

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-25-001-01 (2025. 7.)



의료기술재평가보고서 2025

# KL-6 정량검사 [정밀면역검사]

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

서재경 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가기획팀 팀장

## 연구진

---

### 담당연구원

정유진 한국보건의료연구원 재평가기획팀 부연구위원

### 부담당연구원

박지호 한국보건의료연구원 재평가기획팀 주임연구원

## 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 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문) .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	7
1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침 .....	11
1.5 체계적 문헌고찰 .....	12
1.6 기존 의료기술평가 .....	15
2. 평가목적 .....	16
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>17</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	17
1.1 개요 .....	17
1.2 핵심질문 .....	17
1.3 문헌검색 .....	18
1.4 문헌선정 .....	19
1.5 비뚤림위험 평가 .....	19
1.6 자료추출 .....	20
1.7 자료합성 .....	20
2. 의료기술재평가 권고등급 결정 .....	20
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>21</b>
1. 연구선정 결과 .....	21
1.1 연구선정 개요 .....	21
1.2 선택연구 특성 .....	22
1.3 비뚤림위험 평가결과 .....	30
2. 분석결과 .....	32
2.1 특발성간질성폐렴 .....	32
2.2 결체조직질환 연관 간질성폐질환 .....	36
2.3 추가 검토 .....	45
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>47</b>
1. 평가결과 요약 .....	47

1.1 안전성 .....	47
1.2 효과성 .....	47
2. 결론 .....	49

**V. 참고문헌 ..... 51**

**VI. 부록 ..... 53**

1. 의료기술재평가위원회 .....	53
2. 소위원회 .....	54
3. 문헌검색현황 .....	55
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 .....	57
5. 최종선택문헌 .....	60

## 표 차례

표 1.1 신의료기술 검사원리 및 검사법 분류표	3
표 1.2 식품의약품안전처 허가품목: KL-6 자가면역질환검사시약(K03010.01(2))	3
표 1.3 식품의약품안전처 허가사항	4
표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	6
표 1.6 KL-6 정량검사[정밀면역검사] 국내 이용 현황	6
표 1.7 국외 보험 및 행위 등재 현황	7
표 1.8 간질성폐질환 분류	9
표 1.9 체계적 문헌고찰 요약	12
표 1.10 신의료기술평가결과 요약	15
표 2.1 PICOTS-SD 세부내용	17
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	18
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	18
표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준	19
표 2.5 QUADAS-2 평가항목	19
표 2.6 의료기술재평가 권고등급	20
표 3.1 선택문헌의 특성(총 65편)	23
표 3.2 [특발성간질성폐렴] 진단정확성	33
표 3.3 [특발성간질성폐렴] 임상증상과의 상관성 - HRCT	34
표 3.4 [특발성간질성폐렴] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(1) DLCO	35
표 3.5 [특발성간질성폐렴] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(2) FVC	35
표 3.7 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 하위군 분석 및 민감도 분석	41
표 3.8 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 임상증상과의 상관성 - HRCT	41
표 3.9 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(1) DLCO	42
표 3.10 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(2) FVC	44

## 그림 차례

그림 1.1 KL-6 검출 방법 .....	2
그림 1.2 요양기관별 KL-6 정량검사[정밀면역검사] 이용현황 .....	7
그림 1.3 간질성폐질환 분류(출처: Wijzenbeek 등, 2022) .....	10
그림 1.4 특발성폐섬유증의 진단 과정(출처: Raghu 등, 2022) .....	11
그림 3.1 문헌선정 흐름도 .....	21
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려 그래프 .....	30
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려 요약 .....	31
그림 3.4 [특발성간질성폐렴] coupled forest plot .....	32
그림 3.5 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] coupled forest plot .....	36
그림 3.6 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] SROC curve .....	37

# 요약문 (국문)

## 평가배경

KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 ‘특발성간질성폐렴’ 및 ‘결체조직질환 연관 간질성폐질환’ 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 사용하는 검사이다.

동 검사는 2018년 신의료기술평가를 거쳐 2020년 7월부터 선별급여 90% 항목으로 신설되어 현재 까지 유지되고 있다. 해당 의료기술은 선별급여 항목의 적합성 평가주기를 고려하여 내부모니터링으로 발굴된 주제로 2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.12.)에서 평가계획서를 심의받아 재평가를 수행하였다.

## 평가목적

본 평가의 목적은 KL-6 정량검사[정밀면역검사]를 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 진단 시 보조적으로 사용하는 것이 임상적으로 안전하고, 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 의료기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

## 평가방법

본 평가는 KL-6 정량검사[정밀면역검사]가 ‘특발성간질성폐렴’ 및 ‘결체조직질환 연관 간질성폐질환’을 진단하는 데 임상적으로 안전하고 효과적인지 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 “KL-6 정량검사[정밀면역검사] 소위원회(이하, 소위원회)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 호흡기내과 2인, 진단검사의학과 1인, 류마티스내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인의 총 6인으로 구성하였다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 수행하고, 문헌선정은 선택배제 기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 평가하였고, 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의하여 합의하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최

종심의 후 권고등급을 제시하였다.

## 평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 핵심질문을 충족하는 총 65편의 문헌이 선정되었다. 대상환자별로는 특발성 간질성폐렴 환자 대상 13편, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 52편이었다. QUADAS-2 도구를 활용하여 포함된 진단정확성 연구의 비뚤림위험을 평가한 결과, 모든 영역에서 비뚤림 위험이 전반적으로 높거나 불확실한 경우가 상당수 확인되었다.

## 안전성

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 수행에 따른 검사 관련 이상반응 및 위해를 보고한 문헌은 없었다. 해당 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정에서 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 소위원회에서는 안전성의 문제가 없을 것으로 판단하였다.

## 효과성

임상적 효과성은 진단정확성, 참조검사와의 상관성, 의료결과에의 영향을 확인하고자 하였으며, 이중 의료결과에의 영향을 보고한 연구는 확인되지 않았다. 따라서 본 평가결과에서는 진단정확성과 임상증상과의 상관성을 분석한 결과를 중심으로 제시하였다. 또한, KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 효과성은 목표질환에 따라 ‘특발성간질성폐렴’ 및 ‘결체조직질환 연관 간질성폐질환’을 구분하여 평가하였다.

### 특발성간질성폐렴

특발성간질성폐렴 환자 대상 KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 진단정확도를 보고한 연구는 총 7편이었다. 메타분석(6편) 결과, 통합민감도 0.78 (95% Confidence Interval (CI) 0.73, 0.82), 통합특이도 0.80 (95% CI 0.71, 0.87)이었다. 단, 포함된 연구 간의 이질성이 존재하므로 결과 해석 시 주의가 필요하다.

본 체계적 문헌고찰에 포함된 대부분 연구들은 진단검사 연구 구조상 2상(특정 검사결과를 가진 환자들은 다른 검사결과를 가진 환자들보다 대상질환을 더 가지고 있는가?)에 해당하는 연구들이었다. 이로 인해 진단검사의 민감도와 특이도가 상대적으로 높게 추정될 가능성이 있으며, 일반 임상현장에서의 실제 적용 성능을 충분히 반영하지 못할 수 있다. 또한 대상환자의 특성, 검사방법, 임계값, 비교기준(참고표준검사)의 이질성도 존재하여 통합 추정치에 일정 수준의 불확실성이 동반될 수 있다. 선택 문헌 중 진단검사의 임상연구 구조상 3상(대상 질환이 의심되는 환자에게 검사를 시행했을 때 검사결과의 정도는 대상 질환을 가진 경우와 아닌 경우를 구별할 수 있는가?)에 해당하는 연구는 1편 (d’Alessandro et al., 2024)이었으며, d’Alessandro 등(2024) 연구에서는 임계값 462.4 U/mL을

기준으로 민감도 0.67, 특이도 0.76으로 보고되었다.

임상증상과의 상관성은 고해상도전산화단층촬영(high-resolution computed tomography, HRCT) 및 폐기능검사(pulmonary function test, PFT)와 상관성을 검토하였다.

첫째, KL-6 정량검사와 HRCT 섬유화점수 간 상관성을 보고한 연구는 5편이었으며, 이 중 4편에서 KL-6 수치와 HRCT 섬유화점수 간 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수의 범위는 0.23에서 0.69 사이였다.

둘째, KL-6 정량검사와 일산화탄소확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 간의 상관성은 7편의 연구에서 보고하였다. 상관계수는 -0.263에서 -0.657로 음의 상관관계를 나타내었고 6편에서 유의한 결과를 보고하였다. 보고된 상관계수는 -0.263에서 -0.657 사이의 음의 상관관계를 나타냈다. 또한, KL-6 정량검사와 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC) 간의 상관성은 5편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 4편에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 -0.235에서 -0.586 범위로 확인되었다.

### 결체조직질환 연관 간질성폐질환

결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 KL-6 정량검사(정밀면역검사의 진단정확성을 보고한 연구는 총 35편이었다. 이 중 메타분석이 가능한 27개 연구 통합 결과, 통합민감도는 0.76 (95% CI 0.70, 0.81), 통합특이도는 0.84 (95% CI 0.78, 0.88), Area Under the Curve (AUC) 0.87 (95% CI 0.79, 0.88)이었다. 포함된 연구 간의 이질성이 존재하므로 결과 해석 시 주의가 필요하다.

결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 연구에서도 진단정확성을 보고한 35개 연구 중 진단검사의 임상연구 구조상 3상 연구에 해당하는 연구를 검토한 결과, 1편(Alvarez Troncoso et al., 2024)이 확인되었다. Alvarez Troncoso 등(2024) 연구에서는 임계값 500 U/mL을 기준으로 민감도 0.73, 특이도 0.86으로 보고하였다.

임상증상과의 상관성 중 첫째, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자를 대상으로 KL-6 정량검사와 HRCT 섬유화점수 간 상관성을 보고한 연구는 14편이었다. 이 중 1편을 제외한 13편에서 KL-6 수치와 HRCT 섬유화점수 간 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 0.63, 사분위수 범위(Interquartile range, IQR) 0.4195에서 0.705 사이로 양의 상관관계를 나타냈다.

임상증상과의 상관성 중 둘째, KL-6 정량검사와 일산화탄소확산능(DLCO) 간의 상관성은 36편의 연구에서 보고하였으며, 보고된 상관계수는 중위값 -0.45, IQR -0.35에서 -0.52 사이로, 2편을 제외하고 대부분의 연구에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 또한, KL-6 정량검사와 노력성폐활량(FVC) 간의 상관성은 26편의 연구에서 보고하였으며, 이 중 5편을 제외하고 21편 연구에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 -0.327, IQR -0.221에서 -0.413 사이로 음의 상관관계를 나타냈다.

## 결론 및 제언

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 'KL-6 정량검사[정밀면역검사]'에 대해 평가결과 및 의견을 제시하였다.

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 수행에 따른 검사 관련 이상반응 및 위해를 보고한 문헌은 없었다. 해당 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정에서 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 소위원회에서는 안전성의 문제가 없을 것으로 판단하였다.

동 검사의 진단정확도는 특발성간질성폐렴에서 민감도 0.76, 특이도 0.80, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자에서 민감도 0.78, 특이도 0.84 수준으로 중등도의 진단 성능을 나타내는 것으로 확인되었다. 다만, 본 체계적 문헌고찰에 포함된 대부분 연구들은 진단검사 연구 구조 2상에 해당하는 연구들이었다. 이로 인해 진단검사의 민감도와 특이도가 상대적으로 높게 추정될 가능성이 있으며, 일반 임상현장에서의 실제 적용 성능을 충분히 반영하지 못할 수 있다. 또한 대상환자의 특성, 검사방법, 임계값, 비교기준(참고표준검사)의 이질성도 존재하여 통합 추정치에 일정 수준의 불확실성이 동반될 수 있다. 이에 결과 해석 시 주의가 필요하다. 또한, 동 검사는 혈액 검사로서 폐 질환의 구조적 손상을 반영하는 고해상도흉부단층촬영(HRCT) 소견 및 기능적 손상을 반영하는 폐기능검사의 지표(DLCO, FVC)와 유의한 상관관계를 보고하였다.

소위원회에서는 해당 질환의 특성 상 진단이 어렵고, 희귀질환에 포함되는 점, 그리고 동 검사가 간단한 혈액검사로 기존 행위(HRCT, PFT)에 보완적으로 사용됨에 따라 정량적으로 간질성폐질환의 진단에 도움이 될 수 있는 점을 고려하여 동 검사의 진단정확도는 해당 질환의 진단 시 보조 검사로 활용하기에 수용 가능한 수준이라고 판단하였다. 이에 소위원회에서는 KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단 시 보조검사로서 임상에서 활용 가능하다고 판단하였다.

아울러, 소위원회에서는 KL-6 검사의 실제 임상적 유용성을 보다 명확히 평가하기 위해서는 대표성 있는 임상환자군을 대상으로 다기관 기반의 진단검사 3상 연구가 필요하다고 제안하였다. 또한, KL-6 수치와 임상증상 간 상관성이 보고됨에 따라, 향후 동 검사의 질병 모니터링 검사로서의 활용 가능성을 평가하는 추가 연구도 필요하다고 제안하였다.

2025년 제7차 의료기술재평가위원회(2025.7.11.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 'KL-6 정량검사[정밀면역검사]'에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심 환자를 대상

으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직 질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 도움을 줄 수 있는 검사로서 KL-6 정량검사(정밀 면역검사를 '약하게 권고함'으로 심의하였다.

## 주요어

KL-6, 특발성폐섬유증, 결체조직질환 연관 간질성폐질환, 간질성폐질환, 정밀면역검사, 진단정확도

Krebs von den Lungen-6, idiopathic pulmonary fibrosis, connective tissue disease-associated interstitial lung disease, interstitial lung diseases, immunoassay, diagnostic accuracy

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## KL-6 정량검사는 간질성폐질환 진단에 도움이 되나요?

### 질환 및 의료기술

간질성폐질환은 폐에 염증이거나 섬유화(딱딱해짐)가 생겨 호흡곤란을 유발하는 질환으로, 특발성간질성폐렴이나 결체조직질환과 관련된 간질성폐질환은 진단이 어렵고 치료도 쉽지 않은 질환입니다.

KL-6 정량검사는 혈액 속의 KL-6 (케이엘식스)라는 물질의 양을 측정해, 간질성폐질환이 있는지를 간접적으로 알아보는 검사입니다. 이 검사는 2020년부터 건강보험 선별급여(본인부담률 90%) 항목으로 인정되어 병원에서 사용되고 있습니다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

KL-6 정량검사의 안전성과 효과성을 확인하기 위해 총 65편의 연구 논문을 검토하였습니다.

KL-6 정량검사는 혈액을 뽑아 체외에서 분석하는 방식이므로, 검사 자체로 인한 위험은 거의 없습니다.

KL-6 정량검사는 특발성간질성폐렴과 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 있어 중등도의 진단 성능을 나타냈습니다. 또한, 동 검사는 혈액 검사로서 폐 질환의 구조적 손상을 반영하는 고해상도흉부단층촬영 소견 및 기능적 손상을 반영하는 폐기능검사의 일부 지표와 서로 관련성이 있는 것으로 나타났습니다. 다만, 이번 체계적 문헌고찰에 포함된 대부분 연구는 실제 임상현장에서의 정확도를 반영하기에는 제한점이 있어 추가적인 연구가 필요하다고 평가되었습니다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 도움을 줄 수 있는 검사로서 KL-6 정량검사(정밀면역검사를 '약하게 권고함'으로 심의하였습니다).

## 1. 평가배경

KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)의 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 사용하는 검사이다.

동 검사는 2012년, 2016년, 2017년 세 차례 의료기술평가를 신청하였으나 조기기술로 평가 종료된 바 있다. 이후 2018년 의료기술평가를 거쳐 2020년 보건복지부 고시 제2020-118호(2020.6.9.)에 근거하여 선별급여(본인부담률 90%)로 등재되었고 적합성 평가주기(5년) 도래 예정으로 내부 모니터링에 의해 재평가 대상으로 발굴하였다.

임상자문회의의 재평가 적합성 검토 및 의료기술재평가위원회 우선순위 심의 결과, KL-6 정량검사의 사용 빈도가 증가하고 있으나, 분석물질인 KL-6가 폐에 비특이적이고, 간질성 폐질환 외에도 폐암에서도 혈청 KL-6 농도가 증가하는 것으로 보고되고 있으며, 관련 임상진료지침에서 KL-6 검사의 사용을 권고하고 있지 않는 점 등을 고려했을 때, 현재 시점에서 보조검사로서 KL-6 검사의 유용성에 대한 의료기술재평가가 필요하다는 의견이었다. 이에 KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 효율적인 보건의료자원 사용을 위한 근거를 제공하기 위하여 의료기술재평가를 수행하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 KL-6 정량검사[정밀면역검사]

KL-6는 고분자량 뮤신-유사 당단백질(high-molecular-weight mucin-like glycoprotein)로 Kohno에 의해 1985년에 처음 발견되었다(Kohno et al., 1988). 주로 2형 폐포세포 및 호흡세기관지상피세포에서 발현되며, 정상 조건에서는 KL-6 분비가 적고 손상된 폐조직에서는 KL-6 분비가 증가하여 혈액으로 들어간다(Gao et al., 2024).

KL-6 검사는 다양한 간질성폐질환에서 진단 및 예후예측에 도움을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다. 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 방사선 폐렴, 약물 유발 폐렴, 결체조직질환 연관 간질성폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 유육종증(sarcoidosis), 폐포단백증을 포함하는 다양한 간질성폐질환의 표지자로 보고되고 있다. 그러나 KL-6는 폐에 비특이적이고, 위저선세포(stomach fundic gland cells), 식도, 췌관상피세포와 같은 폐 외 부위에서도 발현되고, 유방암, 췌장암과 같은 종양 환자에서도

혈청 KL-6 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다(Stockhammer et al., 2023).

간질성폐질환자와 건강인을 구별할 수 있는 혈청 KL-6의 임계값(cut-off)을 500 U/mL로 보는 연구가 많지만, 이는 임상 상황에 따라 다를 수 있다(d'Alessandro et al., 2020).

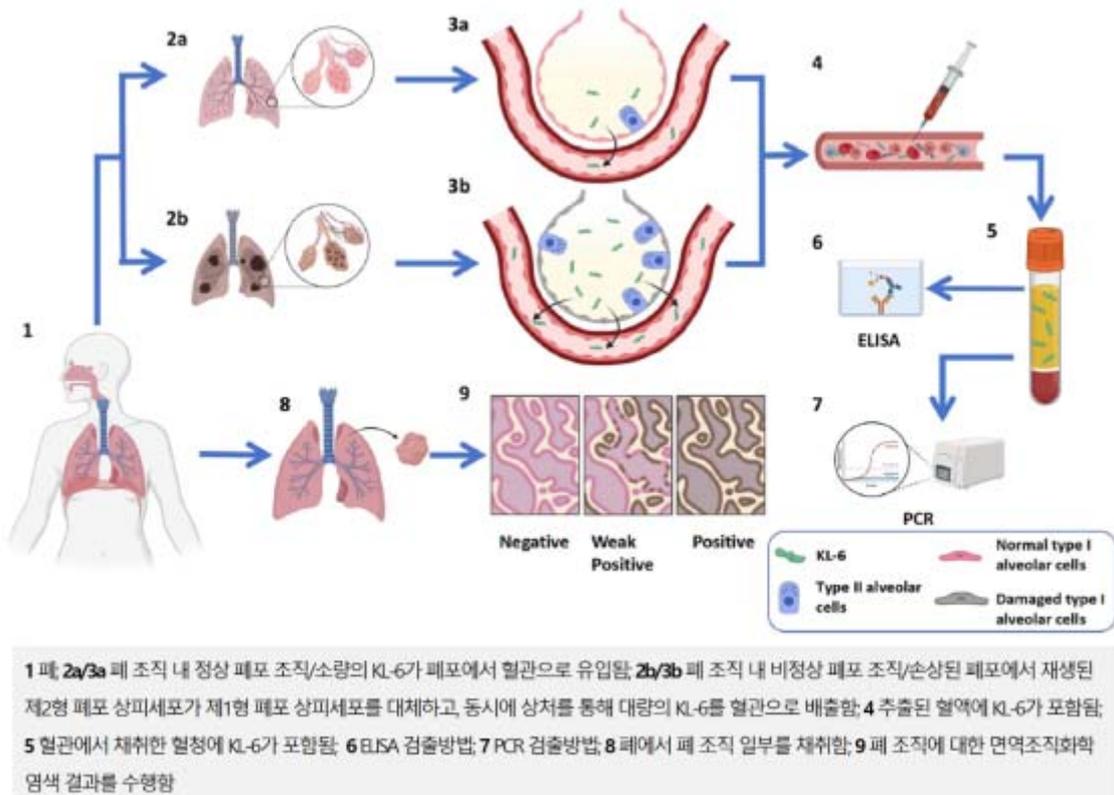


그림 1.1 KL-6 검출 방법(출처: Gao 등, 2024)

### 1.1.2 검사방법

동 검사의 방법은 신의료기술평가 신청 당시 면역비탁측정법(대한진단검사의학회, 대진검 2019-48호)으로 신청되었으나, 소위원회에서는 당시 국내에 해당 검사방법과 유사한 방법이 없으므로 면역비탁측정법과 검사원리가 같은 정밀면역검사에 해당하는 검사법을 모두 포함하여 평가한 바 있다. <신의료기술 검사원리 및 검사법 분류표>상 정밀면역검사 원리에 해당하는 검사법은 다음과 같다.

