

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-09 (2023. 7.)



의료기술재평가보고서 2023

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

이지연 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	i

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	4
1.4 국내외 임상진료지침	10
1.5 체계적 문헌고찰 현황	11
1.6 기존 의료기술평가	11
2. 평가목적	11

II. 평가방법 12

1. 체계적 문헌고찰	12
1.1 개요	12
1.2 핵심질문	12
1.3 문헌검색	13
1.4 문헌선정	14
1.5 비뚤림위험 평가	14
1.6 자료추출	15
1.7 자료합성	15
2. 권고등급 결정	15

III. 평가결과 17

1. 문헌선정 결과	17
1.1. 문헌선정 개요	17
1.2. 선택문헌 특성	18
1.3. 비뚤림위험 평가결과	22
2. 분석 결과	24
2.1. 안전성	24
2.2. 효과성	24

IV. 결과요약 및 결론 44

1. 평가결과 요약	44
1.1 안전성	44
1.2 효과성	44

2. 결론	45
-------------	----

V. 참고문헌	46
----------------------	-----------

VI. 부록	48
---------------------	-----------

1. 의료기술재평가위원회	48
2. 소위원회	49
3. 문헌검색현황	50
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	53
5. 최종선택문헌	56

표 1.1 TearLab Osmolarity System 제품 사용방법	2
표 1.2 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측] 진료행위 통계	3
표 1.3 국내 식품의약품안전처 시약허가사항	3
표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 목록 등재 현황	3
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.6 국외 보험 및 행위등재현황	4
표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황	5
표 1.8 연도별 눈물샘의 기타 장애 국내 환자 수 및 요양급여비용총액 통계	6
표 1.9 건성안의 진단	7
표 1.10 건성안 관련 등재 급여 및 비급여 항목의 고시 및 비용 정보	8
표 1.11 건성안의 진단과 치료에 대한 한국형 가이드라인	10
표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항	13
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	13
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	14
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	14
표 2.5 권고등급 체계	16
표 3.1 선택문헌의 특성	19
표 3.2 눈물의 삼투압 측정과 비교검사의 진단정확성	30
표 3.3 통합 진단정확성 요약표	43

그림 차례

그림 1.1 TFOS DEWS II 건성안 분류 체계	5
그림 1.2 건성안의 발병기전	9
그림 3.1 문헌선정 흐름도	17
그림 3.2 비뿔림위험 그래프	23
그림 3.3 비뿔림위험 평가결과 요약	23
그림 3.4 출판비뿔림위험 평가결과	23
그림 3.5 진단정확도 Forest Plot	25
그림 3.6 SROC 곡선	25
그림 3.7 목표질환이 건성안인 연구의 진단정확도 Forest Plot	26
그림 3.8 목표질환이 건성안인 연구의 SROC 곡선	27
그림 3.9 목표질환이 oGVHD인 연구의 진단정확도 Forest Plot	28
그림 3.10 목표질환이 oGVHD인 연구의 SROC 곡선	28
그림 3.11 진단적 코호트 연구의 Forest plot	29
그림 3.12 진단적 코호트 연구의 SROC 곡선	29
그림 3.13 안구표면질환지수의 진단정확도 메타분석결과	39
그림 3.14 눈물막파괴시간의 진단정확도 메타분석결과	40
그림 3.15 쉬르머검사의 진단정확도 메타분석결과	41
그림 3.16 안구표면염색의 진단정확도 메타분석결과	42

요약문 (국문)

평가배경

‘전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정’은 건성안(의심) 환자에서 건성안의 진단 및 치료계획 수립을 보조하는 검사이다. 2016년 ‘전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 농도 측정’으로 신의료기술 평가 결과, 건성안 의심환자 및 확진환자를 대상으로 눈물의 삼투압 농도를 측정하여 건성안 진단 및 치료계획 수립에 활용하기 위한 보조적인 검사로서 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 기술로 평가되었다. 이후 2019년 선별급여 80%로 등재되었으며(보건복지부 고시 제2019-78, 79호, 2019. 4. 26.), 2024년 적합성평가위원회 평가예정으로 내부 모니터링을 통해 발굴되었다. 2022년 제11차 의료기술재평가위원회(2022. 11. 11.)에서 동 기술의 평가계획서 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

본 평가목적은 건성안(의심) 환자에서 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

건성안(의심) 환자에서 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 안과 3인, 근거기반의학 1인의 전문가 4인으로 구성하였다.

핵심질문은 “전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 건성안(의심) 환자의 건성안 진단 및 치료 계획 수립 보조에 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었다. 결과지표는 검사 관련 합병증과 위음성으로 인한 치료지연 및 위양성으로 인한 과잉진단을 안전성 지표로, 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향을 효과성 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 선택 및 배제기준에 따라 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 최종 선택문헌을 결정하였다. 비뚤림위험 평가는 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 최종 선택문헌을 대상으로 두 명의 평가자가 독립적으로 평가하였고, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였

다. 사전에 정해진 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하여 진단정확성을 표로 제시하고, 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 하였다.

평가결과

총 19편의 진단법평가연구를 최종 선택하였다. 대상자에는 쇼그렌 증후군 환자, 이식편대숙주병 환자, 건성각결막염 환자, 콘택트렌즈 착용자 등 다양한 원인의 건성안 확진환자 및 의심환자가 포함되었고, 중재검사로 다수가 TearLab 기기(TearLab Corporation, San Diego, CA, USA)를 이용하여 눈물의 삼투압을 측정하였다. 비뿔립위험 평가 중 적용성에 대한 우려와 관련하여 동종조혈모세포이식 환자를 대상으로 하는 4편의 문헌에서 환자선택 영역의 적용성에 대한 우려를 ‘높음’으로, 목표질환이 눈 이식편대숙주병(ocular graft-versus-host disease, oGVHD)인 3편에서 참고표준검사 영역의 적용성에 대한 우려를 ‘높음’으로 평가하였다.

안전성

안전성은 검사 관련 합병증과 검사결과의 위음성으로 인한 치료지연 및 위양성으로 인한 과잉진단을 지표로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다. 이에 소위원회에서는 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정이 눈물을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으며, 건성안 진단의 보조적 역할로 치료지연, 과잉진단에 영향을 미칠 우려는 낮아 안전한 기술로 평가하였다.

효과성

효과성은 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향으로 평가하였다. 의료결과에 미치는 영향은 건성안의 진단이나 치료계획 및 방법에 미치는 영향으로 정의하였는데, 이를 보고한 문헌은 없었다. 진단정확성은 총 19편의 문헌에서 보고하였으며, 전체 문헌을 대상으로 분석 후 목표질환이 건성안인 경우와 oGVHD인 경우를 구분하여 분석하였다.

건성안이 목표질환인 문헌은 15편, oGVHD가 목표질환인 문헌은 3편, 두 가지 모두에 대한 진단정확성을 제시한 문헌은 1편이었다. 전체 진단정확성은 통합 민감도 0.64(95% confidence interval (CI) 0.51-0.75), 통합 특이도 0.79(95% CI 0.68-0.87), 통합 area under the curve (AUC) 0.78(95% CI 0.74-0.82)이었다. 목표질환별로 구분해서 분석한 결과, 건성안이 목표질환인 경우(16편), 통합 민감도 0.55(95% CI 0.43-0.66), 통합 특이도 0.84(95% CI 0.73-0.91), 통합 AUC 0.75(95% CI 0.71-0.78)였고, oGVHD가 목표질환인 경우(4편)는 통합 민감도 0.84(95% CI 0.60-0.95), 통합 특이도 0.65(95% CI 0.50-0.78), 통합 AUC 0.79(95% CI 0.75-0.82)이었다.

비교검사인 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI, 6편)의 진단정확성은 통합 민감도 0.78(95% CI 0.52-0.92), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.70-0.90), 통합 AUC 0.87(95% CI 0.84-0.90)이었다. 눈물막파괴시간(tear break-up time, TBUT, 7편)은 통합 민감도 0.74(95% CI

0.68-0.80), 통합 특이도 0.66(95% CI 0.57-0.74), 통합 AUC 0.76(95% CI 0.72-0.80)이었다. 쉬르머검사는(Schirmer test, 5편) 통합 민감도 0.77(95% CI 0.63-0.87), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.54-0.95), 통합 AUC 0.85(95% CI 0.82-0.88)였고, 각막 염색과 결막 염색을 포함하는 안구표면 염색(ocular surface staining, 5편)은 통합 민감도 0.42(95% CI 0.24-0.62), 통합 특이도 0.91(95% CI 0.78-0.97), 통합 AUC 0.79(95% CI 0.75-0.82)였다.

결론 및 제언

소위원회에서는 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 진단정확성이 기존 검사보다 높지 않아 단독검사로 활용할 수는 없으나, 건성안을 유발하는 여러 가지 요인을 고려했을 때 건성안 진단의 보조검사로 삼투압 등 추가정보를 제공할 수 있는 기술이라고 판단하였다. 더불어 염증으로 인한 눈물샘이나 마이봄샘의 기능장애, 눈물 증발과다 등 여러 요인이 건성안 발생에 관여한다는 점에서 눈물의 삼투압 측정이 필요한 대상을 특정하는 것은 어렵다는 의견이 있었다.

2023년 제7차 의료기술재평가위원회(2023. 7. 14.)는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

건성안의 진단 및 치료계획 수립을 위한 보조 검사로 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 눈물을 이용한 체외 검사로 안전성은 문제가 없으나, 진단정확성이 높지 않아 단독검사로 활용할 수는 없고, 건성안을 유발하는 여러 가지 요인을 고려했을 때 건성안 발생원인이 규명되지 않은 경우 검사를 할 수 있다. 하지만, 건성안 진단을 위한 눈물막파괴시간검사, 쉬르머검사 등 여러 검사가 존재하는 국내 상황 등을 고려하였을 때 동 기술의 임상적 유용성을 설명할 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 건성안(의심) 환자의 건성안 진단 및 치료계획 수립을 보조하는데 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정을 ‘불충분’으로 심의하였다.

주요어

눈물의 삼투압, 건성안, 전기저항기법, 진단정확성

Tear Osmolarity, Dry Eye Disease, Electrical Impedance Technique, Diagnostic Accuracy

알기 쉬운 의료기술재평가

안구건조증이 의심되거나 진단된 환자에서 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 검사가 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

안구건조증(건성안)은 특정 원인에 의한 단일 질환을 말하는 것이 아니라 이물감, 뻑뻑함, 안구 피로감 등과 같은 증상을 나타내는 질환들을 묶어서 부르는 말이다. 건성안은 눈물양 부족, 눈물막 변화 등 여러 요인으로 발생한다. 건성안 진단은 하나의 통일된 기준이 없으며, 증상에 대한 설문과 여러 검사결과를 종합하여 평가한다. 건성안증후군을 포함한 ‘눈물샘의 기타장애’의 2022년 기준 환자 수는 약 247만 명이다.

‘전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정’은 안구건조증이 의심되거나 진단된 환자에서 안구건조증의 진단 및 치료계획 수립을 보조하는 검사이다. 눈물을 채취하여 삼투압 농도를 측정하며 현재 건강보험 기준으로 선별급여(본인부담률 80%)로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

안구건조증이 의심되거나 진단된 환자에서 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 검사가 효과적이고 안전한지를 평가하기 위해 19편의 문헌을 검토하였다. 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 안전한 검사로 안구건조증을 정확하게 진단하는 능력은 비교적 높지 않으나 안구건조증이 여러 가지 요인에 의해 발생할 수 있다는 사실을 고려했을 때 보조검사로써 시행할 수 있다. 하지만 이미 여러 검사가 존재하는 국내 임상 상황에서 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 검사가 더 유용한 지를 확인하기는 어렵다고 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 안구건조증이 의심되거나 진단된 환자에서 안구건조증 진단 및 치료계획 수립을 보조하는데 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정을 ‘불충분’으로 심의하였다.

1. 평가배경

‘전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정’은 건성안(의심) 환자를 대상으로 건성안의 진단 및 치료계획 수립 보조를 위한 검사이다. 2016년 ‘전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 농도 측정’을 제목으로 신의료기술평가를 받았고, 건성안 의심환자 및 확진환자를 대상으로 눈물의 삼투압 농도를 측정하여 건성안 진단 및 치료계획 수립에 활용하기 위한 보조적인 검사로써 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 기술로 평가되었다. 이후 2019년 선별급여 80%로 등재되었으며(보건복지부 고시 제2019-78, 79호, 2019. 4. 26.), 2024년 적합성평가위원회에서 검토할 예정이다.

내부 모니터링을 통해 재평가 대상항목으로 발굴되었으며, 2022년 제11차 의료기술재평가위원회(2022. 11. 11.)에서는 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 평가계획서 및 소위원회 구성안(안과 3인, 근거기반의학과 1인)을 심의하였다.

본 평가는 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 눈물의 삼투압 측정

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 눈물을 채취하여 삼투압 농도를 측정해 건성안을 진단하고 치료계획 수립을 보조하는 검사법이다. 정상적인 안구 표면은 눈물막으로 덮여 있으며, 눈물막은 눈물샘, 뺨눈물샘, 마이봄선, 술잔세포 등으로부터 분비되는 다양한 성장인자와 단백질 등을 포함하는 합성물로 구성되어 있다(한국외안부학회편, 2013). 눈물은 각막과 결막의 윤활작용, 항균과 보호작용, 각막에 대한 영양 공급, 각막 위의 매끄러운 굴절층 형성 등 다양한 기능을 하며(주천기 등, 2019), 이에 눈물막의 안정성(tear film stability)은 시력 관련 증상과 안구표면 관련 증상 모두에 영향을 미친다(Koh 등, 2018).

눈물막의 특성은 눈물막의 항상성과 궁극적으로 시력의 질에 영향을 미치며, 불안정한 눈물막은 건성안의 병리에서 주요한 원인으로 작용한다(Koh 등, 2018). 건성안은 눈물막의 불안정성과 눈물의 삼투압 농도 증가에 의해 일어나는데, 특히 눈물의 삼투압 농도 증가는 눈물분비 감소나 눈물막의 증가 등으로 발생하며, 안구표면의 염증과 손상, 그 외 다양한 증상들을 촉발하는 중요한 기전이다(한국외안부학회편, 2013).

눈물의 삼투압을 측정하기 위해 과거에는 어는점 강하 또는 증기압 원리를 이용하여 삼투압을 측정하였다.

이들 방식은 검사 소요시간이 길어 눈물의 증발이 일어나고, 눈물의 양이 적은 건성안 환자들에서 실제 사용하기 어렵다는 단점이 있었다. 그 후 미세전극을 이용하여 눈물 샘플에서 하전 입자(charged particles) 수를 측정하는 새로운 방식이 개발되었고, 적은 눈물 샘플만으로 즉각적인 결과를 얻을 수 있고 더불어 안구표면에 직접적인 접촉을 하지 않아 반사로 인한 눈물을 줄일 수 있어 널리 사용되고 있다(Potvin 등, 2015).

