49	0.93
		0.6		0.85	0.68	0.54	0.91
		0.8		0.78	0.68	0.51	0.88
		1		0.78	0.69	0.53	0.88
LIA(poly)							
1	Bissola (2024)	1	1012	0.92	0.68	0.42	97
2	Hernandez (2023)	1	100	0.94	0.23	0.19	95.0

연번	제1저자(연도)	임계값, U/mL	N	Sn	Sp	PPV	NPV
3	Rittener-Ruff (2022)	1	60	0.87	0.60	0.57	0.88
4	Refaai (2019)	1	537	0.36	0.87	0.37	0.87
5	Althaus (2013)	1	110	1.00	0.76	0.46	1.00
		3.85		0.95	0.99	0.95	0.99

LIA, latex immunoturbidimetric assay; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

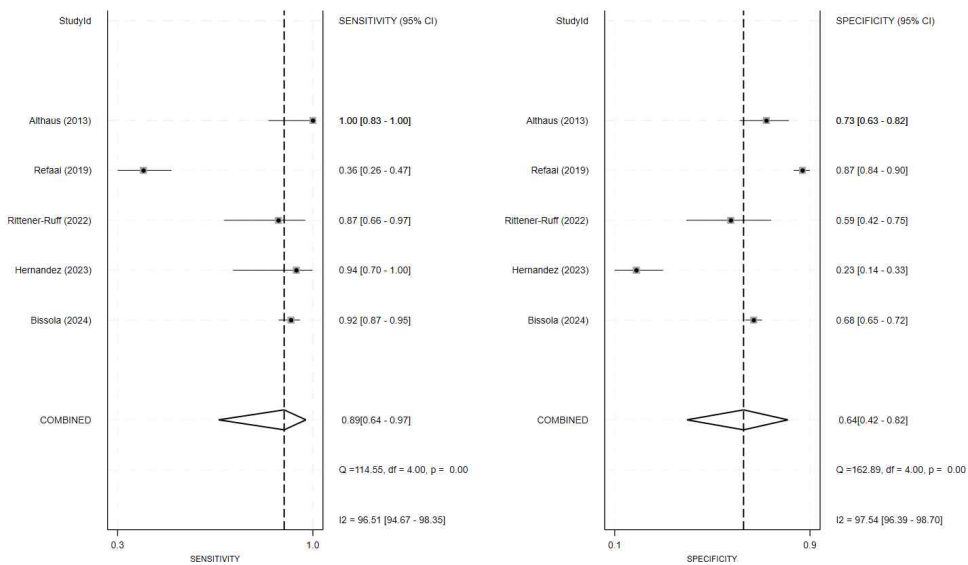


그림 3.10 LIA(poly) 메타분석 결과

표 3.12 하위군분석(LIA+4Ts)

제1저자(연도)	임계값, U/mL	중재검사	임상점수(4Ts)	N	Sn	Sp	PPV	NPV
Refaai (2019)	1	LIA(poly)	전체	537	0.36	0.87	0.37	0.87
			저위험	364	0.20	0.92	0.32	0.86
			중등도	141	0.53	0.83	0.32	0.92
			고위험	32	0.79	0.50	0.55	0.75
			중등도 이상	100	1.00	0.91	0.53	1.00

LIA, latex immunoturbidimetric assay; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

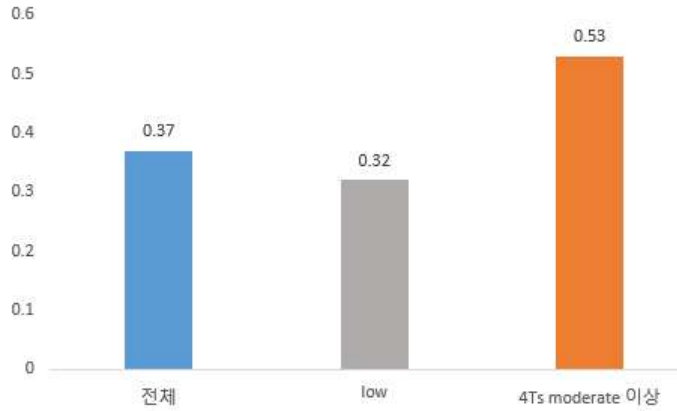


그림 3.11 LIA(poly) 양성예측도 비교
(전체 vs. 4Ts 저위험 vs. 4Ts 중등도 이상)

1.1.3.4 PaGIA

PaGIA의 진단정확성은 총 14편에서 보고하였다. 진단정확성은 Sn 0.02 ~ 1.00, Sp 0.39 ~ 0.99, PPV 0.13 ~ 0.71, NPV 0.71 ~ 1.00이었다(표 3.13). 메타분석 결과 통합 Sn 0.98 (95% CI 0.85, 1.00), Sp 0.85 (95% CI 0.76, 0.91), 통합 AUC 0.95 (95% CI 0.93, 0.97)이었다(그림 3.12). 전체 진단정확성과 4Ts 점수가 중등도 이상인 군을 비교한 2편의 연구에서는 해당점수군에서 양성예측도가 더 높은 경향을 보였다(표 3.14, 그림 3.13).

표 3.13 PaGIA 진단정확성 결과

연번	제1저자 (연도)	임계값	N	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Nilius (2023)	육안판독	1,273	0.91	0.83	0.31	0.99
		(indeterminate excluded)	115	1.00	0.86	0.27	1.00
2	Besch (2022)	(indeterminate as positive results)	119	1.00	0.82	0.22	1.00
		(indeterminate as negative result)	119	1.00	0.86	0.27	1.00
3	Rittener-Ruff (2022)	육안판독	74	1.00	0.39	0.53	1.00
4	Althaus (2020a)	육안판독	385	1.00	0.74	0.13	1.00
5	Marchetti (2020)	육안판독	305	1.00	0.75	0.27	1.00
6	Kumar (2019)	육안판독	18	1.00	0.87	0.50	1.00
7	Linkins (2015)	육안판독	526	1.00	0.90	0.39	1.00
8	Leroux (2014)	육안판독	124	1.00	0.55	0.19	1.00
9	Kapadia (2013)	육안판독	217	0.02	0.99	0.33	0.77
10	Sachs (2011)	육안판독	450	0.91	0.87	0.36	0.99
11	Tawfik (2011)	육안판독	50	1.00	0.96	0.71	1.00
12	Bakchoul (2009)	육안판독	500	0.94	0.88	0.37	1.00
13	Bryant (2008)	육안판독	246	1.00	0.94	0.38	1.00
14	Pouplard (2007)	육안판독	213	0.96	0.92	0.57	0.99

NPV, negative predictive value; PaGIA, Particle Gel Immuno Assay; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

표 3.14 하위군분석(PaGIA+4Ts)

연번	제1저자 (연도)	중재검사	임상점수(4Ts)	N	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Tawfik (2011)	PaGIA	전체	50	1.00	0.96	0.71	1.00
			저위험	16	-	0.94	0.0	1.00
			중등도	26	1.00	1.00	1.00	1.00
			고위험	8	1.00	0.80	0.75	1.00
			중등도 이상	34	1.00	0.97	0.83	1.00
2	Bryant (2008)	PaGIA	전체	246	1.00	0.94	0.38	1.00
			저위험	142	-	0.96	0.0	1.00
			중등도	92	1.00	0.91	0.38	1.00
			고위험	12	1.00	0.88	0.80	1.00
			중등도 이상	104	1.00	0.91	0.50	1.00

NPV, negative predictive value; OD, optical density; PaGIA, Particle Gel Immuno Assay; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; -, 내용 없음

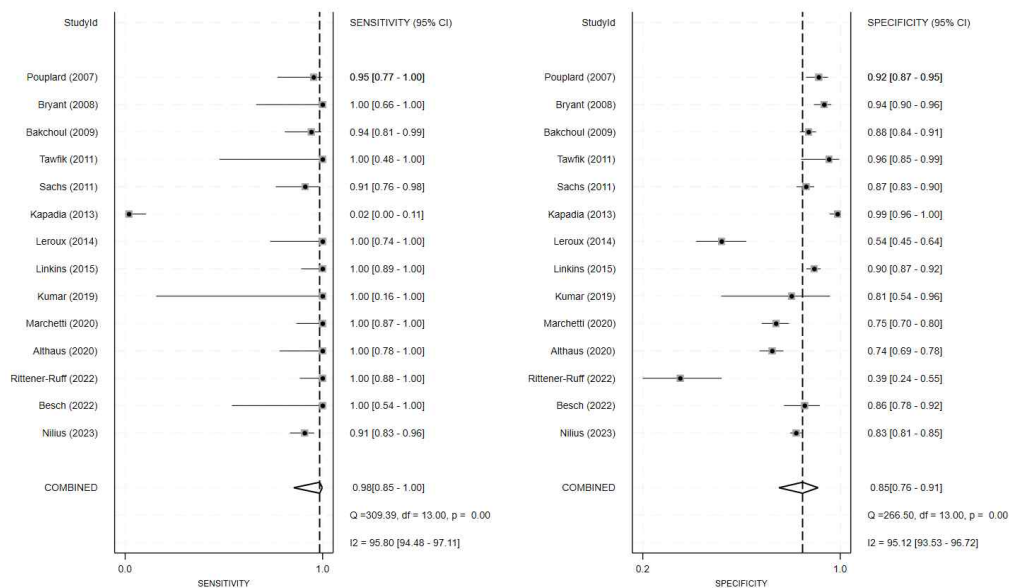


그림 3.12 PaGIA 메타분석

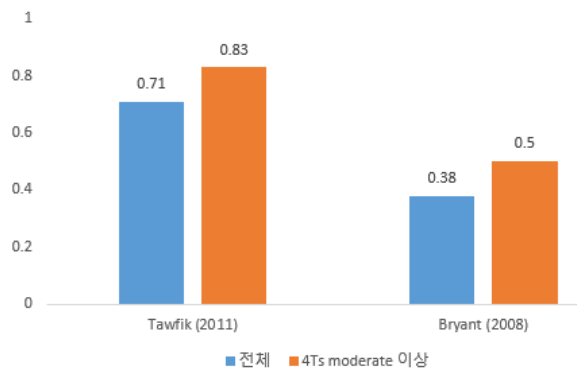


그림 3.13 PaGIA 양성예측도 비교
(전체 vs. 4Ts 중등도 이상)

1.1.3.5 LFI

LFI의 진단정확성은 총 9편에서 보고하였다. 진단정확성은 Sn 0.46 ~ 1.00, Sp 0.51 ~ 1.00, PPV 0.08 ~ 1.00, NPV 0.86 ~ 1.00이었다(표 3.15). 메타분석 결과 통합 Sn 0.98 (95% CI 0.85, 1.00), Sp 0.85 (95% CI 0.76, 0.91), 통합 AUC 0.95 (95% CI 0.93, 0.97)이었다(그림 3.14).

