

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-25-001-27



의료기술재평가보고서 2025

인터루킨-6 [정밀면역검사]_종양이나 염증성 질환의 활동성 평가

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

전미혜 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업팀 부연구위원

부담당연구원

박대한 한국보건의료연구원 재평가기획팀 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-25-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술	1
1.2 국내외 보험 및 행위 등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 선행 연구	9
2. 평가목적	9
II. 평가방법	10
1. 체계적 문헌고찰 개관(Overview of SR)	10
1.1 개요	10
1.2 PICROTS-SD	10
1.3 연구검색	11
1.4 연구선정	12
1.5 비뚤림위험 평가	13
1.6 자료추출	13
1.7 자료합성	14
2. 권고등급 결정	14
III. 평가결과	15
1. 연구선정 결과	15
2. 효과성	16
2.1 선택연구 특성	16
2.2 비뚤림위험 평가결과	18
2.3 효과성 평가결과	19
IV. 결과요약 및 결론	23
1. 평가결과 요약	23
2. 결론	24
V. 참고문헌	26

VI. 부록	29
1. 위원회 운영	29
2. 소위원회	30
3. 연구 검색 전략	31
4. 비독립위험 평가 및 자료추출 양식	34
5. 최종 선택문헌	38
6. COVID-19 연구결과	39

표 차례

표 1.1	소요장비의 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2	건강보험 요양 급여 비급여 비용 목록 등재 현황	4
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세 및 행위설명	4
표 1.4	그간 경과과정	4
표 1.5	인터루킨-6 사용현황 (2020-2024)	5
표 1.6	인터루킨-6 [정밀면역검사] 의료기관종별 사용현황(2020-2024)	5
표 1.7	국외 보험 행위 등재 현황	6
표 1.8	인터루킨-6 증가하는 종양	7
표 1.9	인터루킨-6 증가하는 염증성 질환	7
표 1.10	건강보험 요양 급여 비급여 비용 목록 등재 현황	8
표 1.11	유사 의료기술 병원 단가	8
표 1.12	유사의료기술 사용현황	8
표 2.1	PICROTS-SD 세부내용	11
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	12
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	12
표 2.4	선택/배제기준	13
표 2.5	의료기술재평가 권고등급 체계	14
표 3.1	선택문헌 특성	17
표 3.2	비톨림위험 평가결과	18
표 3.3	활동성 평가결과(자가면역성 염증질환)	20
표 3.4	종양 질환의 활동성 평가	21
표 3.5	전체 결과 요약표	22

그림 차례

그림 3.1 연구선정 흐름도	15
-----------------------	----

요약문 (국문)

평가배경

인터루킨-6(interleukin-6, IL-6) [정밀면역검사]는 IL-6를 정량적으로 측정하여 감염, 패혈증의 초기 진단뿐만 아니라 종양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 활용되는 검사로, 2001년 '인터루킨-6'라는 명칭으로 비급여 항목(노476)으로 등재되었다. 이후 2016년에는 본인부담률 차등적용(80%) 항목으로 전환되었고, 2018년에는 현재의 명칭과 분류체계로 변경되었으며, 2021년 12월에는 선별급여(본인부담률 90%)로 조정되었다. 본 기술은 2026년 적합성 평가가 예정된 항목으로, 수요조사와 관련 검토 절차를 통해 재평가 필요성이 인정되어 재평가 대상으로 선정되었으며, 2025년 3월 14일 개최된 제3차 의료기술재평가위원회*에서 평가계획서 및 소위원회 구성을 심의·확정하였다.

「요양기관업무포털(건강보험심사평가원)」의 '행위설명'에 따르면, 본 검사는 감염·패혈증의 초기 진단 또는 IL-6 상승이 동반되는 종양·염증성 질환의 활동성 평가에 활용되는 것으로 정의된다. 이에 따라 본 평가는 두 임상적 목적을 구분하여 검토하였으며, 본 보고서에는 종양·염증성 질환의 활동성 평가를 대상으로 한 평가결과를 제시하였다.

평가목적

본 평가는 IL-6 [정밀면역검사]가 종양 및 염증성 질환의 활동성 평가하는데 임상적 효과성에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

평가 방법

본 평가는 IL-6 검사의 적응증이 건강보험심사평가원 행위설명에 제시된 정의 및 적응증에서 '감염이나 패혈증의 초기 진단 또는 IL-6가 증가하는 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가'로 기술되어 있어, 특정 질환으로 한정하기 어려운 점을 고려하였다. 이에 따라 감염, 패혈증, 종양 및 염증성 질환 전반의 연구 경향을 정해진 기간 내에 포괄적으로 파악하기 위해 체계적 문헌고찰(Systematic review, SR) 대신 체계적 문헌고찰 개관(Overview of SR) 방법을 적용하였다. 다만, 본 평가에서는 이 중 '종양 및 염증성 질환의 활동성 평가'에 대한 근거를 중심으로 분석하였다.

평가방법은 평가목적에 따라 IL-6 [정밀면역검사] 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였으며, 소위원회는 감염내과 2인, 진단검사의학과 1인, 호흡기내과 1인, 소아청소년과(호흡기내과) 1인, 류마티스내과 1

인, 근거기반의학 1인의 전문가 7인으로 구성하였다.

본 평가의 핵심질문은 “IL-6 정밀면역검사가 종양 또는 염증성 질환의 활동성 평가에 임상적으로 유효한가?”이다. 연구대상은 종양 환자와 전형적 염증성 질환 환자를 포함하였으며, 병태생리에 염증이 일부 관여하더라도 전형적 염증성 질환으로 분류되지 않는 경우는 제외하였다. 코로나바이러스감염증-19(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)는 감염성 질환이지만, 실제 임상 사용 비중이 높고 평가 필요성이 반복 제기된 점을 고려하여 분석은 수행하되, 본문 결론에서는 제외하고 부록에만 제시하였다. 비교검사는 종양 환자의 경우 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF- α), 인터루킨-2(Interleukin-2, IL-2), 용해성 인터루킨-2 수용체(Soluble Interleukin-2 Receptor, sIL-2R)를, 염증성 질환의 경우 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 적혈구침강속도(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)를 포함하였다. 참고표준검사는 각 연구에서 사용된 질환 중증도·활동성 기준을 제한 없이 수용하였으며, 의료결과는 질환 활동성 및 중증도(종양의 경우 병기 포함)와의 연관성을 중심으로 검토하였다.

연구 검색은 핵심질문을 토대로 국외 데이터베이스 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) 및 국내 데이터베이스 2개(KoreaMed, 한국교육학술정보원)에서 검색하였으며(최종검색일 2025. 5.1.), 최신의 연구 동향을 반영하고자 2010년 이후에 출판된 체계적 문헌고찰을 포함하였다. 연구 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 연구선택과 비뚤림위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치 시 제3자 합의를 통해 조정하였다. 최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 A measurement tool to assess systematic reviews-2 (AMSTAR-2)를 사용하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하여 질적 검토(qualitative review)를 수행하였으며, IL-6 검사의 종양 및 염증성 질환에서의 질병활동성 평가 유용성을 통합하기 위해, 선정된 체계적 문헌고찰과 포함 원저의 질환 범위를 재확인하여 분석 단위를 재정의하고, 자가면역성 염증질환과 종양성 질환으로 구분하여 근거를 합성하였다.

본 평가는 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 재평가전문위원회에서 최종심의 후 의료기술재평가 권고등급을 결정하였다.

평가결과

본 평가에 선택된 체계적 문헌고찰은 총 6편(원저 총 54편, 연구대상자 총 5,503명)으로 대상자별로 자가면역성 염증질환 4편, 종양성 질환 2편이 포함되었다. 비뚤림위험 평가 결과, 제외 문헌의 사유가 불명확하거나, 비뚤림위험 및 출판 비뚤림에 대한 고려가 미흡한 문헌이 다수 확인되었다. 이에 따라 전체적인 근거의 신뢰도는 ‘매우 낮음’으로 평가하였다.

자가면역성 염증질환과 관련된 체계적 문헌고찰은 총 4편이 포함되었으며, 각각 베체트병, 다카야수동맥염, 전신홍반루푸스, 구강편평태선 환자를 대상으로 한 연구였다. 이들 모두 IL-6 단독 검사 결과를 보고하였으며, 비교검사와의 직접 비교는 이루어지지 않았다.

베체트병 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 4편, 연구대상자 총 169명)으로 질병활성도에 따른 IL-6 수치 차이를 분석한 결과, 통합 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)는 1.29 (95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 0.06, 2.53, $I^2 = 94.6\%$)으로 질병활성도가 높은 군에서 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다.

다카야수 동맥염 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 7편, 연구대상자 총 1,611명)으로 활성군과 비활성군의 IL-6 수치 차이를 분석한 결과, 통합 가중평균차(weighted mean difference, WMD)는 16.69 pg/mL (95%CI 5.32, 28.06)으로 활성군에서 유의하게 높은 수치를 보였다.

전신홍반루푸스 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 13편, 연구대상자 총 1,295명)에서는 질병활성도에 따른 IL-6 수치 차이는 통합 SMD가 1.10 (95% CI 0.72, 1.48, $I^2 = 79.2\%$)로 활성군에서 IL-6 수치가 통계적으로 유의하게 높았으며, IL-6 수치와 질병활성도 간에는 유의한 양의 상관관계($r = 0.36$)가 확인되었다.

구강편평태선 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 4편, 연구대상자 총 259명)에서는 미란형과 비미란형 간 IL-6 수치 차이는 통합 SMD가 1.37 (95% CI -0.26, 3.00, $I^2 = 94\%$)로 유의한 차이는 없었다.

종양성 질환의 활동성 평가와 관련된 체계적 문헌고찰은 총 2편이 확인되었으며, 각각 난소암과 대장직장암 환자를 대상으로 수행되었다.

난소암 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 20편, 연구대상자 수 미기재)으로 국제산부인과연맹(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 병기 기준에 따라 초기 병기(Stage I-II)와 진행 병기(Stage III-IV)로 구분하여 IL-6 수치를 비교한 결과, 진행 병기군에서 평균 IL-6 수치가 더 높은 경향을 보였다.

대장직장암 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 10편, 연구대상자 총 738명)에서 종양의 임상병리학적 특성에 따라 IL-6 수치 차이를 분석하였으며, 종양 크기가 크거나(T3-4) 원격 전이가 있거나(M1) 병기가 진행될수록(Stage III-IV) IL-6 수치가 유의하게 높았던 반면, 림프절 전이 여부(N1-2)는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같은 의견을 제시하였다.

소위원회는 본 평가는 체계적 문헌고찰 개관 방식으로 수행되었으며, 그 결과 검색 범위와 포함 기준에 따라 일부 근거가 충분히 반영되지 않았을 가능성이 있다는 한계를 지적하였다. 이러한 점을 전제로 질환별 검토 결과가 논의되었다.

자가면역성 염증질환의 경우, IL-6 저해제가 이미 치료제로 활용되고 있어 관련 연구가 활발할 것으로 예상하였다. 그러나 이번 평가에서는 베체트병, 다카야수 동맥염, 전신홍반루푸스, 구강편평태선에 관한 근거만 확인되었고, 류마티스관절염, 대혈관 혈관염, 전신경화증과 같은 주요 질환에 대한 근거는 확인되지 않았다. 이에 따라 향후에는 이러한 질환을 대상으로 한 심층 문헌고찰을 통해 별도의 평가가 필요하다는 의견을 제시하였다.

종양성 질환의 경우, 난소암과 대장직장암을 대상으로 한 2편의 연구만 확인되었으며, 두 연구 모두 IL-6와 비교검사의 활동성 평가 결과를 제시하지 않아 그 근거가 제한적이고 해석에도 한계가 있었다. 따라서 향후에는 종양성 질환을 대상으로 활동성 평가를 확인하기 위한 별도의 심층 문헌고찰이 필요하며, 이 과정에서 IL-6와 비교검사의 결과 비교가 함께 검토될 필요가 있다는 의견을 제시하였다.

2025년 제2차 재평가전문위원회*(2025.10.17.)는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 대상 질환에 따라 다음과 같이 권고등급을 결정하였다.

- i) 자가면역성 염증질환자에서 질환의 활동성 평가를 목적으로 하는 IL-6 [정밀면역검사]의 사용은 '권고 보류'한다.
- ii) 종양성 질환자에서 질환의 활동성 평가를 목적으로 하는 IL-6 [정밀면역검사]의 사용은 '권고 보류'한다.

*「신의료기술평가에 관한 규칙」(보건복지부령 제1098호, 일부개정, 2025.9.7.시행) 개정으로 재평가전문위원회가 새로 구성되어 2025년 9월부터 운영되고 있다.

주요어

인터루킨-6, 종양성 질환, 염증성 질환, 활동성 평가, 체계적 문헌고찰 개관

Interleukin-6, Neoplastic Disease, Inflammatory Disease, Disease Activity, Overview of Systematic review

알기 쉬운 의료기술재평가

인터루킨-6 정밀면역검사는 종양이나 염증성 질환의 활동 상태를 확인하는 데 효과적인가요?

질환 및 의료기술

우리 몸은 세균이나 바이러스가 들어오거나 염증이 생기면 면역반응을 일으키며 여러 물질을 만들어 낸다. 그중 인터루킨-6(IL-6)은 면역세포 간 신호 전달에 관여하고 염증이거나 종양(암)의 진행과 관련이 있는 단백질이다. 감염이나 염증이 생기면 IL-6 수치가 높아지며, 질병의 활동 정도를 반영하는 지표로 알려져 있다.

IL-6 [정밀면역검사]는 피를 뽑아 혈액 속 IL-6 농도를 정밀하게 측정하는 검사이다. 이 검사는 염증 질환이나 종양성 질환의 활동 상태를 파악하는 데 활용된다. 이 검사는 2001년에 의료기술로 등록되었으며, 현재는 환자가 검사비의 약 90%를 부담하는 '선별급여' 제도로 시행되고 있다.

의료기술의 효과성

이 검사가 종양이나 염증성 질환의 활동 상태를 알아보는 데 도움이 되는지를 확인하기 위해 총 6편의 연구를 분석하였다. 일부 자가면역질환 환자(루푸스, 베체트병 등)에서 병이 심할수록 IL-6 수치가 높게 나타나는 경향이 보고되었다. 또한 난소암이나 대장직장암 환자에서는 암이 진행될수록 IL-6 수치가 유의하게 높아지는 결과가 있었다. 하지만 이런 연구들은 대체로 연구 규모가 작고, IL-6 수치만 단독으로 제시하고 다른 검사와 비교한 자료가 부족하였다. 따라서 현재의 근거로는 이 검사가 질병의 활동성을 평가하는 데 얼마나 정확한지 명확히 판단하기 어렵다고 보았다.

결론 및 권고문

재평가전문위원회는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 종양성 질환 및 자가면역성 염증질환자의 활동성 평가 목적으로 인터루킨-6 [정밀면역검사]의 사용하는 것을 '권고보류'로 결정하였다.

1. 평가배경

인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) [정밀면역검사]는 감염 또는 패혈증의 초기 진단, 그리고 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가를 목적으로 IL-6 농도를 정량적으로 측정하는 검사이다.

본 기술은 2001년에 '인터루킨-6' 명칭으로 비급여 항목(노476)에 최초 등재되었으며, 2016년에는 요양 급여비용의 100분의 100 미만 범위에서 본인부담률 80%를 적용하는 항목으로 변경되었다. 이후 2018년에는 '인터루킨-6 [정밀면역검사]'로 명칭과 분류번호가 변경되었고, 2021년 12월에는 선별급여(본인부담률 90%)로 전환되었다.

본 기술은 2026년 적합성 평가 대상 항목으로, 관련 기관을 대상으로 한 수요조사와 후속 검토 과정을 거쳐 재평가 대상으로 확정되었으며, 2025년 3월 14일 개최된 제3차 의료기술재평가위원회에서 평가계획서 및 소위원회 구성안이 심의·확정되었다.

IL-6 [정밀면역검사]는 「요양기관업무포털(건강보험심사평가원)」의 고시항목 세부정보 중 '행위설명'에 따라, 감염이나 패혈증의 초기 진단 또는 IL-6가 증가하는 종양·염증성 질환의 활동성 평가에 활용되는 검사로 정의되어 있다. 이에 본 평가는 해당 내용을 근거로 ① 감염 또는 패혈증의 초기 진단, ② 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가의 두 가지 임상적 목적을 구분하여 검토하였다. 두 목적은 동일한 검사기술에 기반하므로 하나의 통합 소위원회에서 함께 논의되었으며, 본 보고서에는 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가를 목적으로 수행된 평가결과를 제시하였다.