1.1.2 검사방법

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 TearLab, I-Pen 등의 기기를 이용하여 환자의 눈물을 채취한 후 전기저항기법에 기반하여 눈물의 삼투압 농도를 측정한다. 아래는 ‘TearLab Osmolarity System’ 제품의 사용방법이다(표 1.1).

표 1.1 TearLab Osmolarity System 제품 사용방법

눈물의 수집과정
① 환자를 앉히고 턱을 위쪽으로 들고 눈은 천장을 바라보도록 한다. ② 안정화를 위해 한 손은 환자 얼굴 위에 대고 눈꺼풀을 당기거나 눈으로부터 분리되게 하지 않도록 주의한다. ③ 펜(pen)의 팁(tip)을 아래 눈꺼풀 바로 위에 대고, 조심스럽게 팁이 눈꺼풀과 눈 사이의 물기에 닿을 때까지 내린다(눈 쪽으로 힘을 가해 눌러게 할 필요는 없음). ④ 눈물 수집이 끝나면 펜이 “뽕” 소리를 내며 녹색불이 꺼진다. 만약 몇 초 안에 신호음이 나지 않으면 수집을 중지한 후 환자에게는 눈을 깜박이며 쉬게 한 후 ①에서 ④ 과정을 다시 시행한다.
수집한 눈물을 이용하여 결과를 얻는 과정
① 검사카드 위에 있는 코드번호가 위쪽으로 보이도록 위치시킨다. ② 샘플을 채취하고 40초 안에 눈물채취용 손잡이를 분석기에 꽂는다. ③ 상하 화살표 아래에 있는 RECALL 키를 눌러 검사카드의 코드번호와 맞춘다. ④ OK 키를 누르거나 8초간 기다리면 코드번호가 입력된다. ⑤ 1, 2초 이내에 결과 수치가 나타나면, 테스트 결과치 및 날짜를 환자차트에 입력한다. ⑥ 데이터와 테스트 결과를 환자차트에 기록한다. ⑦ 사용한 검사카드는 엄지손가락을 이용하여 상단을 눌러서 눈물채취용 손잡이로부터 분리한다(날개로부터 당기면 안됨). 분리한 검사카드는 생화학물 폐기물통에 버린다.

출처: 식품의약품안전처 의료기기정보포털, 2023

1.1.3 검사 현황

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측]의 국내 이용현황은 2019년부터 2022년까지 환자수, 총사용량, 진료금액이 계속 증가하는 경향을 보였다(표 1.2). 요양기관 종별로는 2022년 기준 상급종합병원이 총사용량 9,866회로 가장 많았으며, 이후 병원급(2,871회), 의원급(2,229회), 종합병원(707회)의 순서로 확인되었다(보건의료빅데이터개방시스템, 2023).

표 1.2 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측] 진료행위 통계

구분	2019	2020	2021	2022
환자수(명)	2,408	5,908	7,614	7,946
총사용량(회)	3,603	9,563	13,856	15,673
진료금액(천원)	65,543	176,688	261,029	302,321

출처: 보건 의료빅데이터 개방시스템-진료행위(검사/수술 등)통계, 진료행위코드 E6836으로 조회

식품의약품 안전처 허가받은 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 관련 장비는 2건이 있었다(표 1.3).

표 1.3 국내 식품의약품안전처 시약허가사항

제품명	i-Pen	모델명	i-Pen외 1건
품목허가일자	2018-02-06	품목코드(등급)	J06040.01(1)
품목명	의료용삼투압장치	품목허가번호	체외 수신 18-307호
사용목적	체액의 삼투압(용액의 오스몰 농도-단위체적당 용질의 양)을 측정		
제품명	Osmolarity System	모델명	TearLab Osmolarity System 외 1건
품목허가일자	2015-08-17	품목코드(등급)	J06040.01(1)
품목명	의료용삼투압장치	품목허가번호	체외 수신 15-207호
사용목적	체액의 삼투압(용액의 오스몰 농도-단위체적당 용질의 양)을 측정		

출처: 식품의약품안전처 의료기기정보포털, 2023

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

현재 '전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측]'은 선별급여 80% 기술이다. 등재현황은 「건강보험 행위급여·비급여 목록표」에서 <표 1.4>와 같고, 고시항목 정의에 따른 세부 내용은 <표 1.5>와 같았다.

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제2부 행위 급여 목록 - 제2장 검사료 - 제3절 기능검사료 - [시기능검사]
나-683-1	E6836	전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측]
		- 목적: 건성안 진단 및 치료계획 수립 보조 - 대상: 건성안(의심) 환자 - 방법: 환자의 눈물을 채취한 후 전기저항기법에 기반하여 삼투압 농도를 측정함

출처: 건강보험요양급여 비용 2023년 2월판, 건강보험심사평가원

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	나-683-1	보험EDI코드	E6836	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2019-78호, 79호(2019.4.26.)			적용일자	2019-05-01
행위명(한글)	전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측]			선별급여구분	80%
행위명(영문)	Tear Osmolarity Measurement Based on Electrical Impedance Technique				
정의 및 적응증	<목적> 건성안 진단 및 치료계획 수립 보조 <대상> 건성안(의심) 환자				
실시방법	환자의 눈물을 채취한 후 전기저항기법에 기반하여 삼투압 농도를 측정함				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT) '83861'로 등재되어 있고(표 1.6), 일본 진료보수 산정방법 고시에는 관련 항목이 없었다.

표 1.6 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83861 Microfluidic analysis utilizing an integrated collection and analysis device, tear osmolarity (For microfluidic tear osmolarity of both eyes, report 83861 twice)

CPT: Current procedural terminology, 출처: American medical association, 2021

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 건성안의 정의

건성안은 특정한 질환을 지칭하는 것이 아닌 유사한 증상이나 소견을 보이는 질환들을 묶어 놓은 일종의 증후군이라고 할 수 있으며, 이에 건성안 질환을 건성안 증후군(dry eye syndrome, DED)이라고 부르기도 한다(주천기 등, 2019).

역사적으로 1990년대 초반의 국립안과연구소(National Eye Institute, NEI)/산업계 안구건조증 워킹그룹(Industry dry eye working group)의 합의로부터 시작하여 건성안을 정의하기 위한 여러 논의가 있었다. 눈물양의 부족뿐만이 아닌 눈물막의 질 변화를 건성안의 원인으로 지목하고 건성안이 다요인성 질환임을 명시하는 등의 건성안에 대한 심도 있는 논의가 진행되었다. 그 결과 2017년 눈물막 및 안구표면 학회(Tear Film and Ocular Surface Society, TFOS)의 건성안 워크숍 II (Dry Eye Workshop II, DEWS II)에서는 건성안의 다원적 본질을 고려하여 “건성안은 안구표면의 다요인성 질병으로 눈물막의 항상성을 상실하고 안구 증상이 동반되는 특징을 가지는데, 눈물막의 불안정과 고삼투압, 안구 표면의 염증 및 손상, 신경 감각 이상이 원인적인 역할을 한다”라고 정의하였다(주천기 등, 2019).

1.3.2 건성안의 분류

건성안의 정의가 조금씩 변화해온 것 같이 건성안의 분류 체계 또한 변화해왔다. DEWS II 분류에서는 <그림 1.1>과 같이 임상에서 안과 의사가 우선 건성안을 진단하고, 이후 건성안의 다양한 병인을 규명하도록 하며, 최종적으로 건성안을 적절하게 치료 및 관리하는데 도움을 줄 수 있도록 임상적 의사결정 알고리즘을 제시하였다(Craig 등, 2017).

기존의 분류 체계는 건성안의 원인을 수성 눈물 결핍으로 인한 건성안(aqueous deficient dry eye, ADDE)과 과도한 눈물 증발에 의한 건성안(evaporative dry eye, EDE)으로 이분법적, 상호 배타적으로 구분한다. 이에 비해 TFOS DEWS II 분류 체계는 아래 <표 1.7>과 같은 점에서 의의가 있다고 보고하였다(Craig 등, 2017).

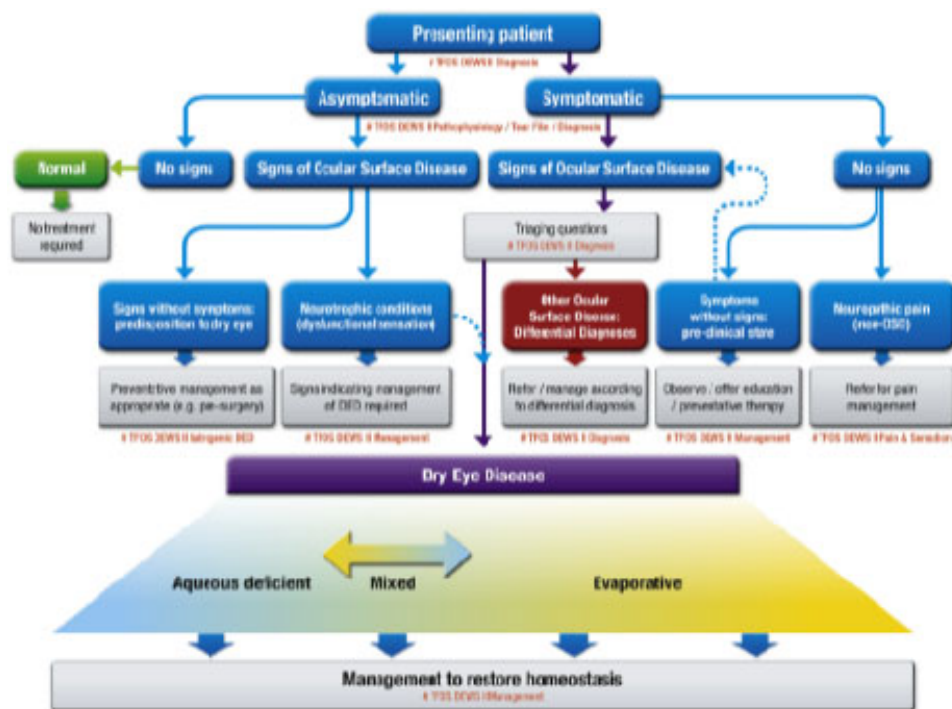


그림 1.1 TFOS DEWS II 건성안 분류 체계(2017)

출처: Craig 등, 2017

표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황

구분	내용
i	건성안의 명확한 진단기준과 검사법을 제시하여 전형적인 건성안 질환을 정의하고, 기타 비전형적으로 건성안의 양상을 흉내 내는 상태(예, 신경병증성 통증, 각막 지각의 감소, 임상 전 건성안 질환 등)를 별도로 분류하여 건성안의 임상 양상을 나타내는 모든 질환을 분류 체계에 망라하고자 함
ii	전형적인 건성안 질환에 대하여 ADDE와 EDE의 병인을 상호 배타적인 개념이 아닌 하나의 연속선상에서의 개념으로 이해하고 그에 따른 통합적인 치료와 관리 방법을 제시함

출처: Craig 등, 2017

한편 동종조혈모세포이식을 받은 환자에서 발생하는 심각한 합병증 중 하나인 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)이 각막, 결막, 안검, 눈물샘, 마이봄샘을 포함한 안구 표면 조직을 침범하는 경우 눈 이식편대숙주병(ocular GVHD, oGVHD)이 발생한다. GVHD 환자의 40~60%가 oGVHD를 경험하고, 급성기를 지나 만성기에 이르면 결막과 눈물샘의 파괴 및 섬유화로 인한 안구 표면의 건조증이 발생한다(진형남 등, 2022).

1.3.3 건성안의 국내 환자 현황

국민건강영양조사(2010~2011) 자료를 분석한 연구에 따르면 안구건조증으로 진단받은 경험이 있는 성인은 10.4%, 안구건조증 증상을 경험한 경우는 16.2%였다(Na 등, 2015). 보건의료빅데이터개방시스템에서 누증(H04.10), 건성안증후군(H04.11), 눈물샘낭(H04.12), 원발성 눈물샘위축(H04.13), 이차성 눈물샘위축(H04.14), 눈물샘전위(H04.15), 눈물샘의 기타 장애(H04.18)를 포함하는 ‘눈물샘의 기타 장애’(H04.1)를 검색하였을 때, 2022년 기준 환자수 약 247만 명, 요양급여비용총액 약 1,500억 원이었다(표 1.8).

표 1.8 연도별 눈물샘의 기타 장애 국내 환자 수 및 요양급여비용총액 통계

구분	2018	2019	2020	2021	2022
환자수(명)	2,271,465	2,379,241	2,173,995	2,472,924	2,467,268
요양급여비용총액(천원)	102,833,286	117,771,119	115,619,162	140,787,575	151,438,127

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(4단 상병)통계, 질병코드 H041로 조회

1.3.4 건성안의 진단

건성안의 분류 체계에서 확인할 수 있듯 건성안의 진단에 대한 통일된 기준이 존재하지는 않으며, 환자의 증상에 대한 설문과 여러 진단적 검사를 종합하여 증상(symptoms)과 징후(signs)를 평가한다(표 1.9). 우선 환자의 다양한 증상(이물감, 작열감, 가려움, 뻑뻑함, 쓰라림, 눈꺼풀이 무거운 느낌, 눈부심, 안구 피로감 등)과 환경 및 행동의 공통점 관찰, 표준화된 설문조사를 통한 병력청취 등이 진단에 도움이 된다(International Dry Eye Workshop, 2007). 충분한 병력청취 후에는 이학적 검사를 시행하여 건성안의 원인을 찾는 것이 중요한데, 얼굴과 눈꺼풀 검사를 통해 주사(rosacea)와 혈거운 눈꺼풀 등을 찾아내고, 눈꺼풀박임의 횡수, 눈꺼풀박임 사이 간격의 변화, 눈꺼풀틈새의 간격, 눈물의 순환을 방해하는 눈꺼풀 위치이상, 눈이 적절히 감기는지 등을 주의 깊게 관찰한다(한국외안부학회편, 2013).

그러나 상당수의 경도 혹은 중등도 건성안 환자들은 이러한 이학적 검사만으로는 진단에 대한 정보가 불충분하여 추가적인 검사가 필요하다. 이에 따라 진단검사로 눈물막파괴시간(tear break-up time, TBUT) 검사를 통해 눈물막 안정성을 평가하거나, 안구표면의 손상정도를 단계화할 수 있는 진단적 염색법, 눈물 생성을 측정하는 쉬르머검사(Schirmer test) 등을 한다(한국외안부학회편, 2013; International Dry Eye Workshop, 2007). 건성안 관련하여 국내 급여 및 비급여 항목으로 등재된 시기능 검사법의 고시 및 비용 정보는 <표 1.10>과 같다.