표 3.15 LFI_진단정확성 결과

연번	제1저자(연도)	임계값	N	Sn	Sp	PPV	NPV
LFI 전체							
1	Rittener-Ruff (2022)	육안판독	74	0.80	0.82	0.75	0.86
2	Althaus (2020a)	육안판독	385	0.75	0.64	0.08	0.98
3	Kumar (2019)	육안판독	17	1.00	0.93	0.67	1.00
4	Favaloro (2018)	1*	56	0.93	0.51	0.31	0.96
		2*	56	0.93	0.89	0.67	0.98
		3*	56	0.46	0.99	1.00	0.88
5	Berroeta (2016)	육안	90	0.95	0.92	0.75	0.98
6	Kolde (2014)	serum	211	0.82	0.94	0.54	0.98
		plasma	204	0.77	0.94	0.54	0.98
		whole blood	181	0.63	0.92	0.44	0.96
7	Leroux (2014)	plasma	334	0.98	0.83	0.44	1.00
		serum	334	1.00	0.82	0.44	1.00
8	Kolde (2011)	육안판독	60	1.00	1.00	1.00	1.00
		육안판독	452	1.00	0.93	0.54	1.00
9	Sachs (2011)	scanner: 100mV	452	0.97	0.93	0.52	1.00
		scanner: 137mV	452	0.97	0.95	0.60	1.00
LFI+4Ts 중등도 이상							
1	Vianello (2015)	육안판독	114	0.93	0.89	0.75	0.97

LFI, lateral flow immunoassay; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

*Semi-quantitative rank: 0=negative (not detected), 1='equivocal' (+/-), 2=positive, 3='strong positive'

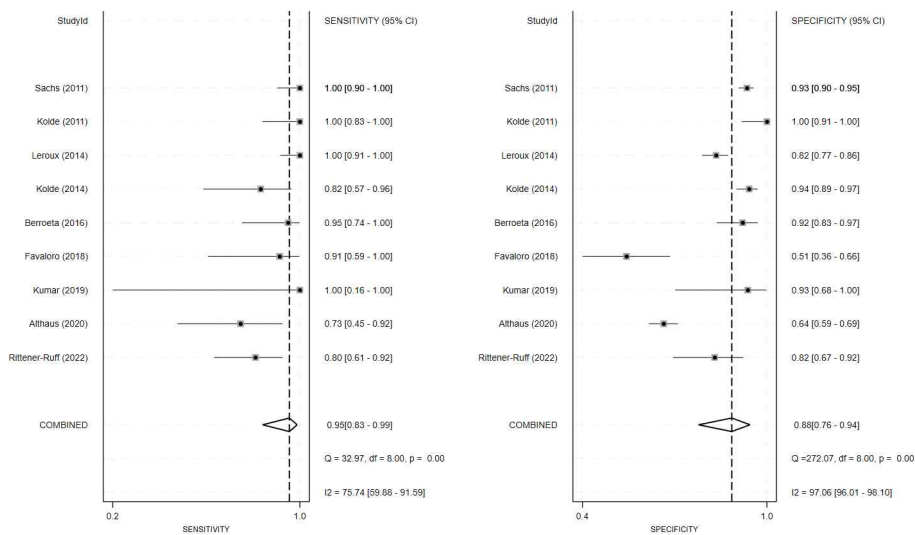


그림 3.14 LFI 메타분석

1.1.3.6 이질성 탐색

검사방법별 진단정확도의 이질성을 평가하기 위해 SROC 및 HSROC를 각각 분석하였다(그림 3.15, 그림 3.16).

ELISA(IgG)의 경우, SROC에서 대부분의 연구들이 좌상단(높은 민감도 및 특이도)에 밀집되어 있었고, HSROC에서도 95% 예측 구간이 좁고 요약점이 중심에 위치하여 이질성이 낮은 것으로 평가되었다.

ELISA(polys)은 SROC 상 일부 특이도가 낮은 연구들이 확인되었으며, HSROC에서 95% 예측 구간이 넓고 이질성의 가능성을 시사하는 분산이 관찰되었다.

CLIA(IgG)는 두 그래프 모두에서 높은 진단정확도와 함께 전반적으로 균일한 분포를 보여 이질성이 낮은 것으로 판단되었다.

LIA(polyspecific)는 SROC 및 HSROC에서 모두 민감도 및 특이도에 있어 분산이 커, 이질성이 높은 경향을 보였다.

PaGIA는 연구 간 결과가 일관되며 예측 구간도 좁아, 이질성이 낮은 것으로 평가되었다.

LFI의 경우 일부 연구의 특이도 저하가 관찰되었고, HSROC에서 예측 구간이 비교적 넓게 나타나 다소의 이질성을 시사하였다.