표 1.1 신의료기술 검사원리 및 검사법 분류표

검사원리	구체적인 검사법 예시
정밀면역검사	· TIA (Turbidimetric immunoassay) · NIA (Nephelometric immunoassay) 등
	· EIA (Enzyme immunoassay) · ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) · EMIT (Enzyme multiplied immunoassay technique) · ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot) · ELIFA (Enzyme linked immunofiltration assay) · ELFA (Enzyme linked fluorescent assay) · MEIA (Microparticle enzyme immunoassay) · Line Immunoassay (Immunoblot) · FEIA (Fluorescence enzyme immunoassay) · SBPA (Sandwich binding protein assay) · LIFA (Ligand-mediated immunofunctional assay) · Immuno-filtration assay 등
	· CIA (Chemiluminescence immunoassay) · CMIA (Chemiluminescence microparticle immunoassay) · ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) 등
	· FIA (Fluorescence immunoassay) · FMIA (Fluorescence microbead immunoassay) · EPIA (Fluorescence polarization immunoassay) 등
	· RRA (Radio receptor assay) 등

### 1.1.3 소요장비

동 검사에 사용되는 국내 식품의약품안전처의 허가를 득한 자가면역질환검사시약은 총 8건 확인되었다.

표 1.2 식품의약품안전처 허가품목: KL-6 자가면역질환검사시약(K03010.01(2))

연번	모델명	품목허가 번호	품목허가일	업체명	사용목적
1	CORbio LJ KL-6 외 2 건	체외제인24-731호	2024-07-26	주식회사 코바이오	사람의 혈청 및 혈장(Na <sub>2</sub> -EDTA, Sodium Heparin)에서 KL-6(Krebs von den Lungen-6)를 라텍스 면역 비탁법(Latex Turbidimetric Immunoassay)으로 정량하여, 혈액 성분분석에 도움을 주는 체외진단 의료기기
2	JW Reagent-KL-6	체외제인24-642호	2024-07-01	제이더블유 바이오사이언스(주)가산지점	사람의 혈청에서 KL-6(Krebs von den Lunen-6)의 농도를 라텍스면역비탁법으로 정량하여, 혈액 성분 분석에 도움을 주는 체외진단의료기기
3	AFIAS KL-6 외 1 건	체외제인23-5206호	2023-10-26	바디텍메드(주)	사람의 혈액[혈청/혈장(K <sub>2</sub> EDTA, K <sub>3</sub> EDTA, Sodium heparin)]에 존재하는 KL-6(Krebs von den Lungen 6)를 형광 면역분석법(FIA)으로 정량하여 혈액 분석에 도움을 주는 체외진단 의료기기

연번	모델명	품목허가 번호	품목허가일	업체명	사용목적
4	CFPC-173, ichroma™ KL-6 외 1 건	체외제인23 -5193호	2023-10-24	바디텍메드(주)	사람의 혈액[혈청/혈장(K <sub>2</sub> EDTA, K <sub>3</sub> EDTA, Sodium heparin)]에 존재하는 KL-6(Krebs von den Lungen 6)를 형광면역분석법(FIA)으로 정량하여 혈액 분석에 도움을 주는 체외진단의료기기
5	시크디아 '신앙' KL-6 (I) 외 1 건	체외제인23 -4759호	2023-05-26	신양화학약품 (주)	사람의 혈청에서 KL-6 (Krebs von den Lungen-6)의 농도를 라텍스 응집면역비탁법 (Latex Turbidimetric Immunoassay Method)으로 정량하고, 혈액성분 분석에 도움을 주는 체외진단 의료기기
6	KL-6 Kit 24mL 외 3 건	체외수인22 -4444호	2022-09-14	(주)한디	사람의 혈청에서 KL-6 (Krebs von den Lungen-6)의 농도를 라텍스 응집면역비탁법(Latex Turbidimetric Immunoassay Method)으로 정량하여, 혈액 분석에 도움을 주는 체외진단 의료기기
7	GeneX KL-6	체외제인21 -4754호	2021-08-31	주식회사 진엑스	사람의 혈청에서 KL-6(Krebs von den Lungen-6)의 농도를 라텍스 응집면역비탁법(Latex Turbidimetric Immunoassay Method)으로 정량하여, 혈액 분석에 도움을 주는 체외진단 의료기기
8	Nanopia KL-6 Reagent 1 외 1 건	체외수인16 -537호	2016-10-17	(주)경일메디칼	사람의 혈청 또는 혈장에서 sialylated carbohydrate antigen(KL-6) 농도를 라텍스응집비탁법으로 정량하고, 활성형 간질성 폐렴 진단에 도움을 주는 체외진단용 의료기기

출처: 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템('25.3.5. 기준)

참고로, 신의료기술평가 당시 신청된 KL-6 검사시약 및 분석장치의 허가사항은 다음과 같다.

표 1.3 식품의약품안전처 허가사항

자가면역질환검사시약			
모델명	Nanopia KL-6 Reagent 1		
분류번호(등급)	K03010.01(2)		
품목허가번호	체외 수인 16-537호	품목허가일자	2016-10-17
사용목적	사람의 혈청 또는 혈장에서 sialylated carbohydrate antigen(KL-6) 농도를 라텍스응집비탁법으로 정량하고, 활성형 간질성 폐렴 진단에 도움을 주는 체외진단용 의료기기		
의료용분리방식임상화학자동분석장치			
모델명	AU 5800		
분류번호(등급)	A22011.01(1)		
품목허가번호	서울 수신 11-512호	품목허가일자	2010-04-08
사용목적	생화학분석기로서 효소(Enzymes), 기질(Substrates), 전해질(ISE: Ion Selective Electrolytes), 단백질(Specific protein), 치료약물농도(TDM: Therapeutic Drug Monitoring), 약물남용검사(DAT: Drug Abuse Testing), 안티트롬빈 III, D-Dimer 등의 검사에 사용되는 자동 분석장치		

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험 및 행위등재 현황

KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 의료기술 결정신청에 의해 2020년 제5차 의료행위전문평가위원회 (2020.4.20-22.)에서 선별급여(본인부담률 90%)로 평가하였다. 의료행위전문평가위원회 평가결과 및 사유는 다음과 같다.

- KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 특발성 간질성 폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성 폐질환 의심환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6의 농도를 정밀면역법으로 검사하는 행위로,
- 신의료기술 안전성·유효성 평가결과, 관련 질환 진단 시 기존 행위(pulmonary function test, PFT), 고해상도전산화단층촬영(high-resolution computed tomography, HRCT)의 보조적인 검사로 이용할 때 도움이 되는 기술로 평가된 점, 기존 행위(PFT, HRCT 등)와 상호보완적으로 사용됨에 따라 추가 비용이 소요되어 비용-효과성이 불분명한 점, 동 행위의 분석물질인 KL-6는 폐에 비특이적이고 폐 이외 부위에서도 발현되며, 간질성 폐질환 외에도 폐암, 유방암, 췌장암과 같은 종양 환자에서도 KL-6 농도가 증가하는 것으로 보고되고 있고 관련 임상진료지침에서도 KL-6 검사의 사용은 권고하고 있지 않으나,
- 현행 건강보험 목록상 동 행위와 대상, 목적 및 방법이 유사한 행위가 없고, 간단한 혈액검사로 비침습적, 정량적으로 간질성 폐질환의 진단에 도움을 줄 수 있으며, 관련 질환이 희귀질환에 포함되는 점 등을 감안하여 선별급여(본인부담률 90%)로 함
- 상대가치점수는 관련 학회의 의견을 반영하여 유사한 성격의 행위인 '누-198. M2BPGi[정밀면역검사]'의 상대가치점수인 587.42점을 적용토록 함

이에 KL-6 정량검사[정밀면역검사](누-016)는 2020년 선별급여(본인부담률 90%)로 등재되었으며, 이와 관련한 상세 내용은 <표 1.4>, <표 1.5>와 같다.

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제2장 검사료	
		제1절 검체 검사료	
		[일반진단검사]	
		<염증지표>	
누-016	D0160*	KL-6 정량검사[정밀면역검사] KL-6 (Krebs von den Lungen-6) 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	675.53

출처: 건강보험요양급여비용(2025년 1월 기준)

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

<b>보험분류번호</b>	누-016	<b>보험EDI코드</b>	D0160	<b>급여여부</b>	선별급여(90%)
<b>관련근거</b>	보건복지부고시 제2020-118호(2020.6.9.)			<b>적용일자</b>	2020.7.1.
<b>행위명(한글)</b>	KL-6 정량검사[정밀면역검사]				
<b>행위명(영문)</b>	Krebs von den Lungen-6				
<b>정의 및 적응증</b>	- 사용대상: 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심환자 - 사용목적: 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 보조 진단				
<b>실시방법</b>	- 사용방법: 환자의 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역검사방법으로 정량 측정함 - 구체적 검사법: Turbidimetric immunoassay (TIA), Enzyme-linked immunoassay (ELISA), Chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA), Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), 정량				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(<https://biz.hira.or.kr/>), 검색일: 2025.1.14.

### 1.2.2 국내 의료기술 이용 현황

KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 2020년 7월 선별급여 적용 이후, 사용량이 꾸준히 증가하는 추세인 것으로 확인된다(표 1.6).

표 1.6 KL-6 정량검사[정밀면역검사] 국내 이용 현황

구분	2020년	2021년	2022년	2023년
환자 수(명)	2,532	11,086	18,033	29,064
총사용량(회)	3,094	18,512	29,514	46,914
진료금액(천원)	171,604	1,026,482	1,685,069	2,722,677

출처: 보건 의료빅데이터 개방시스템, 검색일: 2025.1.14.

요양기관종별 사용량을 살펴보면, 2023년 기준 주로 상급종합병원(66.6%)과 종합병원(21.1%)에서 사용하는 것으로 확인되었다(그림 1.2). 동 검사의 상대가치점수는 675.53점으로, 검사 단가는 의원급 63,570 원, 병원급 55,530원이다.



그림 1.2 요양기관별 KL-6 정량검사[정밀면역검사] 이용현황(2023년 기준)

출처: 보건의료빅데이터개방시스템, 검색일: 2025.1.14.

### 1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

KL-6 검사의 국외 보험 등재 현황은 <표 1.7>과 같다. 일본의 경우, 1999년 간질성폐질환의 진단 지표로서 KL-6 검사를 보험에 등재하였으며, 그 외 국가에서의 등재 이력은 확인되지 않는다(d' Alessandro et al., 2020).

표 1.7 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	확인되지 않음
일본	진료보수 점수표	D007 Blood Chemistry Test 28 KL-6

출처: 미국 CPT 2021 Professional edition  
일본 진료보수 점수표 2018

## 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

### 1.3.1 간질성폐질환 정의

간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)은 폐 간질부의 증식과 함께 다양한 염증세포들의 침윤이 발생하고 때로는 섬유화가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환으로, 150가지 이상의 질환을 포함하여 일컫는 질환군의 총칭이다. 이들 중 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)은 발생 원인이 불분명한 경우로, 조직학적인 구분에 따라 다양하게 분류된다. 특발성폐섬유증

(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이 가장 흔히 진단되고, 그 외 특발성비특이간질성폐렴, 호흡기계 관지염-간질성폐질환, 박리간질성폐렴, 급성간질성폐렴 등이 있다. 이들 질환들은 예후와 치료법이 다르며, 진단을 위하여 흉부 HRCT, 조직학적 소견, 임상소견을 종합한 다학제적 접근이 필요하다. 또한, 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 확인하기 위하여 자가면역 항체검사 등이 추가로 필요할 수도 있다.

결체조직질환(connective tissue disease, CTD)과 관련된 간질성폐렴을 결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)이라 하고, 모든 CTD가 ILD를 유발할 수 있으며, 대표적인 CTD로는 류마티스관절염, 전신경화증, 쇼그렌증후군, 혼합결합조직병, 전신홍반루푸스 등이 있으며 이중 전신경화증에서 ILD 동반이 가장 흔하다. CTD-ILD는 특발성간질성폐렴과 치료 및 예후가 다르기 때문에 간질성폐렴이 진단된 환자에서 결체조직질환 합병 유무의 철저한 조사가 필요하다. 흉부 HRCT에서 간질성폐질환 소견을 보이면서 결체조직질환 각각의 특징적인 진단기준을 만족하는 경우 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단할 수 있고, 다학제 진단이 권고된다.

### 1.3.2 역학 및 질병부담

국내 연구에서는 2003년부터 2007년까지 진단된 2,187명의 특발성간질성폐렴(IIP) 환자 중 77.1%가 특발성폐섬유증(IPF)으로 진단되었고, 서구의 한 연구에서는 IIP의 68%가 IPF였으므로 보고하였다(간질성폐질환 임상진료지침, 2023).

IPF의 발생률과 유병률은 국가와 지역에 따라 다양하게 보고되고 있는데 국내 연구에 따르면 발생률은 2012년 3.56/100,000 인년에서 2019년 7.91/100,000 인년으로, 유병률은 2011년 7.50/100,000명에서 2019년 23.20/100,000명으로 증가하였다. IPF의 유병률과 발생률은 고령일수록 증가하며 남성에서 높은 경향을 보인다. 국내의 전국단위 코호트 연구에서 2019년 진단된 4,099명의 IPF 환자의 74.5%가 남성이었다(Lee et al., 2023).

참고로, 2020년 기준 국내 희귀질환 등록통계 발생자 중 사망자 수가 가장 많은 희귀질환은 특발성폐섬유증이었으며(최경화 등, 2024), 특발성폐섬유증으로 인한 의료비 부담이 지속적으로 증가하고 있는 것으로 보고되고 있다(Kim et al., 2017).

### 1.3.3 간질성폐질환 분류

간질성폐질환의 분류와 범위에 대해서는 여러 의견 및 분류가 확인된다.

먼저, 국내 간질성폐질환 임상진료지침(2018년)에 따르면, 간질성폐질환을 크게 발생 원인을 알 수 있는 경우와 알 수 없는 경우로 구분하여, 발생 원인(causal etiology)을 알 수 있는 경우에는 그 원인에 따라 크게 4가지로 구분하고 있다. 첫째, 직업적, 환경적 요인으로 인한 간질성폐질환으로 직업성 폐질환 및 과민성폐렴 등이 이에 속한다. 두 번째로, 항생제, 항암제, 항부정맥제 등에 의한 약물 및 방사선으로 인한 의인성 간질성폐질환이 있다. 세 번째로, 류마티스 관절염, 루푸스 등에 의한 결체조직질환 및 자가면역질환에 의한 간질성폐질환이 있다. 그 밖에 림프관평활근종증(lymphangiomyomatosis), 랑게르한스세포 조직구증(pulmonary Langerhans' cell histocytosis), 폐포단백증(pulmonary alveolar proteinosis) 등도 간질성폐질환에 속하는 폐질환이다. 발생 원인이 불분명한 경우 특발성 간질성폐렴으로

정의된다. 특발성간질성폐렴은 조직학적인 구분에 따른 여러 가지 종류의 질환들이 있으며, 이들 질환의 예후 및 치료가 현저히 다르다. 이들의 진단을 위해서는 영상학적 소견, 조직학적 소견, 임상적인 측면들을 종합하여 판단하여야 한다.

Maher (2024)의 리뷰에서는 간질성폐질환을 크게 자가면역질환에 의한 간질성폐질환, 특발성 간질성폐질환, 과민성폐렴, 약물로 인한 간질성폐질환, 감염 관련 간질성폐질환, 미분류 간질성폐질환, 총 6가지로 구분하였다. 각 분류에 해당하는 질환은 <표 1.8>과 같이 제시되었다.

표 1.8 간질성폐질환 분류

구분	해당 질환
Autoimmune ILD	rheumatoid arthritis systemic sclerosis idiopathic inflammatory myopathy systemic lupus erythematosus Sjogren syndrome mixed connective tissue disease-associated ILD
<b>Idiopathic interstitial pneumonia</b>	idiopathic pulmonary fibrosis idiopathic nonspecific interstitial pneumonia organizing pneumonia acute interstitial pneumonia
Hypersensitivity pneumonitis	fibrotic HP non fibrotic HP
Drug-induced ILD	
Infection-related ILD	
Unclassifiable ILD	

HP, hypersensitivity pneumonitis; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis  
출처: Maher, 2024

Wijsenbeek 등(2022)의 리뷰에서는 간질성폐질환의 분류를 아래와 같이 특발성 간질성폐질환, 자가면역 질환에 의한 간질성폐질환, 노출 관련 간질성폐질환, 낭종 또는 공기가 차 있는 간질성폐질환(interstitial lung diseases with cysts or airspace filling), 유육종증(sarcoidosis), 기타(종양 관련 간질성폐질환)로 제시하였다.

	Acute	Subacute	Chronic
Idiopathic	Acute interstitial pneumonia	Cryptogenic organising pneumonia	Idiopathic pulmonary fibrosis Idiopathic non-specific interstitial pneumonia Desquamative interstitial pneumonia Pleuroparenchymal fibroelastosis
	Unclassifiable interstitial lung disease		
Autoimmune-related	Rapidly progressive interstitial lung disease (eg, anti-MDA5-antibody-associated amyopathic dermatomyositis and diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis or in systemic lupus erythematosus)	Connective tissue disease-associated interstitial lung disease (eg, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, anti-synthetase syndrome, Sjogren's syndrome, and others)	ANCA-associated vasculitis-related interstitial lung disease
Exposure-related	Hypersensitivity pneumonitis		
	Pneumoconiosis		
	Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease		
	Drug-induced lung injury (eg, chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, biological agents, antirheumatic drugs, antibiotics, antithrombotic agents, cardiovascular drugs, and herbal medicine)		
	Radiation-induced lung injury		
	Postinfectious interstitial lung disease		
Interstitial lung diseases with cysts or airspace filling	Langerhans cell histiocytosis		
	Lymphangioleiomyomatosis		
	Pulmonary alveolar proteinosis		
	Others		
Sarcoidosis	Sarcoidosis		
Others	Acute eosinophilic pneumonia	Chronic eosinophilic pneumonia	
	Malignant diseases-associated interstitial lung disease (eg, lymphangitis carcinomatosa)		

그림 1.3 간질성폐질환 분류(출처: Wijsenbeek 등, 2022)

### 1.3.4 간질성폐질환 진단

ILD는 다른 폐질환에 비해서 만성적으로 진행하여 비가역적인 경과를 보이는 경우가 많기 때문에 조기에 정확한 진단을 하는 것이 무엇보다 중요하다. 하지만 ILD의 진단은 매우 어렵고 복잡하다. 따라서 호흡기내과, 흉부 영상의학과 및 병리과 등의 여러 분야의 전문가 간 협력을 통한 다학제적 진단(multidisciplinary

discussion)이 필요하고, 국내외 지침에서도 이를 권고하고 있다(간질성폐질환 임상진료지침, 2018, 2023; Raghu et al., 2022).

특발성간질성폐렴의 진단은 임상증상, 흉부 HRCT 소견, 폐기능 검사, 조직학적 진단 등을 바탕으로 이루어진다. 흉부 HRCT는 진단에 필수적인 검사로, 간질성폐렴 유무, 폐 병변의 분포, 특징 및 그 심한 정도를 알 수 있고 다른 동반 질환 여부도 평가할 수 있다(간질성폐질환 임상진료지침, 2018). 흉부 HRCT는 간질성폐질환 유형에 따라 다르나, 대략 민감도 91%, 특이도 71%로 확인된다(Maher, 2024).

HRCT 시행 후 다학제적 접근을 통해 기관지폐포세척검사나 외과적 폐생검 등의 추가적인 검사 시행 여부를 결정하게 된다. 조직학적 진단을 위해선 흉강경을 이용한 폐생검(video-assisted thoracoscopic biopsy, VATS), 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB) 등이 이용된다. 또한, 결체조직질 환과 연관된 간질성폐질환을 확인하기 위하여 자가면역항체 검사 등이 추가로 필요할 수도 있다(간질성폐질환 임상진료지침, 2018).