표 1.9 건성안의 진단

평가영역	검사방법
증상 평가	- 감별진단을 위한 선별 질문 - 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI) - Dry Eye Questionnaire, DEQ-5
시력 평가	- 기존의 건성안 평가 체계 중 시력과 관련된 평가 항목 - 기능 평가 - 수차 - 빛번짐
눈물막의 안정성 평가	- 눈물막파괴시간(Tear film breakup time, TBUT) - 형광 눈물막파괴시간(Fluorescein breakup time, FBUT) - 비침습적 눈물막파괴시간(Non-invasive tear breakup time, NITBUT) - 서모그래피, 열화상장치(Thermography) - 삼투압(Osmolarity) 및 삼투압변동성(Osmolarity variability) - 눈물 증발속도(Tear evaporation rate) - 지질층(Lipid layer)의 평가
눈물량 평가	- 눈물띠(tear meniscus) 측정계(meniscometry) - 광간섭단층촬영(optical coherence tomography) - 페놀레드 실 검사(phenol red thread test) - 쉬르머 검사(Schirmer test)
눈물막의 구성 평가	- 눈물막의 삼투압 - 눈물막의 양치상화(Ferning)
안구표면 손상	- 안구표면 염색(ocular surface staining) - 압흔세포 검사(impression cytology) - Lid Parallel Conjunctival Folds(LIPCOF) - 생체 공초점 현미경(in vivo confocal imaging) - 안구 표면의 감각(ocular surface sensitivity)
안구표면의 염증 평가	- 임상소견: 결막충혈 - Matrix metalloproteinases(MMPs) - 사이토카인(Cytokines)과 케모카인(Chemokines) - 안구표면 염증표지자(Ocular surface immune markers)
안구 이미징	- 눈물띠(Tear meniscus) - 마이보그래피(Meibography) - 지질층 두께 측정(Lipid layer thickness) - 눈물샘 빛간섭단층촬영

출처: 주천기 등, 2019

표 1.10 건성안 관련 등재 급여 및 비급여 항목의 고시 및 비용 정보

급여 구분	분류번호 (코드)	행위명	상대가치 점수	금액(원)	
				의원	병원
급여	나-667-2 (E6672)	전안부촬영[편측] 예시: 마이봄샘 촬영 - 목적: 건성안 진단 및 치료 계획 수립 - 대상: 건성안(의심) 환자	66.74	5,570	5,000
급여	나-681 (E6810)	세극등현미경검사	29.03	2,420	2,170
급여	나-683 (E6831)	눈물분비 및 배출기능검사 가. 눈물분비기능검사 예시: 비침습적 눈물막파괴시간검사 - 목적: 건성안 진단 및 치료 계획 수립 - 대상: 건성안(의심) 환자	52.89	4,410	3,960
	(E6832)	나. 눈물배출기능검사 예시: 비침습적 눈물따돌이검사 - 목적: 건성안 진단 및 치료 계획 수립 - 대상: 건성안(의심) 환자	62.93	5,250	4,710
선별급여 (80%)	나-683-1 (E6836)	전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정[편측] - 목적: 건성안 진단 및 치료계획 수립 보조 - 대상: 건성안(의심) 환자	192.39	17,720	15,330
급여	너-791 (EY791) (EY792) (EY799)	각막생체염색하 세극등현미경검사 가. 로즈벵갈 나. 홀루오레신 다. 기타	37.18	3,100	2,780
비급여	노-799 (EZ799)	간섭에 의한 눈물 지질층 두께 측정 - 목적: 증발성 건성안의 진단 및 치료계획 수립 - 대상: 눈물분비 부족 건성안 검사 음성결과 환자 중 증발성 건성안이 의심되는 환자	-	-	-
선별급여 (80%)	누-012 (D0120)	MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사 (Matrix-Metalloproteinase-9)	427.45	39,370	34,070

출처: 건강보험요양급여 비용 2023년 2월판, 건강보험심사평가원

1.3.5 건성안과 눈물의 삼투압

눈물의 삼투압은 다른 여러 임상 진단 방법들을 이용하여 측정한 건성안의 중증도와 일치도가 높다고 알려져 있다. 일반적으로 눈물의 삼투압은 건성안이 심해질수록 높아지는데, 정상은 302.2 ± 8.3 mOsm/L, 경증에서 중등도까지는 315.0 ± 11.4 mOsm/L, 중증의 환자들은 336.4 ± 22.3 mOsm/L까지 측정되었다(주천기 등, 2019).

아래 <그림 1.2>는 2007년 DEWS에서 제시한 건성안의 발병 기전으로, 눈물의 고삼투성이 건성안 발병의 핵심기전 중 하나임을 확인할 수 있다. 여러 요인으로 인해 건성안 발병의 악순환 고리(vicious cycle)가 시작되면, 눈물막의 불안정화와 눈물의 고삼투성 변화 등이 일어나고 염증이 발생하는 등 건성안이 복잡한 양상으로 진행된다(Lemp, 2007).

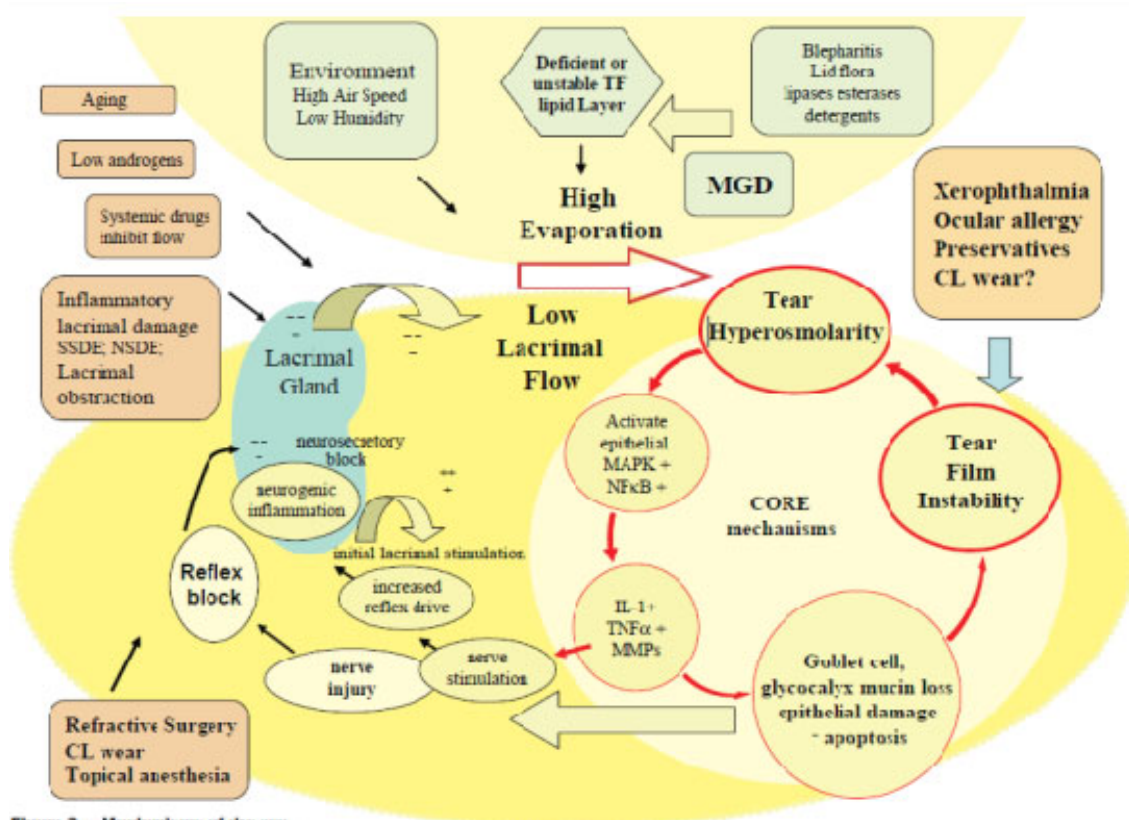


Figure 2. Mechanisms of dry eye.

그림 1.2 건성안의 발병기전

출처: Lemp, 2007

이와 같이 건성안에서 눈물의 삼투압은 중요한 지표 중 하나이며, 이에 일부 문헌에서는 눈물의 삼투압을 건성안의 진단 및 분류에 사용할 수 있는 최선의 단독 표지자로 활용할 수 있다고 보고하였다. 그러나 동시에 다른 문헌에서는 현재 사용되고 있는 눈물의 삼투압 값이 일정하게 측정되지 않는 제한점이 있다고 보고하였다(주천기 등, 2019).

그 예로 건성안 환자 757명(1,514안)과 건강 대조군 29명(58안)을 대상으로 건성안을 진단하는 병리학적 점수에 대한 삼투압 측정값의 정확성을 Receiver Operating Characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 분석한 Tashbayev 등(2020)의 연구에서는, 분석 결과 삼투압 검사의 임계치가 건성안 환자와 건강대조군을 구분하지 못하였으므로 TearLab을 이용하여 측정한 눈물의 삼투압은 건성안 진단의 핵심 지표로 사용될 수 없다고 제시하였다.

반면 건성안 환자에서 동 검사와 비교검사인 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI)의 상관성을 분석하고 환자를 중등도와 중증으로 구분하여 질병과의 관련성을 분석한 Tukenmez-Dikmen 등(2016)의 연구는, 중증 건성안 집단(severe DED, 318.9 ± 12.8 mOsm/L)에서 중등도 건성안 집단(moderate DED, 308.1 ± 8.5 mOsm/L)보다 평균 삼투압이 유의하게 높아 DEWS 등급체계와 일치하므로, 눈물의 삼투압은 건성안 환자의 진단과 추적에 사용될 수 있다고 보고하였다.

1.4 국내외 임상진료지침

미국 안과학회(American Academy of Ophthalmology)는 안구건조증 관련 가이드라인(Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern® guidelines 2018)에서 건성안 진단을 위한 검사로 눈물 삼투압검사, Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9), 눈물막파괴시간검사(TBUT), 안구표면염색(ocular surface staining) 등을 설명하며, TearLab을 단독검사로 사용하거나 절대적인 수치를 기준으로 판단하는 것이 아닌 증상과 다른 임상적 맥락을 고려하여 판단하는 것이 필요함을 강조하였다(Akpek 등, 2019).

영국 국립보건임상연구원(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)은 2015년 건성안 진단을 위한 TearLab osmolarity system에 대한 가이드라인을 제시하였다. 눈물의 삼투압을 측정함으로써 건성안의 진단과 관찰에 사용되는 현장진단검사(point-of-care) 도구인 TearLab osmolarity system을 사용한 비무작위연구(non-randomized studies) 6편을 분석하였는데, 분석 결과 4편의 문헌에서 눈물의 삼투압이 건성안의 예측 또는 다른 건성안 검사와의 관련성이 있다고 보고하였으며, 2편의 문헌에서는 관련 없음을 보고하였다(NICE, 2015).

캐나다 검안사협회(Canadian Association of Optometrists)는 2014년 건성안의 선별과 진단, 관리에 관한 가이드라인을 제시하였다. 건성안 진단을 위한 하나의 객관적인 검사는 없으므로 증상과 징후에 따라 최적의 치료를 할 수 있도록 효과적인 선별과 진단, 관리가 필요하다고 설명하였다. 또한 눈물의 삼투압 농도측정검사는 건성안을 진단하는 정확한 검사이지만 단독 검사로는 추천하지 않았고, 308 mOsm/L 이상일 경우 건성안으로 진단되며 삼투압 농도가 308 mOsm/L보다 높고 양안의 차이가 8 mOsm/L인 경우 심한 건성안으로 분류하였다(Prokopich 등, 2014).

한국 각막질환연구회는 2014년 건성안 진단과 치료에 대한 새로운 한국형 가이드라인을 제시하였다. DEWS 가이드라인을 기반으로 하며 임상에서 보다 쉽게 사용할 수 있도록 등급 분류 체계를 간소화하였는데(표 1.11), 한국형 가이드라인에서도 건성안을 진단하기 위해서는 환자가 적어도 하나의 증상과 하나의 객관적인 징후를 갖고 있어야 건성안으로 진단할 수 있다고 하였다(Hyon 등, 2014).

표 1.11 건성안의 진단과 치료에 대한 한국형 가이드라인

		Level I	Level II	Level III	Level IV
증상	안구증상	때때로, 가끔	흔히, 자주	항상, 언제나	일상생활의 제한
	시각증상	때때로, 가끔	흔히, 자주	항상, 언제나	일상생활의 제한
	Staining score	< Grade I	Grade II	Grade III	> Grade IV
징후					
	TBUT	변동이 심한	6~10초	1~5초	즉각적으로
	Schirmer-1	변동이 심한	5 < ~ ≤ 10 mm	2 < ~ ≤ 5 mm	< 2 mm

출처: 주천기 등, 2019; Hyon 등, 2014

1.5 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색하였다. 검색 결과 PubMed에서 한 편의 체계적 문헌고찰 문헌이 확인되었다. Baenninger 등(2018)은 눈물의 삼투압을 측정하는 현장진단검사인 TearLab system의 변동성(variability)을 분석한 체계적 문헌고찰 연구로 32편(33건의 연구)을 포함하였다. 건성안의 증상 및 징후가 없는 1,362개의 건강안을 대상으로 분석한 결과, 28.3%에서 DEWS 정의에 따른 건성안 범위에 해당하는 것으로 나타났다. 이와 같이 큰 변동성과 건강안과 건성안 간 명확하게 구분되지 않는 측정값으로 인해 TearLab system을 건성안 의심환자를 진단하기 위한 도구로 단독으로 사용할 수 없으며, 다른 진단검사에 추가적인 정보를 제공하는 용도로 사용해야 한다고 보고하였다.

1.6 기존 의료기술평가

본 기술은 2016년 ‘전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 농도 측정’을 제목으로 신의료기술평가가 수행되었다. 총 18편의 문헌을 평가한 결과, 건성안 의심환자 및 확진환자를 대상으로 눈물의 삼투압 농도를 측정하여 건성안 진단 및 치료계획 수립에 활용하기 위한 보조적인 검사로서 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 기술로 인정되었다(보건복지부 고시 2019-78호, 79호(2019. 4. 26.)).

2. 평가목적

본 평가는 건성안(의심) 환자에서 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가 방법은 아래와 같으며, 모든 평가 방법은 평가목적에 고려하여 “전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PIC(R)OTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 건성안(의심) 환자의 건성안 진단 및 치료계획 수립 보조에 임상적으로 안전하고 효과적인가?

상기 핵심질문의 각 구성 요소를 정하는데 있어 고려된 사항은 다음과 같다.