1.1 평가대상 의료기술

1.1.1 인터루킨-6 [정밀면역검사]

IL-6은 184개의 아미노산으로 구성된 4중 나선(quadruple-helix) 구조를 가진 사이토카인으로(Tanaka & Kishimoto, 2014), 다양한 세포에서 합성되며, 독특한 수용체 시스템을 통해 여러 유형의 세포에 작용하여 다양한 생물학적 활성을 나타낸다(Schmidt-Arras & Rose-John, 2016; Mihara et al., 2012; Kishimoto, 2010). IL-6은 1970년대 Kishimoto 등에 의해 처음 발견되었으며, T세포에서 합성되는 가용성 단백질로서 B세포의 발달을 유도하는 역할을 하는 것으로 확인되었다(Kishimoto et al., 1976). 이후 연구를 통해 IL-6이 다양한 생물학적 기능을 수행하는 것이 밝혀졌으며, 1988년에 공식적으로 IL-6이

라는 명칭이 부여되었다(Kang et al., 2020).

IL-6은 IL-6 계열 사이토카인(IL-6 family cytokines)의 대표적인 구성 요소로서, 염증 및 면역 반응, 세포 성장, 분화, 세포 사멸(apoptosis), 대사 조절 등 정상 및 병리적 생물학적 과정에서 중요한 역할을 수행한다(Jones & Jenkins, 2018). IL-6은 독소, 사이토카인, 병원체 및 염증 유발 자극과 같은 다양한 요인에 의해 자극을 받으면 여러 유형의 세포에서 분비되며, 질병 진행 과정에서 그 발현이 증가한다(Tanaka 등 2014). 염증 및 감염에 의해 IL-6 발현이 증가하면, 관련 세포 신호 전달 경로를 활성화하여 다양한 염증 반응과 병리 생리학적 변화를 유발한다(Mihara et al., 2012).

IL-6을 검출하는 데 가장 일반적으로 사용되는 검체는 혈청 및 조직액이며, 주요 검출 기법으로는 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA), 형광면역측정법(fluorometric immunoassay, FIA) 등이 있다(Khan & Mujahid, 2020). 정상 혈청 IL-6 농도는 7 pg/mL 미만이지만, 염증 반응이 발생하면 IL-6 수치는 수백 배 증가하며, 다른 사이토카인뿐만 아니라 C-반응 단백질(c reactive protein, CRP) 및 프로칼시토닌(procalcitonin, PCT)보다도 빠르게, 약 2시간 내에 최고치에 도달한다(Tsokos et al., 2001; Reinhart et al., 2006; Bender et al., 2008).

1.1.2 식품의약품안전처 허가사항

본 기술에 소요되는 현재 식품의약품안전처(식약처) 허가받은 시약은 6건으로 확인되었다. 사용목적내 확인된 검사방법으로는 형광면역측정법, 상자성 입자 화학발광면역분석법, 화학발광면역측정법으로, 염증성 질환 진단 또는 염증성 감염질환 확인 목적으로 식약처 허가받았다. 상세내용은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
모델명	FRIL6025
품목명	염증표지자검사시약
분류번호(등급)	K03020.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 제인 22-4926호(2022.11.29.)
사용목적	사람의 EDTA 처리한 혈장에서 IL-6 (Interleukin-6)를 형광면역측정법(Fluorescence Immunoassay, FIA)으로 정량하고, 염증성 질환 진단에 도움을 주는 체외진단 의료기기이다.
제조업체	(주)나노엔텍
모델명	EZ POC IL-6
품목명	염증표지자검사시약
분류번호(등급)	K03020.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 제인21-4980호(2021.11.23.)
사용목적	1. 염증표지자검사시약 : 사람의 혈액 {전혈, 혈청, 혈장(K2EDTA, K3EDTA, Li-Heparin)}에서 IL-6 (Interleukin-6)를 형광면역분석법(FIA)으로 정량하고, 염증성 질환 진단에 도움을 주는 체외진단의료기기 2. 모세관채혈튜브 : 모세관 현상을 이용하여 혈액을 채취하는 가는 튜브 모양의 기구
제조업체	바디텍메드(주)
모델명	Access IL-6 reagent
품목명	염증표지자검사시약

구분	내용
분류번호(등급)	K03020.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외수인 21-4204호(2021.5.4.)
사용목적	사람의 혈장(Li-Heparin, Na-Heparin), 혈청에서 인터루킨 6(IL-6)를 상자성 입자 화학발광 면역분석법 (paramagnetic particle, chemiluminescent immunoassay)으로 정량하여, 염증성 감염 질환 확인에 도움을 주는 체외진단 의료기기이다.
제조사 or 수입업자	한국백크만쿨터(주) (제조외국: 미국)
모델명	REF : CFPC-116, ichroma™ IL-6
품목명	염증표지자검사시약
분류번호(등급)	K03020.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 제인 21-4146호(2021.2.24.)
사용목적	1. 염증표지자검사시약 : 사람의 혈액 (전혈, 혈청, 혈장 (K2 EDTA, K3 EDTA, Li-Heparin))에서 IL-6(Interleukin-6)를 형광면역분석법으로 정량하고, 염증성 질환 확인에 도움을 주는 체외진단의료기기이다. 2. 모세관채혈튜브 : 모세관 현상을 이용하여 혈액을 채취하는 가는 튜브 모양의 기구
제조사 or 수입업자	바디텍메드(주)
모델명	AFIAS IL-6
품목명	염증표지자검사시약
분류번호(등급)	K03020.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 제인 21-4049 호(2021.1.25.)
사용목적	1. 염증표지자검사시약 : 사람의 혈액(전혈, 혈청, 혈장(K2EDTA, K3EDTA, Li-Heparin))에서 IL-6 (Interleukin-6)를 형광면역분석법으로 정량하고, 염증성 질환 확인에 도움을 주는 체외진단의료기기이다. 2. 모세관채혈튜브 : 모세관 현상을 이용하여 혈액을 채취하는 가는 튜브 모양의 기구
제조사 or 수입업자	바디텍메드(주)
모델명	ADVIA Centaur Interleukin-6 (IL6)
품목명	염증표지자검사시약
분류번호(등급)	K03020.01(2)
품목허가번호 (품목허가일자)	체외 수인 18-4720호(2018.10.24)
사용목적	사람의 혈청 및 혈장(K2-EDTA 및 리튬헤파린)에서 인터루킨-6(interleukin-6 (IL-6))을 화학 발광면역측정법으로 정량하고 염증성 질환 진단에 도움을 주는 체외진단용 의료기기(시약)이다.
제조사 or 수입업자	지멘스헬시니어(주) (제조외국: 미국)

출처: 의료기기안전채방/의료기기통합정보시스템<알기쉬운 의료기기>정보검색 (검색일: 2025.2.3.)

1.2 국내외 보험 및 행위 등재 현황

1.2.1 국내 건강보험 등재 현황

본 기술은 2001년에 ‘인터루킨-6’ 명칭으로 비급여 항목(노476)에 최초 등재되었으며, 2016년에는 요양급여비용의 100분의 100 미만 범위에서 본인부담률 80%를 적용하는 항목으로 변경되었다. 이후 2018년에는 ‘인터루킨-6 [정밀면역검사]’로 명칭과 분류번호가 개정되었고, 2021년 12월에는 선별급여 항목(본인부담률 90%)으로 전환되었다(표 1.2, 표 1.3, 표 1.4).

표 1.2 건강보험 요양 급여 비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
누-749	D7490	제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 제1절 검체 검사료 [면역검사] <체액면역> 인터루킨-6 [정밀면역검사] Interleukin-6 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 2에 따른 요양급여 적용	371.00

출처: 건강보험심사평가원, 2025

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세 및 행위설명

보험분류번호	누-749	보험EDI코드	D7490	급여여부	선별급여 90%
행위명(한글)	인터루킨-6	관련근거	고시 제2021-281호	적용일자	2021.11.22.
행위명(영문)	Interleukin-6				
정의 및 적응증	감염이나 패혈증 초기 진단 또는 IL-6가 증가하는 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가				
실시방법	ECLIA : 전기화학발광면역측정법				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지<의료기준관리>행위평가신청<고시항목 조회 (검색일: 2025.1.31.) (2017.12.14.) 나526(CZ476) '인터루킨-6' → 누-749(D7490) 인터루킨-6 [정밀면역검사]로 변경(보건복지부 고시 제2017-224호, 2018.1.1 시행)
(2021.11.22.) 본인부담률 80% → 90%로 변경(보건복지부고시 제2021-281호, 2021.12.1.시행)

표 1.4 그간 경과과정

평가연도/ 발행일	기술명/고시번호	상세내용
2001.5.3(개정).	보건복지부고시 제 2001-18호	노476 인터루킨 IL-6 비급여로 등재(적용일: 2001.5.1.)
2016.10.19.(개정) 2016.11.1.(시행)	보건복지부 고시 제 2016-195호	[세포면역검사] 노-476(CZ476) 인터루킨 Interleukine IL-6 삭제 나-526(CZ476) 인터루킨-6 Interleukin-6 신설 주: 「요양급여비용의 100분의 100미만의 범위에서 본인부담률을 달리 적용하는 항목 및 부담률의 결정 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용
2016.10.19.(개정) 2016.11.1.(시행)	보건복지부 고시 제2016-196호	제2장 검체 검사료 인터루킨-6 80% (신설)
2017.12.14.(개정) 2018.1.1.(시행)	보건복지부 고시 제2017-224호	나526(CZ476) 인터루킨-6 → 누-749(D7490) 인터루킨-6 [정밀면역검사]로 변경
2021.11.22.(개정) 2021.12.1.(시행)	보건복지부고시 제2021-281호	인터루킨-6[정밀면역검사] 본인부담률 80%→90%로 변경

1.2.2 국내 이용 현황

IL-6 [정밀면역검사]의 상대가치점수는 371점으로, 병원 수가는 의원 기준 34,910원, 병원 기준 30,500원으로 확인된다(건강보험심사평가원, 2025).

IL-6 [정밀면역검사]의 사용 현황은 2024년 기준 환자 수는 약 56,000명, 사용량은 약 85,000건으로 진료금액은 약 26억원 정도로 확인되었다(표 1.5).

표 1.5 인터루킨-6 사용현황 (2020-2024)

코드	구분	2020	2021	2022	2023	2024
D7490	환자수(명)	14,436	27,736	39,353	47,926	56,372
	총사용량, 회	25,107	46,621	62,632	76,899	85,652
	진료금액, 천원	777,254	1,447,244	1,968,683	2,461,551	2,678,837

출처: HIRA빅데이터개방포털 홈페이지(검색일: 2025.9.18.)

표 1.6 인터루킨-6 [정밀면역검사] 의료기관종별 사용현황(2020-2024)

	상급종합병원	종합병원	병원급	의원급
환자수, 명				
2020년	6,376	2,104	5,403	573
2021년	11,445	7,439	8,351	543
2022년	16,210	10,645	12,150	407
2023년	18,048	7,560	22,052	356
2024년	13,957	7,765	28,726	6,024
총 사용량, 회				
2020년	13,118	3,956	7,178	855
2021년	21,877	11,932	11,940	870
2022년	29,951	15,974	16,041	667
2023년	30,848	11,335	34,152	564
2024년	25,169	12,256	39,901	8,326
진료금액, 천원				
2020년	419,431	118,550	213,294	25,979
2021년	699,792	362,951	357,107	27,362
2022년	963,066	496,260	487,325	22,033
2023년	1,028,462	359,099	1,055,135	18,855
2024년	788,948	379,674	1,222,253	287,961

출처: HIRA빅데이터개방포털 홈페이지(검색일: 2025.9.18.)

1.2.3 국외 보험 등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)를 확인한 결과, 인터루킨-6 검사와 관련하여 83529 코드가 확인되었으며, 일본의 진료 보수 접수표에 인터루킨-6 (D015-17)가 등재되어 있는 것으로 확인하였다(표 1.7).

표 1.7 국외 보험 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT*	83529 Interleukin-6 (IL-6)
일본	진료보수 접수표†	D015 Plasma protein immunological test
		17. Immuno-electrophoresis (anti-human whole serum), Interleukin-6 (IL-6) 170 point

*American Medical Association, 2024

†일본 후생성 홈페이지, 2024년판

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

IL-6은 다양한 생리·면역학적 기능을 가지나, 그 생성이 지속적으로 과도하게 증가할 경우 만성 염증, 자가면역질환 등 여러 병태를 유발하는 것으로 보고되어 왔다. 이러한 병태생리적 기전을 기반으로 IL-6 신호 전달을 차단하는 치료 전략이 개발되었으며, 특히 인간화 항-IL-6 수용체 단클론항체인 토실리주맙(tocilizumab)은 국내에서 허가된 유전자재조합 의약품으로, 류마티스관절염을 비롯하여 전신형 및 다관절형 소아특발성관절염의 치료제로 승인되어 임상에서 활용되고 있다(Mihara et al., 2011; 식품의약품안전처, 2025).

IL-6의 증가가 보고된 질환에는 다양한 악성 종양과 염증성 질환이 포함된다. 종양의 경우, 흑색종, 신장암, 간암, 폐암, 담관암, 간세포암, 대장암, 유방암, 상피성 난소암, 방광암 등에서 IL-6 수치가 상승하며, 이는 종양의 성장, 전이, 치료 저항성과 연관된다(표 1.8). 염증성 질환에서는 염증성 장질환, 전신 홍반성 루푸스, 중증 코로나바이러스감염증-19(Coronavirus Disease 2019, COVID-19), 제2형 당뇨병, 폐쇄성 수면 무호흡 증후군, 노화 관련 질환 등에서 IL-6 증가가 관찰되었으며, 이러한 변화는 질병의 활동성과 중증도를 반영하는 것으로 보고되고 있다(표 1.9). IL-6은 위암, 대장암, 식도암과 같은 다양한 악성 종양에서의 바이오마커로서 연구가 진행되고 있으며(Huang et al., 2023; Pastrez et al., 2023; Hou et al., 2022), 호흡기, 소화기, 비뇨생식기 질환에서도 진단적 가치에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다(Yousefifard et al., 2022; Zhang et al., 2014; Terpstra et al., 2014). 다양한 연구에서 IL-6의 진단적 잠재력이 보고되고 있지만, 일부 연구는 충분한 근거를 기반으로 하지 않거나 연구 결과 간 상충되는 사례들이 보고되고 있다(Han et al., 2024).

현재 염증성 질환에 활용되는 주요 혈액검사로서는 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 등이 있다. 이들 검사는 모두 건강보험 요양급여 목록에 등재되어 있으며, ESR과 CRP 검사는 보험급여 항목으로 적용되고 있다(표 1.10).

2025년 1월 기준 병원 단가를 보면, ESR은 약 1,030원, CRP는 약 7,330원으로 책정되어 있다(건강보험심사평가원, 2025). 2024년 기준 사용 현황을 보면, CRP 검사는 연간 1,100만 명 이상의 환자에게 시행되고 있으며, ESR 검사 또한 약 650만 명 이상 시행되는 것으로 보고된다.