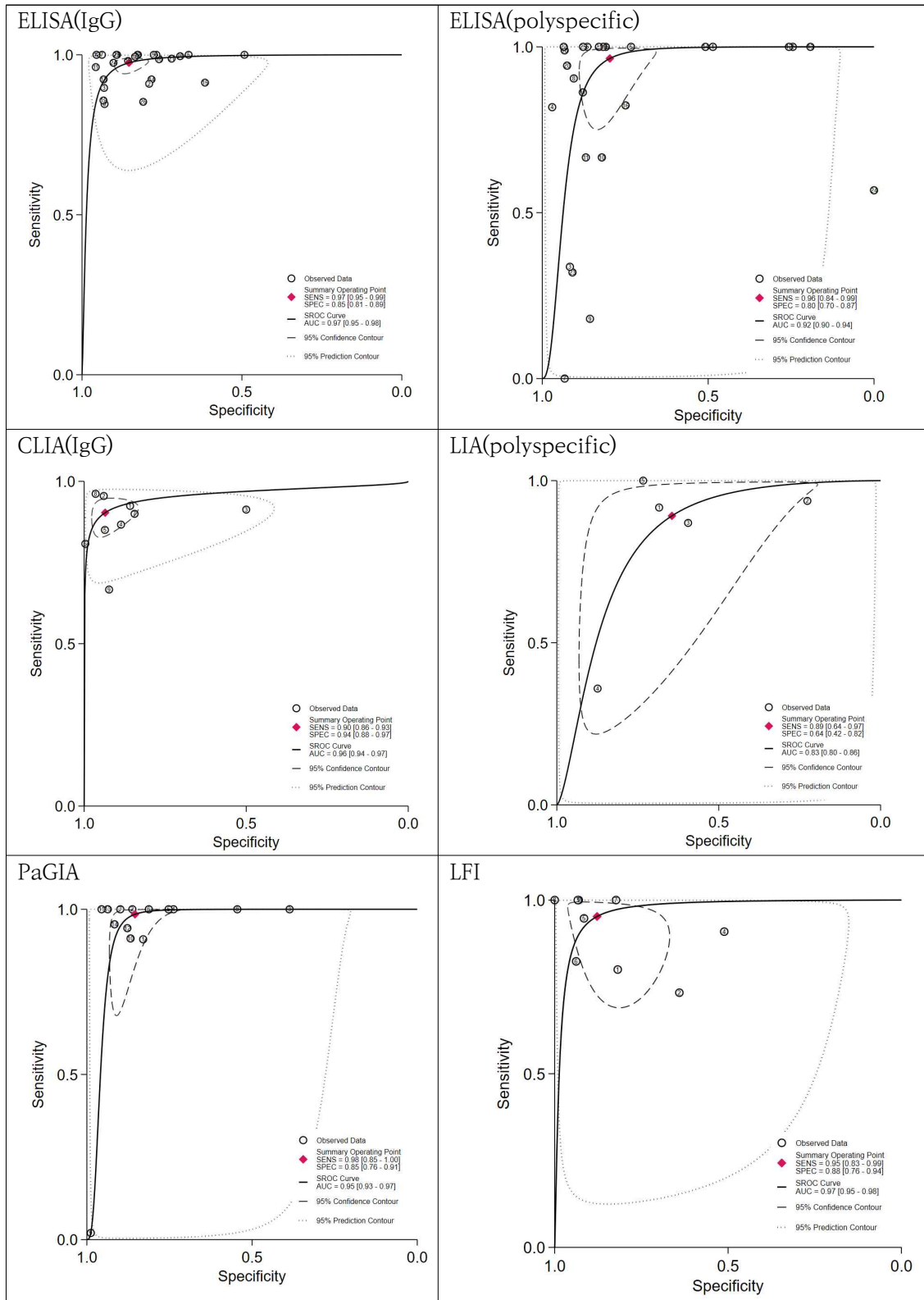


그림 3.15 검사방법별 SROC 비교

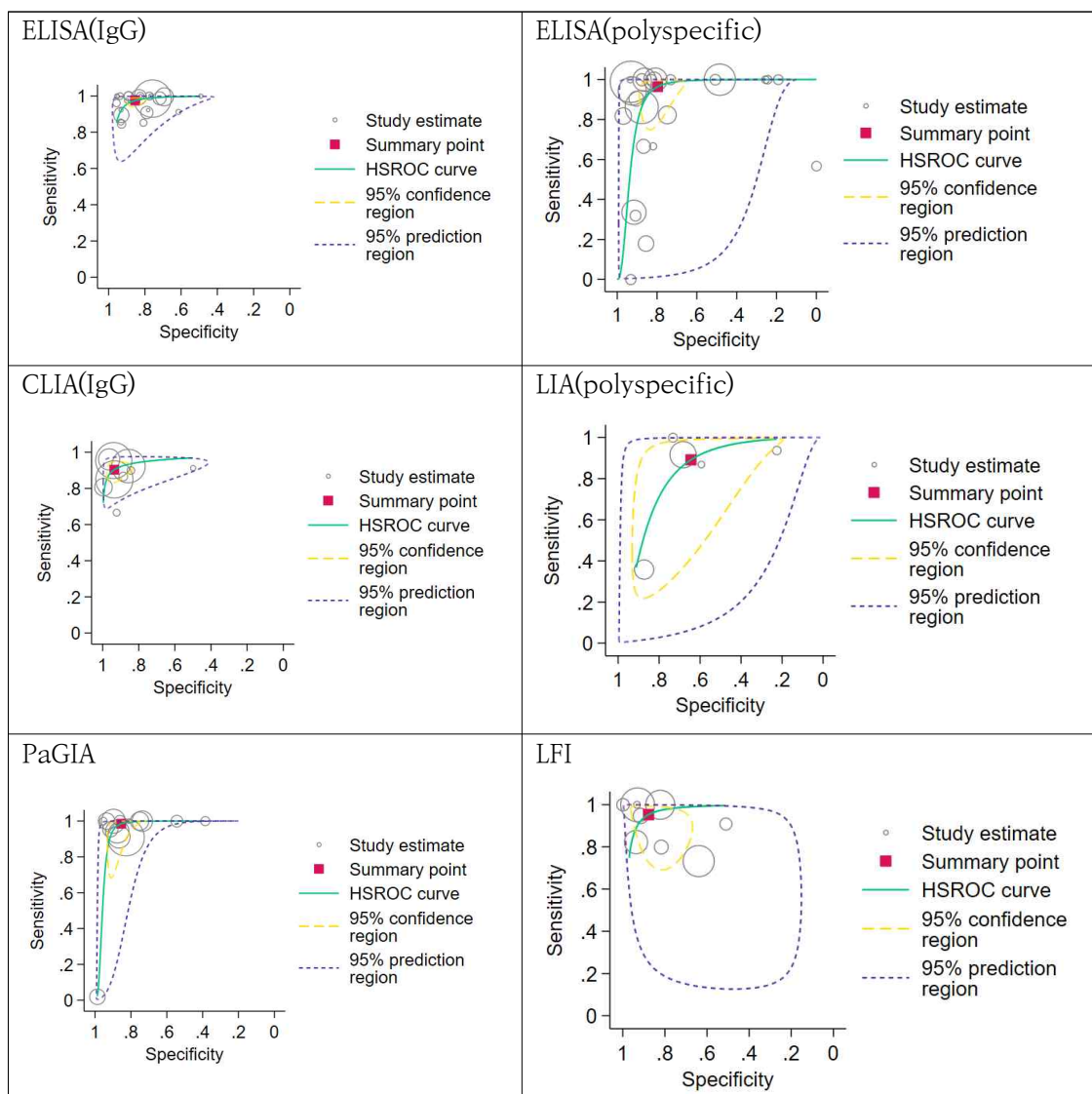


그림 3.16 검사방법별 HSROC 비교

표 3.16 전체 진단정확성 결과 요약

중재검사	연구수	대상자수	Sn (95% CI)	Sp (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	DOR (95% CI)	AUC (95% CI)
ELISA(IgG)	26	19,605	0.97 (0.95, 0.99)	0.85 (0.81, 0.89)	6.6 (5.1, 8.7)	0.03 (0.02, 0.06)	222 (116, 439)	0.97 (0.95, 0.98)
ELISA(poly)	25	80,95	0.96 (0.84, 0.99)	0.80 (0.70, 0.87)	4.7 (3.1, 7.1)	0.04 (0.01, 0.21)	108 (23, 507)	0.92 (0.90, 0.94)
CLIA(IgG)	9	4,798	0.90 (0.86, 0.93)	0.94 (0.88, 0.97)	14.0 (7.5, 26.1)	0.10 (0.07, 0.15)	135 (67, 272)	0.96 (0.94, 0.97)
CLIA(poly)	2	493	0.91 (0.50, 0.99)	0.85 (0.42, 0.98)	5.99 (0.93, 38.71)	0.11 (0.14, 0.88)	54.113 (3.34, 877.99)	0.88 (0.65, 0.97)
LIA(IgG)	1	89	0.78	0.69	-	-	-	-
LIA(poly)	5	1,819	0.89 (0.64, 0.97)	0.64 (0.42, 0.82)	2.5 (1.5, 4.1)	0.17 (0.05, 0.53)	15 (5, 45)	0.83 (0.80, 0.86)
PaGIA	14	4,496	0.98 (0.85, 1.00)	0.85 (0.76, 0.91)	6.8 (4.2, 11.0)	0.02 (0.00, 0.18)	382 (48, 3054)	0.95 (0.93, 0.97)
LFI	9	1679	0.95 (0.83, 0.99)	0.88 (0.83, 0.99)	7.8 (3.7, 16.3)	0.05 (0.01, 0.21)	145 (22, 943)	0.97 (0.95, 0.98)

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; DOR, diagnostic odds ratio; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; LFI, lateral flow immunoassay; LIA, latex immunoturbidimetric assay; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; PaGIA, Particle Gel Immuno Assay; Sn, sensitivity; Sp, specificity; -, 내용 없음

1.1.3.7 개별연구내 진단정확성 결과 비교

개별 연구에서 동일한 환자군을 대상으로 여러 종류의 정밀면역검사법을 비교한 연구는 22편이었다. 개별 연구 내에서 검사법을 비교한 결과, CLIA(IgG)는 대부분의 경우 특이도와 양성예측도에서 가장 우수한 성능을 보였다. ELISA(IgG)도 민감도와 특이도 모두에서 안정적인 결과를 보여, 진단정확도 측면에서 CLIA(IgG) 다음으로 일관된 성능을 보였다. 반면, PaGIA와 ELISA(polyspecific)는 민감도는 높았으나 양성예측도가 낮아 위양성 가능성이 상대적으로 컸다. LIA(poly)는 특이도 및 양성예측도에서 다소 낮은 수치를 보였으며, 검사 간 편차가 큰 편이었다. LFIA는 일부 문헌에서 우수한 수치를 보고했으나, 자료 수가 적거나 확인된 연구가 제한적이었다(표 3.17).

표 3.17 개별 연구 내 검사방법별 진단정확성 비교 결과

연번	제1저자 (연도)	중재검사명	임계값	N	Sn	Sp	PPV	NPV
1	Bissola (2024)	EIA(poly)	0.4	914	1.00	0.49	0.32	1.00
		LIA(poly)	1	1012	0.92	0.68	0.42	0.97
		CLIA(IgG)	1	1128	0.92	0.86	0.62	0.98
2	Tucker (2024)	LIA(IgG)	1	89	0.78	0.69	0.53	0.88
		ELISA(IgG)	0.4	89	1.00	0.49	0.45	1.00
3	Nilius (2023)	CLIA(IgG)	제조사기준	1318	0.87	0.96	0.66	0.99
		PaGIA		1273	0.91	0.83	0.31	0.99
		ELISA(IgG)	제조사기준	1378	0.90	0.93	0.55	0.99
4	Besch (2022)	PaGIA		115	1.00	0.86	0.29	1.00
		ELISA(IgG)	언급없음	116	1.00	0.96	0.50	1.00
5	Rittener-Ruff (2022)	CLIA(IgG)	1	74	0.87	0.89	0.84	0.91
		PaGIA	육안판독	74	1.00	0.39	0.53	1.00
		LFIA(IgG)	육안판독	74	0.80	0.82	0.75	0.86
		LIA(poly)	1	60	0.87	0.60	0.57	0.88
6	Althaus (2020a)	LFII(IgG)		385	0.73	0.64	0.08	0.98
		PaGIA		385	1.00	0.74	0.13	1.00
		EIA(IgG)	0.3	385	1.00	0.77	0.15	1.00
7	Althaus (2020b)	EIA(IgG)	0.5	1400	0.99	0.83	0.45	1.00
		CLIA(IgG)	1	1400	0.85	0.94	0.64	0.98
8	Marchetti (2020)	ELISA(IgG)	0.3	305	0.96	0.96	0.68	1.00
		PaGIA	*+ve	305	1.00	0.75	0.27	1.00
		CLIA(IgG)	≥1	305	0.81	1.00	0.96	0.98
9	Samuel (2020)	ELISA(poly)	0.4	62	1.00	0.25	0.26	1.00
		ELISA(IgG)	0.4	92	1.00	0.95	0.56	1.00
10	Kumar (2019)	LFII(IgG)		17	1.00	0.93	0.67	1.00
		PaGIA		18	1.00	0.81	0.40	1.00
11	Refaai (2019)	ELISA(poly)	NR	537	0.34	0.92	0.46	0.87
		LIA(poly)	1	537	0.36	0.87	0.37	0.87
12	Berroeta (2016)	ELISA(poly)	0.5	90	1.00	0.73	0.50	1.00
		LFIA(IgG)	육안	90	0.95	0.92	0.75	0.99
		LFII(IgG)		334	0.98	0.83	0.44	1.00
13	Leroux (2014)	PaGIA		124	1.00	0.55	0.19	1.00
		ELISA(IgG)	흡광도가 배치 기준치의 11.5% 이상일 경우	334	1.00	0.83	0.44	1.00
14	Althaus (2013)	LIA(poly)	1	110	1.00	0.73	0.46	1.00
		CLIA(poly)	1	448	0.98	0.82	0.42	1.00
		CLIA(IgG)	1	448	0.96	0.97	0.78	1.00
		ELISA(IgG)	0.5	448	0.98	0.86	0.47	1.00