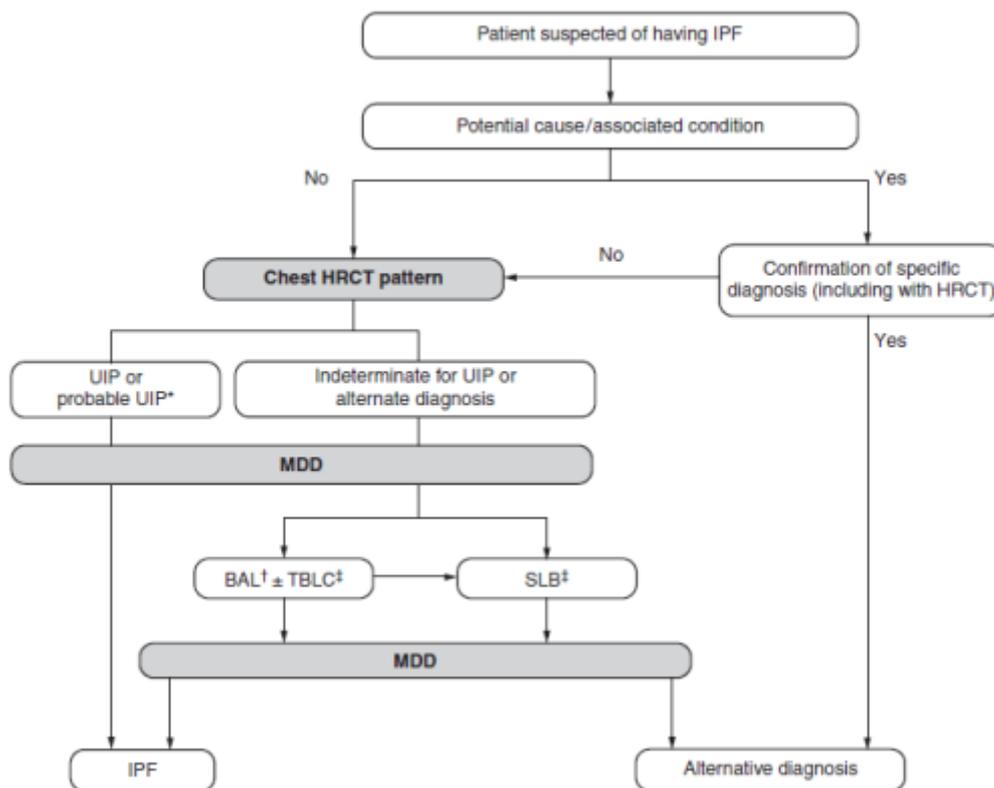


그림 1.4 특발성폐섬유증의 진단 과정(출처: Raghu 등, 2022)

## 1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침

국내·외 관련 임상진료지침 확인 결과, KL-6 검사의 사용에 대한 구체적 권고내용은 확인되지 않았다. 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS), 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS), 일본호흡기학회(Japan Respiratory Society, JRS), 라틴아메리카흉부학회(Latin America

Thoracic Association, ALAT)의 국제 호흡기학회들이 2022년에 발표한 특발성폐섬유증 진료지침 개정안(Raghu et al., 2022)에서는 진단 검사, 예후 및 치료 관련 바이오마커(biomarkers)로서 KL-6 검사에 대한 언급은 확인되지 않았다.

국내 대한결핵 및 호흡기학회에서 2023년에 발표한 간질성폐질환 임상진료지침(2023)에서도 KL-6 검사와 관련하여 구체적인 권고내용은 확인되지 않는다. 다만, 현재까지 질환의 예후와 관련된 많은 바이오마커들이 발굴되고 있으며, 대표적인 바이오마커로 SP-A (surfactant protein A), SP-D (surfactant protein D), KL-6, CCL18 (chemokine ligand-18), MMP-7 (matrix metalloproteinase-7)이 있으나, 향후 이들의 임상적 의의에 대한 연구들이 필요하다고 언급하고 있다.

### 1.5 체계적 문헌고찰

KL-6 검사 관련 체계적 문헌고찰은 5편이 확인되었다.

첫째, 연구의 목적 상 KL-6 검사의 진단적 가치를 평가한 체계적 문헌고찰은 3편(Wang et al., 2023; Zhang et al., 2020; Zhong et al., 2020)이며, 예후예측 검사로서 동 검사를 평가한 체계적 문헌고찰도 3편(Zhang et al., 2020; Alioisio et al., 2021; Zhang et al., 2021) 을 확인하였다. Zhang 등(2020)의 연구에서는 진단 및 예후예측 검사로서의 가치를 동시에 평가하였다.

둘째, 체계적 문헌고찰의 대상질환은 간질성폐질환 2편(Zhang et al., 2021; Zhang et al., 2020), (특발성)폐섬유증 2편(Wang et al., 2023; Aloiosio et al., 2021), 결체조직질환 연관 간질성폐질환 1편(Zhong et al., 2020)으로 대상질환의 범위 및 초점 대상이 다소 상이하였다. 간질성폐질환은 폐 간질부(interstitial compartment)의 증식과 함께 다양한 염증세포들의 침윤 및 때때로 섬유화(fibrosis)가 동반되어 비정상적인 콜라겐 침착을 나타내는 질환을 총칭한다. 해당하는 질환의 유형은 발생 원인 및 조직학적인 구분에 따라 다양하지만, 상호 연관된 질환들이다.

관련 체계적 문헌고찰의 주요 결과를 검사 목적별로 구분하여 요약하면 <표 1.9>와 같다.

표 1.9 체계적 문헌고찰 요약

제1저자 (연도)	개요	결과	결론
<b>검사 목적: 진단</b>			
Wang (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구목적</li> <li>- 폐섬유증(PF) 환자에서 KL-6 검사의 <b>진단정확성 평가</b></li> <li>■ 연구방법</li> <li>- 검색기간: ~2022년 8월</li> <li>- PICO                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (대상환자) 폐섬유증 환자</li> <li>○ (중재검사) KL-6 검사</li> <li>○ (비교검사) 없음</li> <li>○ (참고표준) HRCT and/or 조직병리학적 검사</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 선택문헌: 16편</li> <li>■ 진단정확성</li> <li>- 민감도 0.87 (95% CI 0.78, 0.92), I<sup>2</sup>=94.55%</li> <li>- 특이도 0.91 (95% CI 0.86, 0.95), I<sup>2</sup>=91.52%</li> <li>- 양성우도비 10.2 (95% CI 6.1, 17.0)</li> <li>- 음성우도비 0.14 (95% CI 0.08, 0.25)</li> <li>- 진단오즈비 70 (95% CI 28, 177)</li> <li>- AUC 0.95 (95% CI 0.93, 0.97)</li> <li>■ 메타회귀분석 결과, 이질성의 원인으로</li> </ul>	<p>혈청 KL-6는 폐섬유증 환자 진단에 유용한 바이오마커일 수 있음. 그러나, 연구 간 이질성이 높아(임계값, 검사방법, 인종, 대조군 선정 등), 추가 연구가 필요함</p>

제1저자 (연도)	개요	결과	결론
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ (의료결과) 진단정확성</li> <li>- 비폴림 위험 평가: QUADAS-2</li> </ul>	<p>민감도는 인종(아시아인), 특이도는 검사 방법(ELISA)이 확인됨</p>	
Zhang (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구목적</li> <li>- 간질성폐질환(ILD)에서 KL-6의 진단 및 예후예측 가치 평가</li> <li>■ 연구방법</li> <li>- 검색기간: 1993년 9월~2019년 3월</li> <li>- PICO</li> <li>◦ (대상환자) 간질성폐질환</li> <li>◦ (중재검사) KL-6 검사</li> <li>◦ (비교검사) 없음</li> <li>◦ (참고표준) ILD 진단(언급 없음)</li> <li>◦ (의료결과)</li> <li>· 단면연구: KL-6 수치</li> <li>· 진단법평가연구: 진단정확성</li> <li>· 추적관찰연구: 급성악화 및 사망</li> <li>- 비폴림 위험 평가: 언급 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 선택문헌: 23편</li> <li>■ 진단정확성(메타분석 6편 합성)</li> <li>- 민감도 0.85 (95% CI 0.77, 0.91), <math>I^2=80.30\%</math></li> <li>- 특이도 0.97 (95% CI 0.90, 0.99), <math>I^2=87.59\%</math></li> <li>- 양성우도비 24.4 (95% CI 8.6, 69.3)</li> <li>- 음성우도비 0.15 (95% CI 0.10, 0.24)</li> <li>- 진단오즈비 159 (95% CI 46, 551)</li> <li>- AUC 0.96 (95% CI 0.93, 0.97)</li> </ul>	<p>간질성폐질환 환자에서 KL-6 검사의 진단 및 예후 예측 검사로서의 가치를 확인함. 그러나 연구간 이질성이 존재하므로 추가적인 표준화된 연구가 필요함</p>
Zhong (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구목적</li> <li>- 결체조직질환 환자(CTD)에서 ILD 진단에 있어 KL-6 검사와 SP-D 검사의 진단정확성 비교</li> <li>■ 연구방법</li> <li>- 검색기간: ~2020년 2월</li> <li>- PICO</li> <li>◦ (대상환자) CTD 또는 교원성질환*</li> <li>◦ (중재검사) KL-6 검사</li> <li>◦ (비교검사) SP-D 검사</li> <li>◦ (참고표준) ILD 진단(흉부 방사선, CT, HRCT, PFT)</li> <li>◦ (의료결과) 진단정확성</li> <li>- 비폴림 위험 평가: QUADAS-2</li> <li>* 해당 질환: 전신경화증, 특발성 염증성 근염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 쇼그렌증후군, 혼합 결합조직 질환, 미분화 결합조직 질환, 전신 혈관염 또는 기타 전신성 자가면역질환</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 선택문헌: 총 29편</li> <li>■ 진단정확성</li> <li>1) KL-6 검사(23편)</li> <li>- 민감도 0.76 (95% CI 0.68, 0.82), <math>I^2=88.55\%</math></li> <li>- 특이도 0.89 (95% CI 0.83, 0.93), <math>I^2=86.03\%</math></li> <li>- 양성우도비 6.91 (95% CI 4.46, 10.71)</li> <li>- 음성우도비 0.27 (95% CI 0.21, 0.36)</li> <li>- 진단오즈비 25.16 (95% CI 13.84, 45.75)</li> <li>- AUC 0.88 (95% CI 0.83, 0.93)</li> <li>2) SP-D 검사(12편)</li> <li>- 민감도 0.65 (95% CI 0.45, 0.80), <math>I^2=91.82\%</math></li> <li>- 특이도 0.88 (95% CI 0.80, 0.93), <math>I^2=78.14\%</math></li> <li>- 양성우도비 5.45 (95% CI 3.40, 8.73)</li> <li>- 음성우도비 0.40 (95% CI 0.24, 0.65)</li> <li>- 진단오즈비 13.63 (95% CI 6.48, 28.65)</li> <li>- AUC 0.88 (95% CI 0.81, 0.95)</li> </ul>	<p>CTD-ILD 환자에서 ILD와 non-ILD 환자 감별에 있어 SP-D 검사보다 KL-6 검사의 진단정확성이 더 우수했음. 그러나 GRADE 평가 결과 근거수준이 낮으므로, 결과 해석에 주의가 필요함</p>
<b>검사 목적: 예후예측</b>			
Aloisio (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구목적</li> <li>- 특발성폐섬유증 환자에서 예후예측 검사로서 KL-6 검사의 평가</li> <li>■ 연구방법</li> <li>- 검색기간: ~2020년 4월</li> <li>- PICO</li> <li>◦ (대상환자) 특발성폐섬유증 환자</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 선택문헌: 26편(메타분석 14편 포함)</li> <li>■ 급성악화(7편): OR 2.72, 95% CI 1.22, 6.06, <math>I^2=85.6\%</math></li> <li>■ 사망(7편): OR 1.01, 95% CI 0.98, 1.04, <math>I^2=62.3\%</math></li> </ul>	<p>특발성폐섬유증 환자에서 KL-6 수치가 증가한 경우, 급성악화의 위험이 증가하였으나, KL-6 수치와 사망과는 관계가 없었음. 해당 결과는 1편을 제외하면 모두 아시아(주로 일본)에서</p>

제1저자 (연도)	개요	결과	결론
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ (중재검사) KL-6 검사</li> <li>◦ (의료결과) 급성악화 및 사망</li> <li>- 비뿔림 위험 평가: 수행하지 않음</li> </ul>		수행되었기 때문에 비아시아인에 연구결과를 일반화하기는 어려움
Zhang (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구목적</li> <li>- 간질성폐질환 환자에서 KL-6 검사 가 <b>예후예측 검사</b>로서 효과적인지 평가</li> <li>■ 연구방법</li> <li>- 검색기간: 1980년 1월~2021년 4월</li> <li>- PICO</li> <li>◦ (대상환자) 간질성폐질환 환자</li> <li>◦ (중재검사) KL-6 검사</li> <li>◦ (의료결과) 사망 및 질병악화</li> <li>- 비뿔림 위험 평가: NOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 선택문헌: 43편</li> <li>■ KL-6 수치 비교</li> <li>- Mild vs Severe ILD: WMD -703.41, 95% CI -1220.26, -186.55, <math>I^2=81.3\%</math></li> <li>- Acute exacerbation vs Stable ILD: WMD 545.44, 95% CI 328.08, 762.80, <math>I^2=73.8\%</math></li> <li>- Progressive vs Non-progressive ILD: WMD 325.98, 95% CI 165.67, 486.30, <math>I^2=74.8\%</math></li> <li>- 생존 vs 사망 ILD: WMD -383.53, 95% CI -626.56, -140.50, <math>I^2=92.2\%</math></li> <li>■ 예후예측</li> <li>- 사망(10편): HR 2.05, 95% CI 1.50, 2.78, <math>I^2=77.5\%</math></li> <li>- 질병 악화(5편): HR 1.98, 95% CI 1.07, 3.67, <math>I^2=83.2\%</math></li> </ul>	KL-6 수치의 상승은 보다 심각하고, 진행이 빠른 간질성폐질환을 나타내며, 더 높은 사망률과 불량한 예후를 예측함
Zhang (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구목적</li> <li>- 간질성폐질환(ILD)에서 KL-6의 진단 및 <b>예후예측 가치 평가</b></li> <li>■ 연구방법</li> <li>- 검색기간: 1993년 9월~2019년 3월</li> <li>- PICO</li> <li>◦ (대상환자) 간질성폐질환</li> <li>◦ (중재검사) KL-6 검사</li> <li>◦ (비교검사) 없음</li> <li>◦ (참고표준) ILD 진단(언급 없음)</li> <li>◦ (의료결과)</li> <li>· 단면연구: KL-6 수치</li> <li>· 진단법평가연구: 진단정확성</li> <li>· 추적관찰연구: 급성악화 및 사망</li> <li>- 비뿔림 위험 평가: 언급 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 예후예측</li> <li>- 급성악화(3편): 기저 KL-6 수치가 높을수록 비활성 ILD보다 활성 ILD에서 높은 수치를 보임(SMD 4.43, 95% CI 0.70, 8.15, <math>I^2=98.2\%</math>)</li> <li>※ 평균 수치 비교(active ILD vs inactive ILD): 1,977 vs 917 U/mL</li> <li>- 사망(4편): 기저 KL-6 수치가 높을수록 ILD 환자에서 사망 위험이 증가함(HR 2.95, 95% CI 2.45, 3.55, <math>I^2=65.9\%</math>)</li> </ul>	간질성폐질환 환자에서 KL-6 검사의 진단 및 예후 예측 검사로서의 가치를 확인함. 그러나 연구간 이질성이 존재하므로 추가적인 표준화된 연구가 필요함

AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, Confidence Interval; CTD, connective tissue disease (결체조직질환); CTD-ILD, connective tissue disease interstitial lung disease (결체조직질환 연관 간질성폐질환); HR, hazard ratio; HRCT, high-resolution computed tomography (고해상도전산화단층촬영); ILD, interstitial lung disease (간질성폐질환); IPF, idiopathic pulmonary fibrosis (특발성폐섬유증); OR, odds ratio; PF, pulmonary fibrosis (폐섬유증); PFT, pulmonary function tests; SMD, standardized mean difference; SP-D, surfactant protein D; WMD, weighted mean difference

## 1.6 기존 의료기술평가

KL-6 정량검사는 2012년, 2016년, 2017년 세 차례 신의료기술평가 신청하였으나, 조기기술로 평가종료된 바 있다. 이후 2018년 신의료기술평가에서는 19편의 진단법평가연구를 근거로 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6의 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 해당 질환을 진단하는 데 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 기술이라고 평가하였다(한국보건 의료연구원, 2019).

표 1.10 신의료기술평가결과 요약

구분	내용
연구방법	<b>대상환자</b> ▪ 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심환자
	<b>중재검사</b> ▪ KL-6 정량검사 [정밀면역검사]
	<b>비교검사</b> 포함하지 않음(유사한 기존 행위 없음)
	<b>참고표준검사</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 영상학적 검사(전산화단층촬영) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 특발성폐섬유증의 경우 임상 기준(미국흉부학회, 유럽호흡기학회, 일본호흡기학회, 라틴아메리카 흉부학회)</li> </ul> </li> <li>※ 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 진단은 임상조건, 영상학적 검사, 조직병리학적 검사 등을 종합하여 판단되나, 질환별 진단을 위한 검사가 다르므로 해당 평가에서는 진료지침 및 가이드라인을 참고하여 영상학적 검사(전산화단층촬영)를 적절한 참고표준검사로 논의하였고, 경우에 따라 영상학적 검사에 조직병리학적 검사를 추가하여 보고한 연구를 포함하기로 하였다.</li> <li>※ 특발성폐섬유증의 경우 국제 학회에서 임상기준(고해상도 전산화단층촬영과 이외 기관지폐포세척액 검사, 수술적/기관지/냉동 폐 생검 등을 종합하여 진단)을 제시하였으므로 이를 포함하여 적절한 참고표준검사로 정하였다.</li> </ul>
<b>결과지표</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 진단정확성(민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 검사정확도)</li> <li>- 참고표준검사와의 상관성 및 일치도</li> <li>- 의료결과에의 영향</li> </ul> </li> </ul>	
<b>선택문헌</b>	진단법평가연구 총 19편(환자-대조군 설계 연구 15편, 질환자 대상 연구 4편) · 특발성간질성폐렴 환자: 8편 · 결체조직질환 연관 간질성폐질환자: 9편 · 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환자: 2편
<b>안전성 결과</b>	검체 채취과정 이외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사수행에 따른 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가함
<b>유효성 결과</b>	- 진단정확도(17편) · 특발성간질성폐렴 환자: 민감도 0.853 ~ 1.000 (4편), 특이도 0.900, 0.935 (2편) · 결체조직질환 연관 간질성폐질환환자: 민감도 0.607 ~ 0.875 (8편), 특이도 0.799 ~ 1.000 (8편) · 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환자: 민감도 0.842, 0.939 (2편), 0.933, 0.963 (2편) - 참고표준검사와의 상관성 및 일치도(5편) · 고해상도전산화단층촬영의 질병범위와 상관계수(r): 특발성간질성폐렴 환자에서 0.541 ( $p < 0.01$ ), 0.560 ( $p = 0.005$ ), 0.607 ( $p = 0.051$ ), 결체조직질환 연관 간질성폐질환환자에서 0.418 ( $p = 0.010$ ) · 특발성간질성폐렴 환자를 대상으로 고해상도전산화단층촬영과 조직병리학적 검사로 진단한 결과와 동 검사의 진단 일치도(kappa): 0.700
<b>검토 결과</b>	특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 의료기술임(근거수준 D)

## 2. 평가목적

KL-6 정량검사[정밀면역검사]를 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 진단 시 보조적으로 사용하는 것이 임상적으로 안전하고, 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 의료기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1 개요

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 평가의 범위 및 방법은 건강보험심사평가원의 고시항목에 명시된 행위 정위를 토대로 소위원회의 검토를 거쳐 최종 확정하였다.

#### 1.2 핵심질문

본 체계적 문헌고찰의 핵심질문은 다음과 같다.

- KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는데 있어 보조적인 검사로서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

상기 핵심질문 각 구성요소에 대한 세부내용은 <표 2.1>과 같다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부내용

구분	세부내용
대상 환자(Patients)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 특발성간질성폐렴</li> <li>• 결체조직질환 연관 간질성폐질환</li> </ul>
중재검사(Index test)	KL-6 정량검사[정밀면역검사]
비교검사(Comparators)	-
참고표준검사(Gold Standard)	임상진단(HRCT, 조직검사 등 포함)
결과변수(Outcomes)	안전성   • 검사 관련 이상반응 및 위해
	효과성   • 진단정확성: 민감도, 특이도 등 • 임상증상과의 상관성: HRCT, PFT • 의료결과에의 영향
추적기간(Time)	제한하지 않음
임상세팅(Setting)	제한하지 않음
연구유형(Study designs)	진단법평가연구

HRCT, high-resolution computed tomography; PFT, pulmonary function test

### 1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 이용하여 증재검사와 관련된 검색어인 ‘KL-6’와 ‘Krebs von den Lungen-6’을 활용하여 포괄적으로 수행하였다. 각 자료원의 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

#### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2).

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

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

#### 1.3.2 국내

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

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

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

#### 1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

문헌검색은 검색 연도를 제한하지 않고 검색을 수행하였다. 문헌을 검색하는 과정에서는 출판 언어를 제한하지 않았다. 이후 검색된 논문을 선택하는 과정에서 대부분의 연구가 영어로 출판된 현실을 확인한 후, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 포함하였다.

#### 1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

### 1.4 문헌선정

문헌선정은 선택·배제 기준에 의거하여 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택배제는 제목과 초록을 검토하여 본 평가 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌을 배제하였고, 2차 선택배제는 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있는 경우 평가자 및 소위원회 회의를 통해 의견 일치를 이루었다. 자세한 문헌 선택·배제 기준은 다음의 표와 같다(표 2.4).