대상자와 관련하여, 건성안의 원인이 다양한 만큼 건강인을 대상으로 한 경우만 제외하고 건성안의 증상을 보이는 대상자라면 모두 평가에 포함하였다. 또한 진단적 환자-대조군 연구 중 건강대조군을 포함한 경우 진단정확성의 과대추정 가능성이 있어 전체 분석 후 진단적 코호트 연구들만 대상으로 민감도 분석을 수행하였다.

중재검사와 관련하여, 전기저항기법 원리를 이용한 기기는 제한 없이 포함하였다.

비교검사 및 참고표준검사와 관련하여, 등재 급여, 비급여 항목에 해당하는 검사들과 관련 설문 등의 검사 결과를 종합한 임상진단을 참고표준으로 하고, 비교검사는 제한하지 않았다.

결과지표는 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향으로 보고자 하였다. 이 중 의료결과에 미치는 영향은 건성안 진단(원인 진단 및 감별 진단)과 치료계획 및 방법에 미치는 영향으로 정의하였다. 또한 목표질환이 건성안이나 건성안으로 포함할 수 있는 마이봄샘 기능장애, 안구표면 기능장애, 건성각결막염 등이 아닌 눈 이식편대숙주병(oGVHD)인 문헌의 경우, 만성화된 oGVHD의 증상으로 건성안 및 건성각결막염이 나타나므로(Munir & Aylward, 2017) 배제하지 않되 추후 하위군 분석을 하였다. 문헌검색에 사용된 검색어는 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항

구분	세부내용
Patients(대상 환자)	건성안 의심환자 또는 건성안 환자
Index test(중재검사)	전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 [편측]
Comparators(비교검사)	OSDI, 눈물막파괴시간검사, 쉬르머검사, 세극등현미경검사 등 제한하지 않음
Reference Standard (참고표준검사)	종합적 임상 진단(건성안 관련 등재 급여/비급여 검사, 증상 관련 설문 등)
Outcomes (결과변수)	임상적 안전성 - 검사 관련 합병증 - 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉 진단
	임상적 효과성 - 진단정확성 - 진단에 미치는 영향(원인 진단 및 감별 진단) - 치료계획 및 치료방법에 미치는 영향
Time (추적관찰기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	제한하지 않음
Study designs(연구유형)	제한하지 않음

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL (Central Register of Controlled Trials)을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH (Medical Subject Headings) term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 최종 검색일은 2023년 2월 3일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3). 국내 검색원 검색 시 국외 검색원에서 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 또한 국내 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문

및 국문을 혼용하였다. 최종 검색일은 2023년 2월 3일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록3]에 제시하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술 지식인프라(ScienceON)	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
- 건성안 의심환자 또는 건성안 환자를 대상으로 한 연구 - 전기저항기법에 기반하여 눈물의 삼투압을 측정된 연구 - 진단정확성이나 진단 및 치료에 미치는 영향을 하나 이상 보고한 연구	- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 문헌(중설, letter, comment 등) - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 중복 출판된 문헌(대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 경우) - 원문 확보 불가

1.5 비뮴림위험 평가

진단법평가 문헌의 비뮴림 위험평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명의 평가자가 독립적으로 시행하였다. QUADAS-2는 일차 연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하기 위한 도구로, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준 검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 네 가지 주요 영역으로 구성되어 있다. 영역별 핵심 질문들은 연구의 특성에 따라 추가하거나 생략 가능하며, 비뮴림위험 및 적용성에 대한 우려에 대하여 평가하였다(박동아 등, 2014).

한편 연구자의 설계에 따르면 진단적 환자-대조군 연구에 해당하여도, 본 평가의 목적에 따른 연구 결과가

환자군 내에서만 추출되는 경우 진단적 코호트 연구로 정의하였다. 비뚤림위험 그래프 및 평가결과 요약표를 제시하였으며 비뚤림위험 평가의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

출판비뚤림위험을 확인하기 위해 깔대기 그림(funnel plot)을 살펴보고 Deek's Funnel plot asymmetry test (Deeks 등, 2005)를 통해 통계적 유의성을 확인하였다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 한 명의 평가자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 평가자가 추출된 결과를 검토하고, 두 평가자가 논의를 통해 의견일치를 이뤄 완성하였다.

자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재검사, 참고표준검사 및 비교검사, 그리고 연구에서 사전에 정한 결과지표인 진단정확성을 포함하였다.

한편 한쪽 눈 또는 양쪽 눈의 삼투압 값을 이용하여 도출한 진단정확성과 더불어 양안의 삼투압 차이를 기준으로 한 진단정확성도 제시한 2편은 눈물 삼투압 측정의 효과를 확인할 수 있는 부분이 있어 포함하여 추출하기로 하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 민감도(sensitivity, Sn), 특이도(specificity, Sp), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV), 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 중심으로 한 진단정확성을 정리하고, 정량적으로 합성이 가능한 경우 계층적 모형을 이용한 메타분석을 수행하여 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 AUC를 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 함께 제시하였다.

문헌에서 2X2표 값이 제시된 경우 이를 진단정확도 메타분석에 활용하였고, 2X2표가 직접 제시되지 않은 경우 대상자 수와 문헌에서 제시된 Sn, Sp를 이용하여 2X2표를 계산한 후 작성된 표를 이용하여 진단정확성 결과를 역으로 확인하였다. 이때 일부 문헌에서 PPV, NPV 값이 문헌에서 제시한 값과 차이가 나는 것을 확인할 수 있었으며, 본 평가의 분석에는 역으로 계산하여 도출한 값을 사용하였다. 메타분석은 STATA 17 버전과 R 4.2.2 버전을 이용하여 수행하였으며, 일부 하위군 분석에서는 진단검사 정확도 메타분석을 위한 웹페이지를 활용하였다(Patel 등, 2020) .

2. 권고등급 결정

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

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목(비용-효과성, 가치 등)을 고려하였을 때 대부분의 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목(비용-효과성, 가치 등)을 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목(비용-효과성, 가치 등)을 고려하였을 때 대부분의 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의의결하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 2,232건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 문헌을 제외한 1,530편의 문헌을 검토하였다.

1,530편 문헌의 제목과 초록을 검토하여 평가주제와 관련있는 389편을 선별하고, 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 19편을 선택하였다. 문헌선정 흐름도는 배제 사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 목표질환별, 저자순, 연도역순으로 [부록 5]에 제시하였다. 원문 검토 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 제시하였다.

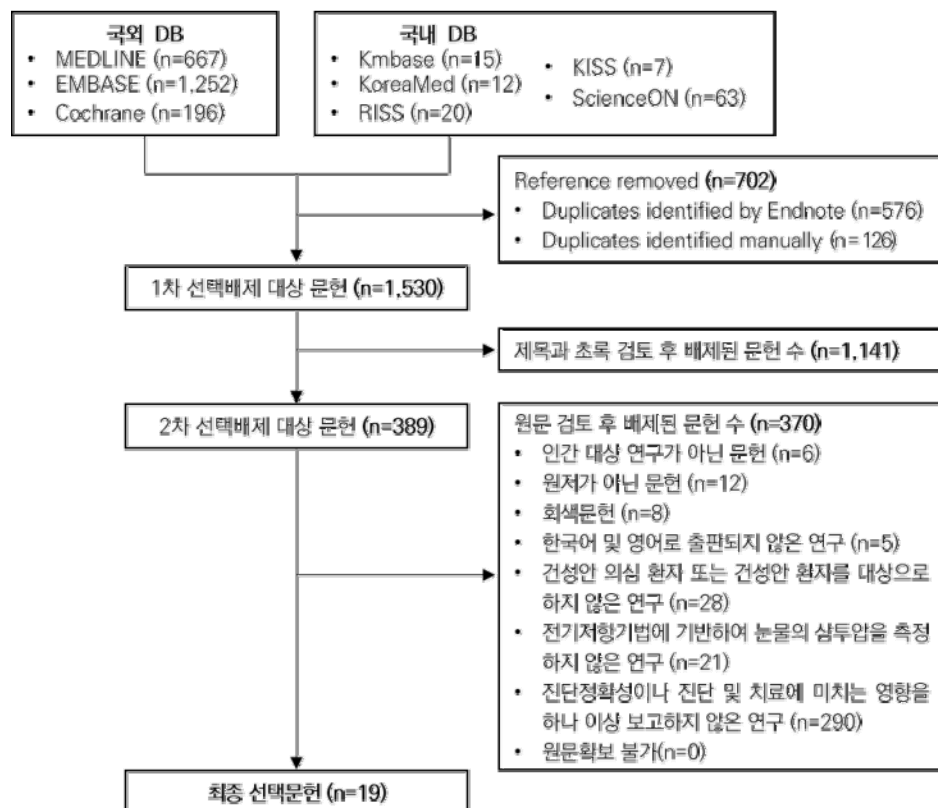


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌 특성

최종 선택문헌은 진단적 코호트 연구 8편, 진단적 환자-대조군 연구 11편이었다. 3편의 문헌(Alves 등, 2014; Pietraszkiewicz 등, 2021; Yeh 등, 2015)은 연구자의 설계에 따르면 진단적 환자-대조군 연구였으나, 건성안(의심) 환자군 내에서 진단정확성을 도출하여 진단적 코호트 연구로 분류하였다. 교신저자 국가를 기준으로 연구수행 국가는 미국이 5편으로 가장 많았고(그 중 한 편은 미국과 유럽 모두에서 수행됨), 한국과 이탈리아에서 각 3편, 독일에서 2편, 브라질, 캐나다, 칠레, 이란, 노르웨이, 튀르키예에서 각 1편씩 있었다. 출판연도 별로는 2010년부터 2021년까지 매해 1~3편씩 꾸준히 발표되었다.

대상자에는 쇼그렌 증후군 환자, 이식편대숙주병 환자, 그레이브스안병증 환자, 안면신경마비 환자, 당뇨병 환자, 녹내장 치료 점안약에 사용되는 방부제인 benzalkonium chloride가 방부제로 들어간 녹내장 치료 점안약을 사용하는 녹내장 환자, 영상표시장치(video display terminal) 이용자, 건성각결막염 환자, 동종줄기세포이식 환자, 콘택트렌즈 착용자 등 다양한 원인의 건성안 확진환자 및 의심환자가 포함되었으며 대상자 수는 30 ~ 352명 범위였다. 진단적 환자-대조군 연구는 모두 건강안을 가진 대상자가 대조군이었다.

중재검사에 사용된 장비는 선택문헌 19편 중 18편에서 TearLab 기기(TearLab Corporation, San Diego, CA, USA사, 전신 OcuSense)를, 나머지 한 편에서 I-Pen 기기(I-MED Pharma Inc, Dollard des Ormeaux, Quebec, Canada)를 이용하여 눈물의 삼투압을 측정하였다.

19편 중 16편에서 건성안을 목표질환으로 진단하였으며, 건성안과 눈 이식편대숙주병(oGVHD)을 모두 목표질환으로 진단정확성을 제시한 Pathak 등(2018)의 연구를 포함한 4편에서 oGVHD를 목표질환으로 하였다. 건성안 진단의 참고표준은 DEWS 건성안 중증도 등급체계와 같은 도구를 사용한 것과 여러 검사의 결과를 통합하여 판단하는 경우로 다양하였다.

눈물의 삼투압 검사와 진단정확성이 비교된 검사들을 정리한 결과, 주관적 지표인 안구표면질환지수(OSDI)는 6편의 문헌에서, 객관적 지표인 눈물막파괴시간(TBUT)은 7편, 쉬르머검사(Schirmer test)는 5편, 안구표면염색(ocular surface staining)은 6편의 문헌이 있었다. 그 외 마이보그라피를 이용하여 측정한 마이봄샘 소실률(meibomian gland loss)이나 지질층 두께로 진단정확성을 제시한 경우도 있었으며, 특별히 1편에서는 어는점강하(freezing point depression) 원리를 이용한 눈물의 삼투압 검사기기와 TearLab을 비교하였다.

선택문헌의 특성은 아래 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구설계	대상자(수)	중재검사*	비교검사/참고표준검사		결과		비고
						목표질환/진단기준	비교검사	임계값(mOsm/L)	결과지표	
목표질환: 건성안										
1	Alves (2014)	브라질	진단적 코호트 연구†	건성안 관련 질환자(125) (건강대조군(24))	TearLab	건성안/ 임상적 진단	• OSDI • TFBUT • Schirmer test • Corneal staining (fluorescein) • Conjunctival staining (lissamine)	>310	Sn, Sp, PPV, NPV, Accuracy, 6개 하위군별 Sn	
2	Attas-Fox (2014)	캐나다	진단적 코호트 연구	눈물흘림(tearing) 환자(54)	TearLab	건성안/ 임상적 진단	없음	≥308	Sn, Sp, AUC	
3	Cartes (2019)	칠레	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(20), 건강대조군(20)	TearLab	건성안/ 임상적 진단	없음	308 (양안 차) >8	Sn, Sp 2x2표	COI 있음
4	Fenga (2014)	이탈리아	진단적 코호트 연구	영상표시장치(VDT) 이용자(64)	TearLab	안구표면 기능장애/ 임상적 진단	OSDI	>308	Sn, Sp, AUC, PPV, NPV	
5	Giannaccare (2018)	이탈리아	진단적 환자-대조군 연구	마이봄샘 기능장애 환자(149), 건강대조군(27)	TearLab	마이봄샘 기능장애/ 임상적 진단	• Noninvasive BUT • Meibomian gland loss • Lipid layer thickness	>303	Sn, Sp, AUC	
6	Jacobi (2011)	독일	진단적 환자-대조군 연구	건성각결막염 환자(133), 건강대조군(95)	TearLab	건성각결막염/ 임상적 진단	없음	316	Sn, Sp	
7	Jeon (2016)	한국	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(28), 건강대조군(19)	TearLab	DED/ 임상적 진단	• VAS • OSDI	295.5 308	Sn, Sp, AUC Sn, Sp, PPV	COI 있음
8	Kashkouli (2018)	이란	진단적 코호트 연구	갑상선 안병증 환자(38)	TearLab	DED/ 임상적 진단	• OSDI • Schirmer test • TBUT • Fluorescein staining	≥308	2x2표	