연번	제1저자 (연도)	중재검사명	임계값	N	Sn	Sp	PPV	NPV
15	Galea (2013)	ELISA(poly)	0.5	200	0.91	0.91	0.53	0.99
		ELISA(IgG)	0.3	200	0.86	0.93	0.60	0.98
16	Kapadia (2013)	ELISA(poly)	450nm에서 기준 시약의 흡광도 (absorbance)의 26%를 컷오프 값으로 설정	217	0.18	0.86	0.27	0.78
		PaGIA		217	0.02	0.99	0.33	0.77
17	Minet (2013)	ELISA(poly)	0.4	45	0.67	0.82	0.36	0.94
		CLIA(IgG)	1	45	0.67	0.92	0.57	0.95
		CLIA(poly)	1	45	0.67	0.87	0.44	0.94
18	Kolde (2011)	ELISA(IgG)	NR	60	1.00	0.83	0.74	1.00
		LFIA(IgG)	육안판독	60	1.00	1.00	1.00	1.00
		LFI-HIT(IgG)	육안판독	452	1.00	0.93	0.54	1.00
19	Sachs (2011)	ELISA(IgG), GTI	0.4	452	1.00	0.89	0.43	1.00
		ELISA(IgG), HIA	0.5	452	1.00	0.87	0.39	1.00
		PaGIA	육안판독	450	0.91	0.87	0.36	99.2
20	Bakchoul (2009)	ELISA(IgG)	0.4	500	1.00	0.89	0.41	1.00
		ELISA(poly)	0.4	500	1.00	0.81	0.28	1.00
		PaGIA	육안판독	500	0.94	0.88	0.37	1.00
21	Schallmoser (2009)	ELISA(poly)	0.761	285	0.82	0.75	0.31	0.97
		ELISA(IgG)	0.564	285	0.85	0.81	0.38	0.98
22	Pouplard (2007)	PaGIA	육안판독	213	0.96	0.92	0.57	0.99
		ELISA(poly)	0.4	213	1.00	0.82	0.39	1.00

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EIA, enzyme immunoassay; LFI, lateral flow immunoassay; LIA, latex immunoturbidimetric assay; NPV, negative predictive value; PaGIA, Particle Gel Immuno Assay; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

ELISA 임계값 단위: optical density; CLIA, LIA 임계값 단위: U/mL

1.2 경제성

1.2.1 선택연구 특성

경제성 평가에 최종 포함된 연구는 총 4편으로, 모두 미국에서 수행되었다. 이들 연구는 공통적으로 위양성 결과로 인한 검사 또는 약제 사용에 따른 추가 비용 발생을 보고하거나, 면역학적 검사에 앞서 임상점수(4Ts score)를 활용함으로써 불필요한 항응고제 치료를 줄여 비용 절감 효과를 확인하였다(표 3.18).

표 3.18 경제성 평가 연구

제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	중재검사	내용
Dweck (2024)	미국	HIT(LIA) 검사에서 양성 을 받은 115명 환자, 이들 중 SRA 검사받은 환자만 분석대상에 포함	LIA	LIA 검사 결과 위양성으로 인한 추가 비용 보고.
Condon (2020)	미국	연구기간 동안 HIT 검사를 요청한 환자 303명	ELISA(poly)	약사가 4T 점수를 활용하여 HIT 검사 요청을 검토하고, 불필요한 검사를 줄일 수 있는지 확인-위양성 감소, 비용절감효과 보고
Hasan (2016)	미국	HIT 항체 검사를 받은 총 150명의 입원 환자	ELISA(poly)	4Ts 활용시 비용절감 보고 - 검사비용, 항응고제 사용 비용
Burnett (2016)	미국	연구 기간 동안 HIT 항체 검사가 요청된 모든 환자	ELISA(poly)	4T 점수를 활용한 약사의 개입이 HIT 오진 감소, 불필요한 치료 감소 및 비용 절감에 미치는 영향을 평가

HIT, heparin induced thrombocytopenia; LIA, latex immunoturbidimetric assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay

1.2.2 경제성 평가결과

여러 연구에서 항헤파린-PF4 항체 검사와 관련된 경제적 영향을 평가한 결과, 검사의 적절성 평가 및 임상점수 기반 적용이 비용 절감에 기여하는 것으로 나타났다(표 3.19).

Dweck 등(2024)은 LIA 검사 양성 후 SRA 검사를 시행한 환자 115명을 대상으로 분석한 결과, 양성 결과에 따라 항응고제 치료가 변경된 112명 중 80명이 아가트로반으로 전환되었으며, 이 중 71명(88.7%)이 최종적으로 위양성으로 확인되어 약 65,000달러의 불필요한 치료 비용이 발생한 것으로 보고하였다.

Codon 등(2020)은 ELISA(polyspecific) 검사의 적절성을 높이기 위해 전자의무기록 기반 임상 의사결정 지원 도구(CDST)를 활용한 중재를 시행하였고, 그 결과 HIT 검사 의뢰 건수는 개입 전 279건에서 개입 후 113건으로 약 59% 감소하였으며, 검사 비용 약 11,000달러가 절감되었다.

Hasan 등(2016)은 4Ts 점수가 낮은 환자군에서 ELISA(polyspecific) 검사의 양성률은 18.5%였으나 기능검사(SRA)에서 확인된 최종 확진율은 3.7%에 불과함을 근거로, 해당 군에서 검사를 제한할 경우 약 59,882달러의 검사비 절감이 가능하고, 반대로 위양성으로 인한 불필요한 치료로 32,363달러의 추가 비용이 발생할 수 있어 전체적으로 103,348달러의 비용 부담이 초래될 수 있음을 보고하였다.

Burnett 등(2016) 또한 4Ts 점수 기반 중재를 통해 HIT 항체 검사 건수를 약 39% 감소시켰고, IV 직접 트롬빈 억제제 치료 환자 수를 줄임으로써 총 비용이 개입 전 134,445달러에서 개입 후 58,691달러로 감소하여 약 62%(75,754달러)의 비용 절감 효과가 있었다고 보고하였다.

표 3.19 경제성 연구결과 요약

연번	제1저자(연도)	연구결과																				
		○ 연구대상: LIA 검사*에서 양성인 환자 중 SRA 수행한 환자 115명 대상																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>4Ts</th> <th>대상자수</th> <th>SRA 양성</th> <th>SRA 음성</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-3</td> <td>62</td> <td>4(6.5%)</td> <td>58(93.5%)</td> </tr> <tr> <td>4-5</td> <td>44</td> <td>4(9.1%)</td> <td>40(90.9%)</td> </tr> <tr> <td>6-8</td> <td>9</td> <td>4(44.4%)</td> <td>5(55.6%)</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>115</td> <td>12(10.4%)</td> <td>103(89.6%)</td> </tr> </tbody> </table>	4Ts	대상자수	SRA 양성	SRA 음성	0-3	62	4(6.5%)	58(93.5%)	4-5	44	4(9.1%)	40(90.9%)	6-8	9	4(44.4%)	5(55.6%)	total	115	12(10.4%)	103(89.6%)
4Ts	대상자수	SRA 양성	SRA 음성																			
0-3	62	4(6.5%)	58(93.5%)																			
4-5	44	4(9.1%)	40(90.9%)																			
6-8	9	4(44.4%)	5(55.6%)																			
total	115	12(10.4%)	103(89.6%)																			
1	Dweck (2024)	<p>○ 비용 계산:</p> <ul style="list-style-type: none"> 아르가트로반(50mg/50ml bag) 평균 도매가 1ml 당 \$5.265, 총 \$263.25, 비중환자이며 간기능이 정상인 환자에서 아르가트로반 2mg/kg/min 주입되며, 중환자에서 일반적으로 0.5mg/kg/min으로 조절. 평균 환자 체중을 80kg으로 가정하여 저용량 아르가트로반(0.5mg/kg/min) 사용시 하루 총 투여량 58mg으로 추산. 이에 따라 아르가트로반의 하루 평균 비용은 \$305.7로 계산 비분획 헤파린(unfractionated heparin)의 평균 도매가는 25,000U/250mg bag 기준으로 \$12.5임 이 가격 기준으로 할 때 헤파린 3일 치료비용 \$51.84로 추정 <p>○ 위양성으로 인한 총 추가 비용</p> <ul style="list-style-type: none"> HIT 양성 판정 후 항응고제 변경치료 받은 환자: 97.4%(112/115) 전체 환자 중 69.6%(80/115명)가 아르가트로반으로 전환됨 HIT 치료를 받은 환자 중 88.7%(71/80명)가 위양성이었음 아르가트로반 사용 환자 중 71명이 위양성이었으며, 추가 비용 \$65,000 발생 																				
2	Codon(2020)	<p>○ 연구대상: 연구 기간 동안 HIT 검사를 요청한 303명의 환자</p> <p>○ 연구 기간:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1차 개입(2015년 12월 ~ 2016년 7월): 약사가 HIT 검사 요청을 직접 검토하고 4T 점수를 계산하여 검사 취소를 권장. 2차 개입(2017년 9월 ~ 2018년 5월): 전자의무기록에 임상 지원 도구(Clinical decision support tool, CST)를 도입하여 의사가 HIT 검사를 요청할 때 4T 점수를 자동 계산하도록 함. <p>○ 중재검사: ELISA(poly), 임계값 0.5</p> <p>○ 검사비용: ELISA \$60, SRA \$332로 계산, ELISA는 2시간 이내 검사결과 나오며, SRA는 3-5일 이내 결과 보고</p> <p>○ HIT 검사 총 요청 건수</p> <ul style="list-style-type: none"> 개입 전(2015년): 279건 1차 개입(2016년): 177건 (36% 감소) 2차 개입(2018년): 113건 (59% 감소) <p>○ 약사 개입 후 HIT 검사 취소</p> <ul style="list-style-type: none"> 낮은 위험군(4T 0-3): 103건 중 54건(52.4%) 취소 																				