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심 환자</li> <li>- KL-6 정량검사[정밀면역검사]를 수행한 연구</li> <li>- 사전에 정의한 연구결과를 보고한 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)</li> <li>- 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)</li> <li>- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>- 원문 확보 불가 문헌</li> </ul>

### 1.5 비뚤림위험 평가

진단법평가연구 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 이용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 평가하였다. QUADAS-2는 일차 연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하기 위한 도구로, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing) 네 가지 주요 영역으로 구성되어 있다. 영역별 핵심 질문들은 연구의 특성에 따라 추가하거나 생략 가능하며, 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려에 대하여 평가한다(한국보건 의료연구원, 2014). 구체적인 평가항목은 [부록 4.1]과 같다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비뚤림 유형	QUADAS-2 평가항목	평가 결과
환자선택 (Patient Selection)	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	낮음/ 불확실/ 높음
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
중재검사 (Index Test)	중재검사 결과는 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	
참고표준검사 (Reference Standard)	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	
	참고표준검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
연구진행과 시점 (Flow and Timing)	중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?	
	모든 환자들은 참고표준검사를 받았는가?	
	환자들은 동일한 참고표준검사를 받았는가?	
	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	

## 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 자료추출을 수행하고, 다른 한 명의 검토자가 이를 검토하여 진행하였다. 주요 자료추출 내용은 연구의 일반적 특성(저자명, 출판연도, 연구설계, 연구국가 등), 연구대상자(대상자 정의, 대상자 수 등), 중재검사(검사목적, 검사방법, 임계값), 참고표준검사, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다. 자료추출 양식은 [부록 4.2]와 같다.

## 1.7 자료합성

효과성 평가의 주요 결과지표인 진단정확성은 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 곡선하면적(area under the curve, AUC) 중심으로 분석하였다. 메타분석을 통해 통합민감도, 통합특이도 및 통합 AUC를 산출하였으며, coupled forest plot과 통합 ROC (summary receiver operating characteristic, SROC) curve를 제시하였다. 단, SROC curve는 메타분석에 포함된 연구 수가 10편 이상인 경우에만 제시하였다.

연구간 이질성의 원인을 탐색하기 위해 하위군 분석 및 민감도 분석을 수행하였으며, 분석 요인으로는 결체조직질환 연관 간질성폐질환 관련 세부질환(혼합 vs RA [Rheumatoid Arthritis] vs SSc [Systemic Sclerosis]), 연구국가(아시아 vs 비아시아), 검사방법(ELISA vs 비 ELISA), 대상자 모집방법(전향적 vs 후향적), 임계값(500 U/mL 미만 vs 500 U/mL 이상)을 고려하였다.

통계분석은 Stata/MP 18.0을 이용하여 수행하였다.

## 2. 의료기술재평가 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.6>와 같이 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.6 의료기술재평가 권고등급

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 결과

#### 1.1 연구선정 개요

문헌검색 전략에 의해 국내외 데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 3,575편(국외 3,504편, 국내 71편)이었다. 각 데이터베이스에서 검색된 문헌은 서지관리 프로그램(ENDNOTE) 및 일부 수작업을 병행하여 중복 여부를 확인하였으며, 검색된 문헌의 32.3%(1,155편)을 중복 제거하였다.

중복된 문헌을 제외한 남은 2,420편을 대상으로 문헌 선택배제를 진행하였다. 1차 선택배제는 제목 및 초록을 검토하여 2,242편을 배제하고, 평가주제와 연관있는 178편을 선별하였다. 2차 선택배제 단계에서는 178편의 원문을 검토하여 평가주제와 연관있는 문헌 65편을 선정하였다.

본 평가의 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 [부록 5]에 제시하였다.

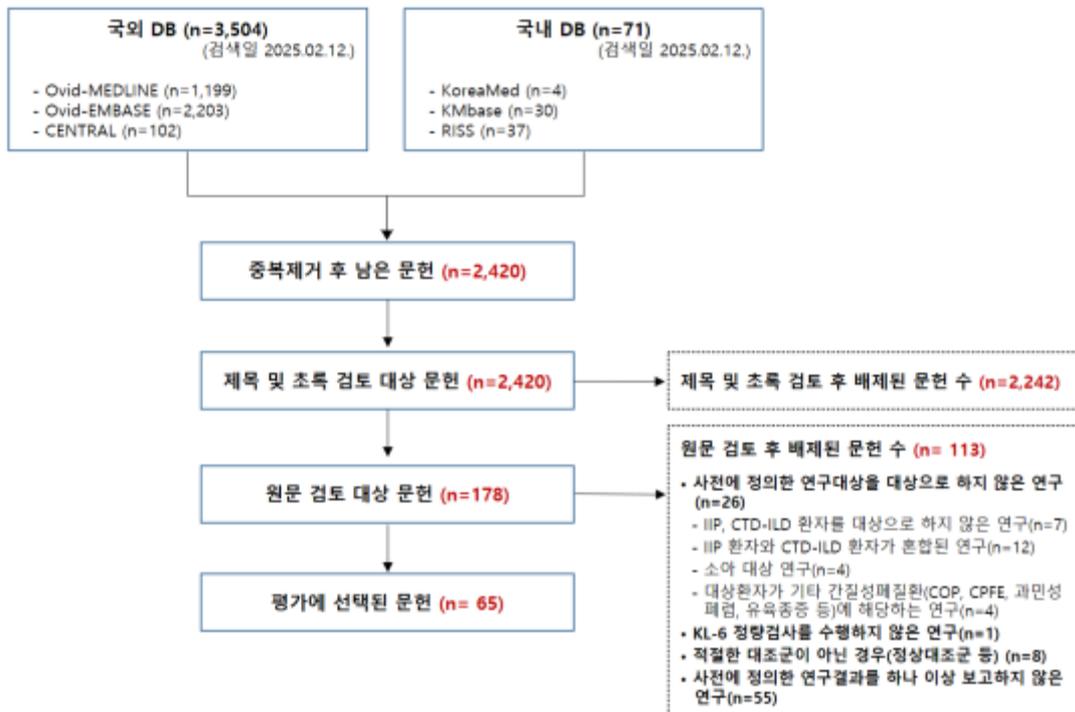


그림 3.1 문헌선정 흐름도

## 1.2 선택연구 특성

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 평가에 선택된 연구는 총 65편으로, 선택문헌의 특성은 <표 3.1>과 같다. 연구의 기본 특성을 살펴보면, 전체 연구 중 일본에서 수행된 연구가 총 22편으로 가장 많은 비중을 차지하였으며, 이어 중국(14편), 이탈리아(5편), 한국(4편) 순으로 나타났다. 이 외에도 기타 국가에서 1~3편의 연구가 각각 수행된 것으로 확인되었다. 출판연도별 분포를 살펴보면, 2000년부터 2010년까지 총 12편, 2011년부터 2020년까지는 28편, 2021년 이후에는 25편의 문헌이 확인되었으며, 이를 통해 최근 관련 연구가 점차 증가하고 있는 경향임을 확인할 수 있었다.

대상환자별로는 특발성간질성폐렴 환자 대상 13편, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 52편이었다. 소위원회에서는 특발성간질성폐렴(주로 특발성폐섬유증)과 결체조직질환 연관 간질성폐질환은 병태생리, 질병 경과, 예후 및 치료 반응 등에서 차이가 있으며, KL-6 검사의 기준값이 다를 수 있으므로, 두 질환군을 구분하여 결과 분석 및 권고하는 것이 타당하다는 의견이었다. 이에 두 질환군을 구분하여 결과를 제시하고자 한다.

중재검사의 검사법은 효소면역측정법(enzyme-linked immunoassay, ELISA)이 36편으로 가장 많았으며, 그 외 라텍스응집비탁법(latex-enhanced immunoturbidimetric assay) 8편, 화학발광효소면역분석법(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA) 8편, 화학발광면역분석법(chemiluminescence assay, CLIA) 5편, 전기화학발광면역측정법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 3편, 면역형광효소분석법(immunofluorescence enzyme assay, FEIA) 1편으로 확인되었다. 이외에 구체적인 검사법이 명시되지 않은 연구는 4편이었다.

결과변수 중 임상적 안전성은 검사와 관련된 이상반응의 발생 여부를 확인하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 확인되지 않았다. 임상적 효과성은 진단정확성, 참조검사와의 상관성, 의료결과에의 영향을 확인하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 연구는 확인되지 않았다. 따라서 본 평가결과에서는 진단정확성과 참조검사와의 상관성을 분석한 연구를 중심으로 결과를 제시하였다.

특발성간질성폐렴을 대상으로 한 문헌은 총 13편이었으며, 이 중 진단정확성을 보고한 문헌은 6편, 참조검사와의 상관성을 보고한 문헌은 9편으로 확인되었다. 한편, 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 대상으로 한 문헌은 총 52편이었으며, 이 중 진단정확성을 보고한 문헌은 33편, 참조검사와의 상관성을 보고한 문헌은 39편이었다.

표 3.1 선택문헌의 특성 (총 65편)

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성
<b>특발성간질성폐렴(13편)</b>												
1	d'Alessandro (2024)	이탈리아	전향적 연구	전향적 연속등록	ILD 의심 환자	IPF (36)	non-IPF (122)	CLEIA, FEIA	462.4 U/mL	임상진단 (ATS/ERS 기준 다학제 진단, HRCT 시행)	0 3상 연구***	0
2	Kayikci (2024)	튀르키예	단면연구	-	IPF 진단 환자	IPF (47)	-	NR	NR	임상진단 (ATS/ERS/JRS/AL AT 2018 기준, HRCT 시행)	-	0
3	Sanjan (2024)	인도	단면연구	-	IPF 진단 환자	IPF (39)	-	FEIA	NR	임상진단 (ATS/ERS/JRS/AL AT 2018 기준 다학제 진단, HRCT 시행)	-	0
4	Wang (2024)	중국	후향적 연구	후향적 의무기록 검토	• ILD 확인 환자 • 질환 대조군	IPF (110)	폐암, 세균성 폐렴, 결핵 (112)	CLEIA	582.5 U/mL	HRCT 및 PFT 기반 진단	0	0
5	Chung (2022)	한국	후향적 코호트	후향적 의무기록 검토	IPF 진단 환자	IPF (74)	-	라텍스면역 비탁법	NR	임상진단 (ATS/ERS/JRS/AL AT 2018 기준 다학제 진단)	-	0
6	Demirdogen (2022)	튀르키예	전향적 연구	전향적 연속등록	• IPF 진단 환자 • CPFE 진단 환자	IPF (26)	CPFE (21)	ELISA	245.4 U/mL	• IPF: 임상진단(ATS /ERS/JRS/ALAT 2011 기준, HRCT 시행) • CPFE: HRCT 기반	0	-

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성
7	Jiang (2022)	중국	후향적 연구	후향적 의무기록 검토	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF 진단 환자</li> <li>• 질환 대조군</li> </ul>	IPF (100)	기타 ILD (127)	ECLIA	540.5 U/mL	임상진단 (ATS/ERS/JRS/AL AT 2011 및 2018 기준, HRCT 시행)	0	-
8	d'Alessandro (2021)	이탈리아	후향적 코호트	후향적 등록	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF 및 폐암 진단 환자</li> <li>• 질환 대조군(fHP)</li> </ul>	IPF + 폐암(12)	fHP (14)	CLEIA	1,395 U/mL	임상진단 (다학제 진단, HRCT 시행)	0	-
9	Bergantini (2020)	이탈리아	후향적 연구	후향적 모집	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF 진단 환자</li> <li>• 질환 대조군</li> </ul>	IPF (40)	1) 사르코이드증 (97) 2) 만성 과민성 폐렴(cHP) 환자 (26)	ELISA	1,678 U/ml	임상진단 (ATS/ERS 기준, HRCT 시행)	0	-
10	Kennedy (2015)	아일랜드	전향적 연구	전향적 모집	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF 환자</li> <li>• SSc-ILD</li> <li>• 질환 대조군(SSc without ILD)</li> <li>• 건강대조군(10)</li> </ul>	IPF (13)	-	ELISA	459 ng/ml	임상진단 (ATS/ERS 2011 기준, HRCT 시행)	X	0
11	Ohshimo (2014)	독일	전향적 코호트 연구	전향적 연속등록	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF 진단 환자</li> <li>• 건강대조군(155)</li> </ul>	IPF (77)	-	ELISA	NA*	임상진단 (ATS/ERS/JRS/AL AT 2011, HRCT 시행)	-	0
12	Ichiyasu (2012)	일본	후향적 연구	후향적 등록	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비특이적 간질성 폐렴(NSIP) 확진 환자 21명</li> </ul>	NSIP (21)	-	ELISA	NR	임상진단 (ATS/ERS 2001 기준, HRCT 시행)	-	0
13	Sakamoto (2010)	일본	단면연구	후향적 의무기록 검토	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fibrotic NSIP 확진 환자 26명</li> </ul>	fibrotic NSIP (26)	-	ECLIA	NR	임상진단 (ATS/ERS 2001 기준, HRCT 시행)	-	0
<b>결체조직질환 연관 간질성폐질환(52편)</b>												
14	Alvarez Troncoso (2024)	스페인	전향적 코호트	전향적 연속등록	CTD 중 ILD 위험 환자	CTD-ILD (15)	no ILD (35)	ELISA	≥ 400 UI/mL 또는 600 UI/mL	HRCT 기반 임상진단	0 3상 연구***	0

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성
15	Frketic Marovic (2024)	코르아티아	단면연구	연속등록	SARD 환자	SARD-ILD (38)	no ILD (47)	ELISA	> 9330 IU/mL	HRCT 기반 임상진단	0	-
16	Liang (2024)	중국	전향적 연구	전향적 등록	RA 환자	RA-ILD (38)	no ILD (45)	CLEIA	318.84 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	-
17	Sieiro Santos (2024)	스페인	단면연구	전향적 등록	SSc 환자	SSc-ILD (28)	no ILD (46)	ELISA	273.80 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
18	Xing (2024)	중국	후향적 연구	전향적 등록	CTD 환자	CTD-ILD (85)	no ILD (140)	라텍스응집 법	NR	HRCT 기반 임상진단 (ATS/ERS 2013 기준)	-	0
19	Disayabutr (2023)	태국	단면연구	후향적 의무기록 검토	SSc-ILD 환자	SSc-ILD, no ILD (20)	-	ELISA	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
20	Matama (2023)	일본	전향적 연구	전향적 등록	RA 환자	RA-ILD (19)	no ILD (20)	NR	329.0 IU/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
21	Wei (2023)	중국	단면연구	전향적 등록	pSS 환자	pSS-ILD (64)	no ILD (23)	CLEIA	427 U/mL	HRCT 기반 임상진단	-	0
22	Zhou (2023)	중국	후향적 분석	후향적 자료 수집	CTD 환자	CTD-ILD (455)	no ILD (69)	라텍스면역 비탁법	532.75 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
23	Chiu (2022)	대만	후향적 환자-대조군 연구	후향적 자료 수집	pSS 환자	pSS-ILD (21)	no ILD (18)	1) ELISA, 2) 라텍스면역비 탁법	922 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	-
24	Fotoh (2021)	이집트	환자-대조군 연구	전향적 등록	RA 환자	RA-ILD (75)	no ILD (75)	라텍스면역 비탁법	277.5 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
25	Hammoda (2021)	이집트	후향적 환자-대조군 연구	후향적 자료 수집	RA 환자	RA-ILD (64)	no ILD (25)	ELISA	485 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	-
26	Moon (2021)	한국	전향적 코호트	전향적 등록	RA-ILD 확진 환자	RA-ILD (153)	-	라텍스면역 비탁법	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
27	Mustafa (2021)	이집트	전향적 연구	전향적 등록	SSc 환자	SSc-ILD (24)	no ILD (8)	ELISA	525 U/mL	HRCT 기반 임상진단	△	0

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성
28	Stock (2021)	이탈리아	1) 후향적 코호트 2) 전향적 코호트	연속등록	SSc 환자	SSc-ILD (후향: 189, 전 향: 118)	-	라텍스 응집 면역비탁법	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
29	Xue (2021)	중국	전향적 연구	전향적 등록	IPAF 환자	IPAF (65)	-	CLIA	NR	ATS/ERS 2015 IPAF 기준 (HRCT 시행)	-	0
30	Zheng (2021)	중국	후향적 연구	후향적 의무기록 분석	RA 환자	RA-ILD (24)	no ILD (26)	CLIA	399 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
31	Avouac (2020)	프랑스, 일본, 스위스	전향적 연구	전향적 연속등록	RA 환자	RA-ILD (40)	no ILD (107)	ELISA	632 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	-
32	Kim (2020)	한국	후향적 연구	후향적 의무기록 및 혈액 샘플 활용	RA-ILD 환자	RA-ILD (84)	-	라텍스면역 비탁법	685 U/mL	HRCT 및 일부 병리학적 진단	-	0
33	Ma (2020)	중국	전향적 연구	전향적 등록	CTD 환자	CTD-ILD (84)	no ILD (71)	ELISA	617 IU/ml	HRCT 기반 임상진단	0	0
34	Wang (2020)	중국	후향적 연구	후향적 등록	• IPAF • 비섬유성 폐질환 (non-FLD)	IPAF (64)	비섬유성 폐질 환(Non-FLD (41)	CLIA	562.5 U/mL	ATS/ERS 2015 IPAF 기준 (HRCT 시행)	0	0
35	Cao (2019)	중국	전향적 연구	전향적 등록	SSc 환자	SSc-ILD (111)	no ILD (30)	CLEIA	352 U/mL	HRCT 기반 임상진단 (PFT 및 HRCT 시행)	0	0
36	Elhai (2019)	프랑스, 노르웨이	전향적 연구	전향적 등록	SSc 환자	SSc-ILD (234)	no ILD (193)	ELISA	923 units/ml	HRCT 기반 임상진단	0	0
37	Hanaoka (2019)	일본	후향적 연구	후향적 등록	PM/DM 환자	PM/DM (39)	no ILD (16)	CLIA	500 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
38	Hu (2019)	중국	단면연구	전향적 등록 후 단면분석	PM/DM 환자	PM/DM ILD (전체 184명 중 일부)	no ILD (전체 184명 중 일부)	CLIA	461.5 U/ml	HRCT 기반 임상진단	△	0
39	Lee (2019)	한국	후향적 연구	후향적 등록	CTD 환자	CTD-ILD (165)	no ILD (384)	라텍스면역 비탁법	275.1 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성
40	Matsuo (2019)	일본	단면연구	전향적 연속등록 후 단면 분석	RA 환자	RA-ILD (26)	no ILD (286)	ELISA	245.0 U/mL	HRCT 기반 임상진단(ILD 의심 환자에서만 HRCT 시행)	0	-
41	Ye (2019)	중국	전향적 연구	전향적 등록, 저장된 혈액 샘플 활용	DM-ILD 환자	DM-ILD (128)	-	CLEIA	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
42	Benyamine (2018)	프랑스	후향적 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc-ILD (25)	no ILD (45)	CLEIA	872 U/ml	HRCT 기반 임상진단	0	0
43	Guo (2018)	중국	후향적 연구	후향적 등록	CTD 환자	CTD-ILD (156)	no ILD (43)	NR	479.5 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
44	Yamaguchi (2018)	일본	후향적 연구	후향적 등록	ARS-IP 확진 환자	ARS-IP (36)	-	ELISA	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
45	Yamakawa (2017)	일본	후향적 연구	후향적 등록	SSc 및 MCTD ILD	SSc-ILD, MCTD-ILD (40)	-	ELISA	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
46	Furukawa (2015)	일본	단면연구	후향적 등록	RA 환자	RA-ILD (17)	no ILD (17)	ECLIA	296	HRCT 기반 임상진단	0	-
47	Hamada (2015)	일본	후향적 연구	후향적 등록	• CTD-ILD • CFIP	CTD-ILD (33)	CFIP (19)	ELISA	1562 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	0
48	Kumanovics (2014)	헝가리	후향적 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc (173)	-	ELISA	NR	HRCT 및 PFT 기반 임상진단	-	0
49	Furukawa (2013)	일본	후향적 연구	후향적 등록	RA 환자	RA-ILD (26)	no ILD (38)	NR	331.5 또는 500 U/mL	HRCT 기반 임상진단	0	-
50	Aozasa (2012)	일본	단면연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc-ILD (전체 58명 중 일부)	no ILD (전체 58명 중 일부)	ELISA	NR	HRCT 기반 임상진단	△	-
51	Fathi (2012)	스웨덴	후향적 단면 연구	후향적 등록	PM/DM 환자	PM/DM ILD (7)	no ILD (23)	ELISA	549 U/ml	임상진단 (PFT, X-ray and/or HRCT)	0	0
52	Bonella (2011)	이탈리아	단면연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc (25)	-	ELISA	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성
53	Doishita (2011)	일본	후향적 연구	후향적 등록	CTD 환자	CTD-IP (67)	no ILD (173)	ELISA	509 U/mL	X-ray 또는 CT	0	-
54	Hasegawa (2011)	일본	단면 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc 환자 중 폐섬유화(PF) 동반 환자 (56)	SSc 환자 중 PF 없음 (36)	ELISA	302 U/ml	HRCT 기반 임상진단	0	0
55	Hant (2009)	미국	후향적 단면 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc (66)	-	ELISA	NR	HRCT 및 BAL 병합으로 진단	-	0
56	Kumanovics (2008)	헝가리	단면연구	후향적 등록	SSc 환자	1) SSc-PF(+) (67) 2) DM/PM PF(+)(15)	1) SSc-PF(-) (37) 2) DM/PM PF(-)(16)	ELISA	정상 대조군의 측정값*	HRCT 및 PFT 기반 임상진단	0	0
57	Kinoshita (2004)	일본	전향적 연구	전향적 등록	RA 환자	RA lung disease (47)	-	ELISA	NR	HRCT 기반 임상진단	-	0
58	Yanaba (2004)	일본	단면 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc with PF (23)	SSc without PF (19)	ELISA	500 U/ml	HRCT 및 PFT 기반 임상진단	△	0
59	Yanaba (2003)	일본	후향적 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc (39)	-	ELISA	500 U/mL	HRCT 기반 임상진단	-	0
60	Asano (2001)	일본	단면 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc with PF (40)	SSc without PF (43)	ELISA	602 units/mL	chest X-ray 및 HRCT 기반 ILD 진단	0	0
61	Yoshitama (2001)	일본	단면 연구	후향적 등록	CTD 환자	CTD-ILD (38)	no ILD (77)	ELISA	500 U/mL	HRCT 및 PFT 기반 임상진단	0	-
62	Kubo (2000)	일본	단면 연구	후향적 등록	PM/DM 환자	PM/DM (42)	-	ELISA	493 U/mL	HRCT, Chest X-ray, PFT (%DLCO) 기반 진단	-	0
63	Nakajima (2000)	일본	단면 연구	후향적 등록	CTD 환자	CTD-ILD (61)	no ILD (82)	ELISA	500 U/mL	Chest CT	0	-
64	Sato (2000)	일본	단면 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc (45)	-	ELISA	500 U/mL	HRCT 및 X-ray 기반 진단	-	0
65	Yamane (2000)	일본	단면 연구	후향적 등록	SSc 환자	SSc with PF (47)	SSc without PF (44)	ELISA	건강대조군의 평균값의 4SD 이상**	chest X-ray 및 HRCT 기반 ILD 진단	0	-

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구설계	대상자 모집방법	대상특성	그룹별 환자 수		중재검사		참고표준검사	결과변수	
						대상환자	비교환자	검사방법	임계값		진단 정확성	임상증 상과의 상관성

BAL, bronchoalveolar lavage; CFIP, chronic fibrosing interstitial pneumonia; CLIA, chemiluminescence assay; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; CTD, connective tissue disease; DM, Dermatomyositis; FEIA, fluorescent enzyme immunoassay; HP, hypersensitivity pneumonitis; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD, interstitial lung disease; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; MCTD, mixed connective tissue disease; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; PFT, pulmonary function test; PM, polymyositis; pSS, primary Sjögren syndrome; RA, rheumatoid arthritis; SARD, systemic autoimmune rheumatic diseases; SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic sclerosis

△ : 2x2 table 작성 불가

\* 정상 대조군의 측정값(median)의 2표준편차(SD)를 초과하는 경우

\*\* 건강한 대조군의 평균 수치보다 4표준편차(SD) 이상 높은 혈청 KL-6 수치는 상승된 것으로 간주

\*\*\* Sackett & Haynes (2002)가 제시한 진단검사 임상연구 구조상 3상에 해당하는 연구임

※ 진단검사 임상연구의 구조

구분	단계별 질문
1상(Phase I)	환자에서의 검사 결과가 정상인의 결과와 차이가 존재하는가?
2상(Phase II)	어떤 검사의 특정 결과를 갖는 환자들이 그렇지 않은 결과를 갖는 환자들 보다 대상 질병이 더 있겠는가?
3상(Phase III)	임상적으로 질병이 의심되는 사람을 대상으로 검사를 시행한 결과가 대상 질환자와 아닌 환자를 구별해낼 수 있는가?
4상(Phase IV)	진단 검사를 받은 환자들이 검사를 시행하지 않은 유사한 환자에 비해 궁극적인 임상결과가 더 나아졌는가?