표 1.8 인터루킨-6 증가하는 종양

암 종류	관련 내용	참고문헌
흑색종, 신장암, 간암, 폐암	흑색종 등의 종양에서 영상 유도 열 소작술(image-guided thermal ablation)을 시행하면 IL-6 수치가 상당히 증가하며, 특히 흑색종에서 가장 큰 증가가 나타남	Erinjeri et al., 2013
담관암(Cholangiocarcinoma, CC) 및 간세포암(Hepatocellular Carcinoma, HCC)	간암 환자들은 IL-6 수치가 상승하며, 이는 종양의 크기와 연관이 있음. 종양 절제술 후 IL-6 수치가 감소하는 경향을 보임.	Goydos et al., 1998
대장암(Colorectal Cancer, CRC)	대장암 환자의 IL-6 수치는 건강한 사람보다 높으며, 진행된 병기(advanced stage), 전이(metastasis), 생존율 감소와 연관됨.	Knüpfer et al, 2010 Gulubova et al., 2024 Kinoshita et al., 1999
유방암(Breast Cancer)	IL-6는 다중 약제 내성(multidrug resistance)을 가진 유방암 세포에서 생성되며, 항암 화학요법(chemotherapy) 저항성 및 예후 악화와 관련 있음.	Conze et al., 2001 Sullivan et al., 2009
상피성 난소암(Epithelial Ovarian Cancer)	IL-6 수치는 종양 크기, 질병 상태, 생존율과 연관이 있으며, 잠재적인 종양 마커로 사용될 가능성이 있음.	Berek et al., 1991
방광암(Bladder Cancer)	방광암 치료에 사용되는 BCG 면역요법 중 IL-6 생성이 증가하며, 특히 치료에 반응하지 않는(non-responder) 환자에서 더 두드러짐.	Esuvaranathan et al., 1995
폐암(Lung Cancer)	IL-6 증가가 폐암 발생과 연관되며, 특히 진단 전 2년 이내에 혈액검사를 시행한 환자들에서 높은 IL-6 수치가 관찰됨.	Pine et al., 2011

BCG, Bacillus Calmette-Guérin; IL-6, interleukin-6

표 1.9 인터루킨-6 증가하는 염증성 질환

질병 종류	관련 내용	Reference
염증성 장질환	크론병(Crohn's Disease) 및 궤양성 대장염(Ulcerative Colitis) 크론병 및 궤양성 대장염 환자는 IL-6 수치가 유의미하게 증가함. 이러한 증가된 IL-6 수치는 질환의 활성기(active stage)와 관련이 있으며, 질병의 병태생리(pathogenesis) 및 활동성(activity)의 지표(marker) 역할을 할 수 있음.	Holub et al., 1998 Suzuki et al., 1990 Gross et al., 1992
전신 홍반성 루푸스	SLE 환자에서 IL-6 수치가 상승하며, 조혈 작용(hematopoiesis)에 영향을 미쳐 골수세포(myeloid cell) 생성 촉진, B세포 림프구 생성 억제 등의 역할을 함. 이는 질환의 염증성 프로파일(inflammatory profile) 형성에 기여.	Maeda et al., 2009
COVID-19	중증 COVID-19 환자는 비중증(non-severe) 환자보다 IL-6 수치가 현저히 증가함. IL-6 상승은 사망률 증가와 연관이 있으며, 중증 질환의 바이오마커(marker)로 활용 가능성이 있음.	Aziz et al., 2020
제2형 당뇨병	IL-6가 관련된 만성 염증이 T2D의 병태생리에 중요한 역할을 함. 높은 IL-6 수치는 T2D 발병 위험 증가와 연관, 다만 질병 위험에 미치는 영향은 상대적으로 작을 수 있음.	Bowker et al., 2020
폐쇄성 수면 무호흡 증후군	OSAS를 가진 성인 및 소아에서 혈청 및 혈장 IL-6 수치가 상승. 이는 OSAS와 관련된 염증 과정(inflammatory process)과의 연관성을 시사함.	Imani et al., 2020
노화 관련 질환	IL-6 수치 상승은 골다공증(osteoporosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 노쇠(frailty)와 같은 노화 관련 질환과 연관. 이는 노화 과정에서 나타나는 염증 변화(inflammatory changes)와 관련될 가능성이 있음.	Ershler et al., 2000

질병 종류	관련 내용	Reference
COVID-19; Coronavirus disease-19; IL-6, interleukin-6; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; T2D, type 2 diabetes mellitus		

표 1.10 건강보험 요양 급여 비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수	
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제2장 검사료	
		제1 절 검체 검사료	
		[일반진단검사]	
		<염증지표>	
누-010	D0100	적혈구침강속도[관찰판정-육안·장비측정] Erythrocyte Sedimentation Rate	12.58
누-011		C-반응성단백 C-Reactive Protein	
		가. 일반면역검사	
	D0111	(1) 정성	23.13
	D0112	(2) 반정량(역가)	44.38
	D0113	나. 정밀면역검사(정량)	86.57
	D0114	다. 화학반응-장비측정(간이검사)	44.38
	D0115	라. 정밀면역검사(정량)-간이검사	44.38
		제3부 행위 비급여 목록	
		제2장 검사료	
		제1 절 검체검사료	
		[세포면역검사]	
노-475	CZ475	인터루킨 Interleukin IL-2	
노-477	CZ477	인터루킨가용성수용체 Soluble Interleukine-2 Receptor	
노-478	CZ478	종양괴사인자 TNF α Tumor Necrosis Factor α	

출처: 건강보험심사평가원, 2025

표 1.11 유사 의료기술 병원 단가

코드	급여여부	분류번호	명칭	상대가치점수	단가(의원)	단가(병원)
D0113	급여	누011나	C-반응성단백-[정밀면역검사](정량)	86.57	8,280	7,250
D0100	급여	누010	적혈구침강속도[관찰판정-육안·장비측정]_Infrared Ray법, Spin법 등을 이용한 신속검사법	12.58	1,200	1,050

출처: 건강보험심사평가원, 2025

표 1.12 유사의료기술 사용현황

한글명칭	구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024
C-반응성단백[정밀면역검사](정량)	환자수	8,043,459	8,735,979	9,359,954	10,663,014	11,042,561
	총사용량	24,112,290	25,954,979	27,294,217	32,804,715	33,368,275
	진료금액	178,038,319	192,323,446	204,932,696	250,549,115	245,284,537
적혈구침강속도[관찰판정-육안·장비측정]	환자수	5,537,296	5,774,686	5,950,167	6,627,460	6,586,164
	총사용량	13,026,176	13,529,401	13,709,004	15,864,178	15,947,746
	진료금액	13,841,072	14,555,970	14,938,294	17,625,102	16,996,293

출처: 건강보험심사평가원 2025

1.4 선행 연구

1.4.1 관련 체계적 문헌고찰

Han 등(2024)은 기존의 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 토대로 Umbrella review를 수행하여 다양한 질환에서 IL-6의 진단정확도를 종합적으로 평가하였다. 34편의 메타분석이 포함되었으며, 패혈증 진단 4편, 신생아 패혈증 진단은 3편, 감염 진단은 13편이 포함되었다. 연구 결과, 결핵성 흉막 삼출증과 자궁내막증(endometriosis)에서 IL-6이 비교적 높은 진단적 가치를 보였다. 그 외에 연구된 질환은 국제질병분류 제11차 개정판(International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11) 분류 기준에 따라 감염성 질환, 호흡기 질환, 위장관 질환, 비뇨생식기 질환, 혈액 질환, 외상 및 종양성 질환으로 구분하여 결과를 제시하였다. 결론적으로, IL-6은 다양한 질환에서 유용한 바이오마커로 활용될 가능성이 있지만, 일부 연구에서는 연구 간 이질성이 높거나, 신뢰도가 낮은 결과들이 보고되었다. 따라서 IL-6이 임상에서 실제로 활용되기 위해서는 대규모 전향적 연구가 필요하며, 바이어스 위험성을 고려한 추가적인 연구가 필수적인 것으로 결론 내렸다.

2. 평가목적

본 평가는 IL-6 [정밀면역검사]가 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가하는데 있어 임상적 효과성에 대한 근거를 제공하고 해당 기술의 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하는 것을 목적으로 한다.

1. 체계적 문헌고찰 개관(Overview of SR)

1.1 개요

본 평가는 IL-6 검사의 적응증이 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용에서 ‘감염이나 패혈증의 초기 진단 또는 IL-6이 증가하는 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가’로 규정되어 있어, 특정 질환으로 한정하기 어려운 점을 고려하였다. 이에 따라 감염, 패혈증, 종양 및 염증성 질환 전반의 연구 경향을 정해진 기간 내에 포괄적으로 파악하기 위해 체계적 문헌고찰 대신 체계적 문헌고찰 개관(Overview of SR) 방법을 적용하였다. 본 평가에서는 이 중 ‘종양 및 염증성 질환의 활동성 평가’에 대한 근거를 중심으로 분석을 수행하였다.

1.2 PICROTS-SD

본 평가에서 핵심질문은 다음과 같다.

- IL-6 [정밀면역검사]는 종양이나 염증성 질환의 활동성 평가를 목적으로 사용하는데 임상적으로 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 설정함에 있어 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, 본 평가의 연구대상은 종양 환자 및 염증성 질환 환자를 대상으로 수행된 연구를 모두 포함하였다. 다만, 병태생리적으로 염증반응이 관여하더라도 전형적인 염증성 질환으로 분류되지 않는 경우에는 염증성 질환으로 간주하지 않고 평가 대상에서 제외하였다. 한편, COVID-19는 감염성 질환에 해당되지만, 임상 자문 및 우선순위 심의 과정에서도 COVID-19 관련 평가 필요성이 지속적으로 제기되어, 이러한 점을 종합적으로 고려하여 관련 분석결과는 부록에만 제시하고 결론 논의에서는 제외하기로 결정하였다.

둘째, 중재검사는 검사방법에 제한을 두지 않았으며, 검체는 혈액검체로 제한하여 IL-6을 검사하는 경우는 모두 포함하였다.

셋째, 비교검사는 건강보험요양급여비용 목록에 등재된 항목 중에서, 종양 또는 염증성 질환의 활동성 평가에 활용되는 대표적인 바이오마커를 포함하도록 하였다. 이에 따라 종양성 질환 환자의 경우 Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), Interleukin-2 (IL-2), soluble Interleukin-2 receptor (sIL-2 receptor)를, 염증성 질환의 경우 CRP, ESR을 비교검사로 설정하였다.

넷째, 참고표준검사는 질환 중증도에 사용된 기준으로 각 연구에서 질환별 중증도 구분에 사용된 기준을 제한없이 포함하였다.

다섯째, IL-6를 활용한 질환 활동성 평가는 임상적으로 유의한 의료결과와의 연관성을 중심으로 검토하였다. 평가에 포함된 주요 의료결과 지표로는 질환의 중증도 및 활동성과의 관련성을 고려하였으며, 종양성 질환의 경우 병기 진행과의 연관성도 함께 분석하였다.

여섯째, 앞서 설명한 바와 같이 본 평가는 다양한 질환군에서의 연구 경향을 폭넓게 파악하기 위해 체계적 문헌고찰 개관(Overview of SR) 방법을 적용하였으며, 최신의 연구 동향을 반영하고자 2010년 이후에 출판된 체계적 문헌고찰을 대상으로 포함하였다.

상기 핵심질문의 각 구성요소에 대한 PICROTS-SD의 세부사항은 <표 2.1>와 같다.

표 2.1 PICROTS-SD 세부내용

대상 환자 (Patients)	<ul style="list-style-type: none"> • 염증성 질환자 • 종양성 질환자 	
중재검사 (Index test)	IL-6 [정밀면역검사]	
비교검사 (comparator)	<ul style="list-style-type: none"> • 염증성 질환자 : CRP, ESR • 종양성 질환: TNF-α, IL-2, sIL-2 receptor 	
참고표준검사 (Reference standard)	<ul style="list-style-type: none"> • 질환 중증 구분 관련: 각 질환별 임상진단기준 또는 가이드라인 참고 	
결과변수 (Outcomes)	임상적 효과성	<ul style="list-style-type: none"> • 질환 중증/비중증 구분에 대한 진단정확성 또는 질환 중증도와의 연관성 • 질환 활성도와 연관성 • 질환 병기진행과의 관련성
	경제성	해당없음
	사회적 가치	해당없음
추적관찰기간 (Time)	제한없음	
임상 세팅 (Setting)	제한없음	
연구유형 (Study Design)	체계적 문헌고찰	

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IL-2, Interleukin-2; sIL-2 receptor, soluble Interleukin-2 receptor; TNF- α , Tumor necrosis factor-alpha;

1.3 연구검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스로 Ovid 플랫폼에서 Ovid-MEDLINE(R), Ovid EMBASE 및 EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials을 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid- MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하여 사용하였으며, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히

활용하였다. 연구 최종 검색일은 2025년 5월 1일로 구체적인 문헌검색 전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 2개 검색엔진을 이용하였다(표 2.3). 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다. 연구 최종 검색일은 2025년 5월 1일로, 문헌검색 전략은 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색기간 및 출판언어

연구검색은 2010년도 이후로 연도를 제한하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 연구로 제한하여 확인하였다.

1.4 연구선정

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

자세한 연구 선택/배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 선택/배제기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> - 사전에 정의한 연구대상을 대상으로 수행한 연구 - IL-6 [정밀면역검사]*를 수행한 연구 - 사전에 정의한 의료결과[†]가 하나 이상 보고된 연구 - 사전에 정의한 연구설계[‡]에 해당하는 연구 	<ul style="list-style-type: none"> - 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료심사를 거치지 않은 경우) - 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 - 원문 확보 불가 - 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구

*혈액검체로 제한

†양적 메타분석 결과, update SR이 있을 경우 update SR 포함

‡체계적 문헌고찰

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견 불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 비뚤림 위험 평가도구는 진단법평가 연구의 비뚤림위험 평가는 A measurement tool to assess systematic reviews-2 (AMSTAR-2)를 사용하였다.

비뚤림위험 평가 수행 시 고려한 사항은 다음과 같다(김수영 등, 2021).

첫째, 체계적 문헌고찰 연구결과의 전반적인 신뢰도 평가를 위해 AMSTAR 2의 항목 중 문항 2(문헌고찰 수행 전에 프로토콜 등록), 문항 4(문헌검색의 적절성), 문항 7(배제 문헌의 정당화), 문항 9(포함 문헌에 대한 비뚤림위험 평가), 문항 11(메타분석 방법의 적절성), 문항 13(문헌고찰의 결과 해석에 비뚤림위험의 고려), 문항 15(출판비뚤림의 존재와 영향평가)를 핵심적인 영역으로 구분하고 나머지 문항은 핵심적이지 않은 영역으로 구분하였다.

둘째, 연구별 전반적인 신뢰도 평가결과는 연구별 비뚤림위험 평가결과 핵심적인 영역에서 ‘아니오’가 없거나 비핵심적인 영역에서 1개 정도 ‘아니오’가 있는 경우 ‘높음’, 비핵심적인 영역에서 둘 이상 ‘아니오’로 평가된 경우 ‘중등도’, 비핵심적 영역의 평가결과와는 상관없이 핵심적인 영역 1개에서 ‘아니오’로 평가된 경우 ‘낮음’, 비핵심적 영역의 평가결과와는 상관없이 핵심적 영역에서 2개 이상 ‘아니오’로 평가된 경우 ‘매우 낮음’으로 평가하였다.

1.6 자료추출

자료 추출은 진단 목적별로 구분하여 수행하였다. 평가자는 표준화된 자료 추출 서식을 사전에 작성한 뒤, 해당 서식을 사용하여 시범 추출로 항목 정의와 기록 방식의 일관성을 점검하고, 이를 토대로 본 추출을 진행하였다. 모든 1차 추출은 단일 평가자가 수행하였으며, 이후 별도 평가자가 독립적으로 정확성을 검토하여 오류 여부를 확인하였다.

추출 항목에는 연구의 일반적 특성(출판연도, 제1저자 등), 연구대상 특성, 중재검사 정보(검사 방법, 사용 검체), 비교검사, 포함된 원저 수 및 대상자 수, 그리고 결과지표 등이 포함되었다. 아울러, 검체별 결과가 분리 보고된 연구의 경우에는 혈액 검체 기반 결과만을 추출하고 혈액 외 검체 결과는 합성에서 제외하였다.

1.7 자료합성

본 평가는 질적 검토(qualitative review)로 수행하였다. IL-6 검사의 종양성 및 염증성 질환에서의 질병활동성 평가 유용성을 통합적으로 검토하기 위해, 선정된 체계적 문헌고찰 및 각 고찰에 포함된 원저 연구의 대상 질환을 재확인하여 분석 단위를 재정의하였다. 그 결과, 질환 특성에 따라 자가면역성 염증질환군과 종양성 질환군으로 구분하여 근거를 합성하였다.

활동성 평가는 각 원저에서 제시한 임상적 정의 및 변수를 기준으로 분석 지표를 구체화하였으며, 연구별 결과는 독립적으로 제시하였다. 주요 결과는 각 연구에서 보고된 통합값을 바탕으로 표준화된 평균차(Standardized Mean Difference, SMD) 또는 가중 평균차(Weighted Mean Difference, WMD)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 함께 제시하였다.

한편, COVID-19 관련 문헌은 별도의 분석 범주로 분류하여 검토하였으나, 본 평가의 주요 목적이 종양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 한정되어 있어, 해당 결과는 참고자료로서 부록에만 제시하고 본문 결론에는 포함하지 않았다.

2. 권고등급 결정

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

표 2.5 의료기술재평가 권고등급 체계

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

1. 연구선정 결과

평가주제와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 활용하여 연구를 검색한 결과, 총 10,911건의 연구를 확인하였다. 이후, 각 데이터베이스에서 중복 검색된 3,011건을 제외한 7,861건이 연구선택과정에 활용되었다.

중복 제거 후 연구는 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 461건의 연구를 1차적으로 선별하였다. 이후 선별된 연구의 원문을 검토한 후 연구기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 36편의 연구를 선택하였다. 이 중 중앙 및 염증성질환의 활동성 평가와 관련된 연구는 6편으로, 본 평가는 이에 대한 분석 결과를 제시하였다(그림 3.1). 한편, COVID-19 관련 연구는 본 평가의 범주에는 포함되지 않으나, 임상적 필요성이 제기되어 참고자료로서 결과 분석 내용을 [부록 6]에 제시하였다. 최종 선택 문헌 목록은 [부록 5]에 제시하였다.