연번	제1저자(연도)	연구결과																				
		<ul style="list-style-type: none"> • 중간 위험군(4T 4~5): 22건 중 15건(68%) 취소 • 높은 위험군(4T 6~8): 검사 유지 <ul style="list-style-type: none"> ○ ELISA 검사에서 위양성(거짓 양성) 비율 <ul style="list-style-type: none"> • 개입 전: 5.3% • 개입 후: 낮아졌지만 수치는 연구에서 구체적으로 명시되지 않음 • ELISA 검사에서 양성이었지만, SRA 검사에서는 음성으로 판정된 환자 다수 확인 → 불필요한 HIT 진단 가능성 시사 ○ 연간 실험실 검사 비용 절감액 <ul style="list-style-type: none"> • 개입 전(2015년): \$22,000 • 개입 후(2018년): \$11,400 • 총 \$11,000 절감 (50% 감소) 																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>ELISA</th> <th>SRA</th> <th>Total cost/year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2015</td> <td>259</td> <td>20</td> <td>\$22,000</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>158</td> <td>19</td> <td>\$15,800</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>122</td> <td>15</td> <td>\$12,300</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>113</td> <td>17</td> <td>\$11,400</td> </tr> </tbody> </table>	Year	ELISA	SRA	Total cost/year	2015	259	20	\$22,000	2016	158	19	\$15,800	2017	122	15	\$12,300	2018	113	17	\$11,400
Year	ELISA	SRA	Total cost/year																			
2015	259	20	\$22,000																			
2016	158	19	\$15,800																			
2017	122	15	\$12,300																			
2018	113	17	\$11,400																			
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 연구대상: HIT 항체 검사를 받은 총 134명의 입원 환자 ○ 중재검사: ELISA(poly), ○ HIT 확진율 및 검사 정확도 <ul style="list-style-type: none"> • 4T 점수 저위험군(0~3점)에서 HIT 확진율: 81명 중 3명(3.7%) • 4T 점수 중등도 이상 환자(4~8점)에서 HIT 확진율: 53명 중 7명(13.2%) ○ ELISA 양성률: <ul style="list-style-type: none"> • 전체 환자 중 27명(20.1%)이 ELISA 양성 • 그러나 4T 점수 저위험 그룹에서 ELISA 양성률은 18.5%, 실제 SRA 확진은 3.7% 																				
3	Hasan (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ○ HIT 검사 비용 분석 <ul style="list-style-type: none"> • ELISA 검사 1회당 비용: \$739.29 • SRA 검사 1회당 비용: \$925.26 • ELISA 검사를 4T 점수 4 이상인 환자에게만 시행하면, \$59,882.49 절감 가능 ○ 비헤파린 항응고제 사용 비용 <ul style="list-style-type: none"> • 폰다파리누스(Fondaparinux, 1일 비용): \$989.48 • 아르가트로반(Argatroban, 1일 비용): \$2,260.40 • 불필요한 HIT 치료로 인해 총 \$32,362.52의 추가 비용 발생. 총 재정 부담 \$103,348.13 																				
4	Burnett(2016)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 연구 대상: <ul style="list-style-type: none"> • 연구 기간 동안 HIT 항체(HIT Ab) 검사가 요청된 모든 환자 ○ 중재 방법: <ul style="list-style-type: none"> • 중재검사: ELISA(poly) • 개입 전: 의사가 필요하다고 판단하면 HIT Ab 검사를 시행 (표준 진료) • 개입 후: 4T 점수 계산하여 검사 적절성 평가 후 4T 점수가 중간 또는 높은 경우 검사 진행 권장 ○ 비용관련 																				

연번	제1저자(연도)	연구결과
		<ul style="list-style-type: none"> • ELSIA 비용 \$55, SRA 비용: \$300, IV 아르기트로반의 일일 비용 평균 80kg 환자 기준으로 약 \$1300으로 추정 • 약사 인건비 시간당 \$53으로 계산 • 비용분석에는 실제 절감비용과 헤파린 노출환자 1인당 평균 비용 포함 <p>○ 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HIT 검사 건수 감소 • HIT Ab 검사의 총 요청 건수: 176건(개입 전) → 107건(개입 후) (39% 감소, $p < 0.001$) • 처리된 HIT Ab 검사 건수: 176건(개입 전) → 63건(개입 후) (64% 감소, $p < 0.001$) • HIT Ab 검사 자체가 취소된 비율: 0%(개입 전) → 41%(개입 후) • 4T 점수가 낮아 부적절한 것으로 평가된 검사 비율: 72.2%(개입 전) → 69%(개입 후) (통계적으로 유의미한 차이는 없음) • 그러나 개입 후 실제로 처리된 검사 중 부적절한 검사 비율은 72.2%(개입 전) → 52.4%(개입 후) 로 감소 ($p = 0.004$) <ul style="list-style-type: none"> ● HIT 진단 및 치료 변화 • HIT Ab 검사에서 양성 판정을 받은 비율: 14%(개입 전) → 10%(개입 후) ($p = 0.535$) <ul style="list-style-type: none"> ● HIT 검사 및 치료 비용 감소: <ul style="list-style-type: none"> • 총 비용: 134,445달러(개입 전) → 58,691달러(개입 후) • 환자당 평균 비용: 19.58달러(개입 전) → 7.51달러(개입 후) • 총 75,754달러(62%) 절감 • ● HIT 검사 취소로 절감된 추가 비용 <ul style="list-style-type: none"> • 검사 44건 취소로 2,420달러 절감 • SRA 검사가 필요하지 않아 13,200달러 추가 절감 가능

Ab, antibody; HIT, heparin induced thrombocytopenia; LIA, latex immunoturbidimetric assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; SRA, serotonin release assay

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

항헤파린-PF4 항체[정밀면역검사는 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단을 목적으로 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하는 검사이다.

본 기술은 신의료기술평가(2013년)를 거쳐 2015년에 비급여 항목으로 등재되었으며, 2020년에는 급여 기준에 따라 본인부담률 50~80%가 적용되는 선별급여 항목으로 전환되었다. 이후 2025년에 적합성 평가 예정 항목으로 분류되어 내부 모니터링 및 관련 검토 절차를 통해 재평가 필요성이 인정됨에 따라 재평가 대상 항목으로 확정되었다. 이에 따라 2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성안을 심의되었으며, 동 기술의 임상적 효과성에 대한 의료기술재평가가 수행되었다.

체계적 문헌고찰에 선택된 연구는 총 66편이었으며, 이 중 효과성 평가가 63편(모두 진단법평가연구), 경제성 연구 4편이 포함되었다. 연구 대상자는 HIT 의심환자로 내과, 중환자실, 수술환자, 심부정맥혈전증 환자 등이 포함되었다. 중재검사는 ELISA, CLIA, LIA, PaGIA, LFI 검사가 포함되었으며, 중재검사와 임상점수(4Ts)를 조합하여 진단정확성을 보고한 연구는 19편이었다. 참고표준검사의 경우 기능적 검사(SRA 또는 HIPA)를 단독으로 사용한 경우가 43편으로 전체 연구의 약 70%를 차지하였다. 그 외에 연구별로 임상점수, 면역학적 검사 및 기능적 검사의 다양한 조합과 전문가 합의를 통해 HIT 진단이 이루어졌다.

비돌립위험 평가 결과, 환자 선택 영역에서는 환자 특성에 대한 기술이 부족한 경우를 포함하여 비돌립위험이 '불확실'로 평가된 비율이 31%였다. 참고표준검사 영역에서는 면역학적 검사 결과가 참고표준검사 정의에 포함된 경우를 포함하여 비돌립위험이 '높음'으로 평가된 비율이 23%였다. 이 외에도 연구 수행 과정에서 검사방법별로 대상 환자 수에 차이가 있는 경우 해당 항목을 비돌립위험이 '높음'으로 평가하였으며, 이에 해당하는 연구는 전체의 10%를 차지하였다.

1.1 효과성

검사방법별(ELISA, CLIA, LIA, PaGIA, LFI) 및 항체유형(IgG, polyspecific)의 진단정확성을 분석한 결과, 대부분의 검사에서 민감도는 0.90 이상으로 보고되었고 특이도는 0.64에서 0.94 범위로 확인되었으며 AUC는 0.83에서 0.97 범위로 나타났다. IgG 특이 항체를 이용한 ELISA와 CLIA는 각각 민감도 0.97과 0.90, 특이도 0.85와 0.94로 보고되었다. Polyspecific 항체 기반 ELISA와 LIA의 특이도는

0.64에서 0.80 범위였다. PaGIA와 LFI는 민감도 0.98, 특이도 0.85, AUC 0.95로 보고되었다.

임상점수(4Ts)에 따른 위험군별 진단정확도는 개별 연구 간 차이로 인해 직접적인 비교에 한계가 있어, 본 평가에서는 각 연구 내에서 전체 대상군과 하위군(저위험 및 중등도 이상)을 비교하는 방식으로 추가분석하였다. 정밀면역검사의 특성상 위양성률이 높을 수 있다는 점을 고려하여 양성예측도를 중심으로 평가한 결과, 검사방법별로 1 ~ 4편의 연구에서 임상점수가 중등도 이상인 군이 전체 대상군이나 저위험군에 비해 일관되게 더 높은 양성예측도를 보이는 경향이 확인되었다. 한편, 임상점수 저위험군의 양성예측도는 전반적으로 0 ~ 0.42 수준으로 낮았으며, 이 중 2편의 연구에서는 임상점수가 낮았음에도 HIT로 최종 확진된 사례의 임상적 특징을 보고하였다. 해당 사례들은 심장수술 직후이거나 감염, 항인지질 증후군 등 복합적인 기저질환이 동반된 환자들이었다.