(출처: Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. BMJ. 2002 Mar 2;324(7336):539-41.)

### 1.3 비플립위험 평가결과

총 65편의 선택문헌 중 진단정확성을 보고한 연구 42편(64.6%)에 대하여 QUADAS-2 도구를 이용하여 비플립위험 평가를 수행하였다(특발성간질성폐렴 7/13편, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 35/52편). 한편, 상관성 분석 결과만 보고한 문헌 23편(35.4%)에 대해서는 비플립위험 평가를 수행하지 않았다.

**환자선택(patient selection)** 영역에서는 전체 평가 대상 문헌 중 33.3%(14편)가 연속적 대상자 모집이 이루어지지 않았거나, 환자-대조군 설계를 적용한 경우로, 비플립 위험 '높음'으로 평가되었다. 또한 대상자 모집 방식에 대한 정보가 명확하지 않은 문헌도 35.7%(15편)로 확인되어 비플립 위험 '불확실'로 평가되었다. 적용성에 대한 우려 측면에서 폐암 환자에서 동반된 IPF 및 과민성 폐렴(fHP)을 대상으로 KL-6 검사의 진단 성능을 평가한 연구(d' Alessandro et al., 2021)와 전신경화증 환자에서 ILD의 중증도를 구분한 연구(Mustafa et al., 2021)는 환자의 질환 특성이 다를 수 있다는 우려가 존재하여 '높음'으로 평가하였다.

**중재검사(index test)** 영역에서는 KL-6 검사의 임계값(cut-off value)이 연구 개시 이후 ROC 분석을 통해 도출된 경우가 73.8%(31편)에 달하였으며, 중재검사 결과 해석 시 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석하였는지 여부가 불분명한 문헌이 97.6%(41편)로 확인되었다. 이에 중재검사 영역의 비플립 위험 평가 결과 비플립 위험 '높음' 71.4%(30편), '불확실' 28.6%(12편)로 평가되었다. 반면, 적용성에 대한 우려 평가는 KL-6 검사의 수행 및 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 부합한다고 판단되어, 모든 문헌(100%, 42편)에서 적용성에 대한 우려는 '낮음'으로 평가되었다.

**참고표준검사(reference standard)** 영역에서는 참고표준검사 결과가 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는지(눈가림) 여부가 불분명한 문헌이 73.8%(31편)로 나타나, 이들 문헌은 비플립 위험 '불확실'로 평가되었다. 반면, 눈가림 여부가 명확히 기술된 23.8%(10편)의 문헌은 비플립 위험 '낮음'으로 평가되었다. 적용성에 대해서는 참고표준에 의해 정의된 질병 상태가 문헌고찰의 핵심질문에 부합한다고 판단되어 모든 문헌(100%, 42편)에서 적용성에 대한 우려는 '낮음'으로 평가되었다.

**연구진행과 시점(flow and timing)** 영역에서는 중재검사와 참고표준검사 간 시간 간격이 긴 경우(Avouac et al., 2020; Chiu et al., 2022; Lee et al., 2019; Sieriro Santos et al., 2024) 질병 상태의 동등성 보장이 어렵다고 판단하였으며, 참고표준검사가 일부 환자에게 시행된 경우 등 26.2%(11편)에서 비플립 위험이 '높음'으로 평가하였다. 또한, 검사 간 시간 간격에 대한 명확한 기술이 없는 경우 비플립 위험 '불확실'로 평가하였다.

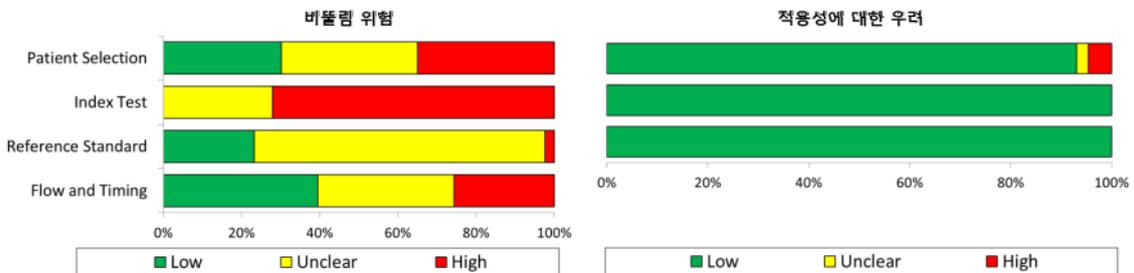


그림 3.2 QUADAS-2 비플립위험과 적용성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Alvarez Troncoso (2024)	✔	!	✔	!	✔	✔	✔
d'Alessandro (2024)	✔	!	✔	✔	✔	✔	✔
Frketic Marovic (2024)	!	!	!	✘	✔	✔	✔
Liang (2024)	!	!	✔	✔	✔	✔	✔
Sieiro Santos (2024)	!	✘	✔	✘	✔	✔	✔
Wang (2024)	✘	✘	!	✔	!	✔	✔
Matama (2023)	✘	✘	!	!	✔	✔	✔
Zhou (2023)	✘	✘	✔	✔	✔	✔	✔
Chiu (2022)	✘	✘	!	✘	✔	✔	✔
Demirdogen (2022)	✔	!	!	✔	✔	✔	✔
Jiang (2022)	!	✘	!	✔	✔	✔	✔
d'Alessandro (2021)	!	✘	!	✔	✘	✔	✔
Fotoh (2021)	✘	✘	!	✔	✔	✔	✔
Hammoda (2021)	✘	✘	!	✔	✔	✔	✔
Mustafa (2021)	!	✘	!	!	✘	✔	✔
Zheng (2021)	✘	✘	!	!	✔	✔	✔
Avouac (2020)	✔	✘	✔	✘	✔	✔	✔
Bergantini (2020)	✘	✘	!	!	✔	✔	✔
Ma (2020)	✘	✘	!	!	✔	✔	✔
Wang (2020)	✘	✘	!	✔	✔	✔	✔
Cao (2019)	✔	✘	!	✔	✔	✔	✔
Elhai (2019)	✔	✘	!	✔	✔	✔	✔
Hanaoka (2019)	✔	!	!	✔	✔	✔	✔
Hu (2019)	✔	✘	✔	✔	✔	✔	✔
Lee (2019)	✔	✘	✔	✘	✔	✔	✔
Matsuo (2019)	✔	✘	✔	✘	✔	✔	✔
Benyamine (2018)	✔	✘	!	!	✔	✔	✔
Guo (2018)	✔	✘	!	!	✔	✔	✔
Furukawa (2015)	✘	✘	!	!	✔	✔	✔
Hamada (2015)	✘	✘	!	✘	✔	✔	✔
Furukawa (2013)	✘	✘	✔	!	✔	✔	✔
Aozasa (2012)	!	✘	!	✘	✔	✔	✔
Fathi (2012)	!	!	!	✘	✔	✔	✔
Doishita (2011)	!	✘	!	✘	✔	✔	✔
Hasegawa (2011)	!	✘	!	!	✔	✔	✔
Sakamoto (2010)	!	!	!	!	✔	✔	✔
Kumanovics (2008)	!	!	!	✔	✔	✔	✔
Yanaba (2004)	!	!	!	!	✔	✔	✔
Asano (2001)	!	✘	✘	✘	✔	✔	✔
Yoshitama (2001)	!	!	!	!	✔	✔	✔
Nakajima (2000)	✔	!	!	!	✔	✔	✔
Yamane (2000)	✘	✘	!	✔	✔	✔	✔

높음
  불확실
  낮음

그림 3.3 QUADAS-2 비뿔림위험과 적용성에 대한 우려 요약

## 2. 분석결과

### 2.1 특발성간질성폐렴

특발성간질성폐렴을 대상으로 한 연구는 총 13편이었으며, 이 중 진단정확성을 보고한 연구는 7편, 임상증상과의 상관성을 보고한 연구는 9편이었다.

#### 2.1.1 진단정확성

특발성간질성폐렴을 대상으로 KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 진단정확성을 보고한 연구는 7편이었다. 이 중 2x2표 작성이 가능한 6개 연구를 메타분석하였다.

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 진단정확도 분석 결과, 특발성간질성폐렴 진단을 위한 **통합민감도는 0.78** (95% Confidence Interval [CI] 0.73, 0.82), **통합특이도는 0.80** (95% CI 0.71, 0.87)이었다(그림 3.4).

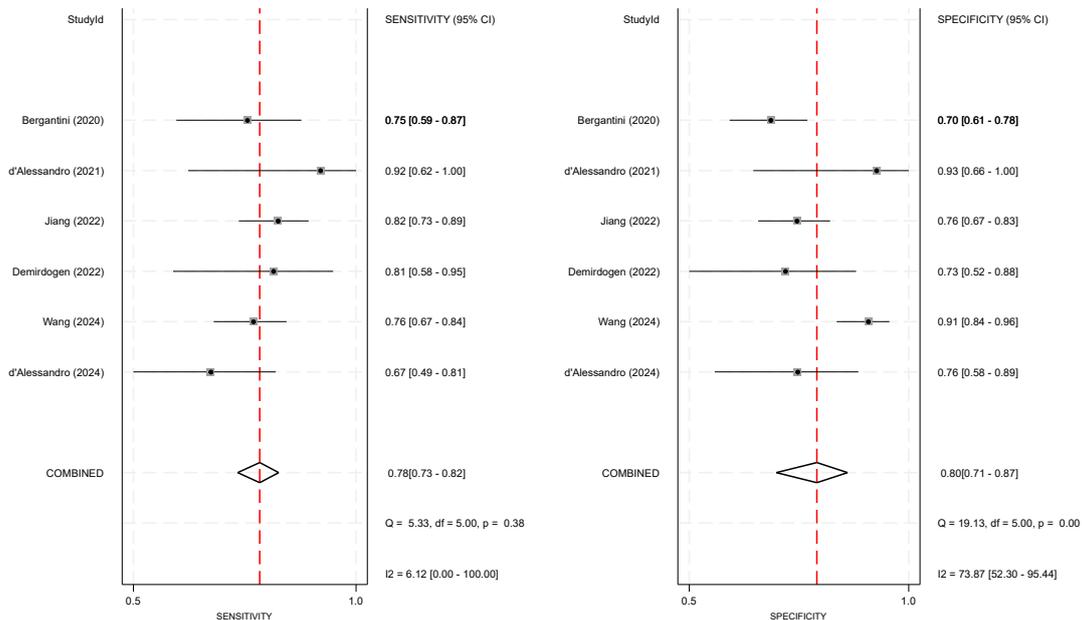


그림 3.4 [특발성간질성폐렴] coupled forest plot

표 3.2 [특발성간질성폐렴] 진단정확성

1저자	연도	연구 국가	연구설계	대상특성		대상자수(명)		검사방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	비고
				대상 환자	비교 환자	대상 환자	비교 환자									
d'Alessandro	2024	이탈리아	전향적 연구	IPF	기타 ILD (fibrotic HP 6, unclassifiable IIP 11, NSIP 3, 특발성 폐조직구증 4, 만성 호산구성 폐렴 4, 림프관근종증 2)	36	122	CLEIA, FEIA	462.4 U/mL	24	8	12	25	0.67	0.76	역산출
Wang	2024	중국	후향적 연구	IPF	폐암, 세균성 폐렴, 결핵	110	112	CLEIA	582.5 U/mL	84	10	26	102	0.76	0.91	역산출
Demirdogen	2022	튀르키예	전향적 연구	IPF	CPFE	26	21	ELISA	245.4 U/mL	17	7	4	19	0.81	0.73	역산출
Jiang	2022	중국	후향적 연구	IPF	기타 ILD (특발성 기질화 폐렴 86, 사르코이드증 41)	100	127	ECLIA	540.5 U/mL	82	31	18	96	0.82	0.76	역산출
d'Alessandro	2021	이탈리아	후향적 코호트	IPF + 폐암	섬유화성 과민성 폐렴 (fibrotic HP)	12	14	CLEIA	1,395 U/mL	11	1	1	13	0.92	0.93	역산출
Bergantini	2020	이탈리아	후향적 연구	IPF	1) 사르코이드증 2) 만성 과민성 폐렴 (chronic HP)	40	1) 97 2) 26	ELISA	1,678 U/ml	30	37	10	86	0.75	0.70	역산출
Sakamoto	2010	일본	단면연구	NSIP	-	26	-	ECLIA	NR	-	-	-	-	100%	-	-

CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; ELISA, enzyme linked fluorescent assay; FEIA, fluorescent enzyme immunoassay; FN, false negative; FP, false positive; HP, hypersensitivity pneumonitis; ILD, interstitial lung disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; TN, true negative; TP, true positive

### 2.1.2 임상증상과의 상관성

임상증상과의 상관성은 흉부 고해상컴퓨터단층촬영(HRCT) 및 폐기능검사(pulmonary function test, PFT)와의 상관성을 검토하였다.

첫째, 흉부 HRCT 검사는 간질성폐질환 진단에 필수적인 검사로, HRCT 소견에 따라 추가적인 검사 시행 여부를 결정하고 다학제 접근진단을 통해 진단을 결정한다. 이 때 정량적 CT 분석결과가 활용되며, 소위원회 논의를 통해 여러 정량지표 중 섬유화점수(fibrosis score)를 중심으로 검토하였다.

둘째, 폐기능검사 세부지표와 관련하여, 다수의 문헌에서 임상증상과의 상관성 분석 시 주요한 평가지표로 일산화탄소확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)과 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)을 보고하고 있으며, 각각 폐섬유화로 인해 폐포-모세혈관 장벽의 손상으로 인한 산소 확산 장애(DLCO) 및 폐 확장 제한(FVC)을 민감하게 반영하는 지표로 알려져 있다. 이에 소위원회는 특발성간질성폐렴 및 CTD-ILD 환자의 질병 상태를 평가하는 주요 지표로 DLCO와 FVC를 중심으로 검토하기로 결정하였다.

특발성간질성폐렴을 대상으로 KL-6 정량검사와 임상증상과의 상관성을 보고한 문헌은 총 9편이었다.

#### 2.1.2.1 HRCT

특발성간질성폐렴을 대상으로 KL-6 정량검사와 HRCT 간의 상관성을 보고한 연구는 5편이었다. 이 중 HRCT 섬유화점수를 분석한 5편 중 4편에서 KL-6 수치와 HRCT 섬유화점수 간 유의한 양의 상관관계가 확인되었으며, 보고된 상관계수는 0.23에서 0.69 범위로, 전반적으로 중등도 수준의 상관관계를 나타냈다(표 3.3).

표 3.3 [특발성간질성폐렴] 임상증상과의 상관성 - HRCT

1저자(연도)	대상환자(명)	비교검사	결과	p
Sanjan (2024)	IPF (39)	HRCT Fibrosis score	$\rho = 0.692$	<b>&lt;0.001</b>
Wang (2024)	IPF (110)	HRCT fibrosis scores	$R^2 = 0.053$ ( $r \approx 0.23$ )	<b>0.028</b>
Kennedy (2015)	IPF (11)	HRCT	$r = 0.6073$	0.051
Ichiyasu (2012)	NSIP (21)	HRCT scores	$r_s = 0.453$	<b>&lt;0.05</b>
Sakamoto (2010)	fibrotic NSIP (26)	Total opacity*	$\rho = 0.560$	<b>0.005</b>

HRCT, high-resolution computed tomography; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia

\* 섬유화 및 염증성 병변의 음영을 모두 포함

### 2.1.2.2 폐기능검사

특발성간질성폐렴을 대상으로 KL-6 정량검사와 폐기능검사 간 상관성은 총 7편의 연구에서 보고되었다.

KL-6 정량검사와 일산화탄소확산능(DLCO) 간의 상관성은 7편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 6편에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 -0.263에서 -0.657 범위로, 전반적으로 약한 수준에서 중등도 수준의 상관관계를 나타냈다(표 3.4).

KL-6 정량검사와 노력성폐활량(FVC) 간의 상관성은 5편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 4편에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 -0.235에서 -0.586 범위로, 전반적으로 약한 수준에서 중등도 수준의 상관성을 보였다(표 3.5).

표 3.4 [특발성간질성폐렴] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(1) DLCO

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
d'Alessandro (2024)	IPF (36) vs non-IPF (122)	DLCO (%)	r = -0.3011	<b>0.0318</b>
Kayikci (2024)	IPF (47)	DLCO (%)	r = -0.522	<b>0.002</b>
Sanjan (2024)	IPF (39)	DLCO (z score)	r = -0.411	<b>0.009</b>
Wang (2024)	IPF (110)	DLCO (%)	R <sup>2</sup> = 0.4321 (r ≈ 0.6571)	<b>0.008</b>
Chung (2022)	IPF (74)	DLCO (%predicted)	r = -0.437	<b>&lt;0.001</b>
Ohshimo (2014)	IPF (77)	DLCO (%)	r = -0.263	<b>0.042</b>
Sakamoto (2010)	fibrotic NSIP (26)	DLCO (%)	r = -0.375	0.059

DLCO, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia

표 3.5 [특발성간질성폐렴] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(2) FVC

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
d'Alessandro (2024)	IPF (36) vs non-IPF (122)	FVC (%)	r = -0.3744	<b>0.0041</b>
Kayikci (2024)	IPF (47)	FVC (%)	r = -0.235	0.196
Sanjan (2024)	IPF (39)	FVC (z score)	r = -0.412	<b>0.009</b>
Wang (2024)	IPF (110)	FVC (%)	R <sup>2</sup> = 0.344 (r ≈ 0.5864)	<b>0.001</b>
Chung (2022)	IPF (74)	FVC (%predicted)	r = -0.238	<b>0.041</b>

FVC, Forced Vital Capacity; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis

## 2.2 결체조직질환 연관 간질성폐질환

결체조직질환 연관 간질성폐질환을 대상으로 한 문헌은 총 52편이었으며, 이 중 진단정확성을 보고한 문헌은 35편, 임상증상과의 상관성을 보고한 문헌은 39편이었다.

### 2.2.1 진단정확성

결체조직질환 연관 간질성폐질환(CTD-ILD)을 대상으로 KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 진단정확성을 보고한 연구는 총 35편이었다. 이 중 2x2표 작성이 가능한 연구 31개 중 특정 셀에 0값을 갖는 4개 연구를 제외한 후 27개 연구에 대해 메타분석을 수행하였다. 참고로, Kumanovics 등(2008)의 연구는 연구대상자(전신경화증과 근염 환자)별로 결과를 구분하여 제시하였다.