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구설계	대상자(수)	중재검사*	비교검사/참고표준검사		결과		비고
						목표질환/진단기준	비교검사	임계값(mOsm/L)	결과지표	
9	Lemp (2011)	미국, 유럽	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(224), 건강대조군(75)	TearLab	DED/ 임상적 진단	• TBUT • Schirmer test • Corneal stain • Conjunctival stain • Meibomian grade	>311	Sn, Sp, AUC, Accuracy	COI 있음
10	Mathews (2017)	미국	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(131), 증상만 있는 건성안 환자(52), 건강대조군(41)	TearLab	DED/ 임상적 진단	없음	>308 (양안 차) ≥ 10	Sn, Sp, AUC Sn, Sp, AUC	
11	Park (2021)	한국	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(33), 건강대조군(32)	I-Pen	DED/ 임상적 진단	없음	318	Sn, Sp, AUC	
12	Pathak (2018)	노르웨이	진단적 코호트 연구	동종줄기세포이식환자(96)	TearLab	DED/ 임상적 진단 Ocular GVHD/ ICCGVHD, NIH criteria [§]	• Schirmer's test • TBUT • OSDI • Corneal staining • Conjunctival inflammation	>308	Sn, Sp, PPV, NPV	
13	Tomlinson (2010)	미국	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(15), 건강대조군(21)	TearLab	DED/ 임상적 진단	• Clifton osmometer	>316	Sn, Sp, PPV	COI 있음
14	Utin (2011)	터키	진단적 환자-대조군 연구	건성안인 쇼그렌증후군 환자(10), 건강대조군(20)	TearLab	DED/ 임상적 진단	없음	≥308	2x2표	
15	Versura (2010)	이탈리아	진단적 환자-대조군 연구	건성안 환자(105), 건강대조군(25)	TearLab	DED/ 임상적 진단	• Tear clearance • Conjunctival scraping cytology • Ferning test • Corneal esthesiometry • Conjunctival imprint cytology	Normal vs DED: >305 Mild vs Moderate: ≥309 Moderate vs Severe: >318	Sn, Sp, AUC, PPV, LR+ Sn, Sp, AUC, PPV, LR+ Sn, Sp, AUC, PPV, LR+	

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구설계	대상자(수)	중재검사*	비교검사/참고표준검사		결과		비고
						목표질환/진단기준	비교검사	임계값(mOsm/L)	결과지표	
16	Yeh (2015)	미국	진단적 코호트 연구†	콘택트렌즈 착용자(69), 미착용자(68)	TearLab	Dry eye symptoms /DEFC score	- Non invasive TBUT - Fluorescein TBUT - Corneal staining history	>294	Sn, Sp	
목표질환: oGVHD										
17	Na (2015)	한국	진단적 환자-대조군 연구	ocular GVHD(63), 건강대조군(74)	TearLab	Ocular GVHD/ NIH criteria	Fluorescein corneal staining	>310	Sn, Sp, AUC	
18	Pietraszkiewicz(2021)	미국	진단적 코호트 연구†	동종조혈모세포이식환자(34) (건강대조군(20))	Tearlab	Ocular GVHD/ NIH criteria	Corneal staining	306	Sn, Sp, AUC, PPV, NPV	
19	Schargus (2015)	독일	진단적 코호트 연구	동종조혈모세포이식 환자(204)	TearLab	Ocular GVHD/ ICCGVHD criteria	없음	No vs definite: 312 No vs probable: 310	Sn, Sp, AUC Sn, Sp, AUC	

- 보고하지 않음

* TearLab은 TearLab Corporation, San Diego, CA, USA 제품이며, I-Pen은 I-MED Pharma Inc, Dollard-des-Ormeaux, Quebec, Canada 제품임

† 연구자의 설계에 따르면 진단적 환자-대조군 연구이지만 진단정확성은 환자군 내에서 도출하여 진단적 코호트 연구로 제시함

§ 건성안을 목표질환으로 할 때의 진단정확성과 oGVHD를 목표질환으로 할 때의 진단정확성을 모두 제시함

AUC, area under the curve; AUROC, area under the ROC(receiver operating characteristic) curve; COI, conflict of interest; DED, dry eye disease; DEFC, Dry Eye Flow Chart; GVHD, graft-versus-host disease; ICCGVHD, International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease Consensus Group; KCS, keratoconjunctivitis sicca; LR+: positive likelihood ratio; NIH, National Institutes of Health; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; oGVHD, ocular graft-versus-host disease; OSDI, Ocular Surface Disease Index; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TBUT, tear break-up time; TFBUT, tear film break-up time; VAS, Visual Analogue Scale

1.3. 비뿔림위험 평가결과

평가에 최종적으로 선택된 19편의 문헌에 대한 비뿔림위험 평가를 수행하였다. 19편 모두 진단법평가연구로 QUADAS-2를 사용하여 개별 문헌의 질을 평가하였으며, 출판비뿔림위험은 깔때기그림을 통해 확인하였다. 환자선택, 증재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점의 네 가지 주요 영역을 평가하며 고려된 사항은 다음과 같다.

환자선택 영역에서 절반 이상(57.9%)의 문헌이 건강대조군을 포함하여 환자군 선택에서 비뿔림위험이 높았다. 또한 1편의 문헌(Yeh 등, 2015)에서 환자를 연속적 또는 무작위로 선택했는지와 부적절한 배제와 관련하여 명시하지 않아 비뿔림위험을 ‘불확실’로 판단하였다.

증재검사 영역의 경우 사전에 명시된 임계값을 기준으로 결과를 제시한 문헌 8편 외 11편에서 ROC 곡선에 따른 최적 임계값을 사용하여 결과를 제시하여 57.9%에서 비뿔림위험이 ‘높음’이었다.

참고표준검사 영역에서 임상적 진단 기준을 구성하는 건성안 지표들의 구체적인 항목을 제시하지 않은 문헌 5편(26.3%)에 대해서는 비뿔림위험을 ‘불확실’로 평가하였다. 환자의 주관적 증상과 객관적 징후를 모두 고려하여 임상적 진단을 내리는 대부분의 문헌들과 달리 환자의 주관적 증상에 대한 점수인 Dry Eye Flow Chart score만을 임상적 기준으로 한 Yeh 등(2015)의 연구는 참고표준검사 영역의 비뿔림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.

연구진행과 시점 영역에서는 대부분의 경우(94.7%) 종합적인 임상진단을 위한 검사들이 이루어지는 시점과 눈물의 삼투압 측정 검사가 이루어지는 시간이 명시되어 적절한 시간 간격이 있는 것으로 평가하여 비뿔림위험이 낮다고 판단하였다. 그러나 한 편의 문헌(Pietraszkiewicz 등, 2021)에서 분석 대상 코호트 중 oGVHD가 발생한 환자는 21명으로 제시되었으나 진단정확성은 안구 수를 기준으로 제시하여 분석에 포함된 대상자의 수를 명확하게 파악하기 어려웠고, 이에 비뿔림위험을 ‘불확실’로 평가하였다.

적용성에 대한 우려와 관련하여, 동종조혈모세포이식 환자를 대상으로 하는 4편의 문헌(Pietraszkiewicz 등, 2021; Pathak 등, 2018; Na 등, 2015; Schargus 등, 2015)의 임상상황이 건성안 환자 및 의심환자를 대상으로 하는 본 평가의 핵심질문에 적합하지 않을 수 있다고 판단하여 환자선택 영역의 적용성에 대한 우려를 ‘높음’으로 평가하였다. 또한 목표질환이 oGVHD인 세 편의 문헌(Pietraszkiewicz 등, 2021; Na 등, 2015; Schargus 등, 2015)에 대하여 참고표준검사 영역의 적용성에 대한 우려를 ‘높음’으로 평가하였다. 선택문헌에 대한 비뿔림위험 그래프 및 문헌별 비뿔림위험 평가결과 요약표는 <그림 3.2>와 <그림 3.3>에 제시하였다.

출판비뿔림위험은 깔때기 그림을 살펴본 결과 비대칭 정도에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없어 출판비뿔림위험이 낮았다($p = 0.936$). 하위군 분석에서는 건성안을 목표질환으로 하는 경우와 oGVHD를 목표질환으로 하는 경우에서 p 값이 각각 0.925, 0.440로, 비대칭 정도에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없어 출판비뿔림위험이 낮았다(그림 3.4).

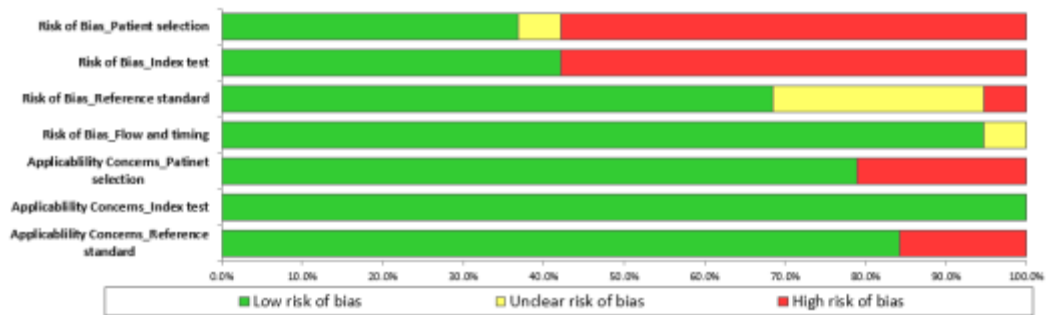
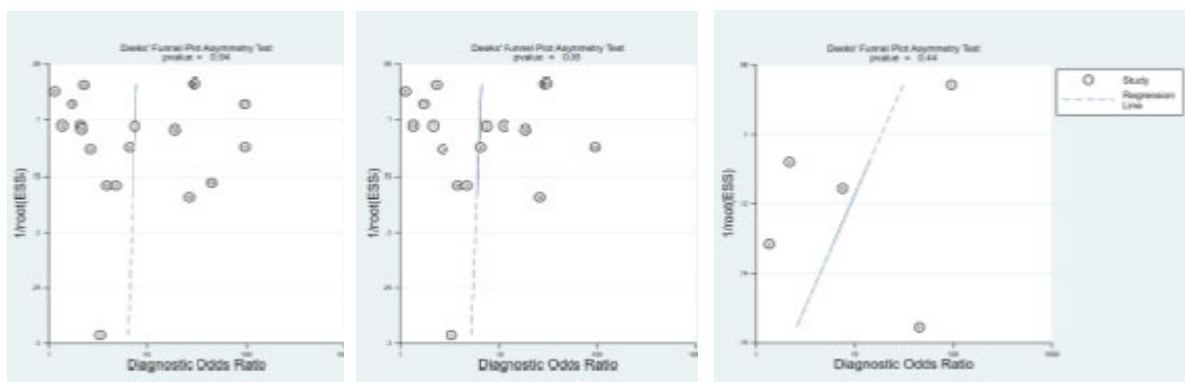


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patinet selection	Index test	Reference standard
Alves(2014)	●	●	●	●	●	●	●
Attas-Fox(2014)	●	●	●	●	●	●	●
Cartes(2019)	×	●	●	●	●	●	●
Fenga(2014)	●	●	●	●	●	●	●
Giannaccare(2018)	×	×	●	●	●	●	●
Jacobi(2011)	×	●	●	●	●	●	●
Jeon(2016)	×	×	●	●	●	●	●
Kashkouli(2018)	●	●	●	●	●	●	●
Lemp(2011)	×	×	●	●	●	●	●
Mathews(2017)	×	×	●	●	●	●	●
Na(2015)	×	×	●	●	×	●	×
Park(2021)	×	×	●	●	●	●	●
Pathak(2018)	●	●	●	●	×	●	●
Pietraszkiewicz(2021)	●	×	●	●	×	●	×
Schargus(2015)	●	×	●	●	×	●	●
Tomlinson(2010)	×	×	●	●	●	●	●
Uttine(2011)	×	●	●	●	●	●	●
Versura(2010)	×	×	●	●	●	●	●
Yeh(2015)	●	×	×	●	●	●	×

● 낮음 ● 불확실 × 높음

그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약



전체

목표질환: 건성안

목표질환: 눈 이식편대숙주병

그림 3.4 출판비뚤림위험 평가결과

2. 분석 결과

2.1. 안전성

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 안전성은 검사 관련 합병증, 검사결과에 위음성으로 인한 치료지연 및 위양성으로 인한 과잉진단을 평가하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

2.2. 효과성

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 효과성은 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향으로 평가하고자 하였으나 이중 의료결과에 미치는 영향을 보고한 문헌은 없었다. 진단정확성은 각 연구에서 제시한 민감도와 특이도, 곡선하면적(AUC)을 메타분석하여 제시하였다. 전체를 분석한 후 건성안과 눈 이식편대숙주병(oGVHD) 목표질환에 따라 분류하여 분석하였으며, 추가적으로 건강대조군을 포함하지 않은 진단적 코호트 연구들을 대상으로 민감도분석을 수행하였다.

2.2.1. 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 진단정확성 결과

2.2.1.1. 전체 건성안 진단정확성

건성안을 진단하는 눈물의 삼투압 측정의 임계값 범위는 294 ~ 318 mOsm/L였으며 진단정확도 범위는 민감도 0.22 ~ 0.984, 특이도 0.39 ~ 1.00, 양성예측도 0.188 ~ 1.00, 음성예측도 0.026 ~ 0.993이었다(표 3.2). 2X2표 추출이 가능한 18편에 대해 민감도와 특이도, AUC를 정량적으로 합성하는 메타분석을 수행하였다. 건성안을 목표질환으로 한 진단정확성과 oGVHD를 목표질환으로 한 진단정확성을 각각 제시한 Pathak 등(2018)의 경우 두 가지 결과를 모두 포함하여 분석하였으며, 삼투압을 측정하는 기기로 TearLab 이 아닌 I-Pen을 이용한 Park 등(2021)의 결과도 TearLab을 이용한 나머지 문헌들과 통합하였다. 두 개의 임계값에 대하여 각각 진단정확성을 제시한 Jeon 등(2016)의 경우 최적의 임계값을 기준으로 도출한 결과를, oGVHD의 두 가지 진단기준에 대한 눈물의 삼투압 검사의 진단정확성을 각각 제시한 Pathak 등(2018)의 연구의 경우 NIH 기준 결과를, GVHD가 없는 그룹(no GVHD)과 GVHD 진단받은 그룹(definite GVHD)을 구분하는 진단정확성과 GVHD 없는 그룹(no GVHD)과 GVHD 가능성이 있는 그룹(probable GVHD)을 구분하는 진단정확성을 각각 제시한 Schargus 등(2015)의 경우 GVHD가 없는 그룹(no GVHD)과 GVHD 진단받은 그룹(definite GVHD)을 구분하는 진단정확성 결과를 택하여 통합하였다. 또한 Versura 등(2010)에서 정상안과 건성안을 진단하는 결과 이외에 제시한, 경증과 중등도, 중등도와 중증을 구분하는 진단정확성 결과는 메타분석에 포함하지 않았다.

메타분석 결과 통합 민감도 0.64(95% CI 0.51-0.75), 통합 특이도 0.79(95% CI 0.68-0.87), 통합 양성우도비 3.0(95% CI 2.0-4.7), 통합 음성우도비 0.46(95% CI 0.33-0.64)이었다(그림 3.5). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 summary receiver operating characteristic (SROC) 곡선에서 AUC는 0.78(95% CI 0.74-0.82)이었다(그림 3.6).