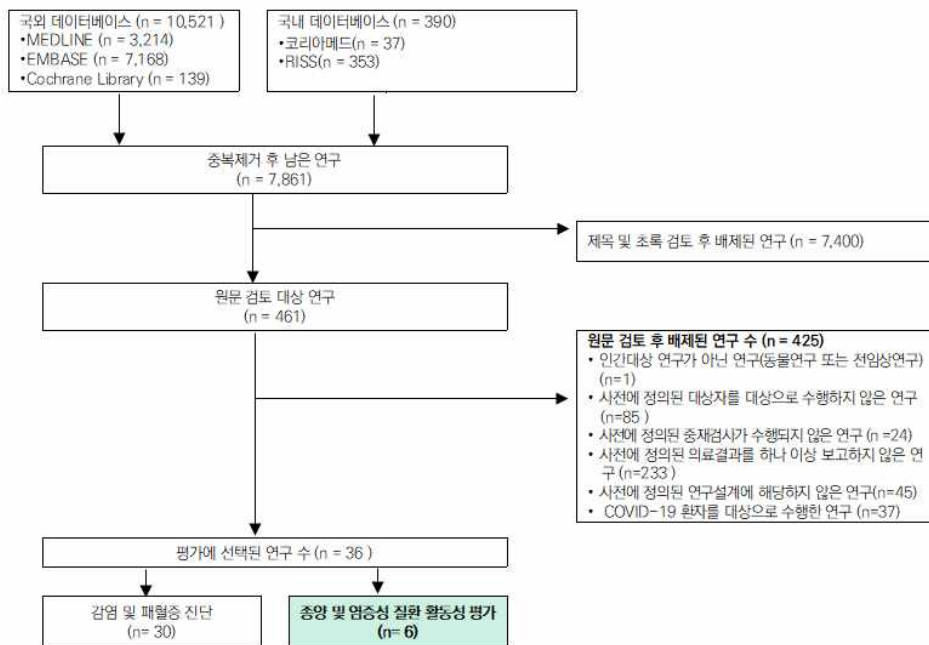


그림 3.1 연구선정 흐름도

2. 효과성

2.1 선택연구 특성

종양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 포함된 체계적 문헌고찰은 총 6편이었다.

연구 수행 국가별 분포를 살펴보면, 중국에서 수행된 연구가 3편, 한국, 브라질, 오스트레일리아 각 1편씩 연구가 수행되었다.

대상자별로 분류했을 때 각각 베체트병(Behcet's disease), 다카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 전신 홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 그리고 구강편평태선(oral lichen planus), 난소암, 대장직장암을 대상으로 한 연구가 각 1편씩 포함되었다.

각 체계적 문헌고찰에 포함된 연구수는 연구에 따라 4~14편으로 각 연구별 총 대상자 수는 259~1,611명까지 다양하였으며, 비교검사와 비교한 연구는 없었다.

비뚤림위험 평가는 모두 수행하였으며, Newcastle-Ottawa Scale (NOS)(4편), Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (2편)을 이용하였다.

선택문헌 특성은 <표 3.1>에 제시하였다.

표 3.1 선택문헌 특성

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상	N	n	구체적 검사방법	평가내용	평가도구	의료결과	비폴림위험 평가
자가면역성 염증질환										
1	Lee (2024)	한국	베체트병	4	NR	NR	질병활동도-고활동군 vs 저활동군 차이	질병활성도 평가도구 언급 없음	pooled SMD	NOS
2	Souza (2024)	브라질	다카야수 동맥염	7	1611	ELISA, CBA, LK6P1ASSAY KIT, CLI	활성형 vs 비활성형 차이	Activity score: Kerr's criteria, ITAS 2010 or ITAS-A, Modified Kerr's criteria, Author's criteria and BVAS	pooled WMD	STROBE
3	Ding (2020)	중국	전신홍반루푸스	9* 13†	718* 1295†	ELISA, CBA, Millipore, BBP, ITA	활성 루푸스 vs 비활성 루푸스 차이, 루푸스 질병활성도와의 상관관계	활성 루푸스 정의 • NA • SLAM: >10, ≥11, • SLEDAI-2K: >0, >1, ≥4, • SLEDAI: ≥6, >9	pooled SMD	NOS
4	Liu (2017)	중국	구강편평태선	4	259	ELISA, Immulite IL-6 assay	미란형 vs 비미란형 차이	진단은 WHO 정의에 따라 임상 양상과 병리학적 특징을 기반으로 진단	pooled SMD	NOS
종양성 질환										
1	Amer (2021)	오스트레일리아	난소암	12	1093	immuno-based assays including ELISA	양성 vs 초기 양성 vs 진행기 차이	-	pooled weighted mean	STROBE
2	Wang (2015)	중국	대장직장암	14	1245	ELISA,	Tis-T2 vs T3-T4, N0 vs N1-N2, M0 vs M1, 종양병기 I/II vs III/IV, _WMD	-	pooled WMD	NOS

BVAS, Birmingham vasculitis activity score; ITAS, Indian Takayasu Clinical Activity Score; CLI, chemiluminescent immunoassay; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; CBA, Cytometric Bead Array; BBP, Bio-Plex Pro human cytokine assay kit; ITA, Immunoturbidimetry; N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자 수; NOS, The Newcastle-Ottawa Scale;

SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLAM, the Systemic Lupus Activity Measure; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SMD, standardized mean difference; STROBE, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology check list; WHO, World health organization; WMD, weighted mean difference; -, 내용 없음

*활성/비활성 구분 관련; †SLE 활성도 관련

2.2 비뿔림위험 평가결과

종양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 포함된 체계적 문헌고찰 6편에 대해 AMSTAR 2를 이용하여 비뿔림위험을 평가하였다.

비뿔림위험 평가 결과, 모두 ‘매우 낮음’으로 평가되어 전체적인 근거의 신뢰도는 ‘매우 낮음’으로 판단되었다.

세부 비뿔림 항목별로 살펴보면, 상당수 문헌에서 제외 문헌에 대한 구체적인 사유가 명확히 기술되지 않았으며, 문헌고찰 결과 해석 시 비뿔림위험에 대한 고려가 미흡하거나, 출판 비뿔림에 대한 평가 자체가 누락되었거나 그 영향에 대한 언급이 부족한 경우가 많았다.

연구별 비뿔림위험 평가결과는 <표 3.2>와 같다.

표 3.2 비뿔림위험 평가결과

질환분류 제1저자(연도)	자가면역성 염증질환				종양성 질환	
	Lee (2024)	Souza (2024)	Ding (2020)	Liu (2017)	Amer (2021)	Wang (2015)
1. PICO 구성요소	예	예	예	예	예	예
2. 프로토콜	일부예	예	아니오	일부예	일부예	일부예
3. 연구설계 선택	예	예	예	예	아니오	예
4. 포괄적 문헌검색	예	예	예	예	예	예
5. 연구선택	아니오	아니오	아니오	예	예	아니오
6. 자료추출	예	아니오	예	예	예	예
7. 배제연구 및 사유	아니오	아니오	아니오	예	아니오	아니오
8. 선정연구 세부사항	예	예	예	예	예	예
9. 비뿔림위험 평가	예	예	예	예	예	예
10. 자금출처	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
11. 메타분석 통계적 방법	예	예	예	예	예	예
12. 메타분석 시 비뿔림위험 고려	아니오	예	예	아니오	아니오	아니오
13. 고찰시 비뿔림위험 고려	아니오	예	아니오	아니오	아니오	아니오
14. 이질성 설명	예	아니오	예	예	아니오	예
15. 출판비뿔림	예	예	예	아니오	아니오	아니오
16. 이해상충보고	예	예	예	아니오	예	예
전반적 신뢰도	매우 낮음	매우 낮음	매우 낮음	매우 낮음	매우 낮음	매우 낮음

2.3 효과성 평가결과

종양 및 염증성 질환의 활동성 평가를 목적으로 한 IL-6 검사의 임상적 유용성을 평가하기 위해, 대상을 자가면역성 염증질환과 종양성 질환으로 구분하여 제시하였다.

2.3.1 자가면역성 염증질환

자가면역성 염증질환과 관련하여 수행된 체계적 문헌고찰은 총 4편으로, 각각 베체트병, 다카야수 동맥염, 전신홍반루푸스, 그리고 구강편평태선을 대상으로 한 연구가 각 1편씩 포함되었다. 이들 연구 모두 비교검사와의 비교결과를 제시하지 않았으며, IL-6 검사결과에 대한 보고만 이루어졌다(표 3.3).

Lee 등(2024)은 베체트병 환자를 대상으로 4편(총 169명)의 연구를 체계적 문헌고찰에 포함하였다. 각 연구에서는 질병활성도를 높은 군과 낮은 군으로 분류하여, 두 군 간 IL-6 수치 차이에 대한 메타분석 결과, 통합 SMD는 1.292 (95%CI 0.059, 2.525, $I^2=94.6\%$)로 질병활성도가 높은 군에서 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다.

Souza 등(2024)은 다카야수 동맥염 환자를 대상으로 7편(총 1,611명)의 연구를 체계적 문헌고찰에 포함하였다. 각 연구에서는 질병 활성 상태에 따라 활성군(active)과 비활성군(inactive)으로 구분하였으며, 두 군 간 IL-6 수치 차이에 대한 메타분석 결과, 통합 WMD는 16.69 pg/mL (95% CI 5.32, 28.06)로 나타나, 활성군에서 유의하게 높은 수치를 보였다.

Ding 등(2020)은 전신홍반루푸스 환자를 대상으로 IL-6 검사결과와 질병 활성도 간의 연관성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 질병 활성 상태에 따른 IL-6 수치 차이는 9편(총 718명), IL-6수치와 SLE 활성도(activity) 간 상관성 분석은 13편(총 1,295명)의 연구를 기반으로 메타분석을 실시하였다. 그 결과, 활성군과 비활성군 간 IL-6 수치차이에 대한 통합 SMD가 1.10 (95% CI 0.72, 1.48, $I^2=79.2\%$)로 활성군에서 IL-6 수준이 통계적으로 유의하게 높았다. IL-6 수치와 SLE 활성도 간 통합 상관관계수는 0.36 (95% CI 0.26-0.46, $I^2=60.4\%$)으로 유의한 양의 상관관계가 확인되었다.

Liu 등(2017)은 구강편평태선 환자를 대상으로 4편(총 259명)의 연구를 체계적 문헌고찰에 포함하였다. 각 연구에서는 질병 활성 상태에 따라 미란형(erosive)과 비미란형(nonerosive)으로 분류한 후, 두 군 간 IL-6 수치 차이에 대한 메타분석을 수행하였다. 그 결과 통합 SMD가 1.37 (95% CI -0.26, 3.00, $I^2=94\%$)로 나타났으며, 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

표 3.3 활동성 평가결과(자가면역성 염증질환)

연번	제1저자 (연도)	연구대상	N	n	비교내용	결과지표	결과(95%CI)	I ² , %
1	Lee (2024)	베체트병	4	169	질병활동도-고활동군 vs 저활동군 차이	SMD	1.292 (0.059, 2.525)	94.6
2	Souza (2024)	다카야수 동맥염	7	1611	활성형 vs 비활성형 차이	WMD	16.69 pg/mL (5.32, 28.06)	NR
3	Ding (2020)	전신홍반 루푸스	9	718	활성 루푸스 vs 비활성 루푸스 차이	SMD	1.1 (0.72, 1.48)	79.2
			13	1295	IL-6 수치 vs SLE 활성도	correlation	0.36 (0.26, 0.46)	60.4
4	Liu (2017)	구강편평태선	4	259	미란형 vs 비미란형 차이	SMD	1.37 (-0.26, 3.00)	94

CI, confidence interval; MD, mean difference; N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자수; NR, not reported; SLE, Systemic lupus erythematosus; SMD, standardized mean difference; WMD, weighted mean difference

2.3.2 종양성 질환

종양성 질환의 활동성평가와 관련하여 수행된 체계적 문헌고찰은 총 2편으로 각각 난소암, 대장직장암을 대상으로 한 연구가 포함되었다(표 3.4).

Amer 등(2021)은 난소암 환자를 대상으로 20편의 연구(총 대상자수 미기재)를 체계적 문헌고찰에 포함하였다. 포함된 각 연구에서는 난소암의 병기를 국제산부인과연맹(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 기준에 따라 조기 병기(early stage, stage I, II), 진행 병기(late stage, stage III, IV)로 구분하였으며, IL-6의 평균 수치를 비교하였다. 그 결과, 조기 병기군에서의 IL-6 통합 평균치는 16.67 pg/mL (95% CI 10.06, 27.61), 진행 병기군에서는 23.88 pg/mL (95% CI 13.84, 41.23)로, 진행 병기군에서 상대적으로 높은 수치를 보이는 경향이 확인되었다.

Wang 등(2015)은 대장직장암 환자를 대상으로 10편(총 738명)의 연구를 체계적 문헌고찰에 포함하였으며, 각 연구에서는 미국암병기위원회 가이드라인(the American joint committee on cancer guidelines, AJCC)에 따라 종양의 임상병리학적 특징에 따른 IL-6 수치의 차이를 분석하였다. 분석 결과, 종양 크기 범주(T0-2, T3-4) 간에는 IL-6의 통합 WMD가 3.15 pg/mL(95%CI 1.92, 4.39, I² = 0%)로, 원격 전이 유무(M0 vs M1)에 따라서는 4.69 pg/mL (95% CI 3.33, 6.06, I²=6.6%)로, 종양 병기(stage I, II vs III, IV)에 따라서는 2.65 pg/mL (95% CI 1.09, 4.21, I² = 49.2)로 나타나, 종양의 진행정도가 심할수록 IL-6 수치가 통계적으로 유의하게 높았다. 한편, 림프절 전이여부(N0 vs N1, N2)에 따른 통합 WMD는 2.45 pg/mL (95% CI -1.56, 6.46, I² = 36%)로 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

표 3.4 종양 질환의 활동성 평가

연 번	제1저자 (연도)	연구대상	N	n	임상변수	결과지표	결과, pg/mL (95%CI)	I ² , %
1	Amer (2021)	난소암	20	NR*	Early-stage OC [†]	pooled weighted mean	16.67 (10.06-27.61)	-
					Late-stage OC [†]	pooled weighted mean	23.88 (13.84-41.23)	-
2	Wang (2015)	대장 직장암	10	738	T1, T2 vs T3, T4 [‡]	WMD	3.15 (1.92-4.39)	0
					N0 vs N1, N2 [‡]	WMD	2.45 (-1.56, 6.46)	36
					M0 vs M1 [‡]	WMD	4.69 (3.33-6.06)	6.6
					stage I/II vs III/IV [‡]	WMD	2.65 (1.09-4.21)	49.2

CI, confidence interval; N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자수; OC, ovarian cancer; WMD, weighted mean difference; -, 내용 없음

*전체 연구가 55편으로 이 중 20편이 해당 결과분석에 포함되었으며, 이 20편이 어떤 연구인지 구체적으로 제시하고 있지 않음

†FIGO 병기 기준에 따라 stage I, II는 early stage, stage III, IV는 late stage로 정의

‡미국암병기위원회 가이드라인(the American joint committee on cancer guidelines, AJCC)에 따라 분류

표 3.5 전체 결과 요약표

분류	구체적 질환명	선택연구	N	n	내용	결과(95%CI)	해석
자가면역성 염증질환	베체트병	1	4	169	질병활성도에 따른 수치차이	SMD 1.29 (0.06, 2.53)	질병활성군에서 IL-6 수치가 유의하게 높음
	다카야수 동맥염	1	7	1,611	질병활성도에 따른 수치차이	MD 16.69 (5.32, 28.06)	질병활성군에서 IL-6 수치가 유의하게 높음
	전신홍반 루푸스	1	9	718	질병활성도에 따른 수치차이	SMD 1.10 (0.72, 1.48)	질병활성군에서 IL-6 수치가 유의하게 높음
			13	1,295	질병활성도간 상관계수	correlation 0.36 (0.26, 0.46)	질병활성도와 IL-6 간 유의한 양의 상관관계
	구강편평대상선	1	4	259	질병활성(미란형 vs 비미란형)도 간 수치차이	SMD 1.37 (-0.26, 3.00)	질병활성도간 IL-6 수치의 유의한 차이 없음
종양성 질환	난소암	1	20	NR	early-stage OC	pooled mean 16.67 (10.06-27.61)	진행기 난소암에서 IL-6 수치가 더 높은 경향
					late-stage OC	pooled mean 23.88 (13.84-41.23)	
	대장직장암	1	10	738	종양크기(T1-2 vs T3-4)	3.15 (1.92-4.39)	병기가 진행될수록 IL-6 수치가 유의하게 높음
					원격전이(M0 vs M1), 병기(stage I-II vs stage III-IV)	4.69 (3.33-6.06) 2.65 (1.09-4.21)	
					림프절 전이(N0 vs N1-2)	2.45 (-1.56, 6.46)	

CI, confidence interval; IL-6, interleukin-6; N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자 수; NR, not reported; OC, ovarian cancer; SMD, standardized mean difference

1. 평가결과 요약

IL-6 [정밀면역검사]는 인터루킨-6를 정량적으로 측정하여 감염, 패혈증의 초기 진단뿐만 아니라 중양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 활용되는 검사로, 2001년 ‘인터루킨-6’라는 명칭으로 비급여 항목으로 등재되었다. 이후 2016년에는 본인부담률 차등적용(80%) 항목으로 전환되었고, 2018년에는 현재의 명칭과 분류체계로 변경되었으며, 2021년 12월에는 선별급여(본인부담률 90%)로 조정되었다.