CTD-ILD 진단을 위한 KL-6 정량검사의 **통합민감도는 0.76** (95% CI 0.70, 0.81), **통합특이도는 0.84** (95% CI 0.78, 0.88)이었다(그림 3.5).

민감도와 특이도를 동시에 고려한 SROC 곡선의 AUC 값은 0.87 (95% CI 0.84, 0.90)이었다(그림 3.6).

CTD-ILD 대상 진단정확도에 대한 이질성 원인을 탐색하고자 하위군 분석 및 민감도 분석을 수행하였다. 하위군 분석 및 민감도 분석은 세부질환, 연구국가, 검사방법, 연구설계, 임계값을 기준으로 수행하였다.

분석결과, 일부 대상군(RA 환자, ELISA 이외 검사방법, 임계값 500 U/mL 미만인 경우)에서 다소 우수한 진단정확도가 나타났다. 특히, 전향적 연구설계에서는 상대적으로 낮은 진단정확도가 관찰되어 보수적인 경향이 확인되었다. 결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자에서 KL-6 정량검사는 임상적으로 유의미한 진단정확도를 나타냈으나, 포함된 연구 간의 이질성이 존재하므로 결과 해석 시 주의가 필요하다.

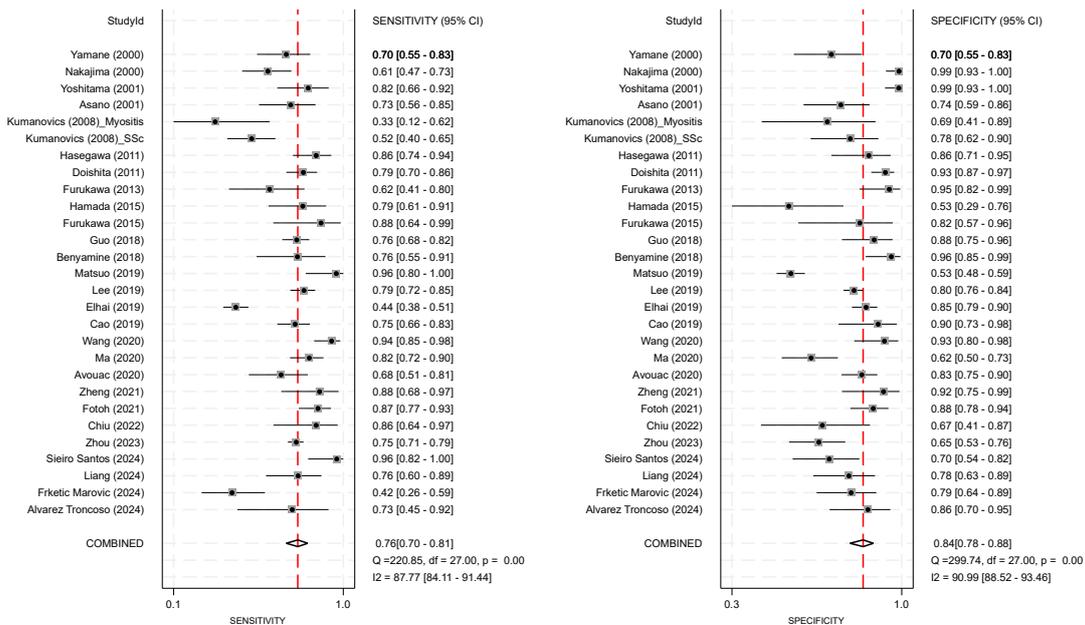


그림 3.5 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] coupled forest plot

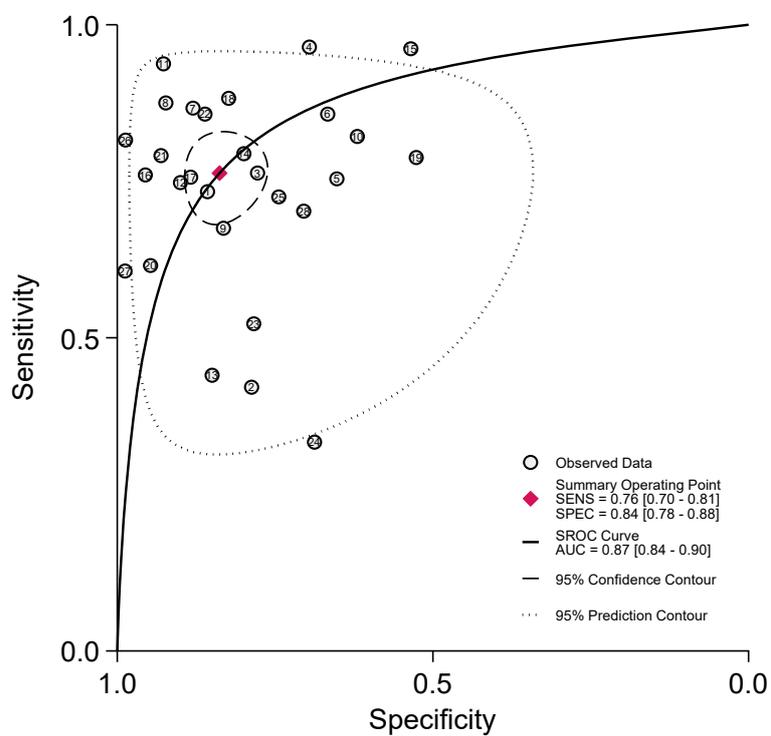


그림 3.6 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] SROC curve

표 3.6 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 진단정확성

1저자	연도	연구 국가	연구설계	대상특성		대상자수(명)		검사방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	비고
				대상환자	비교환자	대상환자	비교환자									
Alvarez Troncoso	2024	스페인	전향적 코호트	CTD-ILD	no ILD	15	35	ELISA	400 U/ml	13	10	2	25	-	-	역산출
									500 U/ml	11	5	4	30	0.73	0.86	역산출
									600 U/ml	9	3	6	32	-	-	역산출
Frketic Marovic	2024	코르아티아	단면연구	SARD-ILD	no ILD	38	47	ELISA	> 9330 IU/mL	16	10	22	37	0.42	0.79	역산출
Liang	2024	중국	전향적 연구	RA-ILD	no ILD	38	45	CLEIA	318.84 U/mL	29	10	9	35	0.76	0.78	역산출
Sieiro Santos	2024	스페인	단면연구	SSc-ILD	no ILD	28	46	ELISA	273.80 U/mL	27	14	1	32	0.96	0.70	역산출
Matama	2023	일본	전향적 연구	RA-ILD	no ILD	19	20	NR	329.0 IU/mL	19	4	0	16	1.00	0.80	역산출
Zhou	2023	중국	후향적 분석	CTD-ILD	no ILD	455	69	라텍스면역비탁법	532.75 U/mL	343	24	112	45	0.75	0.65	역산출
Chiu	2022	대만	후향적 환자-대조군 연구	pSS-ILD	no ILD	21	18	1) ELISA, 2) 라텍스면역비탁법	922 U/mL	18	6	3	12	0.86	0.67	역산출
Fotoh	2021	이집트	환자-대조군 연구	RA-ILD	no ILD	75	75	라텍스면역비탁법	277.5 U/mL	65	9	10	66	0.87	0.88	역산출
Hammouda	2021	이집트	단면연구	RA-ILD	no ILD	64	25	ELISA	485 U/mL	64	1	0	24	1.00	0.96	역산출
Mustafa	2021	리비아	전향적 연구	SSc-ILD *ILD 환자수는 구체적으로 명시되지 않음	-	32	-	ELISA	525 U/mL	-	-	-	-	-	-	2x2 table 작성 불가
Zheng	2021	중국	후향적 연구	RA-ILD	no ILD	24	26	CLIA	399 U/mL	21	2	3	24	0.88	0.92	역산출
Avouac	2020	프랑스, 일본, 스위스	단면연구	RA-ILD	no ILD	40	107	ELISA	632 U/mL	27	18	13	89	0.68	0.83	역산출

1저자	연도	연구국가	연구설계	대상특성		대상자수(명)		검사방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	비고
				대상환자	비교환자	대상환자	비교환자									
Ma	2020	중국	전향적 연구	CTD-ILD	no ILD	84	71	ELISA	617 IU/ml	69	27	15	44	0.82	0.65	역산출
Wang	2020	중국	후향적 연구	자가면역적 특징을 가진 간질성 폐렴(IPAF)	비섬유성 폐질환 (Non-FLD)	64	41	CLIA	562.5 U/mL	60	3	4	38	0.94	0.93	역산출
Cao	2019	중국	전향적 연구	SSc-ILD	no ILD	111	30	CLEIA	352 U/mL	83	3	28	27	0.75	0.90	역산출
Elhai	2019	프랑스, 노르웨이	전향적 연구	SSc-ILD	no ILD	234	193	ELISA	923 units/ml	103	29	131	164	0.44	0.85	역산출
Hanaoka	2019	일본	후향적 연구	PM/DM	no ILD	39	16	CLIA	500 U/mL	30	0	9	16	0.77	1.00	역산출
Hu	2019	중국	단면연구	PM/DM ILD	no ILD	(전체 184명 중 일부)	(전체 184명 중 일부)	CLIA	461.5 U/ml	-	-	-	-	70.0%	73.9%	역산출 불가
Lee	2019	한국	후향적 연구	CTD-ILD	no ILD	165	384	라텍스면역비탁법	275.1 U/mL	131	77	34	307	0.79	0.80	역산출
Matsuo	2019	일본	단면연구	RA-ILD	no ILD	26	286	ELISA	245.0 U/mL	25	133	1	153	0.96	0.53	역산출
Benyamine	2018	프랑스	후향적 연구	SSc-ILD	no ILD	25	45	CLEIA	872 U/ml	19	2	6	43	0.76	0.96	역산출
Guo	2018	중국	후향적 연구	CTD-ILD	no ILD	156	43	NR	479.5 U/mL	118	5	38	38	0.76	0.88	역산출
Furukawa	2015	일본	단면연구	RA-ILD	no ILD	17	17	ECLIA	296	15	3	2	14	0.88	0.82	역산출
Hamada	2015	일본	후향적 연구	CTD-ILD	CFIP	33	19	ELISA	1562 U/mL	26	9	7	10	0.79	0.53	역산출
Furukawa	2013	일본	(후향적 연구)	RA-ILD	no ILD	26	38	NR	331.5 U/mL 500 U/mL	20 16	6 2	6 10	32 36	- 0.62	- 0.95	역산출 역산출

1저자	연도	연구 국가	연구설계	대상특성		대상자수(명)		검사방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	비고
				대상환자	비교환자	대상 환자	비교 환자									
Aozasa	2012	일본	단면연구	SSc-ILD	no ILD	(전체 58명 중 일부)	(전체 58명 중 일부)	ELISA	NR	-	-	-	-	64.0%	83.0%	역산출 불가
Fathi	2012	스웨덴	후향적 단면 연구	PM/DM ILD	no ILD	7	23	ELISA	549 U/ml	6	0	1	23	0.86	1.00	역산출
Doishita	2011	일본	후향적	CTD-IP	no ILD	67	173	ELISA	509 U/mL	87	9	23	121	0.79	0.93	역산출
Hasegawa	2011	일본	단면 연구	SSc 환자 중 PF 동반 환자	SSc 환자 중 PF(-)	56	36	ELISA	302 U/ml	48	5	8	31	0.86	0.86	역산출
Kumanovics	2008	헝가리	단면연구	1) SSc-PF(+) 2) DM/PM PF(+)	1) SSc-PF (-) 2) DM/PM PF(-)	1) 67 2) 15	1) 37 2) 16	ELISA	정상 대조군의 측정값**	35	8	32	29	0.52	0.78	역산출
										5	5	10	11	0.33	0.69	역산출
Yanaba	2004	일본	단면 연구	SSc with PF	SSc without PF	23	19	ELISA	500 U/ml	-	-	-	-	39.0%	100%	역산출 불가
Asano	2001	일본	단면 연구	SSc with PF	SSc without PF	40	43	ELISA	602 units/mL	29	11	11	32	0.73	0.74	역산출
Yoshitama	2001	일본	단면 연구	CTD-ILD	no ILD	38	77	ELISA	500 U/mL	31	1	7	76	0.82	0.99	역산출
Nakajima	2000	일본	단면 연구	CTD-ILD	no ILD	61	82	ELISA	500 U/mL	37	1	24	81	0.61	0.99	역산출
Yamane	2000	일본	단면 연구	SSc with PF	SSc without PF	47	44	ELISA	NR	33	13	14	31	0.70	0.70	역산출

CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescence assay; CTD, connective tissue disease; DM, Dermatomyositis; ELISA, enzyme linked fluorescent assay; FN, false negative; FP, false positive; ILD, interstitial lung disease; IP, interstitial pneumonia; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; NR, not reported; PF, pulmonary fibrosis; PM, polymyositis; pSS, primary Sjögren syndrome; RA, rheumatoid arthritis; SARD, systemic autoimmune rheumatic diseases; SSc, systemic sclerosis; TN, true negative; TP, true positive

표 3.7 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 하위군 분석 및 민감도 분석

구분	문헌수*	통합민감도	통합특이도	통합 AUC	
전체	28	0.76 (0.70, 0.81)	0.84 (0.78, 0.88)	0.87 (0.84, 0.90)	
세부질환	혼합	10	0.74 (0.68, 0.80)	0.86 (0.73, 0.93)	0.83 (0.79, 0.86)
	RA	7	0.82 (0.71, 0.90)	0.83 (0.72, 0.90)	0.89 (0.86, 0.92)
	SSc	8	0.73 (0.60, 0.83)	0.82 (0.75, 0.87)	0.85 (0.82, 0.88)
연구국가	아시아	19	0.79 (0.75, 0.83)	0.84 (0.76, 0.90)	0.85 (0.82, 0.88)
	비 아시아	9	0.67 (0.50, 0.80)	0.83 (0.78, 0.87)	0.85 (0.81, 0.87)
검사방법	ELISA	17	0.73 (0.64, 0.81)	0.81 (0.72, 0.88)	0.84 (0.81, 0.87)
	비 ELISA	11	0.80 (0.75, 0.84)	0.87 (0.81, 0.91)	0.88 (0.85, 0.91)
연구설계	전향	5	0.70 (0.56, 0.81)	0.79 (0.69, 0.86)	0.82 (0.78, 0.85)
	후향	23	0.77 (0.71, 0.83)	0.84 (0.78, 0.89)	0.88 (0.84, 0.90)
임계값	500 U/mL 미만	9	0.85 (0.78, 0.90)	0.80 (0.71, 0.86)	0.90 (0.87, 0.92)
	500 U/mL 이상	16	0.73 (0.66, 0.80)	0.87 (0.79, 0.92)	0.86 (0.82, 0.88)

AUC, area under the curve; ELISA, enzyme linked fluorescent assay; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis

\* Kumanovics 등(2008) 연구는 SSc 환자군과 DM/PM 환자군의 결과를 구분하여 제시하고 있어, 대상군에 따른 문헌 수임

## 2.2.2 임상증상과의 상관성

결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자를 대상으로 KL-6 정량검사와 임상증상과의 상관성을 보고한 문헌은 총 40편이었다. 임상증상과의 상관성은 흉부 HRCT (섬유화점수 중심) 및 폐기능검사(DLCO, FVC)와의 상관성을 검토하였다.

### 2.2.2.1 HRCT

CTD-ILD 대상으로 KL-6 정량검사와 HRCT 간의 상관성을 보고한 연구는 14편이었다. 이 중 1편을 제외한 13편에서 KL-6 수치와 HRCT 섬유화점수 간 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 0.63, 사분위수 범위(interquartile range, IQR) 0.4195에서 0.705 사이로 양의 상관관계를 나타냈다(표 3.8).

표 3.8 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 임상증상과의 상관성 - HRCT

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
Alvarez Troncoso (2024)	CTD (50)	Fibrotic changes	양의 상관관계	<0.001
Sieiro Santos (2024)	SSc (74)	Semiquantitative CT grade	r = 0.78	0.01
		Extensive lung involvement	r = 0.42	0.007
Disayabutr (2023)	SSc-ILD (20)	Pulmonary fibrosis	r = 0.630	0.003
Matama (2023)	RA-ILD (19)	Fibrosis score	r = 0.18	0.47
Mustafa (2021)	SSc-ILD (32)	Warrick score*	r = 0.871	<0.001
Xue (2021)	IPAF (65)	HRCT score	r = 0.276	<0.05
Zheng (2021)	RA-ILD (24)	HRCT fibrosis score	r = 0.63	0.002
	CTD-ILD (14)	HRCT fibrosis score	r = 0.69	0.009

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
Ma (2020)	CTD-ILD (84)	HRCT score	r = 0.75	<0.001
Elhai (2019)	SSc (427)	HRCT, extent of fibrosis	r = 0.551	<0.001
Ye (2019)	DM-ILD (128)	HRCT score	r = 0.42	0.0005
Yamakawa (2017)	SSc-ILD (29), MCTD-ILD (11)	HRCT, disease extent	r = 0.418	0.010
Bonella (2011)	SSc (25)	HRCT fibrosis score	r = 0.68	<0.001
		HRCT total score	r = 0.67	<0.001
Hant (2009)	SSc (66)	Maximum fibrosis score	r = 0.30	0.0121
Kinoshita (2004)	RA (47)	Total CT score	r = 0.83	<0.01

CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescence assay; CTD, connective tissue disease; ELISA, enzyme linked fluorescent assay; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD, interstitial lung disease; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; MCTD, mixed connective tissue disease; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis

\* HRCT 총 점수로, 폐섬유화 범위 및 중증도 의미

### 2.2.2.2 폐기능검사

폐기능검사(FVC, DLCO)와의 상관성은 38편의 문헌에서 보고되었다.

KL-6 정량검사와 일산화탄소확산능(DLCO) 간의 상관성은 36편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 2편을 제외하고 대부분의 연구에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 -0.45, 사분위수 범위(IQR) -0.35에서 -0.52 사이를 나타냈다(표 3.9).

KL-6 정량검사와 노력성폐활량(FVC) 간의 상관성은 26편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 5편을 제외하고 21편 연구에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 -0.327, IQR -0.22075에서 -0.41325 사이로 음의 상관관계를 나타냈다(표 3.10).