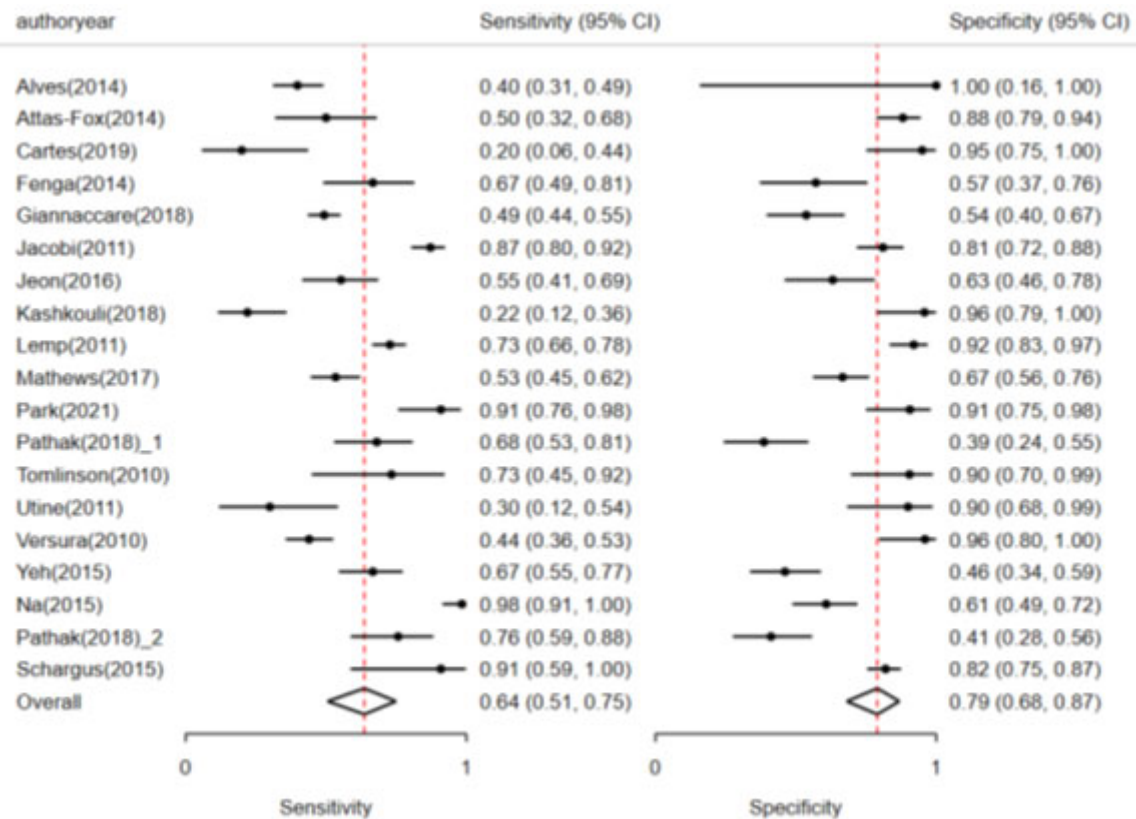


그림 3.5 진단정확도 Forest Plot

*Pathak_1: 목표질환이 건강안; Pathak_2: 목표질환이 oGVHD

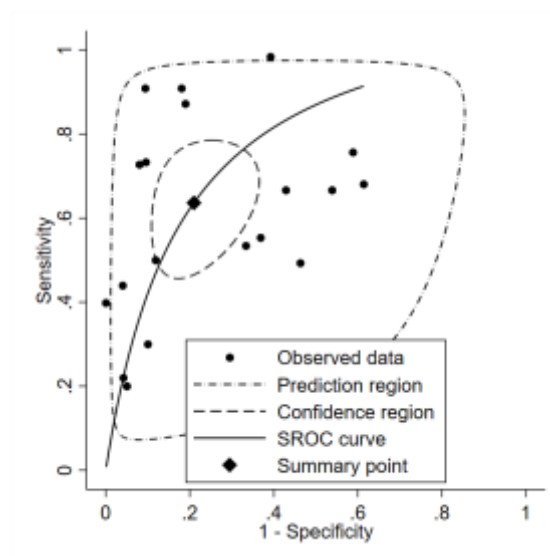


그림 3.6 SROC 곡선

2.2.1.2. 건성안 진단 하위군 분석

목표질환별로 구분하였을 때 건성안이 목표질환인 문헌 16편에서 제시한 임계값 범위는 294 ~ 318 mOsm/L였으며, Jeon 등(2016)은 2개의 임계값에 대한 진단정확성을 각각 제시하였다. Versura 등(2010)은 건성안 환자와 건성안이 아닌 대상자를 구분하는 진단정확성과 더불어 경증(mild) 건성안과 중등도(moderate) 건성안의 구분, 중등도 건성안과 중증(severe) 건성안의 구분에 대한 진단정확성도 제시하였다. 건성안 환자와 건성안이 아닌 대상자를 구분하는 진단정확도의 범위만 정리하였을 때 민감도 0.22 ~ 0.909, 특이도 0.39 ~ 1.00, 양성예측도 0.521 ~ 1.00, 음성예측도 0.026 ~ 0.906이었다(표 3.2).

한편 양안의 삼투압 차이로 진단정확성을 제시한 두 편의 문헌(Cartes 등, 2019; Mathews 등, 2017)은 각각 8 mOsm/L 초과, 10 mOsm/L 이상일 때를 건성안으로 진단하였는데, 제시한 진단정확성은 두 문헌에서 각각 민감도 0.9, 0.435, 특이도 0.5, 0.742, 양성예측도 0.643, 0.704, 음성예측도 0.883, 0.483이었고, 10 mOsm/L를 기준으로 한 문헌에서 제시한 AUC 값은 0.586이었다.

2X2표 추출이 가능한 16편에 대해 메타분석을 시행한 후 통합 민감도, 통합 특이도를 산출하였다. 앞서 전체 대상 분석에서와 같이 TearLab이 아닌 I-Pen 기기를 이용하여 삼투압을 측정한 Park 등(2021)의 결과도 통합하였으며, 두 개의 임계값에 대하여 각각 진단정확성을 제시한 Jeon 등(2016)은 최적의 임계값을 기준으로 도출한 결과를 통합하였다.

메타분석 결과 통합 민감도 0.57(95% CI 0.45-0.68), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.70-0.90), 통합 양성우도비 3.1(95% CI 1.9-5.2), 통합 음성우도비 0.53(95% CI 0.41-0.68)이었다(그림 3.7). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.75(95% CI 0.71-0.78)였다(그림 3.8).

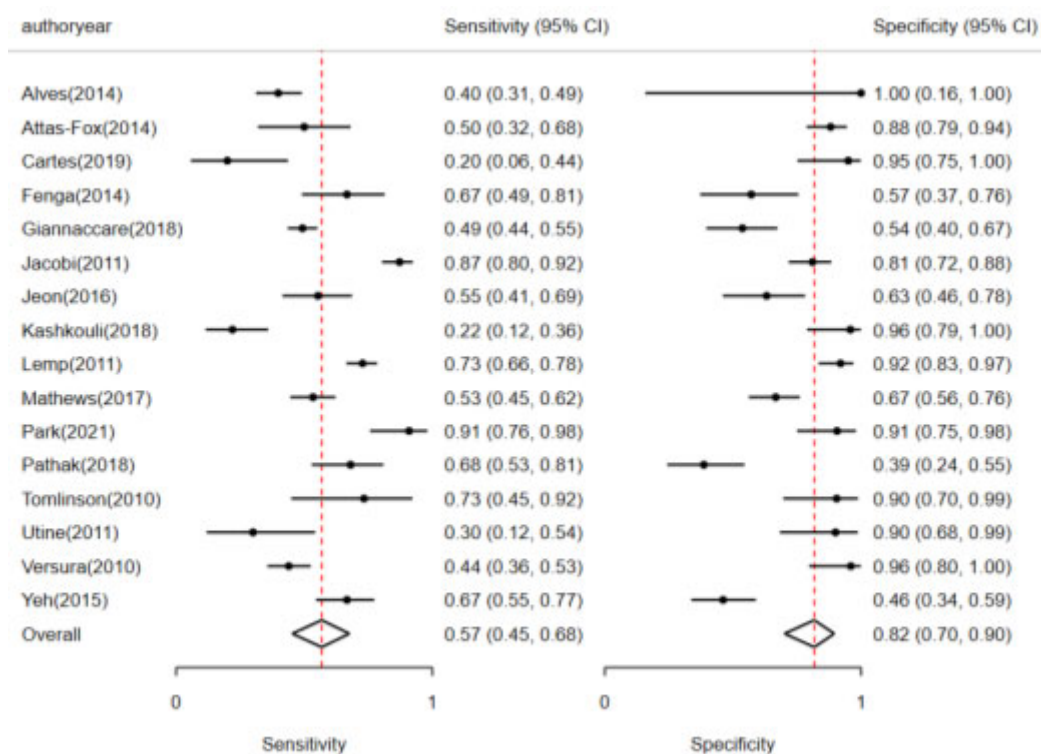


그림 3.7 목표질환이 건성안인 연구의 진단정확도 Forest Plot

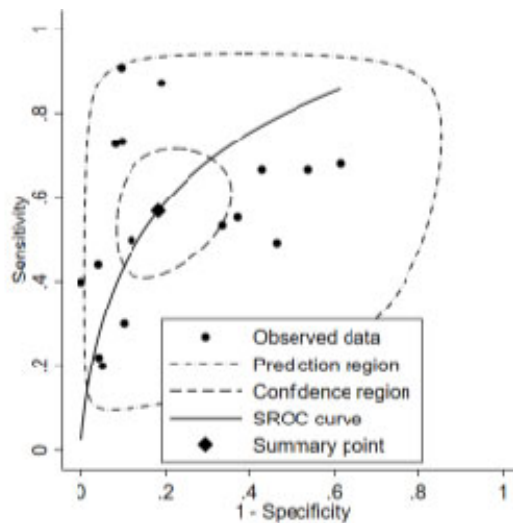


그림 3.8 목표질환이 건성안인 연구의 SROC 곡선

2.2.1.3. oGVHD 진단 하위군 분석

oGVHD를 목표질환으로 하는 4편의 문헌 중 한 편(Pathak 등, 2018)은 건성안을 목표질환으로 했을 때의 진단정확성도 제시하여 앞서 제시한 16편에 중복으로 포함되었다. 해당 문헌은 oGVHD를 진단하는 국제 만성 눈 이식편대숙주병 합의 그룹(International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease Consensus Group, ICCGVHD) 기준과 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH) 기준 각각에 대해 눈물의 삼투압 검사의 진단정확성을 제시하였다. 4편의 문헌에서 임계값의 범위는 306 ~ 312 mOsm/L이었으며, 진단정확도 범위는 민감도 0.45 ~ 0.984, 특이도 0.41 ~ 0.82, 양성예측도 0.188 ~ 0.681, 음성예측도 0.631 ~ 0.993이었다(표 3.2).

2X2표 추출이 가능한 3편에 대해 메타분석을 시행한 후 통합 민감도, 통합 특이도를 산출하였다. 앞서 전체 대상 분석에서와 같이 oGVHD의 두 가지 진단기준 각각에 대한 결과를 제시한 Pathak 등(2018)에서는 NIH 기준 결과를, GVHD가 없는 그룹과 GVHD로 진단받은 그룹 구분, GVHD가 없는 그룹과 GVHD 가능성이 있는 그룹 구분 각각에 대한 진단정확성을 제시한 Schargus 등(2015)에서는 GVHD가 없는 그룹과 GVHD로 진단받은 그룹 구분에 대한 결과를 통합하였다.

메타분석 결과 통합 민감도 0.93(95% CI 0.73-0.99), 통합 특이도 0.64(95% CI 0.42-0.81), 통합 양성우도비 2.57(95% CI 1.37-4.8), 통합 음성우도비 0.10(95% CI 0.02-0.59)이었다(그림 3.9). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.86이었다(그림 3.10).

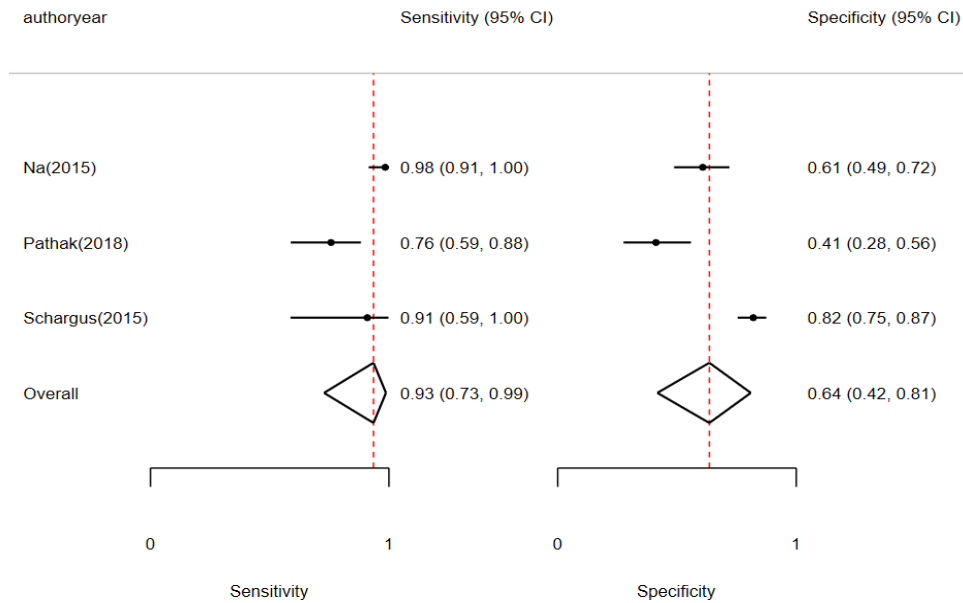


그림 3.9 목표질환이 oGVHD인 연구의 진단정확도 Forest Plot

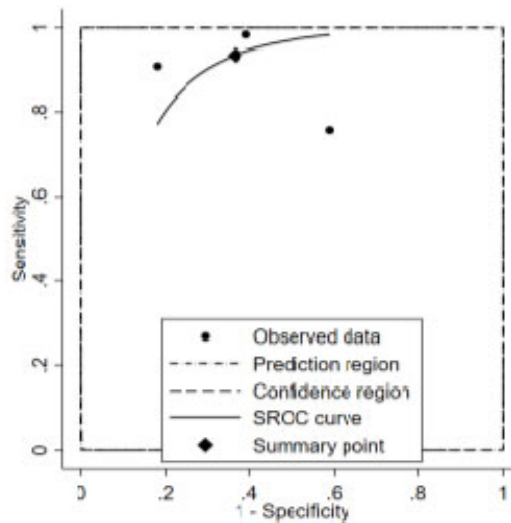


그림 3.10 목표질환이 oGVHD인 연구의 SROC 곡선

2.2.1.4. 코호트 연구 대상 민감도분석

건성안(의심) 환자만을 대상으로 한 진단적 코호트 연구 중 2X2표 추출이 가능한 7편을 대상으로 민감도분석을 하였다. 이때 앞서 전체 대상 분석에서와 같이 건성안을 목표질환으로 한 진단정확성과 oGVHD를 목표질환으로 한 진단정확성을 각각 제시한 Pathak 등(2018)의 경우 두 가지 결과를 모두 포함하여 분석하였다.