본 기술은 2026년 적합성 평가가 예정된 항목으로, 관련 기관을 대상으로 한 수요조사와 이후의 검토 절차를 통해 재평가 필요성이 인정되어 대상 항목으로 확정되었으며, 2025년 3월 14일 개최된 제3차 의료기술재평가 위원회에서 평가계획서 및 소위원회 구성을 심의·확정하였다.

본 보고서에서는 건강보험심사평가원 고시에 명시된 적응증 중 ‘중양 또는 염증성 질환의 활동성 평가’에 대한 임상적 효과성을 중심으로 분석하였다. 다양한 질환군에서 IL-6 검사의 임상적 활용 근거를 제한된 기간 내 폭넓게 파악하기 위해, 평가방법으로는 체계적 문헌고찰 대신 체계적 문헌고찰 개관 방식을 적용하였다.

한편, COVID-19는 감염성 질환에 해당하나 임상 자문 및 우선순위 심의 과정에서도 관련 평가의 필요성이 지속적으로 제기되었다. 그러나 본 평가의 주요 분석 범위가 중양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 한정되어 있는 점을 고려하여, COVID-19 관련 분석 결과는 부록에 별도로 제시하고, 본문 결론 및 논의에는 포함하지 않았다.

본 평가에 선택된 체계적 문헌고찰은 총 6편(원저 총 54편, 연구대상자 총 5,503명)으로 대상자별 자가면역성 염증질환 4편, 중양성 질환 2편이 포함되었다. 비돌림위험 평가 결과, 제외 문헌의 사유가 불명확하거나, 비돌림위험 및 출판 비돌림에 대한 고려가 미흡한 문헌이 다수 확인되었다. 이에 따라 전체적인 근거의 신뢰도는 ‘매우 낮음’으로 평가하였다.

자가면역성 염증질환과 관련된 체계적 문헌고찰은 총 4편이 포함되었으며, 각각 베체트병, 다카야수 동맥염, 전신홍반루푸스, 구강편평태선을 대상으로 한 연구였다. 이들 모두 IL-6 단독 검사 결과를 보고하였으며, 비교검사와의 직접 비교는 이루어지지 않았다.

베체트병을 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 4편, 연구대상자 총 169명)에서는 질병활성도에 따른 IL-6 수치 차이를 분석한 결과, 통합 SMD는 1.29 (95% CI 0.06, 2.53, $I^2 = 94.6\%$)으로 질병활성도가 높은 군에서 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다.

다카야수 동맥염을 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 7편, 연구대상자 총 1,611명)에서는 활성군과 비활성군 간 통합 MD가 16.69 pg/mL(95%CI 5.32, 28.06)로, 활성군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈다.

SLE을 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 13편, 연구대상자 총 1,295명)에서는 활성군과 비활성군 간 통합 SMD가 1.10 (95% CI, 0.72, 1.48; $I^2 = 79.2\%$) 으로, 활성군에서 IL-6 수치가 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 IL-6 수치와 질병활성도 간 통합 상관관계수는 $r = 0.36$ (95% CI, 0.26-0.46; $I^2 = 60.4\%$)으로, 유의한 양의 상관관계가 확인되었다.

구강편평태선을 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 4편, 연구대상자 총 259명)에서는 미란형과 비미란형 간 IL-6 수치 차이에 대한 통합 SMD가 1.37 (95% CI, -0.26, 3.00; $I^2 = 94\%$) 로 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

종양성 질환과 관련된 체계적 문헌고찰은 난소암과 대장·직장암을 대상으로 각각 1편씩 수행되었다.

난소암을 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 20편, 연구대상자 수 미기재) 1편에서는 국제산부인과연맹(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 병기 기준에 따라 조기 병기(Stage I-II)와 진행 병기(Stage III-IV)를 구분하여 IL-6 수치를 비교한 결과, 진행 병기군에서 평균 IL-6 수치가 더 높은 경향을 보였다(16.67 pg/mL vs. 23.88 pg/mL).

대장·직장암을 대상으로 한 체계적 문헌고찰은 총 1편(원저 총 10편, 연구대상자 총 738명)에서는 종양의 임상병리학적 특성에 따른 IL-6 수치 차이를 분석하였으며, 종양 크기가 크거나(T3-4) 원격 전이가 있거나(M1) 병기가 진행될수록(Stage III-IV) IL-6 수치가 유의하게 높았던 반면, 림프절 전이 여부(N1-N2)에 따라서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

2. 결론

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같은 의견을 제시하였다.

소위원회는 본 평가는 체계적 문헌고찰 개관(Overview of SR) 방식으로 수행되었으며, 그 결과 검색 범위와 포함 기준에 따라 일부 근거가 충분히 반영되지 않았을 가능성이 있다는 한계를 지적하였다. 이러한 점을 전제로 질환별 검토 결과가 논의되었다.

자가면역성 염증질환의 경우, IL-6 저해제가 이미 치료제로 활용되고 있어 관련 연구가 활발할 것으로 예상하였다. 그러나 이번 평가에서는 베체트병, 다카야수 동맥염, 전신홍반루푸스, 구강편평태선에 관한 근거만 확인되었고, 류마티스관절염, 대혈관 혈관염, 전신경화증과 같은 주요 질환에 대한 근거는 확인되지 않았다. 이에 따라 향후에는 이러한 질환을 대상으로 한 심층 문헌고찰을 통해 별도의 평가가 필요하다는 의견을 제시하였다.

종양성 질환의 경우, 난소암과 대장직장암을 대상으로 한 2편의 연구만 확인되었으며, 두 연구 모두 IL-6와 비교검사의 활동성 평가 결과를 제시하지 않아 그 근거가 제한적이고 해석에도 한계가 있었다. 따라서 향후에는 종양성 질환을 대상으로 활동성 평가를 확인하기 위한 별도의 심층 문헌고찰이 필요하며, 이 과정에서 IL-6와 비교검사의 결과 비교가 함께 검토될 필요가 있다는 의견을 제시하였다.

2025년 제2차 재평가전문위원회*(2025.10.17.)는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 대상 질환에 따라 다음과 같이 권고등급을 결정하였다.

i) 자가면역성 염증질환자에서 질환의 활동성 평가를 목적으로 하는 IL-6 [정밀면역검사]의 사용은 ‘권고

보류'한다.

ii) 종양성 질환자에서 질환의 활동성 평가를 목적으로 하는 IL-6 [정밀면역검사]의 사용은 '권고 보류'한다.

*「신의료기술평가에 관한 규칙」(보건복지부령 제1098호, 일부개정, 2025.9.7.시행) 개정으로 재평가전문위원회가 새로 구성 되어 2025년 9월부터 운영되고 있다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2025년 1월판.
2. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. 의료기준관리: 행위평가신청, 고시항목 조회 [인터넷]. [검색일: 2025년 1월 31일]. 이용 가능: <https://biz.hira.or.kr/index.do>
3. 건강보험심사평가원 급여전략실 선별급여평가부 통계자료 요청에 대한 회신자료. 2025.2.19.
4. 김수영, 박동아, 서현주, 신승수, 이수정, 장보형, 차영주, 최미영, 박종연, 서유신. NECA 비플림위험 평가도구 매뉴얼: AMSTAR 2, ROBIS, RoB 2, ROBINS-I. 서울: 한국보건의료연구원; 2021.
5. 식품의약품안전처. 엠포즈마주(토실리주맙)(유전자재조합) 의약품 제품정보 [인터넷]. 충북: 식품의약품안전처; 2025 [인용 2025년 2월 10일]. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>
6. 의료기기안심책방/의료기기통합정보시스템. 알기 쉬운 의료기기: 정보검색 [인터넷]. [검색일: 2025년 2월 3일]. 이용 가능: <https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>
7. 일본 후생성 홈페이지. 2024년판 [인터넷]. [검색일: 2024년 12월 3일]. 이용 가능: <http://www.mhlw.go.jp/>
8. HIRA 빅데이터개방포털 홈페이지. 의료통계정보: 진료행위(검사/수술 등) 통계 [인터넷]. [인용일: 2025년 9월 18일]. 이용 가능: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapDiagBhvInfoTab1.do>
9. American Medical Association. CPT Professional 2025. 1st ed. Chicago (IL): American Medical Association; 2024 Oct 25.
10. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(11):2283-2285.
11. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull.* 2008;55(4):219-23.
12. Berek JS, Chung C, Kaldi K, Watson JM, Knox RM, Martínez-Maza O. Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(4):1038-42; discussion 1042-3.
13. Bowker N, Shah RL, Sharp SJ, Luan J, Stewart ID, Wheeler E, Ferreira MAR, Baras A, Wareham NJ, Langenberg C, Lotta LA. Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine.* 2020;61:103062.
14. Conze D, Weiss L, Regen PS, Bhushan A, Weaver D, Johnson P, Rincón M. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001;15:61(24):8851-8.
15. Erinjeri JP, Thomas CT, Samoilia A, Fleisher M, Gonen M, Sofocleous CT, Thornton RH, Siegelbaum RH, Covey AM, Brody LA, Alago W Jr, Maybody M, Brown KT, Getrajdman GI, Solomon SB. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(8):1105-12.
16. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med.* 2000;51:245-70.

17. Esuvaranathan K, Alexandroff AB, McIntyre M, Jackson AM, Prescott S, Chisholm GD, James K. Interleukin-6 production by bladder tumors is upregulated by BCG immunotherapy. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):572-5.
18. Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT, Carty SE. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg*. 1998;227(3):398-404.
19. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992;102(2):514-9.
20. Gulubova M, Chonov D, Aleksandrova E, Ivanova K, Ignatova MM, Vlaykova T. Interleukin-6-Positive Immune Cells as a Possible New Immunologic Marker Associated With the Colorectal Cancer Prognosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2024;32(5):233-243.
21. Han Z, Li J, Yi X, Zhang T, Liao D, You J, Ai J. Diagnostic accuracy of interleukin-6 in multiple diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Heliyon*. 2024;10(6):e27769.
22. Holub MC, Makó E, Dévay T, Dank M, Szalai C, Fenyvesi A, Falus A. Increased interleukin-6 levels, interleukin-6 receptor and gp130 expression in peripheral lymphocytes of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1998;228:47-50.
23. Hou Y, Zhao W, Yang Z, Zhang B. Serum amyloid A (SAA) and Interleukin-6 (IL-6) as the potential biomarkers for gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(43):e31514.
24. Huang YH, Chen HK, Hsu YF, Chen HC, Chuang CH, Huang SW, Hsu MJ. Src-FAK Signaling Mediates Interleukin 6-Induced HCT116 Colorectal Cancer Epithelial-Mesenchymal Transition. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6650.
25. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Emami M, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front Immunol*. 2020;11:1343.
26. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(12):773-789.
27. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20190347.
28. Khan MA, Mujahid M. Recent Advances in Electrochemical and Optical Biosensors Designed for Detection of Interleukin 6. *Sensors (Basel)*. 2020;20(3):646.
29. Kinoshita T, Ito H, Miki C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*. 1999;85(12):2526-31.
30. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347-52.
31. Kishimoto T, Ishizaka K. Regulation of antibody response in vitro. X. Biphasic effect of cyclic AMP on the secondary anti-hapten antibody response to anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor. *J Immunol*. 1976;116(2):534-41.
32. Knüpfer H, Preiss R. Serum interleukin-6 levels in colorectal cancer patients--a summary of published results. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(2):135-40.
33. Maeda K, Malykhin A, Teague-Weber BN, Sun XH, Farris AD, Coggeshall KM. Interleukin-6 aborts lymphopoiesis and elevates production of myeloid cells in systemic lupus erythematosus-prone B6.Sle1.Yaa animals. *Blood*. 2009;113(19):4534-40.
34. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(4):143-59.
35. Mihara M, Ohsugi Y, Kishimoto T. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for treatment of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*.

- 2011;3:19-29.
36. Pastrez PRA, Barbosa AM, Mariano VS, Causin RL, Castro AG, Torrado E, Longatto-Filho A. Interleukin-8 and Interleukin-6 Are Biomarkers of Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):1997.
 37. Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki HA, Zheng YL, Bowman ED, Engels EA, Caporaso NE, Harris CC. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(14):1112-22.
 38. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006;22(3):503-19.
 39. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol*. 2016;64(6):1403-15.
 40. Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, Vesuna F, Raman V, Ramirez N, Oberyszyn TM, Hall BM. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene*. 2009;28(33):2940-7.
 41. Suzuki Y, Saito H, Kasanuki J, Kishimoto T, Tamura Y, Yoshida S. Significant increase of interleukin 6 production in blood mononuclear leukocytes obtained from patients with active inflammatory bowel disease. *Life Sci*. 1990;47(24):2193-7.
 42. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):288-94.
 43. Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):691-700.
 44. Tsokos M, Reichelt U, Jung R, Nierhaus A, Püschel K. Interleukin-6 and C-reactive protein serum levels in sepsis-related fatalities during the early postmortem period. *Forensic Sci Int*. 2001;119(1):47-56.
 45. Yousefifard M, Ahmadzadeh K, Toloui A, Ahmadzadeh H, Madani Neishaboori A, Rafiei Alavi SN, Ghelichkhani P, Tavallaei MJ, Safari S, Ataei N, Hosseini M. Assessing the value of serum and urinary interleukins for diagnosis of acute kidney injury in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pract Lab Med*. 2022;28:e00262.
 46. Zhang J, Niu J, Yang J. Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(129):215-20.

1. 위원회 운영

인터루킨-6 [정밀면역검사]-종양 및 염증성 질환의 활동성 평가에 대한 재평가를 위해 기존 의료기술재평가위원회(19명) 및 관련 법령 개정에 따라 새로 구성된 재평가전문위원회(20명)*가 총 2회 개최되었다.

※ 「신의료기술평가에 관한 규칙」(보건복지부령 제1098호, 일부개정, 2025.9.7. 시행) 개정으로 재평가전문위원회가 새로 구성되어 2025년 9월부터 운영됨.

1.1 2025년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 3월 14일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2025년 제2차 재평가전문위원회

1.2.1 재평가전문위원회분과(서면)

- 회의일시: 2025년 9월 26일 ~2025년 10월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 재평가전문위원회

- 회의일시: 2025년 10월 17일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

인터루킨-6 [정밀면역검사] 공동소위원회는 감염내과 2인, 진단검사의학과 1인, 호흡기내과 1인, 소아청소년과(호흡기내과) 1인, 류마티스내과 1인, 근거기반의학 1인 등 총 7인의 전문의로 구성하였다. 본 소위원회는 동일한 구성으로 ‘감염 및 패혈증의 초기진단’과 ‘염증성 또는 종양성 질환의 활동성 평가’ 두 가지 평가 주제를 함께 다루며, 각 주제별로 문헌근거 검토 및 임상적 타당성에 대한 논의를 병행하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2025년 4월 29일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2025년 7월 3일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2025년 9월 8일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

3. 연구 검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® (1946~ 현재까지)

(최종 검색일: 2025.5.1.)

구분		No.	Searches	MEDLINE
검사	분석물질	1	exp interleukin-6 OR interleukin-6.mp	118,834
		2	IL-6.mp	171,185
		3	1 OR 2	208,532
연구설계 제한(SIGN SR filter)		4	SR filter*	638,517
SR로 제한		5	3 AND 4	3,316
2010년 이후 연구로 제한		6	limit 5 to yr="2010-Current"	3,214
최종				3,214

3.1.2 Embase (1974 to 2025 April 29)

(최종 검색일: 2025.5.1.)

구분		No.	Searches	EMBASE
검사	분석물질	1	exp interleukin-6 OR interleukin-6.mp	400,243
		2	IL-6.mp	244,087
		3	1 OR 2	420,002
연구설계 제한(SIGN SR filter)		4	SR filter*	977,580
SR로 제한		5	3 AND 4	8,532
2010년 이후 연구로 제한		6	limit 5 to yr="2010-Current"	7,970
회색문헌 제한		7	conference.pt	6,249,809
		8	7 NOT 6	7,168
최종				7,168

3.1.3 EBM Reviews–Cochrane Central Register of Controlled Trials (February 2025)

(최종 검색일: 2025.5.1.)