표 3.9 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(1) DLCO

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
Alvarez Troncoso (2024)	CTD (50)	DLCO (%)	r = -0.639	<0.001
Sieiro Santos (2024)	SSc (74)	DLCO (%)	r = -0.28	0.02
		<b>Untreated group (37)</b>		
		DLCO	r = -0.564	<0.001
		DLCO (%)	r = -0.644	<0.001
		<b>Treated group (48)</b>		
		DLCO	r = -0.395	0.013
		DLCO (%)	r = -0.582	<0.001
Disayabutr (2023)	SSc-ILD (20)	DLCO (% predicted)	r = -0.551	0.022
Matama (2023)	RA-ILD (19)	DLCO (%)	r = -0.52	0.060
Wei (2023)	pSS-ILD (64)	DLCO (%)	r = -0.484	<0.001
		DLCO	r = -0.20	NR <sup>a</sup>
		DLCO (%)	r = -0.24	NR <sup>a</sup>
Moon (2021)	RA-ILD (153)	DLCO (%)	r = -0.226	0.007
Mustafa (2021)	SSc-ILD (32)	DLCO (%)	r = -0.543	<0.001

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
		<b>후향적 코호트(189)</b>		
Stock (2021)	SSc-ILD (307)	DLCO (% predicted)	r = -0.48	<0.0001
		<b>전향적 코호트(118)</b>		
		DLCO (%)	r = -0.42	<0.0001
Xue (2021)	IPAF (65)	DLCO (% predicted)	r = -0.378	<0.05
Kim (2020)	RA-ILD (84)	DLCO (%)	r = -0.460	<0.001
Ma (2020)	CTD-ILD (84명 중 PFT 67명 시행)	DLCO (%)	r = -0.499	<0.001
Wang (2020)	IPAF (64)	DLCO (% predicted)	r <sub>s</sub> = -0.348	0.0011
Cao (2019)	SSc (141)	DLCO (% predicted)	r = -0.423	<0.001
Elhai (2019)	SSc (427)	DLCO (%)	r = -0.335	<0.001
Hanaoka (2019)	PM/DM (51)	DLCO (%)	r = -0.48	<0.001
Hu (2019)	PM/DM (184)	DLCO (% predicted)	r = -0.492	<0.001
Lee (2019)	CTD (549)	DLCO (%)	r = -0.578	<0.001
Ye (2019)	DM-ILD (128) <sup>b</sup>	DLCO (%)	r = -0.3976	0.0268
Benyamine (2018)	SSc (75)	DLCO (%)	ρ = -0.474	<0.001
Guo (2018)	CTD-ILD (156)	DLCO (% predicted)	r = -0.41	<0.01
Yamaguchi (2018)	ARS-IP (36)	DLCO (%)	r = -0.44	0.010
Yamakawa (2017)	SSc-ILD (29), MCTD-ILD (11)	DLCO (% predicted)	r = -0.345	0.046
Kumanovics (2014)	SSc (173)	DLCO (%)	r = -0.395	<0.001
Fathi (2012)	PM/DM (30)	DLCO (%)	r = -0.69	<0.0001
Bonella (2011)	SSc (25)	DLCO (% predicted)	r = -0.58	0.003
Hasegawa (2011)	SSc (92)	DLCO (%)	r = -0.46	<0.0001
Hant (2009)	SSc (66)	DLCO (%)	r = -0.29	0.0012
Kumanovics (2008)	SSc (104), DM/PM (31)	DLCO (% predicted)	r = -0.55	<0.0001
Yanaba (2004)	SSc (42)	DLCO (%)	r = -0.34	<0.05
Yanaba (2003)	SSc (39)	DLCO (%)	r = -0.52	<0.05
Asano (2001)	SSc (83)	DLCO (%)	유의한 상관관계(+), 구체적인 수치는 보고되지 않음	Significant
Kubo (2000)	DM/PM (42)	DLCO (%)	유의한 상관관계(+), 구체적인 수치는 보고되지 않음	<0.05
Sato (2000)	SSc (45)	DLCO (%)	r = -0.367	<0.05
Yamane (2000)	SSc with PF (44)	DLCO (%)	r = -0.24	<0.05

CTD, connective tissue disease; DLCO, Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DM, Dermatomyositis; ILD, interstitial lung disease; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; MCTD, mixed connective tissue disease; NR, not reported; PF, pulmonary fibrosis; PM, polymyositis; pSS, primary Sjögren's syndrome; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis

a: Zhou 등(2023)의 연구에서 구체적인 p값을 보고하고 있지 않으나, KL-6 검사와 해당 지표 간 약한, 음의 상관관계를 나타냈다고 보고함

b: 항-MDA5 항체 양성 CADM-ILD (Clinically Amyopathic Dermatomyositis with ILD) 환자 중에서 추적관찰이 가능한 39명을 주 대상으로 함

표 3.10 [결체조직질환 연관 간질성폐질환] 임상증상과의 상관성 - 폐기능검사(2) FVC

1저자(연도)	대상환자(명)	지표명(단위)	결과	p
Alvarez Troncoso (2024)	CTD (50)	FVC (%)	r = -0.420	0.019
Sieiro Santos (2024)	SSc (74)	FVC (%)	r = -0.25	0.037
<b>Untreated group (37)</b>				
Xing (2024)	CTD-ILD (85)	FVC	r = -0.423	0.006
		FVC (%)	r = -0.429	0.005
		<b>Treated group (48)</b>		
		FVC	r = -0.491	0.001
		FVC (%)	r = -0.663	<0.001
Disayabutr (2023)	SSc-ILD (20)	FVC (% predicted)	r = -0.211	0.417
Wei (2023)	pSS-ILD (64)	FVC (%)	r = -0.395	0.001
Zhou (2023)	CTD-ILD (455)	FVC (%)	r = -0.21	NR <sup>a</sup>
Fotoh (2021)	RA-ILD (75)	FVC (%)	r = -0.93	>0.001 <sup>b</sup>
Moon (2021)	RA-ILD (153)	FVC (%)	r = -0.223	0.006
Mustafa (2021)	SSc-ILD (32)	FVC (%)	r = -0.72	<0.001
<b>후향적 코호트(189)</b>				
Stock (2021)	SSc-ILD (307)	FVC (% predicted)	r = -0.39	<0.0001
		<b>전향적 코호트(118)</b>		
		FVC (%)	r = -0.22	0.015
Xue (2021)	IPAF (65)	FVC (% predicted)	r = -0.345	<0.05
Kim (2020)	RA-ILD (84)	FVC (%)	r = -0.318	0.003
Wang (2020)	IPAF (64)	FVC (% predicted)	r <sub>s</sub> = -0.15	0.25
Cao (2019)	SSc (141)	FVC (% predicted)	r = -0.336	<0.001
Elhai (2019)	SSc (427)	FVC (%)	r = -0.317	<0.001
Hu (2019)	PM/DM (184)	FVC (% predicted)	r = -0.396	<0.001
Lee (2019)	CTD (549)	FVC (%)	r = -0.399	<0.001
Ye (2019)	DM-ILD (128) <sup>c</sup>	FVC (%)	r = -0.3084	0.0357
Benyamine (2018)	SSc (75)	FVC (%)	ρ = -0.418	0.001
Guo (2018)	CTD-ILD (156)	FVC (% predicted)	r = -0.37	<0.01
Yamakawa (2017)	SSc-ILD (29), MCTD-ILD (11)	FVC (% predicted)	r = -0.094	0.573
Hamada (2015)	CTD-ILD (33)	FVC (% predicted)	r = -0.08	0.11
Kumanovics (2014)	SSc (173)	FVC (%)	r = -0.249	0.002
Fathi (2012)	PM/DM (30)	FVC (%)	r = -0.53	<0.0096
Bonella (2011)	SSc (25)	FVC (% predicted)	r = -0.47	<0.05
Hant (2009)	SSc (66)	FVC (%)	r = -0.17	0.0602

CTD, connective tissue disease; DM, Dermatomyositis; FVC, Forced Vital Capacity; ILD, interstitial lung disease; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; MCTD, mixed connective tissue disease; NR, not reported; PF, pulmonary fibrosis; PM, polymyositis; pSS, primary Sjögren's syndrome; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis

a: Zhou 등(2023)의 연구에서 구체적인 p값을 보고하고 있지 않으나, KL-6 검사와 해당 지표 간 약한, 음의 상관관계를 나타냈다고 보고함

b: Fotoh 등(2021)의 연구 상, FVC (%)의 r값은 -0.93으로 강한 음의 상관관계를 보였으나, p값은 >0.001로 기재되어 기재 오류의 가능성 높음. 연구자에게 확인 요청 메일을 보낸 상태임(25.05.19.)

c: 항-MDA5 항체 양성 CADM-ILD (Clinically Amyopathic Dermatomyositis with ILD) 환자 중에서 추적관찰이 가능한 39명을 주 대상으로 함

## 2.3 추가 검토

### 2.3.1 진단검사 임상연구 관련

분석에 포함된 연구들에서 KL-6 검사 관련 대상자 특성 및 연구 구조(연구설계 및 대상자 모집 방법 등)는 다양하였다. 이에 따라 실제 임상적 유용성을 평가하기 위해 Sackett & Haynes (2002)<sup>1)</sup>가 제시한 진단검사 임상연구의 구조를 고려하여, 3상에 해당하는 연구 결과를 추가로 검토하였다.

특발성간질성폐렴을 대상으로 한 연구 총 13편 중 진단정확성을 보고한 7편 중 3상 연구에 해당하는 연구는 1편(d' Alessandro et al., 2024)이었으며, 나머지 연구는 모두 2상 연구에 해당하였다. d' Alessandro 등(2024) 연구에서 임계값 462.4 U/mL 기준으로 민감도 0.67, 특이도 0.76으로 확인되었다. 이는 특발성간질성폐렴 환자 대상 메타분석에서 산출된 통합민감도 0.78, 통합특이도 0.80 보다 다소 낮은 수준이었다.

결체조직질환 연관 간질성폐질환 관련 진단정확도를 보고한 35개 연구 중 3상 연구에 해당하는 연구는 1편(Alvarez Troncoso et al., 2024)이었으며, 나머지 연구는 모두 2상 연구에 해당하였다. Alvarez Troncoso 등(2024) 연구에서 임계값 500 U/mL 기준으로 민감도 0.73, 특이도 0.86이 보고되었으며, 이는 결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자 대상 메타분석에서 산출된 통합민감도 0.76, 통합특이도 0.84와 유사한 수준이었다.

본 체계적 문헌고찰에 포함된 대부분 연구들은 대상 질환을 명확히 가지고 있는 자들과 아닌 자들이 사전 선택된 집단에서 해당 검사가 환자를 구별할 수 있는지를 확인한 진단검사 연구 구조 2상(특정 검사결과를 가진 환자들은 다른 검사결과를 가진 환자들보다 대상질환을 더 가지고 있는가?)에 해당하는 연구들이었다. 이로 인해 진단검사의 민감도와 특이도가 상대적으로 높게 추정될 가능성이 있으며, 일반 임상현장에서의 실제 적용 성능(external validity)을 충분히 반영하지 못할 수 있다. 또한 대상환자의 특성, 검사방법, 임계값, 비교기준(참고표준검사)의 이질성도 존재하여 통합 추정치에 일정 수준의 불확실성이 동반될 수 있다. 따라서 KL-6 검사의 실제 임상적 유용성을 보다 명확히 평가하기 위해서는 대표성 있는 일반 임상환자군을 대상으로 한 다기관 기반의 3상 연구(대상 질환이 의심되는 환자에게 검사를 시행했을 때 검사결과와 정도는 대상 질환을 가진 경우와 아닌 경우를 구별할 수 있는가?)가 추가적으로 수행될 필요가 있다.

### 2.3.2 소아 대상 연구

소위원회에서는 소아 환자 대상 문헌을 추가 검토하였다. 관련 연구 확인 결과, 소아 대상 연구는 총 4편으로, 모두 결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 문헌이었다. 소위원회에서는 소아 환자에서 KL-6 검사의 임계값이 상이하며, 관련 근거도 매우 제한적이므로 이를 본 평가에 포함하지는 않기도 하였다. 다만, 소아 대상 연구의 결과가 성인 대상 연구결과와 방향성과 유사한 양상을 나타냄을 확인하였다. 해당 연구결과는 <표 3.11>에 구체적으로 제시하였다.

1) Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. BMJ. 2002 Mar 2;324(7336):539-41.

표 3.11 소아 환자 대상 연구

1저자 (출판연도)	연구대상	결과변수	연구목적 및 결과																
Wang (2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ILD가 동반된 소아 피부근염 46명</li> <li>ILD가 없는 소아 피부근염 환자(no ILD) 16명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도</li> <li>임상증상과의 상관성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- KL-6 cut-off: 209 U/mL</li> <li>- 민감도 73.9%, 특이도 87.5%</li> </ul> </li> <li>임상증상과의 상관성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT 점수와 KL-6 수치 간 양의 상관관계: <math>r = 0.784</math> (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> </ul> </li> </ul>																
El-Beheidy (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>소아 CTD-ILD* 20명</li> <li>no ILD 20명</li> <li>건강대조군 20명</li> </ul> <p>* 세부질환: SLE(18명), JIA(10명), MCTD(8명), SSc(3명), DM(1명)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도</li> <li>임상증상과의 상관성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- KL-6의 ILD 예측 cut-off = 63.4 U/mL</li> <li>- 민감도 95.2%, 특이도 89.7%</li> </ul> </li> <li>임상증상과의 상관성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- KL-6 수치와 FVC%, FEV1%는 유의한 음의 상관관계</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ILD 있음 (n=20)</th> <th>ILD 없음 (n=20)</th> <th>합계</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KL-6 양성</td> <td>19</td> <td>2</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>KL-6 음성</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>합계</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>		ILD 있음 (n=20)	ILD 없음 (n=20)	합계	KL-6 양성	19	2	21	KL-6 음성	1	18	19	합계	20	20	40
	ILD 있음 (n=20)	ILD 없음 (n=20)	합계																
KL-6 양성	19	2	21																
KL-6 음성	1	18	19																
합계	20	20	40																
Kilinc (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>총 88명</li> <li>소아 CTD ILD 11명</li> <li>no ILD 77명</li> </ul> <p>* 소아 전신형 특발성 관절염 36명, 소아 전신 홍반 루푸스 27명, 소아 피부근염 14명, 소아 전신경화증 11명)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cut-off: 712.5 U/mL</li> <li>- 민감도 81%, 특이도 72%</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ILD 있음 (n=11)</th> <th>ILD 없음 (n=77)</th> <th>합계</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KL-6 양성</td> <td>9</td> <td>22</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>KL-6 음성</td> <td>2</td> <td>55</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>합계</td> <td>11</td> <td>77</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table>		ILD 있음 (n=11)	ILD 없음 (n=77)	합계	KL-6 양성	9	22	31	KL-6 음성	2	55	57	합계	11	77	88
	ILD 있음 (n=11)	ILD 없음 (n=77)	합계																
KL-6 양성	9	22	31																
KL-6 음성	2	55	57																
합계	11	77	88																
Vesely (2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>소아 전신경화증 12명(ILD 6명, ILD 없음 6명)</li> <li>건강대조군 20명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>임상증상과의 상관성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>임상증상과의 상관성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- KL-6 농도와 DLCO 간 음의 상관관계 (<math>r = -0.576</math>, <math>p = 0.012</math>)</li> </ul> </li> </ul>																

CTD, connective tissue disease; DM, Dermatomyositis; FEV1, Forced Expiratory Volume in 1 second; FVC, Forced Vital Capacity; ILD, interstitial lung disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MCTD, mixed connective tissue disease; SSc, systemic sclerosis; SLE, Systemic lupus erythematosus

# IV

## 결과 요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 ‘특발성간질성폐렴’ 및 ‘결체조직질환 연관 간질성폐질환’ 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 사용하는 검사이다.

동 검사는 2018년 신의료기술평가를 거쳐 2020년 7월부터 선별급여 90% 항목으로 신설되어 현재까지 유지되고 있다. 해당 의료기술은 선별급여 항목의 적합성 평가주기를 고려하여 내부모니터링으로 발굴된 주제로 2024년 제12차 의료기술재평가위원회(2024.12.12.)에서 평가계획서를 심의받아 재평가를 수행하였다.

본 평가는 KL-6 정량검사[정밀면역검사]가 ‘특발성간질성폐렴’ 및 ‘결체조직질환 연관 간질성폐질환’을 진단하는 데 임상적으로 안전하고 효과적인지 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 핵심질문을 충족하는 총 65편의 문헌이 선정되었다. 대상환자별로는 특발성간질성폐렴 환자 대상 13편, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 52편이었다. 포함된 진단정확성 연구의 비뚤림위험을 QUADAS-2 도구를 활용하여 평가한 결과, 모든 영역에서 비뚤림 위험이 전반적으로 높거나 불확실한 경우가 상당수 확인되었다.

#### 1.1 안전성

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 수행에 따른 검사 관련 이상반응 및 위해를 보고한 문헌은 없었다. 해당 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정에서 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 소위원회에서는 안전성의 문제가 없을 것으로 판단하였다.

#### 1.2 효과성

임상적 효과성은 진단정확성, 참조검사와의 상관성, 의료결과에의 영향을 확인하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 연구는 확인되지 않았다. 따라서 본 평가결과에서는 진단정확성과 임상증상과의 상관성을 분석한 결과를 중심으로 제시하였다. 또한, KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 효과성은 목표질환에 따라 ‘특발성간질성폐렴’ 및 ‘결체조직질환 연관 간질성폐질환’을 구분하여 평가하였다.

### 1.2.1 특발성간질성폐렴

특발성간질성폐렴 환자 대상 KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 진단정확도를 보고한 연구는 총 7편이었다. 메타분석(6편) 결과, 통합민감도 0.78 (95% CI 0.73, 0.82), 통합특이도 0.80 (95% CI 0.71, 0.87)이었다. 단, 포함된 연구 간의 이질성이 존재하므로 결과 해석 시 주의가 필요하다.

본 체계적 문헌고찰에 포함된 대부분 연구들은 진단검사 연구 구조상 2상(특정 검사결과를 가진 환자들은 다른 검사결과를 가진 환자들보다 대상질환을 더 가지고 있는가?)에 해당하는 연구들이었다. 이로 인해 진단검사의 민감도와 특이도가 상대적으로 높게 추정될 가능성이 있으며, 일반 임상현장에서의 실제 적용 성능을 충분히 반영하지 못할 수 있다. 또한 대상환자의 특성, 검사방법, 임계값, 비교기준(참고표준검사)의 이질성도 존재하여 통합 추정치에 일정 수준의 불확실성이 동반될 수 있다. 선택문헌 중 진단검사의 임상연구 구조상 3상(대상 질환이 의심되는 환자에게 검사를 시행했을 때 검사결과와 정도는 대상 질환을 가진 경우와 아닌 경우를 구별할 수 있는가?)에 해당하는 연구는 1편(d' Alessandro et al., 2024)이었으며, d' Alessandro 등(2024) 연구에서는 임계값 462.4 U/mL을 기준으로 민감도 0.67, 특이도 0.76으로 보고되었다.

임상증상과의 상관성은 HRCT 및 PFT와 상관성을 검토하였다.

첫째, KL-6 정량검사와 HRCT 섬유화점수 간 상관성을 보고한 연구는 5편이었으며, 이 중 4편에서 KL-6 수치와 HRCT 섬유화점수 간 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수의 범위는 0.23에서 0.69 사이였다.

둘째, KL-6 정량검사와 일산화탄소확산능(DLCO) 간의 상관성은 7편의 연구에서 보고하였다. 상관계수는 -0.263에서 -0.657로 음의 상관관계를 나타내었고 6편에서 유의한 결과를 보고하였다. 또한, KL-6 정량검사와 노력성폐활량(FVC) 간의 상관성은 5편의 연구에서 보고되었으며, 이 중 4편에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 -0.235에서 -0.586 범위로 확인되었다.

### 1.2.2 결체조직질환 연관 간질성폐질환

결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 진단정확성을 보고한 연구는 총 35편이었다. 이 중 메타분석이 가능한 27개 연구 통합 결과, 통합민감도는 0.76 (95% CI 0.70, 0.81), 통합특이도는 0.84 (95% CI 0.78, 0.88), AUC 0.87 (95% CI 0.79, 0.88)이었다. 포함된 연구 간의 이질성이 존재하므로 결과 해석 시 주의가 필요하다.

결체조직질환 연관 간질성폐질환 대상 연구에서도 진단정확성을 보고한 35개 연구 중 진단검사의 임상연구 구조상 3상 연구에 해당하는 연구를 검토한 결과, 1편(Alvarez Troncoso et al., 2024)이 확인되었다. Alvarez Troncoso 등(2024) 연구에서는 임계값 500 U/mL을 기준으로 민감도 0.73, 특이도 0.86으로 보고하였다.

임상증상과의 상관성 중 첫째, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자를 대상으로 KL-6 정량검사와 HRCT 섬유화점수 간 상관성을 보고한 연구는 14편이었다. 이 중 1편을 제외한 13편에서 KL-6 수치와 HRCT 섬유화점수 간 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 0.63, 사분위수 범위(IQR)

0.4195에서 0.705 사이로 양의 상관관계를 나타냈다.

임상증상과의 상관성 중 둘째, KL-6 정량검사와 일산화탄소화산능(DLCO) 간의 상관성은 36편의 연구에서 보고하였으며, 보고된 상관계수는 중위값 -0.45, IQR -0.35에서 -0.52 사이로, 2편을 제외하고 대부분의 연구에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 또한, KL-6 정량검사와 노력성폐활량(FVC) 간의 상관성은 26편의 연구에서 보고하였으며, 이 중 5편을 제외하고 21편 연구에서 유의한 음의 상관관계가 확인되었다. 보고된 상관계수는 중위값 -0.327, IQR -0.221에서 -0.413 사이로 음의 상관관계를 나타냈다.

## 2. 결론

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 'KL-6 정량검사[정밀면역검사]'에 대해 평가결과 및 의견을 제시하였다.

KL-6 정량검사[정밀면역검사]의 수행에 따른 검사 관련 이상반응 및 위해를 보고한 문헌은 없었다. 해당 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정에서 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 소위원회에서는 안전성의 문제가 없을 것으로 판단하였다.

동 검사의 진단정확도는 특발성간질성폐렴에서 민감도 0.76, 특이도 0.80, 결체조직질환 연관 간질성폐질환 환자에서 민감도 0.78, 특이도 0.84 수준으로 중등도의 진단 성능을 나타내는 것으로 확인되었다. 다만, 본 체계적 문헌고찰에 포함된 대부분 연구들은 진단검사 연구 구조 2상에 해당하는 연구들이었다. 이로 인해 진단검사의 민감도와 특이도가 상대적으로 높게 추정될 가능성이 있으며, 일반 임상현장에서의 실제 적용 성능을 충분히 반영하지 못할 수 있다. 또한 대상환자의 특성, 검사방법, 임계값, 비교기준(참고표준검사)의 이질성도 존재하여 통합 추정치에 일정 수준의 불확실성이 동반될 수 있다. 이에 결과 해석 시 주의가 필요하다. 또한, 동 검사는 혈액 검사로서 폐 질환의 구조적 손상을 반영하는 고해상도흉부단층촬영(HRCT) 소견 및 기능적 손상을 반영하는 폐기능검사의 지표(DLCO, FVC)와 유의한 상관관계를 보고하였다.

소위원회에서는 동 기술에 대한 제언을 위해 다음의 사항을 고려하였다.

해당 질환의 특성상 진단이 어렵고, 희귀질환에 포함되는 점, 그리고 동 검사가 간단한 혈액검사로 기존 행위(HRCT, PFT)에 보완적으로 사용됨에 따라 정량적으로 간질성폐질환의 진단에 도움이 될 수 있는 점을 고려하여 동 검사의 진단정확도는 해당 질환의 진단 시 보조 검사로 활용하기에 수용 가능한 수준이라고 판단하였다. 이에 소위원회에서는 KL-6 정량검사[정밀면역검사]는 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환의 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단 시 보조검사로서 임상에서 활용 가능하다고 판단하였다.

아울러, 소위원회에서는 KL-6 검사의 실제 임상적 유용성을 보다 명확히 평가하기 위해서는 대표성 있는 임상환자군을 대상으로 다기관 기반의 진단검사 3상 연구가 필요하다고 제언하였다. 또한, KL-6 수치와 임상증상 간 상관성이 보고됨에 따라, 향후 동 검사의 질병 모니터링 검사로서의 활용 가능성을 평가하는 추가 연구도 필요하다고 제언하였다.