검사방법별 진단정확도의 이질성을 평가한 결과, ELISA(IgG)는 연구 간 민감도와 특이도가 일관되며 SROC 및 HSROC 모두에서 이질성이 낮은 것으로 평가되었다. CLIA(IgG)와 PaGIA 또한 전반적으로 균일한 분포와 좁은 예측 구간을 보여 이질성이 낮은 것으로 나타났다. 반면, ELISA(poly)는 일부 연구에서 특이도 편차가 크고 HSROC 예측 구간이 넓어 이질성이 높은 경향을 보였으며, LIA(poly) 역시 민감도와 특이도 모두에서 분산이 커 이질성이 높은 것으로 평가되었다. LFI는 일부 연구에서 특이도가 낮고 예측 구간이 비교적 넓게 나타나 다소의 이질성을 시사하였다.

1.2 경제성

경제성 결과지표를 보고한 연구는 총 4편으로, 모두 미국에서 수행된 연구였다. 연구결과 항해파린-PF4 항체 검사에 대해 4Ts 점수 기반의 적절성 평가를 적용할 경우, 불필요한 검사와 치료를 줄이고 검사 건수 및 관련 비용을 감소시키는 것으로 나타났다. 특히 위양성으로 인한 과잉 치료를 예방함으로써 경제적 부담 경감에 기여한 것으로 보고하였다.

2. 결론

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같은 의견을 제시하였다.

소위원회는 항해파린-PF4 항체[정밀면역검사]의 진단정확성에 대한 메타분석 결과를 종합 검토한 결과, 해당 검사가 전반적으로 우수한 진단 성능을 보이며 HIT 진단에 유용한 도구로 판단된다는 의견이었다. 특히, 현재 건강보험요양급여목록에 등재된 항목 내에서 HIT 진단에 활용 가능한 대체검사가 없는 상황을 고려할 때 본 검사의 임상적 활용 가치는 높다고 평가되었다. 검사방법별로는 ELISA(IgG)와 CLIA(IgG)가 비교적 일관된 임계값 설정과 안정적인 진단 성능을 보여 신뢰도 높은 검사로 평가되었으며, 그 외의 검사법은 연구 간 편차와 이질성이 커 임상 적용 시 주의가 필요하다는 의견이었다. 또한, 임상점수(4Ts)에 따른 하위군 분석 결과, 대부분의 검사에서 4Ts 점수가 중등도 이상일 때 양성예측도가 상승하여 임상점수와 면역학적 검사를 병행할 경우 진단정확성 향상에 기여할 수 있음이 확인되었다. 다만, 임상점수가 낮은 군에서도 HIT로 최종 진단된 사례가 일부 보고된 점을 감안할 때, 환자의 상태와 위험요인을 종합적으로 고려한 신중한 해석이 필요하다고 보았다. 이러한 측면에서 현재 4Ts 점수 4점 이상인 경우에만 요양급여를

인정하는 현행 기준은 진단 효율성 측면에서 타당하다는 의견이었다.

경제성 측면에서는 모두 국외(미국)에서 수행된 연구를 기반으로 하였으며, 4Ts 점수를 활용한 선별적 검사 적용이 불필요한 검사 및 치료를 줄이고 비용 절감에 기여하는 것으로 나타났다. 다만, 해당 연구는 미국의 임상 환경과 보건의료체계를 반영한 결과로, 국내의 임상 상황 및 제도적 여건과는 차이가 있어, 이를 직접 적용하는데에는 제한이 있다는 의견이 제시되었다.

2025년 제8차 의료기술재평가위원회(2025.8.8.)는 소위원회 결론 및 분과의견을 검토하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 헤파린 유도성 혈소판 감소증 의심환자를 대상으로 해당검사를 진단 목적으로 사용하는 것을 ‘권고함’으로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2025년 1월판
2. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. 의료기준관리: 행위평가신청, 고시항목 조회 [인터넷]. [검색일: 2024년 11월 27일]. 이용 가능: <https://biz.hira.or.kr/index.do>
3. 대한혈액학회. 혈액학. 3판. 서울: 범문에듀케이션; 2018.
4. 보건복지가족부 신의료기술평가위원회. 헤파린/PF4 항체검사: 신의료기술평가보고서. 서울: 보건복지가족부; 2009년 8월. 보고서 번호: HTA-2009-43.
5. 보건복지부. 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시. 제2013-101호. 서울: 보건복지부; 2013
6. 의료기기안심책방/의료기기통합정보시스템. 알기 쉬운 의료기기: 정보검색 [인터넷]. [검색일: 2024년 11월 27일]. 이용 가능: <https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>
7. 일본 후생성 홈페이지. 2024년판 [인터넷]. [검색일: 2024년 12월 3일]. 이용 가능: <http://www.mhlw.go.jp/>
1. 한국보건 의료연구원. 항헤파린-PF4항체 [화학발광면역분석법]: 의료기술재평가보고서. 서울: 한국보건 의료연구원; 2020년 10월. 보고서 번호: NECA-R-20-001-06.
8. American Medical Association. CPT Professional 2023 and E/M Companion 2023 Bundle. Chicago: American Medical Association; 2023.
9. Arachchillage DJ, Thachil J, Anderson JAM, Baker P, Poles A, Kitchen S, Laffan M; BSH Committee. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: Third edition. Br J Haematol. 2024 Feb;204(2):459-475.
10. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018;2(22):3360-92.
11. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2012;119(10):2209-18.
12. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. J Clin Epidemiol. 2005 ;58(9):882-93.
13. Favalaro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an update. Pathology. 2017;49(4):346-55.
14. Herb A, Depierreux M, Wimmer J, Rolland D, Tebacher M, Lambert A, et al. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A retrospective experience. J Clin Lab Anal. 2023;37:e24884. doi:10.1002/jcla.24884.
15. HIRA 빅데이터개방포털 홈페이지. 의료통계정보: 진료행위(검사/수술 등) 통계 [인터넷]. [검색일: 2025년 7월 77일]. 이용 가능: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapDiagBhvInfoTab1.do>
16. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vasc Med. 2020 Apr;25(2):160-173.

17. Kim HS, Kim H, Jeong YJ, Lee HY, Yim HW, Kim JI, et al. Comparative analysis of the suspected heparin-induced thrombocytopenia level in Korea. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4):360-7.
18. May J, Westbrook B, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Jun 22;7(5):100283.
19. Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016 Feb 4;127(5):546-57.
20. Skornova I, Simurda T, Stanciakova L, Lauko V, Holly P, Samos M, et al. A Functional Assay for the Determination of Heparin-Induced Thrombocytopenia via Flow Cytometry. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3019):3019
21. State of Queensland (Queensland Health). Guideline for the management of adult patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Queensland Health; 2022. Available from: <https://qheps.health.qld.gov.au/medicines/medication-safety/high-risk-med>
22. Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Antibodies: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2023 Sep;49(6):621-633.
23. Warkentin TE. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. 2019 May;41 Suppl 1:15-25.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사]를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2025년 제1차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 1월 10일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2025년 제8차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2025년 7월 25일 ~2025년 7월 30일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 8월 8일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

항헤파린-PF4 항체 [정밀면역검사] 소위원회는 순환기내과 1인, 심장혈관흉부외과 1인, 혈액종양내과 1인, 신경과 1인, 중환자의학 1인, 진단검사의학 1인, 근거기반의학 1인 총 7인의 전문의로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2025년 2월 26일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2025년 4월 14일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2025년 6월 30일
- 회의내용: 결과합성 및 결론방향 논의

3. 연구 검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® (1946~ 현재까지)

(최종 검색일: 2025.2.27.)

구분	No.	Searches	MEDLINE	
대상환자	1	heparin adj2 thrombocytopenia.mp	4,795	
검사	분석물질	2	(heparin platelet factor 4 OR anti-platelet factor 4 OR antiplatelet factor 4 OR heparin PF4).mp	675
		3	(antibod* OR Ig* OR immuno*).mp	4,277,256
	검사방법	4	(chemiluminescen* OR hemosil OR PaGIA or particle OR ELISA* OR lateral flow OR latex OR immuno*).mp	4,119,245
	분석물질조합	5	2 AND 3	658
	분석물질 OR 검사방법	6	4 OR 5	4,119,391
대상환자 and 검사	7	1 AND 6	1,795	
동물연구제외	8	limit 7 to humans	1,608	
최종			1,608	

3.1.2 Embase (1974 to 2025 Feb 3)

(최종 검색일: 2025. 2.27.)

구분	연번	검색어	EMBASE	
대상환자	1	heparin adj2 thrombocytopenia.mp	10,409	
검사	분석물질	2	(heparin platelet factor 4 OR anti-platelet factor 4 OR antiplatelet factor 4 OR heparin PF4).mp	2,007
		3	(antibod* OR Ig* OR immuno*).mp	6,047,945
	검사방법	4	(chemiluminescen* OR hemosil OR PaGIA or particle OR ELISA* OR lateral flow OR latex OR immuno*).mp	5,695,138
	분석물질조합	5	2 AND 3	1,990
	분석물질 OR 검사방법	6	4 OR 5	5,695,675
대상환자&검사	7	1 AND 6	4,242	
동물연구 제외	8	limit 7 to humans	3,968	
회색문헌 제외	9	conference.pt	6,168,461	
	10	8 NOT 9	2,745	
최종			2,745	

3.1.3 EBM Reviews–Cochrane Central Register of Controlled Trials (December 2024)

(검색일: 2025. 2.27.)