쇼그렌 증후군 환자, 이식편대숙주병 환자, 그레이브스안병증 환자, 안면신경마비 환자, 당뇨병 환자, 녹내장 치료 점안약에 사용되는 방부제인 benzalkonium chloride가 방부제로 들어간 녹내장 치료 점안약을 사용하는 녹내장 환자로 구성된 건성안 관련 질환자를 대상으로 하는 Alves 등(2014),

눈물흘림(tearing) 환자를 대상으로 하는 Attas-Fox 등(2014), 영상표시장치(video display terminal) 이용자를 대상으로 하는 Fenga 등(2014), 갑상선안병증 환자를 대상으로 하는 Kashdoui 등(2018), 콘택트렌즈 착용자와 미착용자를 대상으로 하는 Yeh 등(2015)의 연구, 그리고 동종조혈모세포이식 환자를 대상으로 하는 2편(Pathak 등, 2018; Schargus 등, 2015)의 연구가 포함되었다.

분석 결과 통합 민감도 0.56(95% CI 0.43-0.68), 통합 특이도 0.75(95% CI 0.52-0.90), 통합 양성우도비 2.3(95% CI 1.2-4.2), 통합 음성우도비 0.59(95% CI 0.49-0.69)였다(그림 3.11). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.66(95% CI 0.62-0.70)이었다(그림 3.12).

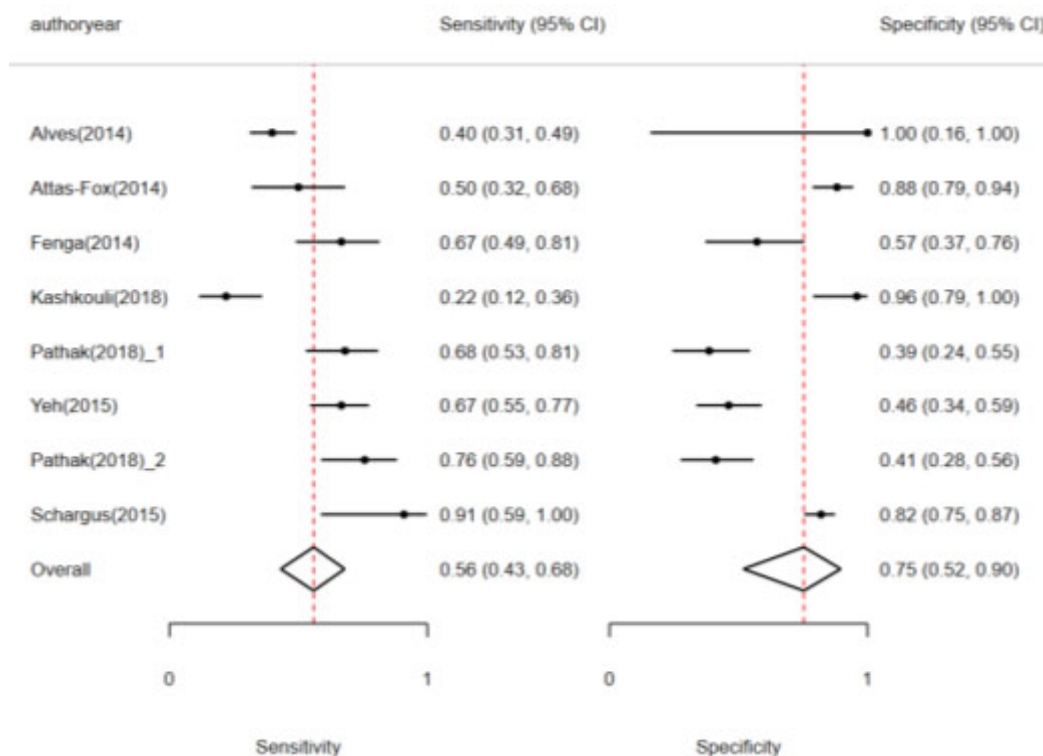


그림 3.11 진단적 코호트 연구의 Forest plot

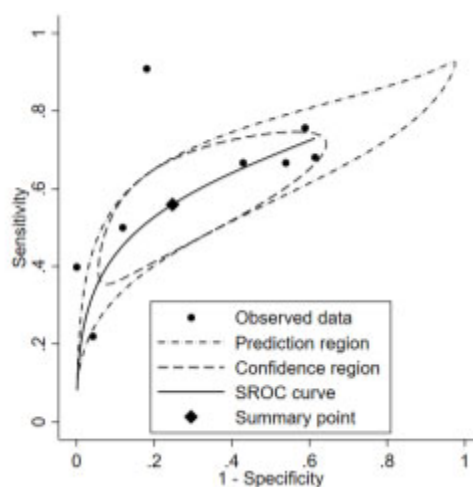


그림 3.12 진단적 코호트 연구의 SROC 곡선

표 3.2 눈물의 삼투압 측정과 비교검사의 진단정확성

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
1	Alves (2014)	건성안 관련 질환자(125)	TearLab	>310 mOsm/L	49	0	74	2	0.4	1	1	0.0264*	-	0.6	0.4096	-
			OSDI	>20	104	0	19	2	0.842	1	1	0.0933*	-	0.158	0.8445	-
			TFBUT	<6 sec	89	0	34	2	0.723	1	1	0.0554*	-	0.277	0.7274	-
			Schirmer	<10 mm	70	0	53	2	0.566	1	1	0.0361*	-	0.434	0.5729	-
			Corneal staining	≥3	47	0	76	2	0.381	1	1	0.0256*	-	0.619	0.3909	-
			Conjunctival staining	≥3	31	0	92	2	0.256	1	1	0.0214*	-	0.744	0.2679	-
2	Attas-Fox (2014)	눈물흘림(tearing) 환자(54명, 108안)	TearLab	≥308 mOsm/L	16	9	16	67	0.5	0.88	0.6369	0.8069	4.1667	0.5682	0.7674	0.798
3	Cartes (2019)	건성안 환자(20), 건강대조군(20)	TearLab	>308 mOsm/L	4 ⁺	1 ⁺	16 ⁺	19 ⁺	0.225 ⁺	0.975 ⁺	0.8	0.5429	4	0.8421	0.575	-
			TearLab (양안 차)	>8 mOsm/L	18	10	2	10	0.9	0.5	0.643	0.833	1.8	0.2	0.7	-
4	Fenga (2014)	영상표시장치(VDT) 이용자(64)	TearLab	>308 mOsm/L	24	12	12	16	0.667	0.571	0.6666	0.5715	1.5548	0.5832	0.625	0.77
			OSDI	>12	24	8	12	20	0.667	0.714	0.7499	0.6251	2.3322	0.4664	0.6876	0.587
5	Giannaccare (2018)	마이봄샘 기능장애 환자(149명, 298안), 건강대조군(27명, 54안)	TearLab	>303 mOsm/L	147	25	151	29	0.493	0.537	0.8546	0.161	1.0648	0.9441	0.4998	0.555
			Noninvasive BUT	≤9.6 sec	196	20	102	34	0.658	0.63	0.9075	0.2503	1.7784	0.5429	0.6537	0.686
			Meibomian gland loss	>20%	178	21	120	33	0.597	0.611	0.8944	0.2155	1.5347	0.6596	0.5991	0.598

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
			Lipid layer thickness	≤2	172	36	126	18	0.577	0.333	0.8268	0.1248	0.8651	1.2703	0.5396	0.545
6	Jacobi (2011)	건성각결막염 환자(133), 건강대조군(95)	TearLab	316 mOsm/L	116	18	17	77	0.87	0.81	0.8651	0.8165	4.5789	0.1605	0.845	-
7	Jeon (2016)	건성안 환자(28명, 56안), 건강대조군(19명, 38안)	TearLab	295.5 mOsm/L	31	14	25	24	0.554	0.632	0.6893	0.4902	1.5054	0.7057	0.5855	0.664
				308 mOsm/L	13	1	43	37	0.232	0.974	0.9293	0.4625	8.9231	0.7885	0.532	-
			VAS	2.5	46	2	10	36	0.821	0.947	0.958	0.7821	15.491	0.189	0.8719	0.975
			OSDI	11.71	50	4	6	34	0.893	0.895	0.9261	0.8502	8.5048	0.1196	0.8938	0.972
8	Kashkouli (2018)	갑상선안병증 환자 (38명, 74안)	TearLab	≥308 mOsm/L	11	1	39	23	0.22	0.958	0.917	0.371	5.28	0.814	0.4595	-
			OSDI	≥13	50	7	0	17	1	0.708	0.877	1	3.429	0	0.9054	-
			Schirmer	≤10 mm	26	11	24	13	0.52	0.542	0.703	0.351	1.135	0.886	0.527	-
			TBUT	≤10 sec	39	8	11	16	0.78	0.667	0.83	0.593	2.34	0.33	0.7432	-
			Fluorescein staining	positive	19	7	31	17	0.38	0.708	0.731	0.354	1.303	0.875	0.4865	-
9	Lemp (2011)	건성안 환자(224), 건강대조군(75)	TearLab	>311 mOsm/L	163	6	61	69	0.728	0.92	0.9645	0.5311	9.1	0.2957	0.7762**	0.89
			TBUT	<10 sec	189	41	35	34	0.844	0.453	0.8217	0.493	1.543	0.3444	0.7459	0.81
			Schirmer	<18 mm	178	37	46	38	0.795	0.507	0.8281	0.453	1.6126	0.4043	0.7228	0.71
			Corneal staining	> Grade1	121	8	103	67	0.54	0.893	0.9378	0.3939	5.0467	0.5151	0.6285	0.77

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
10	Mathews (2017)	건성안 환자(131), 증상만 있는 건성안 환자(52), 건강대조군(41)	Conjunctival staining	> Grade2	135	7	89	68	0.603	0.907	0.9509	0.4334	6.4839	0.4377	0.6793	0.83
			Meibomian grade	> Grade5	137	16	87	59	0.612	0.787	0.8956	0.4045	2.8732	0.493	0.6559	0.78
			TearLab	>308 mOsm/L	70	31	61	62	0.534	0.667	0.6931	0.504	1.6036	0.6987	0.5892	0.6005
			TearLab (양안 차)	≥10 mOsm/L	57	24	74	69	0.435	0.742	0.7037	0.4825	1.686	0.7615	0.5625	0.5885
11	Park (2021)	건성안 환자(33), 건강대조군(32)	I-Pen	318 mOsm/L	30	3	3	29	0.909	0.906	0.9089	0.9061	9.6702	0.1004	0.9075	0.96
12	Pathak (2018)	동종조혈모세포이식 환자(96)	TearLab	>308 mOsm/L	32	27	15	17	0.62	0.39	0.5205*	0.49*	1.0164	0.9744	0.5088	-
			Schirmer	≤5 mm	39	8	10	36	0.8	0.82	0.8319	0.7864	4.4444	0.2439	0.8095	-
			TBUT	≤5 sec	35	9	17	35	0.67	0.8	0.7984	0.6723	3.35	0.4125	0.7296	-
			OSDI	≥13	23	1	29	43	0.44	0.98	0.963	0.5969	22	0.5714	0.6875	-
			Corneal staining	≥grade1	28	4	24	40	0.54	0.91	0.8764	0.626	6	0.5055	0.7096	-
			Conjunctival inflammation	≥grade1	4	0	48	44	0.08	1	1	0.4791	-	0.92	0.5017	-
13	Tomlinson (2010)	건성안 환자(15), 건강대조군(21)	TearLab	>316 mOsm/L	11	2	4	19	0.73	0.9	0.8391	0.8235	7.3	0.3	0.8292	-
			Clifton	317.2 mOsm/L	11	6	4	15	0.73	0.71	0.6426	0.7864	2.5172	0.3803	0.7183	-
14	Utine (2011)	건성안인 쇼그렌증후군 환자(10명, 20안), 건강대조군(20명, 20안)	TearLab	≥308 mOsm/L	6	2	14	18	0.3	0.9	0.75	0.563	3	0.778	0.6	-

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
15	Versura (2010)	건강안 환자(105명, 141안), 건강대조군(25명, 25안)	Normal vs Dry eye													
			TearLab	>305 mOsm/L	62	1	79	24	0.4397	0.96	0.9841	0.233	10.993	0.5836	0.5181	0.737
			Tear clearance	≥ 2 dilution	57	2	84	23	0.4035	0.9231	0.9673	0.2153	5.2471	0.6462	0.4818	0.671
			Conjunctival Scraping	≥ 4	105	0	36	25	0.7449	1	1	0.41	-	0.2551	0.7833	0.926
			Ferning test	≥ 2.5 grade	61	3	80	22	0.4301	0.88	0.9529	0.2149	3.5842	0.6476	0.4979	0.64
			Corneal Esthesiometry	≤ 48 mm	27	1	114	24	0.1905	0.96	0.9641	0.1737	4.7625	0.8432	0.3064	0.529
			Conjunctival Imprint	> 1	82	2	59	23	0.5783	0.92	0.9761	0.2789	7.2288	0.4584	0.6298	0.798
			Mild vs Moderate Dry eye													
			TearLab	≥309 mOsm/L	52	26	5	29	0.9091	0.5233	0.664*	0.8474*	1.9071	0.1737	0.7196	0.759
			Tear clearance	> 2 dilution	47	25	10	30	0.8182	0.5429	0.6497*	0.7424*	1.79	0.3349	0.683	0.721
			Conjunctival Scraping	≥ 6	40	22	17	33	0.6957	0.5962	0.641*	0.654*	1.7229	0.5104	0.6468	0.703
			Ferning test	≥ 2.5 grade	46	36	11	19	0.8	0.3396	0.5566*	0.621*	1.2114	0.5889	0.5739	0.625
			Corneal Esthesiometry	< 46 mm	37	29	20	26	0.6486	0.4681	0.5583*	0.5624*	1.2194	0.7507	0.56	0.562
			Conjunctival Imprint	≥ 1.5	36	32	21	23	0.6389	0.4255	0.5354*	0.5321*	1.1121	0.8486	0.5341	0.536
			Moderate vs Severe Dry eye													