구분		No.	Searches	MEDLINE
검사	분석물질	1	exp interleukin-6 OR interleukin-6.mp	11,571
		2	IL-6.mp	17,388
		3	1 OR 2	22,100
연구설계 제한(SIGN SR filter)		4	SR filter*	22,490
SR로 제한		5	3 AND 4	145
2010년 이후 연구로 제한		6	limit 5 to yr="2010–Current"	139
최종				139

***SR SIGN filter**

Medline	EMBASE
1. Meta-Analysis as Topic/ 2. meta analy\$.tw. 3. metaanaly\$.tw. 4. Meta-Analysis/ 5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. 6. exp Review Literature as Topic/ 7. or/1-6 8. cochrane.ab. 9. embase.ab. 10. (psychlit or psychlit).ab. 11. (psychinfo or psycinfo).ab. 12. (cinahl or cinhal).ab. 13. science citation index.ab. 14. bids.ab. 15. cancerlit.ab. 16. or/8-15 17. reference list\$.ab. 18. bibliograph\$.ab. 19. hand-search\$.ab. 20. relevant journals.ab. 21. manual search\$.ab. 22. or/17-21 23. selection criteria.ab. 24. data extraction.ab. 25. 23 or 24 26. Review/ 27. 25 and 26 28. Comment/ 29. Letter/ 30. Editorial/ 31. animal/ 32. human/ 33. 31 not (31 and 32) 34. or/28-30,33 35. 7 or 16 or 22 or 27 36. 35 not 34	1. exp Meta Analysis/ 2. ((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw. 3. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. 4. or/1-3 5. cancerlit.ab. 6. cochrane.ab. 7. embase.ab. 8. (psychlit or psychlit).ab. 9. (psychinfo or psycinfo).ab. 10. (cinahl or cinhal).ab. 11. science citation index.ab. 12. bids.ab. 13. or/5-12 14. reference lists.ab. 15. bibliograph\$.ab. 16. hand-search\$.ab. 17. manual search\$.ab. 18. relevant journals.ab. 19. or/14-18 20. data extraction.ab. 21. selection criteria.ab. 22. 20 or 21 23. review.pt. 24. 22 and 23 25. letter.pt. 26. editorial.pt. 27. animal/ 28. human/ 29. 27 not (27 and 28) 30. or/25-26,29 31. 4 or 13 or 19 or 24 32. 31 not 30

출처: SIGN 홈페이지. <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/search-filters/>, 2025.3.17.검색

3.2 국내 데이터 베이스

(최종 검색일: 2025.5.1.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	(interleukin-6[ALL] AND review [ALL])	37	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	interleukin-6 AND review	97	상세검색 이용 국내학술논문
	2	인터루킨-6 AND review	4	
	3	인터루킨-6 AND 고찰	8	
	4	interleukin-6 AND 고찰	244	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

AMSTAR-2

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문		판단	
1. 체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?			
예 :			
<input type="checkbox"/> 인구집단(P)	선택(권고)사항	<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 중재(I)	<input type="checkbox"/> 추적관찰 시점	<input type="checkbox"/> 아니오	
<input type="checkbox"/> 비교군(C)			
<input type="checkbox"/> 중재결과(O)			
2. 체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?			
일부 예 :			
저자는 아래 모두를 포함하는 서면 프로토콜 또는 가이드를 가지고 있다고 진술하고 있다.	일부 예에 더하여: 추가로 프로토콜이 등록되어 있고, 아래 사항이 명시되어있다.	<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 문헌고찰 질문	<input type="checkbox"/> 해당되는 경우 메타분석/합성 계획, 그리고	<input type="checkbox"/> 일부 예	
<input type="checkbox"/> 검색전략	<input type="checkbox"/> 이질성 원인에 대한 조사 계획	<input type="checkbox"/> 아니오	
<input type="checkbox"/> 포함기준	<input type="checkbox"/> 프로토콜 이탈에 대한 정당화(합당한 이유)		
<input type="checkbox"/> 비뚤림위험 평가			
3. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?			
예: 아래 중 하나 충족:			
<input type="checkbox"/> 무작위 배정 비교임상시험(RCT)만 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 혹은, 중재 비무작위연구만(NRSI)만 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 아니오	
<input type="checkbox"/> 혹은, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위 연구 모두를 포함하는 것에 대해 설명			
4. 문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?			
일부 예 (모두 포함해야 함):			
<input type="checkbox"/> 최소한 2개 이상의 (연구질문에 적합한) 데이터베이스를 검색하였다.	예 : 모두 포함해야 함	<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 키워드와 검색전략을 제시하였다.	<input type="checkbox"/> 포함된 연구의 참고문헌 목록 검색	<input type="checkbox"/> 일부 예	
<input type="checkbox"/> 출판물 제한(예: 언어)에 대해 정당한 이유를 제시하였다.	<input type="checkbox"/> 임상시험/연구 레지스트리 검색	<input type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 해당 분야 내용 전문가를 포함하거나 자문을 받음		
	<input type="checkbox"/> 해당되는 경우, 회색 문헌 검색		
	<input type="checkbox"/> 문헌고찰 완료 24개월 이내에 검색 수행		
5. 문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?			
예: 아래 중 하나 충족:			
<input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 독립적으로 적격 연구를 선택하고, 최종 포함여부를 합의하였다.		<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 혹은 두 명의 평가자가 일부 표본에 대해 적격연구를 선정하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 문헌 선정을 하였다.		<input type="checkbox"/> 아니오	

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
	질문	판단
	6. 문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?	
예: 아래 중 하나 충족: <input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 포함된 문헌의 어떤 자료를 추출할지에 대해 합의에 도달하였다. <input type="checkbox"/> 또는 두 명의 평가자가 일부 적격 연구 표본에서 자료를 추출하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 자료 추출을 하였다.		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	7. 문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?	
일부 예 : <input type="checkbox"/> 전문까지 검토하였지만, 문헌고찰에서 배제된 연구에 대한 목록을 제시	예: 아래 사항도 충족 <input type="checkbox"/> 잠재적으로 관련성이 있는 연구가 문헌 고찰에서 배제된 합당한 이유 제시	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	8. 문헌고찰저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?	
일부 예 (아래 모두) <input type="checkbox"/> 인구집단에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 비교군에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재결과에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 연구설계에 대한 기술	예 : 아래 사항도 모두 충족 <input type="checkbox"/> 인구집단 세부사항에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함) <input type="checkbox"/> 비교군 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함) <input type="checkbox"/> 연구 세팅에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 추적관찰의 시점	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	9. 문헌고찰저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뮌림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?	
RCTs 일부 예: 아래 모두에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 배경은폐, 그리고 <input type="checkbox"/> 중재결과 평가시 환자 및 결과 평가자의 눈가림(모든 원인 사망률과 같은 객관적인 중재결과에는 불필요)	예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 진정한 무작위 배정 순서, 그리고 <input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택 여부	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> NRSI만 포함
NRSI 일부 예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 교란 <input type="checkbox"/> 선택 비뮌림	예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 노출과 중재결과 확인위해 사용한 방법, 그리고 <input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> RCT만 포함
	10. 문헌고찰 저자는 고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?	
예 : <input type="checkbox"/> 문헌고찰에 포함된 연구의 자금출처에 대해 보고해야 한다.		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
주 : 평가자가 살펴보았지만 일차연구 저자가 보고하지 않은 경우도 해당됨		

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
질문	판단
<p>11. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과의 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?</p> <p>RCTs 예 : <input type="checkbox"/> 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 이질성의 원인에 대한 조사를 하였다</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음
<p>NRSI 예 : <input type="checkbox"/> 저자는 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 NRSI의 교란변수를 보정한 효과추정치를 결합하였거나, 보정 효과 추정치를 결합할 수 없을 때만 원 자료를 결합하였다. <input type="checkbox"/> 그리고 RCT와 NRSI 모두가 고찰에 포함되었을 때, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위연구의 요약 추정치를 별도로 보고하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음
<p>12. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?</p> <p>예 : <input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다. <input type="checkbox"/> 또는 다양한 비뚤림위험을 가진 RCT나 NRSI를 포함한 경우 효과의 요약 추정치에 비뚤림위험이 어떤 영향을 미치는지 조사하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음
<p>13. 문헌고찰저자는 고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림위험을 고려하였는가?</p> <p>예 : <input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다. <input type="checkbox"/> 또는 RCT에 중등도 이상의 비뚤림위험이 있거나 문헌고찰에 NRSI를 포함한 경우에 비뚤림위험이 연구결과에 어떤 영향을 미쳤는지에 대해 고찰하였다</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
<p>14. 문헌고찰저자는 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명과 고찰을 하였는가?</p> <p>예 : <input type="checkbox"/> 연구결과에서 유의미한 이질성이 없었다. <input type="checkbox"/> 또는 이질성이 있는 경우, 이질성의 원인에 대해 조사하고, 이질성이 문헌고찰 연구결과에 미치는 영향에 대해 논의하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
<p>15. 양적 합성을 하였다면, 문헌고찰저자는 출판비뚤림(소규모연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?</p> <p>예 : <input type="checkbox"/> 출판비뚤림에 대한 그래프 또는 통계적 검증을 수행하고 출판비뚤림의 유무와 영향 정도에 대해 고찰하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음
<p>16. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?</p> <p>예 : <input type="checkbox"/> 저자는 이해상충이 없다고 보고하였다. <input type="checkbox"/> 또는 저자가 자금원을 기술하였으며, 잠재적 이해상충을 관리한 방법을 보고하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재검사

연번	
제목	
제1저자(연도)	
국가	
연구목적	
검색전략	- 검색데이터베이스 - 검색일
선정/배제기준	- 선정기준 - 배제기준
연구대상	
중재검사	- 검사방법 - 사용 검체
비교검사	
참고표준기준/ 중증도 구분 기준	
선택문헌	- 선택문헌 수 - 총 대상자 수
연구결과	- 결과변수별 제시
결론	
재정적 지원	

5. 최종 선택문헌

연번	서지정보
1	Amer H, Kartikasari AER, Plebanski M. Elevated Interleukin-6 Levels in the Circulation and Peritoneal Fluid of Patients with Ovarian Cancer as a Potential Diagnostic Biomarker: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2021;11(12):09.
2	Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. <i>Clinics (Sao Paulo, Brazil)</i> . 2020;75:e1801.
3	Lee YH, Song GG. Association between IL and 6 gene polymorphisms and circulating IL-6 levels in Behcet's disease: A meta-analysis. <i>International Immunopharmacology</i> . 2024;141:113003.
4	Liu J, Shi Q, Yang S, Wang Q, Xu J, Guo B. The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of the American Dental Association</i> . 2017;148(10):743-9.e9.
5	Souza Pedreira AL, Leite de Castro Flores M, Barreto Santiago M. Interleukin 6 Levels and Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Systematic Review With Meta-analysis. <i>JCR: Journal of Clinical Rheumatology</i> . 2024;30(2):58-64.
6	Wang Z, Wu P, Wu D, Zhang Z, Hu G, Zhao S, et al. Prognostic and clinicopathological significance of serum interleukin-6 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>OncoTargets and therapy</i> . 2015;8:3793-801.

6. COVID-19 연구결과

표 6.1 COVID-19 선택문헌 서지정보(제1저자 알파벳 오름차순)

연번	서지정보
1	Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. <i>Life Sciences</i> . 2020;258:118167.
2	Amiri-Dashatan N, Koushki M, Ghorbani F, Naderi N. Increased inflammatory markers correlate with liver damage and predict severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. <i>Gastroenterology & Hepatology From Bed to Bench</i> . 2020;13(4):282-91.
3	Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2020;509:180-94.
4	Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Thoracic Disease</i> . 2022;14(5):1478-87.
5	Chang Y, Bai M, You Q. Associations between Serum Interleukins (IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and Disease Severity of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>BioMed Research International</i> . 2022;2022:2755246.
6	Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. <i>Mayo Clinic Proceedings Innovations, Quality & Outcomes</i> . 2021;5(2):388-402.
7	Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. <i>Reviews in Medical Virology</i> . 2020;30(6):1-9.
8	Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Biomarker Research</i> . 2020;8:37.
9	Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. <i>Heliyon</i> . 2021;7(2):e06155.
10	Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2020;15(8):e0238160.
11	Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2020;7:301.
12	Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Medical Research</i> . 2020;25(1):30.
13	Halim C, Mirza AF, Sari MI. The Association between TNF-alpha, IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Pathogens</i> . 2022;11(2):01.
14	Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine</i> . 2020;58(7):1021-8.
15	Hu H, Pan H, Li R, He K, Zhang H, Liu L. Increased Circulating Cytokines Have a Role in COVID-19 Severity and Death With a More Pronounced Effect in Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2022;13:802228.
16	Jafrin S, Aziz MA, Islam MS. Elevated Levels of Pleiotropic Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) are Critically Involved With the Severity and Mortality of COVID-19: An Updated Longitudinal Meta-Analysis and Systematic Review on 147 Studies. <i>Biomark Insights</i> . 2022;17:11772719221106600.
17	Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. <i>Medicine</i> . 2020;99(47):e23315.
18	Khinda J, Janjua NZ, Cheng S, van den Heuvel ER, Bhatti P, Darvishian M. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. <i>Journal of Medical Virology</i> .

연번	서지정보
	2021;93(2):1078-98.
19	Khodeir MM, Shabana HA, Alkhamiss AS, Rasheed Z, Alsoghair M, Alsagaby SA, et al. Early prediction keys for COVID-19 cases progression: A meta-analysis. <i>Journal of Infection and Public Health</i> . 2021;14(5):561-9.
20	Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> . 2020;8(12):1233-44.
21	Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. <i>Critical Care (London, England)</i> . 2020;24(1):468.
22	Liu K, Yang T, Peng XF, Lv SM, Ye XL, Zhao TS, et al. A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with COVID-19. <i>Reviews in Medical Virology</i> . 2021;31(4):e2195.
23	Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Clinical Epidemiology & Global Health</i> . 2021;11:100727.
24	Melo AKG, Milby KM, Caparroz A, Pinto A, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2021;16(6):e0253894.
25	Mojtabavi H, Saghzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. <i>European Cytokine Network</i> . 2020;31(2):44-9.
26	Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2020;15(10):e0239802.
27	Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis [version 2; peer review: 2 approved]. <i>F1000Research</i> . 2021;9:1-26.
28	Panda S, Nanda R, Tripathy PK, Mangaraj M. Immuno-inflammatory predictors of disease severity in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Family Medicine & Primary Care</i> . 2021;10(3):1102-16.
29	Qin R, He L, Yang Z, Jia N, Chen R, Xie J, et al. Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clinical Reviews in Allergy & Immunology</i> . 2023;64(1):33-65.
30	Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2021;41(1):11-22.
31	Walker C, Deb S, Ling H, Wang Z. Assessing the Elevation of Cardiac Biomarkers and the Severity of COVID-19 Infection: A Meta-analysis. <i>Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences</i> . 2020;23:396-405.
32	Yan W, Chen D, Bigambo FM, Wei H, Wang X, Xia Y. Differences of blood cells, lymphocyte subsets and cytokines in COVID-19 patients with different clinical stages: a network meta-analysis. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2021;21(1):156.
33	Yue-liang X, Jiang-lin W, Hui-qin Y, Ge Z, Hongyu D, Wei-jin F, et al. The risk factors for severe patients with COVID-19 in China: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Inflammation</i> . 2021;19(no pagination).
34	Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> . 2020;96:467-74.
35	Zhang H, Wu H, Pan D, Shen W. D-dimer levels and characteristics of lymphocyte subsets, cytokine profiles in peripheral blood of patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2022;9:988666.
36	Zhang Z, Ai G, Chen L, Liu S, Gong C, Zhu X, et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Infectious Diseases</i> . 2021;21(1):738.
37	Zhou Z, Li Y, Ma Y, Zhang H, Deng Y, Zhu Z. Multi-biomarker is an early-stage predictor for progression of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. <i>International Journal of Medical Sciences</i> . 2021;18(13):2789-98.