구분	연번	Searches	Cochrane	
대상환자	1	heparin adj2 thrombocytopenia.mp	314	
검사	분석물질	2	(heparin platelet factor 4 OR anti-platelet factor 4 OR antiplatelet factor 4 OR heparin PF4).mp	34
		3	(antibod* OR Ig* OR immuno*).mp	185,071
	검사방법	4	(chemiluminescen* OR hemosil OR PaGIA or particle OR ELISA* OR lateral flow OR latex OR immuno*).mp	144,907
	분석물질 조합	5	2 AND 3	34
	분석물질 OR 검사 방법	6	4 OR 5	144,916
대상환자&검사	7	1 AND 6	68	
최종			68	

3.2 국내 데이터 베이스

(최종 검색일: 2025.2.27.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	(heparin[ALL] AND thrombocytopenia [ALL])	58	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	(heparin total) AND (thrombocytopenia total)	59	국내발표논문
	2	(헤파린 total) AND (혈소판감소증 total)	12	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	heparin induced thrombocytopenia	28	상세검색 이용
	2	헤파린 AND 혈소판감소증	18	국내학술논문

4. 최종 선택연구

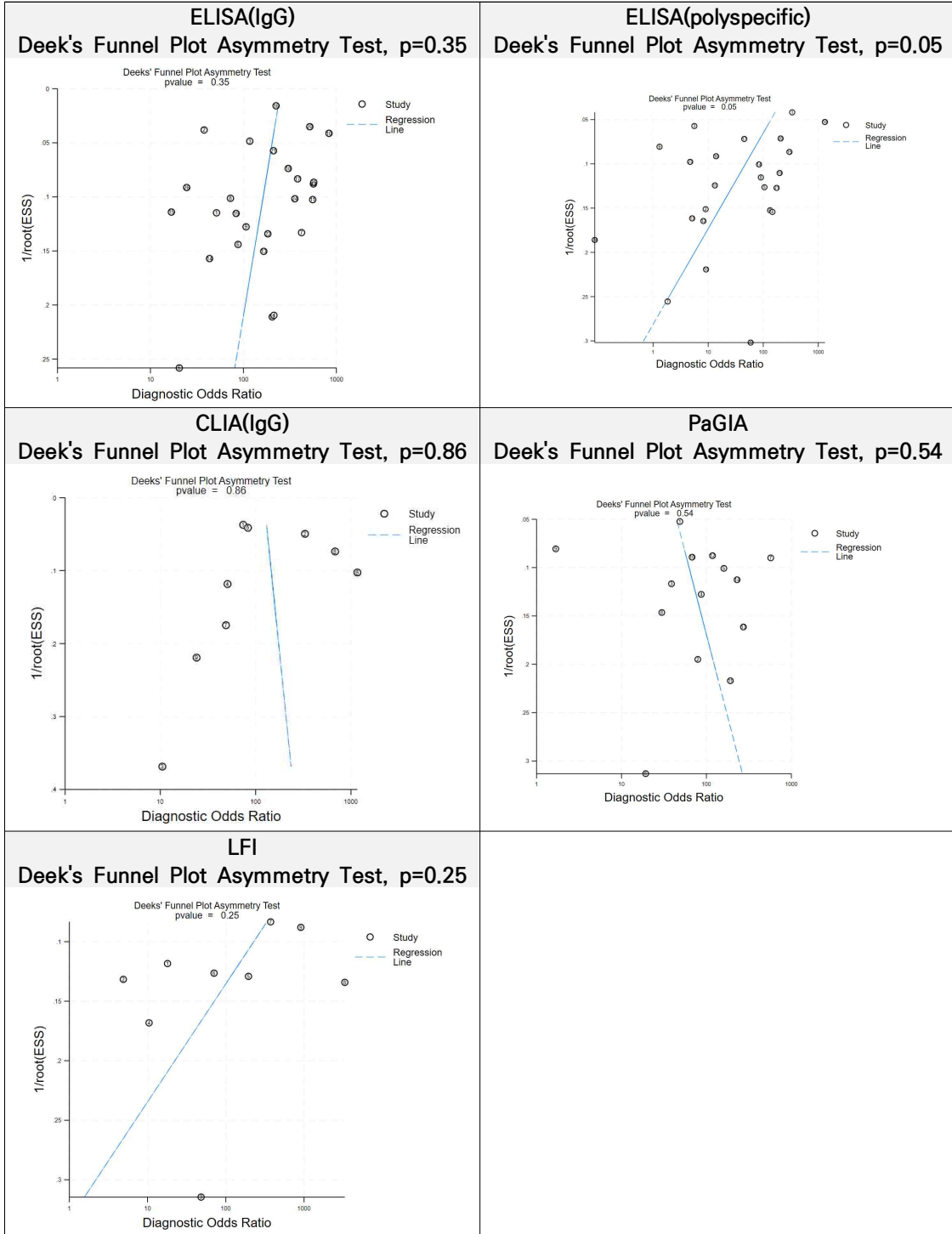
연번	서지정보
효과성 평가	
1	Ahmadinejad M, Shahbazi M, Chegini A. Heparin-induced thrombocytopenia in iranian cardiac surgery patients using the 4ts clinical scoring system and laboratory methods. <i>International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research</i> . 2021;15(4):230-8.
2	Althaus K, Hron G, Strobel U, Abbate R, Rogolino A, Davidson S, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. <i>Thrombosis Research</i> . 2013;131(3):e85-90.
3	Althaus K, Pelzl L, Hidiatov O, Amiral J, Marini I, Bakchoul T. Evaluation of a flow cytometer-based functional assay using platelet-rich plasma in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Thrombosis Research</i> . 2019;180:55-61.
4	Althaus K, Straub A, Haberle H, Rosenberger P, Hidiatov O, Hammer S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: Diagnostic challenges in intensive care patients especially with extracorporeal circulation. <i>Thrombosis Research</i> . 2020;188:52-60.
5	Althaus K, Strobel U, Warkentin TE, Greinacher A. Combined use of the high heparin step and optical density to optimize diagnostic sensitivity and specificity of an anti-PF4/heparin enzyme-immunoassay. <i>Thrombosis Research</i> . 2011;128(3):256-60.
6	Althaus K, Westphal A, Strobel U, Bakchoul T, Greinacher A. Real-life evaluation of an automated immunoassay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Thrombosis Research</i> . 2020;196:400-3.
7	Andrews DM, Cubillos GF, Paulino SK, Seckinger DL, Kett DH. Prospective observational evaluation of the particle immunofiltration anti-platelet factor 4 rapid assay in MICU patients with thrombocytopenia. <i>Critical Care (London, England)</i> . 2013;17(4):R143.
8	Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> . 2009;7(8):1260-5.
9	Berroeta C, Crespín M, Bouabdallah K, Pargade S, Huchet FX, Bourel P, et al. Diagnostic Performance of a New Rapid Lateral Flow Immunoassay in Patients Suspected of Heparin-Induced Thrombocytopenia and Its Clinical Consequences. <i>Seminars in Thrombosis & Hemostasis</i> . 2016;42(1):69-74.
10	Besch G, Ilic D, Ginet M, D'Audigier C, Nguyen P, Ferreira D, et al. Identification of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Surgical Critically Ill Patients by Using the HIT Expert Probability Score: An Observational Pilot Study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(6) (no pagination).
11	Bissola AL, Zhang Y, Cranstone M, Moore JC, Warkentin TE, Arnold DM, et al. Evaluating Diagnostic Algorithms for Heparin-Induced Thrombocytopenia using Two Combined Automated Rapid Immunoassays. <i>Seminars in Thrombosis & Hemostasis</i> . 2024;50(8):1123-30.
12	Brodard J, Benites V, Stalder Zeerleder D, Nagler M. Accuracy of the functional, flow cytometer-based Emo-Test HIT Confirm for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Thrombosis Research</i> . 2021;203:22-6.
13	Bryant A, Low J, Austin S, Joseph JE. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay. <i>British Journal of Haematology</i> . 2008;143(5):721-6.
14	Chan CM, Woods CJ, Warkentin TE, Sheppard JI, Shorr AF. The Role for Optical Density in Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Cohort Study. <i>Chest</i> . 2015;148(1):55-61.
15	Demma LJ, Winkler AM, Levy JH. A diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia with combined clinical and laboratory methods in cardiothoracic surgical intensive care unit patients. <i>Anesthesia & Analgesia</i> . 2011;113(4):697-702.
16	Favaloro EJ, McCaughan G, Mohammed S, Lau KKE, Gemmell R, Cavanaugh L, et al. HIT or miss? A comprehensive contemporary investigation of laboratory tests for heparin induced thrombocytopenia. <i>Pathology</i> . 2018;50(4):426-36.
17	Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziafas G, Hatmi M, Elalamy I. Heparin-induced multiple