2025년 제7차 의료기술재평가위원회(2025.7.11.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 'KL-6 정량검사[정밀면역검사]'에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 의심 환자를 대상으로 혈청 또는 혈장의 KL-6 농도를 정밀면역법으로 정량 측정하여 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환을 진단하는 데 보조적으로 도움을 줄 수 있는 검사로서 KL-6 정량검사[정밀면역검사]를 '약하게 권고함'으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2025년 1월판.
2. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템. <https://opendata.hira.or.kr>. (검색일: 2025.1.)
3. 건강보험심사평가원. 요양기관업무포털. <https://biz.hira.or.kr>. (검색일: 2025.1.)
4. 한국보건의료연구원. 진단 검사 체계적 문헌고찰 : version 1.0. 서울: 한국보건의료연구원; 2014.
5. 한국보건의료연구원. 신의료기술평가보고서, 특발성간질성폐렴 및 결체조직질환 연관 간질성폐질환 보조진단을 위한 KL-6 정량검사 [정밀면역검사]. HTA-2019-34.
6. 대한결핵 및 호흡기학회. 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침. 2018.
7. 대한결핵 및 호흡기학회. 간질성폐질환(ILD) 임상진료지침(2023년 1차 개정판). 2023.
8. 최경화, 조우미, 성지환, 이지원. 2020 희귀질환자 통계연보(2) 주요 결과: 발생, 사망 및 진료이용 통계 중심으로. 주간 건강과 질병. 2024;17(6):199-206.
9. Aloisio E, Braga F, Puricelli C, Panteghini M. Prognostic role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) measurement in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):1400-1408.
10. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, Vietri L, Lanzarone N, Alonzi V, Pieroni M, M Refini R, Sestini P, Bonella F, Bargagli E. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review. *Biomark Med*. 2020;14(8):665-674.
11. Gao Y, Du T, Yang L, Wu L. Research progress of KL-6 in respiratory system diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2024;61(7):599-615.
12. Kim SW, Myong JP, Yoon HK, Koo JW, Kwon SS, Kim YH. Health care burden and medical resource utilisation of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(2):230-235.
13. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1988;18(3):203-216.
14. Lee JH, Park HJ, Kim S, Kim YJ, Kim HC. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):54.
15. Maher TM. Interstitial Lung Disease: A Review. *JAMA*. 2024;331(19):1655-1665.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
17. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ*. 2002 Mar 2;324(7336):539-41.

18. Stockhammer P, Baumeister H, Ploenes T, Bonella F, Theegarten D, Dome B, Pirker C, Berger W, Hegedüs L, Baranyi M, Schuler M, Deshayes S, Bölkbas S, Aigner C, Blanquart C, Hegedüs B. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) is a novel diagnostic and prognostic biomarker in pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2023;185:107360.
19. Wang C, Wang Q, Liu T, Zhu J, Zhang B. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a diagnostic marker for pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2023;114:30-38.
20. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400(10354):769-786.
21. Zhang H, Chen L, Wu L, Huang J, Li H, Wang X, Weng H. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19493.
22. Zhang T, Shen P, Duan C, Gao L. KL-6 as an Immunological Biomarker Predicts the Severity, Progression, Acute Exacerbation, and Poor Outcomes of Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:745233.
23. Zhong D, Wu C, Bai J, Hu C, Xu D, Wang Q, Zeng X. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(16):e19695

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, KI-6 정량검사[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

### 1.1 2024년 제12차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 12월 13일
- 회의내용: 재평가 계획서 및 소위원회 구성안 심의

### 1.2 2025년 제7차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과

- 회의일시: 2025년 6월 27일~7월 6일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 7월 11일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

KL-6 정량검사[정밀면역검사] 소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정되었으며, 호흡기내과 2인, 진단검사의학과 1인, 류마티스내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인의 총 6인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2025년 2월 11일
- 회의내용: 평가계획 관련 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2025년 3월 26일
- 회의내용: 선택문헌 검토 및 자료분석 관련 논의

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2025년 5월 27일
- 회의내용: 분석결과 검토 및 최종 결론 관련 논의

### 2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2025년 6월 19일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2025. 2. 12.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	KL-6.mp.	1,083
	2	Krebs von den Lungen-6.mp.	490
	3	1 OR 2	1,199
합계			1,199

##### 3.1.2 Ovid-EMBASE (1974 to 2025 February 11)

(검색일: 2025. 2. 12.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	KL-6.mp.	1,889
	2	Krebs von den Lungen-6.mp.	906
	3	1 OR 2	2,203
합계			2,203

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

(검색일: 2025. 2. 12.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	KL-6.mp.	92
	2	Krebs von den Lungen-6.mp.	30
	3	1 OR 2	102
합계			102

### 3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2025. 2. 12.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	(KL-6[ALL] OR "Krebs von den Lungen-6"[ALL])	4	검색필드: 전체
	소계		<b>4</b>	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	(KL-6 total) OR (Krebs von den Lungen-6 total)	30	국내발표 학회지 전체 검색
	소계		<b>30</b>	
한국교육학술 정보원 (RISS)	1	KL-6 AND lung	21	국내학술논문, 검색필드: 전체
	2	KL-6 AND pulmonay	0	
	3	Krebs von den Lungen-6	16	
	소계		<b>37</b>	

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가

#### - QUADAS-2

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

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

## 4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)																					
1저자(출판연도)																					
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구설계</li> <li>■ 연구기간</li> <li>■ 연구수행국가</li> </ul>																				
연구대상자	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구대상자 특성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 대상자 정의, 대상자 수, 대상자 특성, 선정/제외기준</li> </ul> </li> </ul>																				
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 검사법                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사 목적</li> <li>- 검사명, 검사방법, 검사장비, 임계값</li> <li>- 참고표준검사</li> </ul> </li> </ul>																				
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 검사 관련 이상반응</li> <li>■ 진단정확성</li> </ul>																				
연구결과-효과성	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">중재검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 임상증상과의 상관성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 결과 기술</li> </ul> </li> <li>■ 의료결과에의 영향                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 결과 기술</li> </ul> </li> </ul>			참고표준검사		총	D+	D-	중재검사	T+				T-				총			
				참고표준검사			총														
		D+	D-																		
중재검사	T+																				
	T-																				
	총																				
결론																					
비고	참고사항 등																				

## 5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Alvarez Troncoso J, Porto Fuentes O, Fernandez Velilla M, Gomez Carrera L, Soto Abanades C, Martinez Robles E, et al. Evaluating the diagnostic and prognostic utility of serial KL-6 measurements in connective tissue disease patients at risk for interstitial lung disease: correlations with pulmonary function tests and high-resolution computed tomography. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> . 2024;24(1):603.
2	d'Alessandro M, Gangi S, Paggi I, Soccio P, Bergantini L, Pianigiani T, et al. Diagnostic Performance of CLEIA Versus FEIA for KL-6 Peripheral and Alveolar Concentrations in Fibrotic Interstitial Lung Diseases: A Multicentre Study. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2024;38(19-20):e25108.
3	Frketic Marovic K, Kardum Z, Sahinovic I, Tolic A, Kasap Basioli E, Patrk J, et al. CA 15 – 3 in screening for systemic autoimmune rheumatic disease associated interstitial lung disease: a single center cross-sectional study. <i>Rheumatology International</i> . 2024;44(10):2017–2025.
4	Kayikci A, Alatas F, Alatas IO, Yildirim H, Ozen H. The role of biomarkers in the diagnosis and treatment follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Sarcoidosis Vasculitis &amp; Diffuse Lung Diseases</i> . 2024;41(2):e2024015.
5	Liang B, Zhang Y, Ke D, Yan R, Jiang MN, Li L, et al. Serum YKL-40 and Serum Krebs von den Lungen-6 as Potential Predictive Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. <i>Immunological Investigations</i> . 2024;53(6):989–1000.
6	Sanjan G, Sharma P, Banerjee S, Sivaramakrishnan P, Sherwani P, Atif Mirza A, et al. Correlation of serum Krebs von den Lungen-6 levels with fibrosis score on high resolution chest tomography and pulmonary function parameters in treatment naive Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Sarcoidosis Vasculitis &amp; Diffuse Lung Diseases</i> . 2024;41(3):e2024044.
7	Sieiro Santos C, Antolin SC, Lorenzo JC, Garay CL, Morales CM, de Miguel EB, et al. KL6 and IL-18 levels are negatively correlated with respiratory function tests and ILD extent assessed on HRCT in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD). <i>Seminars in Arthritis &amp; Rheumatism</i> . 2024;65:152366.
8	Wang T, Yao Y, Wang Y, Wei W, Yin B, Huang M, et al. Evaluating the diagnostic and therapeutic significance of KL-6 in patients with interstitial lung diseases. <i>Heliyon</i> . 2024;10(7):e27561.
9	Xing H, Liang H. The clinical value of KL-6 for predicting the occurrence and severity of connective tissue disease-associated interstitial lung disease is not affected by CTD type or treatment. <i>PeerJ</i> . 2024;12:e17792.
10	Disayabutr S, Raksasagulwong P, Muangchan C, Thiravit P, Wonglaksanapimon S. Circulating Biomarkers and Disease Activity in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> . 2023;106(6):565–71.
11	Matama G, Okamoto M, Fujimoto K, Johkoh T, Tominaga M, Mukae H, et al. Periostin Is a Biomarker of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2023;12(22):15.
12	Wei F, Zhang X, Yang S, Geng J, Xie B, Ren Y, et al. Evaluation of the Clinical Value of KL-6 and Tumor Markers in Primary Sjogren's Syndrome Complicated with Interstitial Lung Disease. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2023;12(15):27.
13	Zhou A, Tang H, Peng W, Wang Y, Tang X, Yang H, et al. KL-6 levels in the connective tissue disease population: typical values and potential confounders—a retrospective, real-world study. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2023;14:1098602.
14	Chiu YH, Chu CC, Lu CC, Liu FC, Tang SE, Chu SJ, et al. KL-6 as a Biomarker of Interstitial Lung Disease Development in Patients with Sjogren Syndrome: A Retrospective Case-Control Study. <i>Journal of Inflammation Research</i> . 2022;15:2255–62.

연번	서지정보
15	Chung C, Kim J, Cho HS, Kim HC. Baseline serum Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for the disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Scientific Reports</i> . 2022;12(1):8564.
16	Demirdogen E, Gorek Dilektasli A, Acet Ozturk NA, Yesilbursa D, Budak F, Coskun F, et al. Serum Krebs von den Lungen-6: promising biomarker to differentiate CPFE from IPF. <i>Sarcoidosis Vasculitis &amp; Diffuse Lung Diseases</i> . 2022;39(4):e2022035.
17	Jiang D, Xiao H, Dong R, Geng J, Xie B, Ren Y, et al. Krebs von den Lungen-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis. <i>The clinical respiratory journal</i> . 2022;16(3):234-43.
18	D'Alessandro M, Bargagli E, Bergantini L, Cameli P, Pieroni M, Refini RM, et al. Serum concentrations of KL-6 in patients with ipf and lung cancer and serial measurements of kl-6 in ipf patients treated with antifibrotic therapy. <i>Cancers</i> . 2021;13(4):1-9.
19	Fotoh DS, Helal A, Rizk MS, Esaily HA. Serum Krebs von den Lungen-6 and lung ultrasound B lines as potential diagnostic and prognostic factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. <i>Clinical Rheumatology</i> . 2021;40(7):2689-97.
20	Hammoda RM, Salah-ElDin H, El-Gharbawy NH, Ragab D. Krebs von den Lungen-6, a promising marker in evaluating the severity of interstitial lung disease in Egyptian rheumatoid arthritis patients. <i>Egyptian Journal of Immunology/Egyptian Association of Immunologists</i> . 2021;28(4):241-9.
21	Association of Serum Biomarkers With Pulmonary Involvement of Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease: From KORAIL Cohort Baseline Data. <i>대한류마티스학회지</i> . 2021;28(4):234-41.
22	Mustafa A, Emerah A, Elbelbesy R, Youmna A. Association of Serum KL-6 Levels with Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis Disease. <i>European Journal of Molecular and Clinical Medicine</i> . 2021;8(3):3750-8.
23	Stock CJW, Hoyles RK, Daccord C, Kokosi M, Visca D, De Lauretis A, et al. Serum markers of pulmonary epithelial damage in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and disease progression. <i>Respirology</i> . 2021;26(5):461-8.
24	Xue M, Cai C, Zeng Y, Xu Y, Chen H, Hu H, et al. Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein-A in interstitial pneumonia with autoimmune features. <i>Medicine</i> . 2021;100(4):e24260.
25	Zheng M, Lou A, Zhang H, Zhu S, Yang M, Lai W. Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA are Diagnostic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in the Chinese Population. <i>Rheumatology &amp; Therapy</i> . 2021;8(1):517-27.
26	Avouac J, Cauvet A, Steelandt A, Shirai Y, Elhai M, Kuwana M, et al. Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2020;15(5):e0232978.
27	Bergantini L, d'Alessandro M, Vietri L, Rana GD, Cameli P, Acerra S, et al. Utility of serological biomarker panels for diagnostic accuracy of interstitial lung diseases. <i>Immunologic Research</i> . 2020;68(6):414-21.
28	Kim HC, Choi KH, Jacob J, Song JW. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2020;15(3):e0229997.
29	Ma H, Lu J, Song Y, Wang H, Yin S. The value of serum Krebs von den lungen-6 as a diagnostic marker in connective tissue disease associated with interstitial lung disease. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> . 2020;20(1):6.
30	Wang J, Zheng P, Huang Z, Huang H, Xue M, Liao C, et al. Serum SP-A and KL-6 levels can predict the improvement and deterioration of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> . 2020;20(1):315.

연번	서지정보
31	Cao XY, Hu SS, Xu D, Li MT, Wang Q, Hou Y, et al. Serum levels of Krebs von den Lungen-6 as a promising marker for predicting occurrence and deterioration of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease from a Chinese cohort. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> . 2019;22(1):108-15.
32	Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, et al. Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> . 2019;71(6):972-82.
33	Hanaoka M, Katsumata Y, Kawasumi H, Kawaguchi Y, Yamanaka H. KL-6 is a long-term disease-activity biomarker for interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, but is not a short-term disease-activity biomarker. <i>Modern Rheumatology</i> . 2019;29(4):625-32.
34	Hu C, Wu C, Yang E, Huang H, Xu D, Hou Y, et al. Serum KL-6 is associated with the severity of interstitial lung disease in Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis. <i>Clinical Rheumatology</i> . 2019;38(8):2181-7.
35	Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Kang EH, Lee YJ, Song YW. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> . 2019;21(1):58.
36	Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Kubo T, Uozumi R, Furu M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> . 2019;48(2):87-94.
37	Ye Y, Fu Q, Wang R, Guo Q, Bao C. Serum KL-6 level is a prognostic marker in patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis associated with interstitial lung disease. <i>Journal of Clinical Laboratory Analysis</i> . 2019;33(8):e22978.
38	Benyamine A, Heim X, Resseguier N, Bertin D, Gomez C, Ebbo M, et al. Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in systemic sclerosis: a marker of lung fibrosis and severity of the disease. <i>Rheumatology International</i> . 2018;38(5):813-9.
39	Guo Z, Zheng P, Hu H, Huang H, Wei N, Luo W, et al. Association between serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6), Carcinoma antigen 15-3 (CA15-3), and connective tissue disease-related interstitial pneumonia (CTD-ILD). <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2018;11(8):8043-53.
40	Yamaguchi K, Iwamoto H, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, et al. Serial measurements of KL-6 for monitoring activity and recurrence of interstitial pneumonia with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody: A retrospective cohort study. <i>Medicine</i> . 2018;97(49):e13542.
41	Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, et al. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. <i>Journal of Thoracic Disease</i> . 2017;9(2):362-71.
42	Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, et al. Autoantibody Profiles in Collagen Disease Patients with Interstitial Lung Disease (ILD): Antibodies to Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A (MICA) as Markers of ILD. <i>Biomark Insights</i> . 2015;10:63-73.
43	Hamada T, Samukawa T, Kumamoto T, Hatanaka K, Tsukuya G, Yamamoto M, et al. Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> . 2015;15:110.
44	Kennedy B, Branagan P, Moloney F, Haroon M, O'Connell OJ, O'Connor TM, et al. Biomarkers to identify ILD and predict lung function decline in scleroderma lung disease or idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Sarcoidosis Vasculitis &amp; Diffuse Lung Diseases</i> . 2015;32(3):228-36.

연번	서지정보
45	Kumanovics G, Gorbe E, Minier T, Simon D, Berki T, Czirkjak L. Follow-up of serum KL-6 lung fibrosis biomarker levels in 173 patients with systemic sclerosis. <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> . 2014;32(6 Suppl 86):S-138-44.
46	Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respiratory Medicine</i> . 2014;108(7):1031-9.
47	Furukawa H, Oka S, Takehana K, Muramatsu T, Shimada K, Komiya A, et al. Plasma amino acid profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease. <i>Immunome Research</i> . 2013;9(1) (no pagination).
48	Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Tamaki Z, et al. Clinical significance of serum levels of secretory leukocyte protease inhibitor in patients with systemic sclerosis. <i>Modern Rheumatology</i> . 2012;22(4):576-83.
49	Fathi M, Barbasso Helmers S, Lundberg IE. KL-6: a serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. <i>Journal of Internal Medicine</i> . 2012;271(6):589-97.
50	Ichiyasu H, Ichikado K, Yamashita A, Iyonaga K, Sakamoto O, Suga M, et al. Pneumocyte biomarkers KL-6 and surfactant protein D reflect the distinct findings of high-resolution computed tomography in nonspecific interstitial pneumonia. <i>Respiration</i> . 2012;83(3):190-7.
51	Bonella F, Volpe A, Caramaschi P, Nava C, Ferrari P, Schenk K, et al. Surfactant protein D and KL-6 serum levels in systemic sclerosis: correlation with lung and systemic involvement. <i>Sarcoidosis Vasculitis &amp; Diffuse Lung Diseases</i> . 2011;28(1):27-33.
52	Doishita S, Inokuma S, Asashima H, Nakachi S, Matsuo Y, Rokutanda R, et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonitis associated with connective tissue diseases. <i>Internal Medicine</i> . 2011;50(23):2889-92.
53	Hasegawa M, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Matsushita T, Inoue K, Sato S, et al. Use of serum clara cell 16-kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. <i>Journal of Rheumatology</i> . 2011;38(5):877-84.
54	Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Johkoh T, Sumikawa H, Kimura T, et al. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiologic parameters. <i>Respiratory Medicine</i> . 2010;104(1):127-33.
55	Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. <i>Journal of Rheumatology</i> . 2009;36(4):773-80.
56	Kumanovics G, Minier T, Radics J, Palinkas L, Berki T, Czirkjak L. Comprehensive investigation of novel serum markers of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and dermato/polymyositis. <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> . 2008;26(3):414-20.
57	Kinoshita F, Hamano H, Harada H, Kinoshita T, Igishi T, Hagino H, et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. <i>Respiratory Medicine</i> . 2004;98(11):1131-7.
58	Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. <i>Journal of Rheumatology</i> . 2004;31(6):1112-20.
59	Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. <i>Clinical &amp; Experimental Rheumatology</i> . 2003;21(4):429-36.
60	Asano Y, Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, et al. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> . 2001;44(6):1363-9.

연번	서지정보
61	Yoshitama T, Yamaguchi A, Izumihara T, Matsuda T, Nagai S, Niimura T, et al. Comparative evaluation of KL-6 and surfactant protein D as serum markers for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. <i>Modern Rheumatology</i> . 2001;11(2):121-6.
62	Kubo M, Ihn H, Yamane K, Kikuchi K, Yazawa N, Soma Y, et al. Serum KL-6 in adult patients with polymyositis and dermatomyositis. <i>Rheumatology</i> . 2000;39(6):632-636.
63	Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. <i>Journal of Rheumatology</i> . 2000;27(5):1164-1170.
64	Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Nishijima C, Takehara K. Elevated serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the severity of pulmonary fibrosis. <i>Dermatology</i> . 2000;200(3):196-201.
65	Yamane K, Ihn H, Kubo M, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y, et al. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. <i>Journal of Rheumatology</i> . 2000;27(4):930-4.

※ 소아 환자 대상 연구(추가 검토)

연번	서지정보
1	El-Beheidy R, Domouky AM, Zidan H, Amer YA. Serum KL-6 as predictive and prognostic marker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study. <i>Reumatismo</i> . 2021;73(3):22.
2	Kilinc AA, Arslan A, Yildiz M, Kucur M, Adrovic A, Barut K, et al. Serum KL-6 level as a biomarker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study. <i>Rheumatol Int</i> . 2020;40(10):1701-1706.
3	Vesely R, Vargova V, Ravelli A, Massa M, Oleksak E, D'Alterio R, et al. Serum level of KL-6 as a marker of interstitial lung disease in patients with juvenile systemic sclerosis. <i>J Rheumatol</i> . 2004;31(4):795-800.
4	Wang C, Hou J, Lai J, Tao R, Yang Y, Hao W, et al. Correlation between CT Score and KL-6: A Severity Assessing in Juvenile Dermatomyositis Associated Interstitial Lung Disease. <i>Can Respir J</i> . 2023;2023:5607473.

**발행일** 2025. 11. 30.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-7337-096-0