표 6.2 선택문헌 특징

연번	제1저자 (연도)	연구국가	연구대상	N	n	평가내용	의료결과	비뿔림위험 평가
1	Qin (2023)	중국	COVID-19	47	7,126	severe vs non-severe	pooled SMD	NOS
2	Cao (2022)	중국	COVID-19	10	1,121	severe vs mild	pooled SMD	none
3	Chang (2022)	중국	COVID-19	66	12,345	ICU vs non-ICU	pooled WMD	NOS
4	Halim (2022)	인도네시아	COVID-19	37	11,649	the risk of developing severe COVID-19	pooled OR	none
5	Hu (2022)	중국	COVID-19	57	7,807	mild vs severe	pooled WMD	NOS
6	Jafrin (2022)	방글라데시	COVID-19	147	31,909	severe vs non severe	pooled WMD	NOS
7	Zhang (2022)	중국	COVID-19	17	2,904	non severe vs severe	pooled WMD	NOS
8	Chaudhary (2021)	미국	COVID-19	25	2,385	severe/nonsevere	pooled WMD	NOS
9	Dhar (2021)	인도	COVID-19	13	1,367	severe vs non severe	pooled SMD	none
10	Khinda (2021)	캐나다	COVID-19	16	2,526	severe vs non-severe	pooled WMD	IHE
11	Khodeir (2021)	이집트	COVID-19	7	1,055	severe vs mild	pooled WMD	NOS
12	Liu (2021)	중국	COVID-19	54	8,808	severe vs non severe	pooled SMD	NOS
13	Mahat (2021)	인도	COVID-19	18	3,618	severe vs non-severe	pooled WMD	NOS
14	Melo (2021)	브라질	COVID-19	22	4,861	severe vs non severe	pooled WMD	NOS
15	Mudatsir (2021)	인도네시아	COVID-19	8	863	severe vs mild, OR	pooled OR	NOS
16	Panda (2021)	인도	COVID-19	9	1,829	severe vs non-severe	pooled WMD	AXIS
17	Udomsinprasert (2021)	타이	COVID-19	24	6,155	severe vs non severe,	pooled WMD	NOS
18	Yan (2021)	중국	COVID-19	16	2,401	severe vs mild, critical vs mild, critical vs severe	pooled WMD	checklist by AHRQ

연번	제1저자 (연도)	연구국가	연구대상	N	n	평가내용	의료결과	비돌림위험 평가
19	Yue-liang (2021)	중국	COVID-19	5	1,254	severe vs nonsevere	pooled SMD	JB1-MASARI
20	Zhang (2021)	중국	COVID-19	7	1,498	severe vs mild	pooled WMD	NOS
21	Zhou (2021)	중국	COVID-19	15	1,001	severe vs mild	pooled SMD	RoB
22	Akbari (2020)	이란	COVID-19	23	2,382+ α	severe vs non-severe	pooled WMD	NOS
23	Amiri-Dash atan (2020)	이란	COVID-19	9	1,587	mild vs severe	pooled SMD	NOS
24	Bao (2020)	중국	COVID-19	5	767	severe vs non severe	각각의 pooled mean 제시, p값 제시	RoB
25	Coomes (2020)	캐나다	COVID-19	6	1,302	complicated vs non complicated, ICU admission vs not requiring ICU admission, severe or critical vs mild	pooled ratio fo means	QUIPS
26	Danwang (2020)	벨기에	COVID-19	3	369	severe vs non-severe	pooled SMD	none
27	Elshazli (2020)	이집트	COVID-19	7	331	severity	pooled SMD	NOS
28	Feng (2020)	중국	COVID-19	3	961	disease severity	pooled MD or SMD	MINORS
29	Ghahramani (2020)	이란	COVID-19	6	1,110	severe vs non-severe	pooled WMD	NOS
30	Henry (2020)	미국	COVID-19	4	725	severe vs non-severe	pooled WMD	none
31	Ji (2020)	중국	COVID-19	11	1,359	mild vs severe,	pooled WMD	NOS
32	Leisman (2020)	미국	COVID-19	30	1,017	critical, severe	각각의 pooled mean 제시, p값 제시	none
33	Li (2020)	중국	COVID-19	2	634	non-severe disease/non-ICU vs severe disease/ICU,	pooled SMD	NOS
34	Mojtabavi (2020)	이란	COVID-19	11	1,357	critical to severe vs mild to moderate	pooled WMD	NOS
35	Moutchia (2020)	카메룬	COVID-19	10	1,540	severe or critical vs non-severe	MMD	NIH

연번	제1저자 (연도)	연구국가	연구대상	N	n	평가내용	의료결과	비돌림위험 평가
36	Walker (2020)	미국	COVID-19	17	3,689	mild vs severe	pooled WMD	none
37	Zeng (2020)	중국	COVID-19	9	1,822	non severe vs severe	pooled WMD	NOS

AHRQ, Agency healthcare research and quality; AXIS, The critical appraisal tool for cross sectional studies; COVID-19, coronavirus disease 2019; ICU, intensive care unit; IHE, The institute of health economics quality appraisal of the case series studies checklist; JBI, The Joanna Briggs Institute case series critical appraisal tool; the JBI-MAStARI, JBI Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument; MINORS, methodological index for non-randomized studies; MMD, meta-median difference; N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자 수; NIH, The National institute of health quality assessment tool; NOS, The Newcastle-Ottawa Scale; OR, odds ratio; SMD, standardized mean difference; WMD, weighted mean difference

표 6.3 선택연구 세부 특성

연번	제1저자 (연도)	연구대상	구체적 검사방법	검체	평가내용	기준	비교검사
1	Qin (2023)	COVID-19	NR	NR	severe vs non severe	중증: ICU 치료, 악화, 난치성, ARDS 사례 비중증: 일반적 사례, ICU 치료 없이 악화나 ARDS 가 없는 경우로 포함	CRP, ESR
2	Cao (2022)	COVID-19	NR	serum	severe vs mild	질환중증도는 지역사회획득폐렴 국제지침(International guidelines for community acquired pneumonia)에 따라 정의	CRP
3	Chang (2022)	COVID-19	NR	serum	ICU vs non-ICU	-	none
4	Halim (2022)	COVID-19	NR	NR	the risk of developing severe COVID-19	-	none
5	Hu (2022)	COVID-19	NR	serum	mild vs severe	<ul style="list-style-type: none"> 경증군: 폐렴이나 저산소증 없이 발열, 기침 등의 호흡기 증상만 있음 중증군: 호흡곤란, 산소포화도 저하, 폐침윤 진 행, 장기부전 또는 ICU 치료 등이 동반 	none
6	Jafrin (2022)	COVID-19	ELISA, ECLIA CLIA, OLHDF ,Flowcytometry, Bio-Plex, AIMAS	serum	severe vs non severe	<ul style="list-style-type: none"> 중증 COVID-19: 인공호흡기 치료나 ICU 입원, 중증 호흡곤란 및 심각한 저산소증이 있는 환자 	none

연번	제1저자 (연도)	연구대상	구체적 검사방법	검체	평가내용	기준	비교검사
7	Zhang (2022)	COVID-19	NR	peripheral blood	non severe vs severe	severity 진단기준 언급 없음	none
8	Chaudhary (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs non severe	중증 COVID-19는 호흡곤란, 산소포화도 $\leq 93\%$, 산소화 지수 $\leq 300\text{mmHg}$ 중 하나 이상일 때로 정의	CRP
9	Dhar (2021)	COVID-19	NR	serum	severe vs non severe	NHC guideline, pulmonary lesion, not specified, NHC guideline with $\text{SpO}_2 < 90\%$, WHO guideline	none
10	Khinda (2021)	COVID-19	NR	blood sample	severe vs non severe	COVID-19 중증도는 주로 중국 국가위생건강위원회 또는 미국 흉부학회 지침을 기반으로 분류되며, 호흡 부전, 산소포화도 저하, 쇼크, 기계환기 또는 ICU 입원 여부 등 다양한 기준이 사용	CRP, ESR
11	Khodeir (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs mild	NR	CRP
12	Liu (2021)	COVID-19	NR	serum	severe vs non severe	중증군은 중증, 위중증, ICU 입원, 사망, ARDS 등을 포함하고, 비중증군은 경증, 일반형, ICU 비입원, ARDS 비동반 등을 포함	none
13	Mahat (2021)	COVID-19	NR	serum	severe vs non severe	COVID-19 중증도 분류는 주로 중국 국가위생건강위원회 지침(34건)을 비롯해 WHO, 미국흉부학회, 중국 CDC, ICU 입원 여부, ARDS, SOFA 점수, 산소요구량, SpO_2 등 다양한 기준이 사용	CRP, ESR
14	Melo (2021)	COVID-19	NR	serum	severe vs non severe	according to NHCC COVID-19 Guidelines (7th Edition), WHO Interim Guidance for COVID-19	CRP
15	Mudatsir (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs mild	severity 기준 언급 없음	CRP, ESR
16	Panda (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs non severe	중증 COVID-19는 입원 시 또는 이후에 호흡수 ≥ 30 회/분, 산소포화도 $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$, 패혈성 쇼크, 호흡부전, 다장기 부전 등의 합병증이 있는 경우로 정의	ESR, CRP
17	Udomsinprasert (2021)	COVID-19	CLIA, FCM, ELISA	blood	severe vs non severe	<ul style="list-style-type: none"> 중증 COVID-19는 호흡곤란, 호흡수 ≥ 30회/분, 산소포화도 $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, 또는 24-48시간 내 폐침윤 $> 50\%$ 중 하나 이상을 포함 비중증은 폐렴이 없거나 경증 폐렴인 경우 	none

연번	제1저자 (연도)	연구대상	구체적 검사방법	검체	평가내용	기준	비교검사
18	Yan (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs mild, critical vs mild, critical vs severe	severity 기준 언급 없음	none
19	Yue-liang (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs nonsevere	COVID-19 중증도는 주로 중국 국가위생건강위원회, WHO 임시 지침, 미국흉부학회 지침에 따라 정의	CRP, ESR,
20	Zhang (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs mild	severity 진단기준 언급 없음	none
21	Zhou (2021)	COVID-19	NR	NR	severe vs mild	중증 환자는 호흡곤란, 호흡수 ≥ 30 회/분, 산소포화도 $\leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg 중 하나 이상을 충족했으며, WHO/ISARIC 사례기록지를 활용해 의료기록에서 역학 및 임상 자료를 수집	CRP
22	Akbari (2020)	COVID-19	NR	blood	severe vs non severe	중국 국가위생건강위원회의 지침(6판)에 따르면, COVID-19 중증도는 비폐렴(경증), 폐렴 동반(중등증), 호흡수 ≥ 30 회, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg 등 중증, 그리고 호흡부전으로 인한 기계 환기, 쇼크, 다장기 부전 시 중증(위중증)으로 분류	CRP, ESR
23	Amiri-Dashatan (2020)	COVID-19	NR	serum	mild vs severe	severity 진단기준 언급 없음	CRP
24	Bao (2020)	COVID-19	NR	NR	severe vs non severe	severity 진단기준 언급 없음	ESR, CRP
25	Coomes (2020)	COVID-19	NR	serum	severe or critical vs mild	severity 진단기준 언급 없음	none
26	Danwang (2020)	COVID-19	NR	blood	severe vs non-severe	WHO 권고에 따라, 산소포화도 $\leq 93\%$, 호흡부전, 패혈성 쇼크, 다장기 부전, 호흡곤란, 호흡수 > 30 회/분, $PaO_2/FiO_2 < 300$, 24-48시간 내 폐침윤 $> 50\%$ 중 하나 이상 해당 시 중증 COVID-19로 간주	CRP, ESR
27	Elshazli (2020)	COVID	NR	혈액검사	severity	중증 COVID-19 감염은 흉부 방사선 소견, 임상 검사, 증상 등을 기반으로 정의	CRP, ESR
28	Feng (2020)	COVID-19	NR	NR	disease severity	severity 진단기준 언급 없음	CRP, ESR
29	Ghahramani (2020)	COVID-19	NR	NR	severe vs non severe	중증 사례는 미국 흉부학회, WHO, 중국 국가위생건강위원회, 베를린 ARDS 기준 또는 ICU 입원 여부에 따라 정의되며, 그 외는 비중증으로 분류	ESR, CRP
30	Henry	COVID-19	NR	blood	severe vs non	중증 질환은 ARDS, 인공호흡기 또는 생명유지 치료,	ESR, CRP

연번	제1저자 (연도)	연구대상	구체적 검사방법	검체	평가내용	기준	비교검사
	(2020)				severe	ICU 치료 필요 여부를 포함한 복합 기준으로 정의	
31	Ji (2020)	COVID-19	NR	NR	mild vs severe	진단과 중증도 분류는 중국 지침 또는 WHO 임시 지침을 기반으로 하였으며, 경증·중등증은 '경증', 중증·위중증은 '중증'으로 분류	CRP, ESR
32	Leisman (2020)	COVID-19	NR	plasma or serum	critical vs severe	중증 COVID-19는 WHO 또는 중국 국가위생건강위원회 기준에 따라 정의되었으며, 위중증은 ARDS 기준(베를린 정의 포함)에 해당하거나 ICU 입원과 기계환기 치료를 받은 경우로 분류	CRP, ESR
33	Li (2020)	COVID-19	NR	NR	non-severe disease/non-ICU vs severe disease/ICU,	severity 기준 언급없음	none
34	Mojtabavi (2020)	COVID-19	NR	serum	critical to severe vs mild to moderate	질병 중증도 분류는 지역사회획득폐렴 국제지침, 중국 국가위생건강위원회 제5~7판 지침, WHO 임시 지침 등을 기준으로 정의	none
35	Moutchia (2020)	COVID-19	NR	blood	severe or critical vs non-severe	중증 COVID-19는 호흡곤란, 호흡수 ≥ 30 회/분, 산소포화도 $\leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$, 24~48시간 내 폐침윤 $>50\%$ 중 하나 이상에 해당하며, 위중증은 호흡부전, 패혈성 쇼크, 다장기 부전이 포함. 산소치료나 ICU 입원도 중증 또는 위중증으로 간주	CRP, ESR,
36	Walker (2020)	COVID-19	NR	NR	mild vs severe	severity 기준 언급 없음	CRP,
37	Zeng (2020)	COVID-19	NR	NR	non-severe vs severe	COVID-19의 진단 및 중증도 분류는 중국 국가위생건강위원회의 지침에 따름	CRP, ESR

AIMAS, automated immunoassay multiplex array system; Bio-Plex, Bio-Plex multiplex immunoassay; CLI, chemiluminescent immunoassay; CLIA, Chemiluminescent immunoassay; COVID-19, coronavirus disease 2019; CRP, c-reactive protein; ECLIA, Electro-chemiluminescent immunoassay; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FCM, flow cytometry; ICU, intensive care unit; NR, not reported; OLHDF, Online hemodiafiltration; -, 내용 없음

6.1.1 COVID-19

COVID-19의 활동성 평가와 관련하여 수행된 체계적 문헌고찰은 총 37편으로, 질환 중증도에 따른 IL-6 수치 차이를 제시하였다. 질환 중증도는 연구별로 주로 중국 국가위생건강위원회의 진료지침(the Chinese national commission of health guidelines), WHO의 중증 급성호흡기감염(severe acute respiratory and emerging infection, SARI) 가이드라인, 미국 흉부학회의 지역사회획득 폐렴 기준(American thoracic society (ATS) guidelines for community-acquired pneumonia), 또는 호흡곤란, 산소포화도 저하($\leq 93\%$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg, ARDS 및 중환자실(ICU) 입원 여부 등을 기준으로 구분하였다. 이 중 비교검사와 함께 분석한 연구는 23편, IL-6 검사 결과만 단독으로 보고한 연구는 14편이었다.

비교검사와 함께 분석한 23편의 연구 결과는 다음과 같다.

CRP와 IL-6를 비교한 연구는 23편으로, 이 중 22편은 IL-6와 CRP가 포함된 연구 수가 달랐으며, 1편은 동일 연구 내에서 IL-6와 CRP를 비교한 것이었다. 메타분석 결과, 1편만 IL-6 수치가 경증군과 중증군 간 유의한 차이가 없었으며, CRP는 중증군에서 유의하게 높았다. 나머지 22편은 IL-6와 CRP 모두 중증군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈다.

ESR과 IL-6를 비교한 연구는 16편으로, 모두 IL-6와 ESR의 포함 연구 수가 상이하였다. 메타분석 결과, 1편은 IL-6가 경증군과 중증군 간 유의한 차이가 없었고 ESR은 중증군에서 유의하게 높았다. 또 다른 1편은 IL-6가 중증군에서 유의하게 높았으나 ESR은 군 간 유의한 차이가 없었다. 나머지 13편은 IL-6와 ESR 모두 중증군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈다.

동일 연구 내에서 비교검사와 IL-6를 함께 평가한 연구를 재분석한 결과는 다음과 같다.

CRP는 13편 중 2편에서 IL-6와 CRP 모두 경증군과 중증군 간 유의한 차이가 없었고, 나머지 11편은 모두 중증군에서 유의하게 높은 수치를 보였다. 이 중 가장 많은 연구와 많은 대상자를 포함한 Qin 등 (2023)은 총 34편(총 5486명)의 연구를 포함하여 메타분석 결과, IL-6, CRP 모두 중증군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈다.

ESR은 5편 중 1편에서 IL-6가 군 간 차이가 없었으나 ESR은 중증군에서 유의하게 높았다. 나머지 4편은 IL-6와 ESR 모두 중증군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈다. 이 중 가장 많은 연구와 많은 대상자를 포함한 Qin 등 (2023)은 총 15편(총 2305명)의 연구를 포함하여 메타분석한 결과, IL-6, CRP 모두 중증군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈다.

IL-6 검사 결과만을 단독으로 메타분석한 14편의 연구 결과는 다음과 같다.