연번	서지정보
	electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: confirmation in a prospective study. <i>Platelets</i> . 2013;24(6):441-7.
18	Gkalea V, Khaterchi A, Levy P, Jourdi G, Elalamy I. Prospective Evaluation of a Rapid Functional Assay for Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosis in Critically Ill Patients. <i>Critical Care Medicine</i> . 2019;47(3):353-9.
19	Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> . 2007;5(8):1666-73.
20	Haouach K, Admou B, Lauriant P, Chabaa L. Contributions of biological tests and the 4 Ts score in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. <i>The Pan African medical journal</i> . 2012;13:9.
21	Hasan M, Malalur P, Agastya M, Malik AO, Dawod Y, Jaradat M, et al. A high-value cost conscious approach to minimize heparin induced thrombocytopenia antibody (HITAb) testing using the 4T score. <i>Journal of Thrombosis & Thrombolysis</i> . 2016;42(3):441-6.
22	Herb A, Depierreux M, Wimmer J, Rolland D, Tebacher M, Lambert A, et al. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A retrospective experience. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2023;37(7):e24884.
23	Hernandez J, Patel H, Biddlecome P, Kildea M, Dwivedi R, Sridhara S, et al. Evaluation of Latex Immunoturbidimetric Assay Thresholds and HIT in Cardiothoracic Surgery. <i>Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis</i> . 2023;29:10760296231166370.
24	Izban KF, Lietz HW, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Fareed J, Bakhos M, et al. Comparison of two PF4/heparin ELISA assays for the laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Seminars in Thrombosis & Hemostasis</i> . 1999;25 Suppl 1:51-6.
25	Jourdy Y, Nougier C, Rugeri L, Bordet JC, Sobas F, Negrier C. Prospective evaluation of automatized PF4/heparin immunoassays HemosIL HIT-ab (PF4-H) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>International Journal of Laboratory Hematology</i> . 2015;37(2):244-52.
26	Jousselman E, Guery EA, Nougier C, Sobas F, Rollin J, Gruel Y, et al. Prospective evaluation of two specific IgG immunoassays (HemosIL R AcuStar HIT-IgG and HAT45G R) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A Bayesian approach. <i>International Journal of Laboratory Hematology</i> . 2021;43(3):468-76.
27	Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A. Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia. <i>European Journal of Haematology</i> . 2006;76(5):420-6.
28	Kannan M, Ahmed R, Kale S, Ahmad S, Fareed J, Saxena R. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in Asian Indians as investigated with functional and immunologic methods. <i>Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis</i> . 2004;10(1):51-4.
29	Kapadia FN, Ketkar AS, Deshpande AS, Puri VC, Khodaiji SJ. Evaluation of various laboratory assays in detection of heparin-induced thrombocytopenia in an adult general ICU. <i>International Journal of Laboratory Hematology</i> . 2013;35(2):137-43.
30	Kataria V, Moore L, Harrison S, Hernandez O, Vaughan N, Schwartz G. Evaluation of Serotonin Release Assay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Optical Density Thresholds for Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. <i>Critical Care Medicine</i> . 2020;48(2):e82-e6.
31	Kelly J, Sylvester KW, Rimsans J, Bernier TD, Ting C, Connors JM. Heparin-induced thrombocytopenia in end-stage renal disease: Reliability of the PF4-heparin ELISA. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> . 2021;5(5) (no pagination).
32	Kolde HJ, Dostatni R, Mauracher S. Rapid and simple IgG specific test for the exclusion of heparin induced thrombocytopenia (HIT). <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine</i> . 2011;49(12):2065-8.
33	Kolde HJ, Habrecht U, von Hesberg J, Panzer S, Seidel H, Bakchoul T, et al. Multicentric validation of a rapid assay for heparin-induced thrombocytopenia with different specimen types. <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> . 2014;25(1):6-9.
34	Kumar N, Uppal V, Ahluwalia J, Malhotra P, Varma N, Jain A. Evaluation of STic Expert HIT Kit and Its Comparison with ID-PaGIATM Test in Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia.

연번	서지정보
	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2019;35(1):155-60.
35	Larsen EL, Nilius H, Studt JD, Tsakiris DA, Greinacher A, Mendez A, et al. Accuracy of Diagnosing Heparin-Induced Thrombocytopenia. JAMA Network Open. 2024;7(3):e243786.
36	Leroux D, Hezard N, Lebreton A, Bauters A, Suchon P, de Maistre E, et al. Prospective evaluation of a rapid nanoparticle-based lateral flow immunoassay (STic Expert(R) HIT) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. British Journal of Haematology. 2014;166(5):774-82.
37	Linkins LA, Bates SM, Lee AY, Heddle NM, Wang G, Warkentin TE. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. Blood. 2015 Jul 30;126(5):597-603.
38	Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. Journal of Thrombosis & Haemostasis. 2006;4(4):759-65.
39	Look KA, Sahud M, Flaherty S, Zehnder JL. Heparin-induced platelet aggregation vs platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis. American Journal of Clinical Pathology. 1997;108(1):78-82.
40	Marchetti M, Barelli S, Zermatten MG, Monnin-Respen F, Matthey-Guirao E, Nicolas N, et al. Rapid and accurate Bayesian diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2020;135(14):1171-84.
41	Minet V, Bailly N, Douxfils J, Osselaer JC, Laloy J, Chatelain C, et al. Assessment of the performances of AcuStar HIT and the combination with heparin-induced multiple electrode aggregometry: a retrospective study. Thrombosis Research. 2013;132(3):352-9.
42	Nazi I, Arnold DM, Moore JC, Smith JW, Ivetic N, Horsewood P, et al. Pitfalls in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A 6-year experience from a reference laboratory. American Journal of Hematology. 2015;90(7):629-33.
43	Nilius H, Cuker A, Haug S, Nakas C, Studt JD, Tsakiris DA, et al. A machine-learning model for reducing misdiagnosis in heparin-induced thrombocytopenia: A prospective, multicenter, observational study. eClinicalMedicine. 2023;55(no pagination).
44	Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Regina S, et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Journal of Thrombosis & Haemostasis. 2007;5(7):1373-9.
45	Pouplard C, Leroux D, Regina S, Rollin J, Gruel Y. Effectiveness of a new immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and improved specificity when detecting IgG antibodies. Thrombosis & Haemostasis. 2010;103(1):145-50.
46	Raschke RA, Curry SC, Warkentin TE, Gerkin RD. Improving clinical interpretation of the anti-platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia through the use of receiver operating characteristic analysis, stratum-specific likelihood ratios, and Bayes theorem. Chest. 2013;144(4):1269-75.
47	Refaai MA, Conley G, Ortel TL, Francis JL. Evaluation of a rapid and automated heparin-induced thrombocytopenia immunoassay. International Journal of Laboratory Hematology. 2019;41(4):478-84.
48	Ritchie BM, Connors JM, Sylvester KW. Comparison of an IgG-Specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Cutoff of 0.4 Versus 0.8 and 1.0 Optical Density Units for Heparin-Induced Thrombocytopenia. Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis. 2017;23(3):282-6.
49	Rittener-Ruff L, Marchetti M, Matthey-Guirao E, Grandoni F, Gomez FJ, Alberio L. Combinations of rapid immunoassays for a speedy diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Journal of Thrombosis & Haemostasis. 2022;20(10):2407-18.
50	Ruf KM, Bensadoun ES, Davis GA, Flynn JD, Lewis DA. A clinical-laboratory algorithm incorporating optical density value to predict heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis. 2011;105(3):553-9.
51	Sachs UJ, von Hesberg J, Santoso S, Bein G, Bakchoul T. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Thrombosis & Haemostasis. 2011;106(6):1197-202.
52	Samuel S, McGuire MF, Cortes J, Escobar M, Weeks P, Nguyen A. Comparison of polyspecific versus IgG specific ELISA in predominately cardiac patients with suspected heparin induced thrombocytopenia. Journal of Thrombosis & Thrombolysis. 2020;49(1):27-33.

연번	서지정보
53	Samuelson Bannow B, Warad DM, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, et al. A prospective, blinded study of a PF4-dependent assay for HIT diagnosis. <i>Blood</i> . 2021;137(8):1082-9.
54	Schallmoser K, Drexler C, Rohde E, Strunk D, Groselj-Strele A, Lanzer G, et al. The particle gel immunoassay as a rapid test to rule out heparin-induced thrombocytopenia? <i>Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery</i> . 2009;137(3):781-3.
55	Shelat SG, Tomaski A, Pollak ES. Serologic results in >1000 patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. <i>Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis</i> . 2008;14(4):410-4.
56	Skornova I, Simurda T, Stanciakova L, Lauko V, Holly P, Samos M, et al. A Functional Assay for the Determination of Heparin-Induced Thrombocytopenia via Flow Cytometry. <i>Diagnostics</i> . 2023;13(18) (no pagination).
57	Tawfik NM, Hegazy MA, Hassan EA, Ramadan YK, Nasr AS. Egyptian experience of reliability of 4T's score in diagnosis of heparin induced thrombocytopenia syndrome. <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> . 2011;22(8):701-5.
58	Thawani R, Nannapaneni S, Kumar V, Oo P, Simon M, Huang A, et al. Prediction of Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) Using a Combination of 4Ts Score and Screening Immune Assays. <i>Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis</i> . 2020;26:1076029620962857.
59	Tucker CM, Rhoades R, Sharma R, Gong JZ. Optimization of laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia using HemosIL-AcuStar-HIT-IgG assay. <i>Laboratory Medicine</i> . 2024;55(1):34-9.
60	Vianello F, Sambado L, Scarpato P, Lombardi A, Bernardi D, Plebani M, et al. Comparison of three different immunoassays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine</i> . 2015;53(2):257-63.
61	Wines BD, Tan CW, Duncan E, McRae S, Baker RI, Andrews RK, et al. Dimeric Fcγ ₂ R ectodomains detect pathogenic anti-platelet factor 4-heparin antibodies in heparin-induced thrombocytopenia. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> . 2018;16(12):2520-5.
62	Wong M, Oo TH, Qiao W, Garg N, Rojas-Hernandez CM. Performance of 4T score and heparin-platelet factor 4 antibody in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in cancer. <i>Journal of Thrombosis & Thrombolysis</i> . 2017;44(2):261-6.
63	Younis M, Ya'qoub L, Ali Z, Grover P, Ya'acoub R, Hamarshi MS. Comparison of a clinical-laboratory algorithm, 4t and heparin-induced thrombocytopenia expert probability scores in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting. <i>American Journal of Blood Research</i> . 2019;9(3):25-33.
경제성 평가	
1	Burnett AE, Bowles H, Borrego ME, Montoya TN, Garcia DA, Mahan C. Heparin-induced thrombocytopenia: reducing misdiagnosis via collaboration between an inpatient anticoagulation pharmacy service and hospital reference laboratory. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2016;42(4):471-8.
2	Condon AJ, Hood AJ, Willenborg KL, Kumfer K, Rose AE. Pharmacist involvement in clinical assessment and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. <i>Journal of Thrombosis & Thrombolysis</i> . 2020;50(1):195-200.
3	Dweck B, Pane M, Nguyen V, Sharma S, Monhollen A, Malireddy S, et al. Clinical and economic implications of false-positive heparin-induced thrombocytopenia immunoassays: utility of the 4T score. <i>Blood Coagulation & Fibrinolysis</i> . 2024;35(5):265-70.
4	Hasan M, Malalur P, Agastya M, Malik AO, Dawod Y, Jaradat M, et al. A high-value cost conscious approach to minimize heparin induced thrombocytopenia antibody (HITAb) testing using the 4T score. <i>Journal of Thrombosis & Thrombolysis</i> . 2016;42(3):441-6.

5. 출판비돌림위험 평가결과



발행일 2025. 12. 31.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-113-4