질환 중증도에 따른 IL-6 수치 차이에 대한 분석에서, 14편 중 13편은 중증군에서 유의하게 높은 수치를 나타냈으며, 1편은 경증군과 중증군 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

표 6.4 COVID-19 중증도 차이, 비교검사와 비교

연번	제1저자 (연도)	내용	검사	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %
1	Qin (2023)	severe vs non- severe	간접비교					
			IL-6	47	1,726	SMD	1.07 (0.88, 1.25)	91.2
			CRP	66	12,078	SMD	1.09 (0.96, 1.22)	88.4
			ESR	21	4,613	SMD	0.68 (0.44, 0.93)	90.4
			직접비교1(재계산)					
			IL-6	34	5,486	SMD	1.16 (0.83, 1.49)	96
			CRP	34	5,563	SMD	1.23 (1.01, 1.45)	91
			직접비교2(재계산)					
			IL-6	15	2,305	SMD	0.94 (0.68, 1.20)	84
			ESR	15	2,507	SMD	0.71 (0.41, 1.00)	89
2	Cao (2022)	severe vs non- severe	IL-6	10	1,121	SMD	1.15 (1.01, 1.29)	95
			CRP	11	1,286	SMD	1.42 (1.27, 1.57)	98
3	Chaudhary (2021)	severe vs non- severe	IL-6	25	2,385	WMD	28.14 (19.93, 36.35)	91.41
			CRP	53	6,099	WMD	30.42 (24.31, 36.53)	85.74
4	Khinda (2021)	severe vs non- severe	IL-6	16	2,526	WMD	12.25 (7.00, 17.50)	95.8
			CRP	35	7,660	WMD	39.91 (33.17, 46.64)	84.5
			ESR	11	2,653	WMD	6.84 (3.37, 10.31)	69.4
5	Khodeir (2021)	severe vs non- severe	간접비교					
			IL-6	6	1,055	WMD	10.2 (1.59, 18.99)	99
			CRP	5	654	WMD	19.59 (0.75, 38.43)	94
			직접비교(재계산)					
			IL-6	4	622	SMD	-2.86 (-5.88, 0.15)	99
			CRP	4	622	SMD	-0.3 (-0.93, 0.34)	90
6	Mahat (2021)	severe vs non- severe	간접비교					
			IL-6	18	3,618	WMD	16.94 (12.72, 21.16)	96
			CRP	44	7,898	SMD	1.14 (0.97, 1.32)	90
			ESR	17	3,437	WMD	12.08 (8.04, 16.11)	75
			직접비교1(재계산)					
			IL-6	15	3,303	SMD	0.77 (0.55, 1.00)	87
CRP	15	3,357	SMD	0.97 (0.75, 1.19)	86			

연번	제1저자 (연도)	내용	검사	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %			
직접비교2(재계산)											
			IL-6	7	1,437	SMD	0.97 (0.54, 1.41)	91			
			ESR	7	1,325	SMD	0.55 (0.26, 0.84)	79			
7	Melo (2021)	severe vs non- severe	IL-6	22	4,861	WMD	28.93 (18.18, 39.69)	99			
			CRP	14	3,480	WMD	53.54 (39.79, 67.29)	97			
			간접비교								
			IL-6	8	863	SMD	1.03 (0.63, 1.44)	81			
			CRP	10	1,404	SMD	1.45 (0.89, 2.01)	93			
			ESR	4	719	SMD	0.92 (0.60, 1.23)	51			
8	Mudatsir (2021)	severe vs non- severe	직접비교1(재계산)								
			IL-6	5	482	SMD	1.21 (0.70, 1.71)	72			
			CRP	5	482	SMD	1.51 (0.79, 2.22)	85			
			직접비교2(재계산)								
			IL-6	2	463	SMD	1.23 (0.02, 2.43)	96			
			ESR	2	463	SMD	0.83 (0.22, 1.43)	86			
간접비교											
			IL-6	9	1,829	WMD	13.75 (7.33, 20.17)	90			
			CRP	15	2,512	WMD	31.45 (19.18, 43.72)	94			
			ESR	5	998	WMD	8.86 (3.07, 14.65)	56			
9	Panda (2021)	severe vs non- severe	직접비교1(재계산)								
			IL-6	9	1,829	SMD	0.62 (0.41, 0.84)	72			
			CRP	9	2,029	SMD	0.94 (0.69, 1.18)	82			
			직접비교2(재계산)								
			IL-6	5	998	SMD	0.74 (0.41, 1.06)	78			
			ESR	5	998	SMD	0.35 (0.13, 0.57)	55			
간접비교											
			IL-6	5	1,254	SMD	1.68 (0.68, 2.68)	98.2			
			CRP	21	3,053	WMD	38.21 (31.95, 44.47)	67.8			
			ESR	8	1,342	WMD	14.18 (6.53, 21.83)	69.7			
10	Yue-liang (2021)	severe vs non- severe	직접비교1(재계산)								
			IL-6	4	1,243	SMD	1.16 (0.29, 2.04)	98			
			CRP	4	1,288	SMD	1.75 (0.79, 2.70)	98			

연번	제1저자 (연도)	내용	검사	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %
11	Zhou (2021)	mild vs severe	직접비교2(재계산)					
			IL-6	2	637	SMD	0.79 (-0.16, 1.74)	95
			ESR	2	599	SMD	0.38 (0.03, 0.72)	58
			간접비교					
			IL-6	15	1,001	SMD	-6.08 (-6.41, -5.75)	95
			CRP	9	455	SMD	-0.83 (-1.07, -0.58)	96
			직접비교(재계산)					
			IL-6	9	445	SMD	-7.95 (-10.04, -5.85)	93
			CRP	9	455	SMD	-3.16 (-4.66, -1.67)	96
			12	Akbari (2020)	severe vs non- severe	간접비교		
IL-6	23	2,523+α				WMD, pg/ml	17.79 (14.24, 21.33)	98.6
CRP	35	5,146+α				WMD, mg/L	41.07 (29.76, 52.37)	98.5
ESR	14	2,278+α				WMD, mm/h	23.39 (16.51, 30.27)	77.10
간접비교								
IL-6	9	1,587				SMD	3.678 (2.479, 4.878)	97.8
13	Amiri -Dashatan (2020)	severe vs non- severe	CRP	22	4,204	SMD	3.264 (2.564, 3.963)	98.02
			직접비교(재계산)					
			IL-6	8	1,396	SMD	3.02 (1.97, 4.08)	97
			CRP	8	1,396	SMD	3.10 (2.01, 4.18)	98
			직접비교(재계산)					
14	Bao (2020)	severe vs non- severe	IL-6	3	682	SMD	-1.2 (-2.24, -0.16)	96
			CRP	3	682	SMD	-0.72 (-1.41, -0.03)	92
15	Danwang (2020)	severe vs non- severe	간접비교					
			IL-6	3	875	SMD	0.93 (0.25, 1.61)	93
			CRP	9	1,974	SMD	1.34 (0.83, 1.86)	95
			ESR	4	1,464	SMD	0.27 (-0.16, 0.70)	90
			직접비교1(재계산)					
			IL-6	3	875	SMD	0.93 (0.25, 1.61)	93
			CRP	3	875	SMD	1.18 (0.44, 1.93)	94
			직접비교2(재계산)					
			IL-6	2	577	SMD	0.73 (-0.01, 1.47)	89
			ESR	2	577	SMD	0.57 (-0.16, 1.30)	94
16	Elshazli	severe vs	IL-6	7	331	SMD	0.41	84.38

연번	제1저자 (연도)	내용	검사	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %
							(0.014, 0.081)	
	(2020)	non-severe	CRP	13	1,533	SMD	1.02 (0.65, 1.4)	88.2
			ESR	2	579	SMD	0.26 (0.08, 0.44)	0
17	Feng (2020)	severe vs non-severe	IL-6	3	951	NR	0.72 (0.13, 1.30)	94
			CRP	20	2591	WMD	41.02 (33.32, 48.71)	73
			ESR	5	706	NR	18.37 (6.59, 30.15)	84
18	Ghahramani (2020)	severe vs non-severe	IL-6	6	1,110	SMD	0.54 (-0.37, 1.45)	95.5
			CRP	18	1,920	WMD	36.61 (24.4, 48.82)	91.9
			ESR	9	1,360	WMD	27.67 (22.94, 32.40)	22.3
19	Henry (2020)	severe vs non-severe	IL-6	4	725	WMD	1.7 (0.8, 2.6)	74.3
			CRP	10	1,423	WMD	37.78 (31.24, 44.32)	59.6
			ESR	6	1,141	WMD	8.49 (4.93, 12.05)	73.4
			간접비교					
			IL-6	11	1,359	WMD	23.87 (15.95, 31.78)	93.1
			CRP	34	4,910	WMD	38.85 (31.19, 46.52)	93
			ESR	11	2,684	WMD	10.25 (5.03, 15.46)	75.7
			직접비교(재계산), R 이용, IL_data9,					
			IL-6	7	1,173	WMD	34.79 (10.76, 58.82)	95.5
			CRP	7	1,173	WMD	47.16 (24.34, 69.97)	87.6
			간접비교					
			IL-6	7	1,183	WMD	17.37 (4.74, 30.00)	94.7
			CRP	26	4,959	WMD	38.62 (29.16, 48.07)	88.4
			ESR	8	1,705	WMD	20.01 (10.14, 29.87)	86.4
			직접비교					
			IL-6	7	1,183	WMD	16.94 (6.39, 27.48)	94.7
			CRP	7	1,183	WMD	42.84 (28.67, 57)	78.6
22	Walker (2020)	severe vs non-severe	IL-6	NR	NR	WMD	-22.59 (-29.39, -15.79)	NR
			CRP	17	3,689	WMD	-64.03 (-68.88, -59.19)	83
23	Zeng (2020)	severe vs non-severe	IL-6	7	1,481	WMD	-21.32 (-28.34, -14.31)	99.1
						SMD	-1.54	98

연번	제1저자(연도)	내용	검사	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %
							(-2.38, -0.71)	
			CRP	13	2,092	WMD	-41.78 (-52.43, -31.13)	90.8
						SMD	-1.48 (-1.95, -1.00)	95
			ESR	4	1,165	WMD	-8.4 (-14.32, -2.48)	70.8
						SMD	-0.34 (-0.57, -0.10)	67

CI, confidence interval; CRP, c-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자수; SMD, standardized mean difference; WMD, weighted mean difference;
 Zhou 등(2021), Walker 등(2020), Zeng 등(2020)는 음수가 커질수록 중증군의 검사수치가 더 높음. 그 외의 연구들은 양수가 커질수록 중증군의 검사수치가 더 높음

표 6.5 COVID-19 중증도 차이, 비교검사와 비교결과 요약

연번	제1저자(연도)	간접비교/직접비교	IL-6	CRP	ESR
1	Qin(2023)	간접비교	S	S	S
2	Cao(2022)	간접비교	S	S	-
3	Chaudhary(2021)	간접비교	S	S	-
4	Khinda(2021)	간접비교	S	S	S
5	Khodeir(2021)	간접비교	S	S	-
6	Mahat(2021)	간접비교	S	S	S
7	Melo(2021)	간접비교	S	S	-
8	Mudatsir(2021)	간접비교	S	S	S
9	Panda(2021)	간접비교	S	S	S
10	Yue-liang (2021)	간접비교	S	S	S
11	Zhou(2021)	간접비교	S	S	-
12	Akbari(2020)	간접비교	S	S	S
13	Amiri-Dashatan(2020)	간접비교	S	S	-
14	Bao(2020)	직접비교	S	S	-
15	Danwang(2020)	간접비교	S	S	NS
16	Elshazli(2020)	간접비교	S	S	S
17	Feng(2020)	간접비교	S	S	S
18	Ghahramani(2020)	간접비교	NS	S	S
19	Henry(2020)	간접비교	S	S	S
20	Ji (2020)	간접비교	S	S	S
21	Moutchia(2020)	간접비교	S	S	S
22	Walker (2020)	간접비교	S	S	-
23	Zeng(2020)	간접비교	S	S	S

CRP, c-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IL-6, interleukin-6; NS, not significant; S, significant;

표 6.6 COVID-19 중증도 차이, 비교검사와 직접비교 결과요약

연번	제1저자(연도)	비교유형	N	n	IL-6	CRP	ESR
1	Qin(2023)	직접비교	34	5,486	S	S	-
2	Qin(2023)	직접비교	15	2,305	S	-	S
3	Khodeir(2021)	직접비교	4	622	NS	NS	-
4	Mahat(2021)	직접비교	15	3,303	S	S	-
5	Mahat(2021)	직접비교	7	1,437	S	-	S
6	Mudatsir(2021)	직접비교	5	482	S	S	-
7	Mudatsir(2021)	직접비교	2	463	S	-	S
8	Panda(2021)	직접비교	9	1,829	S	S	-
9	Panda(2021)	직접비교	5	998	S	-	S
10	Yue-liang (2021)	직접비교	4	1,243	S	S	-
11	Yue-liang (2021)	직접비교	2	637	NS	-	S
12	Zhou(2021)	직접비교	9	445	S	S	-
13	Amiri-Dashatan(2020)	직접비교	8	1,396	S	S	-
14	Bao(2020)	직접비교	3	682	S	S	-
15	Danwang(2020)	직접비교	3	875	S	S	-
16	Danwang(2020)	직접비교	2	577	NS	NS	-
17	Ji (2020)	직접비교	7	1,173	S	S	-
18	Moutchia(2020)	직접비교	7	1,183	S	S	-

N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자수; NS, not significant; S, significant; -, 내용 없음

표 6.7 COVID-19 중증도 차이(IL-6 단독결과)

연번	제1저자(연도)	내용	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %
1	Chang (2022)	severe vs non severe	45	6,265	WMD, pg/mL	19.43 (16.55, 22.30)	97
2	Halim (2022)	severe vs non severe	8	4,505	crude OR	1.06 (1.03, 1.10)	88
			12	2,226	adjusted OR	1.03 (1.01, 1.04)	86
3	Hu (2022)	severe vs non severe	57	7,807	WMD, NR	19.76 (16.59, 22.93)	98
4	Jafrin (2022)	severe vs non severe	110	23,058	WMD, NR	19.98 (17.56, 22.40)	97
5	Zhang (2022)	severe vs non severe	17	2,904	WMD, pg/mL	44.25 (27.01, 61.49)	98.9
					SMD	1.4 (0.997, 1.822)	98.9
6	Dhar (2021)	severe vs non severe	13	1,367	SMD	0.53 (0.26, 0.80)	72
7	Liu (2021)	severe vs non severe	54	8,808	SMD	1.16 (0.94, 1.38)	94

연번	제1저자 (연도)	내용	N	n	지표, 단위	결과(95%CI)	I ² , %
8	Udomsinprasert (2021)	severe vs non severe	17	1,881	WMD, NR	18.63 (10.91, 26.35)	95
9	Yan (2021)	critical vs mild	10	1,659	WMD, ng/L	54.27 (32.47, 76.06)	NR
		critical vs severe	10	1,659	WMD, ng/L	33.97 (12.11, 55.83)	NR
10	Zhang (2021)	severe vs mild	7	1,498	WMD, pg/mL	13.07 (9.80, 16.35)	100
11	Coomes (2020)	complicated vs noncomplicated	6	1,302	ratio of means	2.9 (1.17, 7.19)	100
		ICU admission vs not requiring ICU admission	2	540	ratio of means	3.24 (2.54, 4.14)	87
		severe or critical vs mild	3	561	ratio of means	3.63 (0.65, 20.37)	100
12	Leisman (2020)	severe vs critical	25	3,023	WMD NR	1.7 (-23.4, 93.9)	p=1.0 0
13	Li (2020)	non-severe disease/non-ICU vs severe disease/ICU	2	239	SMD	0.54 (0.27, 0.81)	0
14	Mojtabavi (2020)	severe vs non severe	11	1,357	WMD, pg/mL	23.1 (12.42, 33.79)	93.6

N, 포함된 원저 수; n, 총 대상자수; NR, not reported; OR, odds ratio; SMD, standardized mean difference; WMD, weighted mean difference

표 6.8 COVID-19 결과 요약표

분류	구체적 질환명	선택 연구	연구 수	비교유형	내용	결과	해석		
감염성 질환	COVID-19	37	비교검사와 비교 23편	전체비교 간접비교 22편, 직접비교 1편	IL-6 vs CRP, 23편 경증 VS 중증도, 수치차이	22	IL-6: S CRP: S	IL-6, CRP 모두 중증군에서 유의하게 수치 높음	
						1	IL-6: NS CRP: S	IL-6 군 간 유의한 차이 없고 CRP는 중증군에서 유의하게 수치 높음	
						13	IL-6: S ESR: S	IL-6, ESR 모두 중증군에서 유의하게 수치 높음	
						1	IL-6: S ESR: NS	IL-6만 유의	
						1	IL-6: NS ESR: S	ESR만 유의	
						11	IL-6: S CRP: S	IL-6, CRP 모두 중증군에서 유의하게 수치 높음	
				직접비교	IL-6 vs CRP, 13편 경증 VS 중증도, 수치차이	2	IL-6: NS CRP: NS	IL-6, CRP 모두 군 간 유의한 차이 없음	
						1	IL-6: S CRP: S	*가장 많은 연구(대상자) 포함한 연구 IL-6, CRP 모두 중증군에서 유의하게 수치 높음	
						4	IL-6: S ESR: S	IL-6, ESR 모두 중증군에서 유의하게 수치 높음	
					IL-6 vs ESR, 5편 경증 VS 중증도, 수치차이	1	IL-6 NS ESR: S	IL-6 군 간 유의한 차이 없고 ESR는 중증군에서 유의하게 수치 높음	
						1	IL-6: S ESR: S	*가장 많은 연구(대상자) 포함한 연구 IL-6, ESR 모두 중증군에서 유의하게 수치 높음	
						13	S	중증군에서 유의하게 수치 높음	
				단독 결과 14편	-	-	1	NS	군 간 유의한 차이 없음

CRP, c-reactive protein; COVID-19, Coronavirus disease 19; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IL-6, interleukin-6; NS, not significant; S, significant; -, 내용 없음

발행일 2026. 2. 28.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-141-7