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
			TearLab	>318 mOsm/L	10	5	19	52	0.3448	0.9123	0.6667	0.7324	3.9316	0.7182	0.7209	0.711
			Tear clearance	> 3 dilution	19	11	10	46	0.6667	0.8077	0.6382	0.8265	3.467	0.4127	0.7602	0.741
			Conjunctival Scraping	≥ 9	4	2	25	55	0.125	0.9722	0.6958	0.6859	4.4964	0.9	0.6865	0.681
			Ferning test	> 3 grade	2	0	27	57	0.0588	1	1	0.6762	-	0.9412	0.6826	0.551
			Corneal Esthesiometry	≤ 46 mm	8	9	21	48	0.2667	0.8437	0.4647	0.6934	1.7063	0.8691	0.6491	0.692
			Conjunctival Imprint	> 2	8	7	21	50	0.2667	0.875	0.5205	0.7011	2.1336	0.8381	0.6699	0.718
16	Yeh (2015)	콘택트렌즈착용자(69), 미착용자(68)	TearLab	>294 mOsm/L	48	35	24	30	0.67	0.46	0.5788	0.5572	1.2407	0.7174	0.5704	-
			NITBUT	11 sec	52	31	20	34	0.72	0.52	0.6243	0.6264	1.5	0.5385	0.6251	-
			FTBUT	8.7 sec	49	28	23	37	0.68	0.57	0.6366	0.6166	1.5814	0.5614	0.6278	-
			Corneal staining hx	>20% of visits	21	11	51	54	0.29	0.83	0.6539	0.5135	1.7059	0.8554	0.5462	-
목표질환: oGVHD																
12 ^s	Pathak (2018)	동종조혈모세포이식 환자(96)	oGVHD 진단 기준: ICCGVHD criteria													
			TearLab	>308 mOsm/L	10	35	8	38	0.45	0.52	0.1878*	0.7931*	0.9375	1.0577	0.5062	-
			Schirmer	≤5 mm	19	20	1	53	0.86	0.72	0.457*	0.9494	3.0714	0.1944	0.7501	-
			TBUT	≤5 sec	12	29	11	44	0.55	0.6	0.3023	0.8089	1.375	0.75	0.588	-

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
			OSDI	≥13	15	9	8	64	0.65	0.88	0.6305	0.8886	5.4167	0.3977	0.8249	-
			Corneal staining	≥grade1	19	14	4	59	0.83	0.81	0.5792	0.938	4.3684	0.2099	0.8148	-
			Conjunctival inflammation	≥grade1	4	0	19	73	0.17	1	1	0.7927	-	0.83	0.8011	-
			oGVHD 진단 기준: NIH criteria													
			TearLab	>308 mOsm/L	28	30	9	21	0.67	0.41	0.4517*	0.6313*	1.1356	0.8049	0.5193	-
			Schirmer	≤5 mm	34	0	5	51	0.81	1	1	0.8731	-	0.19	0.9177	-
			TBUT	≤5 sec	27	15	15	36	0.64	0.71	0.6451	0.7054	2.2069	0.507	0.6784	-
			OSDI	≥13	13	9	29	42	0.31	0.82	0.5865	0.5907	1.7222	0.8415	0.5897	-
			Corneal staining	≥grade1	26	5	16	46	0.62	0.9	0.8362	0.742	6.2	0.4222	0.7735	-
			Conjunctival inflammation	≥grade1	3	0	39	51	0.07	1	1	0.5663	-	0.93	0.58	-
17	Na (2015)	눈 이식편대숙주병 환자(63), 건강대조군(74)	TearLab	>310 mOsm/L	62	29	1	45	0.984	0.607	0.6807	0.9781	2.5038	0.0264	0.7804	0.834
			Schirmer	≤9mm	58	11	5	63	0.921	0.857	0.8458	0.9272	6.4406	0.0922	0.8864	0.906
			TBUT	≤6 sec	55	19	8	56	0.873	0.75	0.7483	0.874	3.492	0.1693	0.8066	0.861
			OSDI	20.8	49	25	14	49	0.778	0.661	0.6615	0.7776	2.295	0.3359	0.7148	0.744
			Corneal staining	2	42	13	21	61	0.667	0.821	0.7603	0.7433	3.7263	0.4056	0.7502	0.807

연번	제1저자 (출판연도)	분석에 포함된 대상자(수)	검사법	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC
18	Pietraszkiewicz(2021)	동종조혈모세포이식 환자(34명, 50(45)안) ^{††}	TearLab	306 mOsm/L	-	-	-	-	0.696	0.704	0.667	0.7311	2.3514	0.4318	0.7003	0.71
			Corneal and conjunctival staining	3.2	-	-	-	-	0.652	0.818	0.7893	0.6922	3.5824	0.4254	0.7332	0.74
19	Schargus (2015)	동종조혈모세포이식 환자(204)	TearLab (no vs definite)	312 mOsm/L	10	31	1	141	0.91	0.82	0.2443	0.993	5.0556	0.1098	0.8254	0.912
			TearLab (no vs probable)	310 mOsm/L	14	36	7	136	0.67	0.79	0.2803	0.9515	3.1905	0.4177	0.7769	0.772

- 보고하지 않음 또는 값을 구할 수 없음

* 추정된 2x2 table로 계산한 값으로, 문헌에서 제시한 값과 차이가 있음

** 제시한 값은 2x2 table로 계산한 값이며, 문헌에서는 15%의 유병률을 가정하여 88.6%라고 제시함

† 대상자 수와 문헌에서 제시된 Sn, Sp를 근거로 2x2 table을 계산했을 때 TP, FP, FN, TN 값이 각각 4.5, 0.5, 15.5, 19.5로 계산됨. 이에 대해 역으로 계산했을 때 제시된 Sn, Sp 값과 가장 가까운 값이 도출되도록 올림과 내림을 한 결과 TP, FP, FN, TN 값이 각각 4, 1, 16, 19일 때 Sn=0.2, Sp=0.95, TP, FP, FN, TN 값이 각각 5, 1, 15, 19일 때 Sn=0.25, Sp=0.95였음. Sn, Sp는 추정된 값이 아닌 문헌에서 보고한 값으로 제시함

†† 동종조혈모세포이식을 받은 34명의 분석 대상 코호트(analytic cohort) 중 oGVHD가 발생한 환자는 21명으로 제시되었으나 진단정확성은 안구 수(삼투압 검사: N=50; Corneal staining score: N=45)를 기준으로 제시하여, 정확한 TP, FP, FN, TN 값을 파악할 수 없음

§ 건성안을 목표질환으로 할 때의 진단정확성과 oGVHD를 목표질환으로 할 때의 진단정확성을 모두 제시하여 해당 표에서 두 번 기술됨

AUC, area under the curve; Corneal staining hx: corneal staining history; FN, false negative; FP, false positive; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; oGVHD, ocular graft-versus-host disease; OSDI, Ocular Surface Disease Index; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TBUT, tear breakup time; TFBUT, tear film breakup time; TN, true negative; TP, true positive; VAS, visual analogue scale

2.2.2. 비교검사의 진단정확도 메타분석

건성안의 지표로 사용되는 여러 검사 중 안구표면질환지수, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 안구표면염색의 전체 및 하위군별 진단정확성을 메타분석을 통해 합성하였다. 앞서 눈물의 삼투압 측정의 메타분석에서와 같이, 건성안을 목표질환으로 한 진단정확성과 oGVHD를 목표질환으로 한 진단정확성을 각각 제시한 Pathak 등(2018)의 경우 두 가지 결과를 모두 포함하여 분석하였으며 하위군분석에서는 oGVHD의 두 가지 진단기준 중 NIH 기준 결과를 메타분석에 포함하였다.

2.2.2.1. 안구표면질환지수(OSDI)

2X2표 추출이 가능한 6편에 대해 메타분석을 수행한 결과 통합 민감도 0.78(95% CI 0.52-0.92), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.70-0.90), 통합 양성우도비 4.4(95% CI 2.5-7.8), 통합 음성우도비 0.26(95% CI 0.11-0.65)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.87(95% CI 0.84-0.90)이었다.

목표질환별 하위군분석에서는, 건성안을 목표진단으로 하는 문헌 5편의 합성 결과 통합 민감도 0.85(95% CI 0.57-0.96), 통합 특이도 0.87(95% CI 0.71-0.95), 통합 양성우도비 6.4(95% CI 2.9-14.4), 통합 음성우도비 0.17(95% CI 0.05-0.57)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.92(95% CI 0.89-0.94)였다.

oGVHD를 목표질환으로 하는 2편(Pathak 등, 2018; Na 등, 2015)에서는 메타분석 결과 통합 민감도 0.56(95% CI 0.23-0.84), 통합 특이도 0.75(95% CI 0.59-0.86), 통합 양성우도비 2.23(95% CI 1.47-3.38), 통합 음성우도비 0.59(95% CI 0.30-1.17)였으며, 이를 바탕으로 추정된 AUC는 0.74였다(그림 3.13).

2.2.2.2. 눈물막파괴시간(TBUT)

2X2표 추출이 가능한 7편에 대해 메타분석을 수행하였는데, 이때 형광 TBUT와 비침습적 TBUT 각각에 대한 진단정확성을 제시한 Yeh 등(2015)의 연구에서는 형광 TBUT에 대한 값을 합성하였다. 분석결과 통합 민감도 0.74(95% CI 0.68-0.80), 통합 특이도 0.66(95% CI 0.57-0.74), 통합 양성우도비 2.2(95% CI 1.7-2.8), 통합 음성우도비 0.39(95% CI 0.31-0.50)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.76(95% CI 0.72-0.80)이었다.

건성안을 목표질환으로 하는 6편의 합성 결과 통합 민감도 0.73(95% CI 0.66-0.79), 통합 특이도 0.62(95% CI 0.52-0.70), 통합 양성우도비 1.9(95% CI 1.6-2.3), 통합 음성우도비 0.44(95% CI 0.37-0.53)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.73(95% CI 0.69-0.76)이었다.

oGVHD를 목표질환으로 하는 2편(Pathak 등, 2018; Na 등, 2015)을 메타분석한 결과 통합 민감도 0.78(95% CI 0.58-0.90), 통합 특이도 0.73(95% CI 0.64-0.80), 통합 양성우도비 2.86(95% CI

1.93-4.30), 통합 음성우도비 0.30(95% CI 0.14-0.66)이었으며 이를 바탕으로 추정된 AUC는 0.76이었다(그림 3.14).

2.2.2.3. 쉬르머검사(Schirmer test)

2X2표 추출이 가능한 5편을 메타분석한 결과 통합 민감도 0.77(95% CI 0.63-0.87), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.54-0.95), 통합 양성우도비 4.2(95% CI 1.3-13.8), 통합 음성우도비 0.28(95% CI 0.14-0.54)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.85(95% CI 0.82-0.88)이었다.

건성안을 목표진단으로 하는 4편(Kashkouli 등, 2018; Pathak 등, 2018; Alves 등, 2014; Lemp 등, 2011)을 메타분석한 결과, 통합 민감도 0.68(95% CI 0.55-0.80), 통합 특이도 0.65(95% CI 0.45-0.81), 통합 양성우도비 2.0(95% CI 1.1-3.5), 통합 음성우도비 0.49(95% CI 0.29-0.80)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.72(95% CI 0.68-0.76)였다.

oGVHD를 목표질환으로 하는 2편(Pathak 등, 2018; Na 등, 2015)의 메타분석 결과 통합 민감도 0.90(95% CI 0.81-0.95), 통합 특이도 0.98(95% CI 0.37-1.00), 통합 양성우도비 39.46(95% CI 1.60-2600.68), 통합 음성우도비 0.10(95% CI 0.05-0.20)이었으며 이를 바탕으로 추정된 AUC는 0.92였다(그림 3.15).

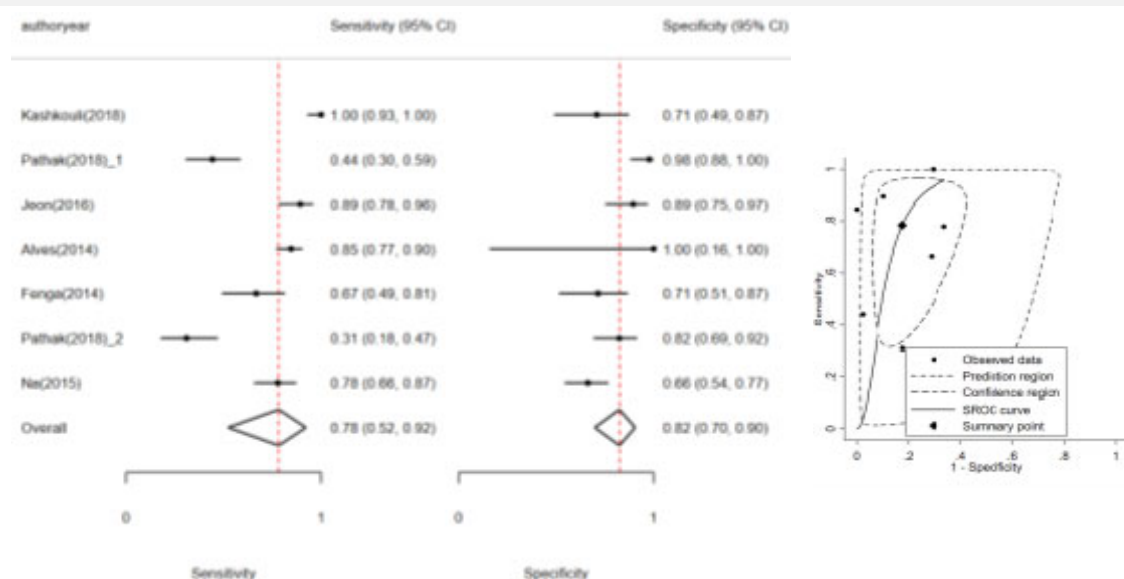
2.2.2.4. 안구표면염색(ocular surface staining)

안구표면염색은 각막 염색, 결막 염색을 단독 또는 병합하여 검사하였다. 2X2표 추출이 가능한 5편을 메타분석한 결과 통합 민감도 0.42(95% CI 0.24-0.62), 통합 특이도 0.91(95% CI 0.78-0.97), 통합 양성우도비 4.7(95% CI 2.2-10.3), 통합 음성우도비 0.64(95% CI 0.47-0.85)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.79(95% CI 0.75-0.82)였다.

건성안을 목표질환으로 하는 문헌 4편을 메타분석한 결과 통합 민감도 0.32(95% CI 0.15-0.55), 통합 특이도 0.95(95% CI 0.61-0.99), 통합 양성우도비 5.9(95% CI 0.8-42.3), 통합 음성우도비 0.72(95% CI 0.56-0.93)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.65(95% CI 0.61-0.69)였다.

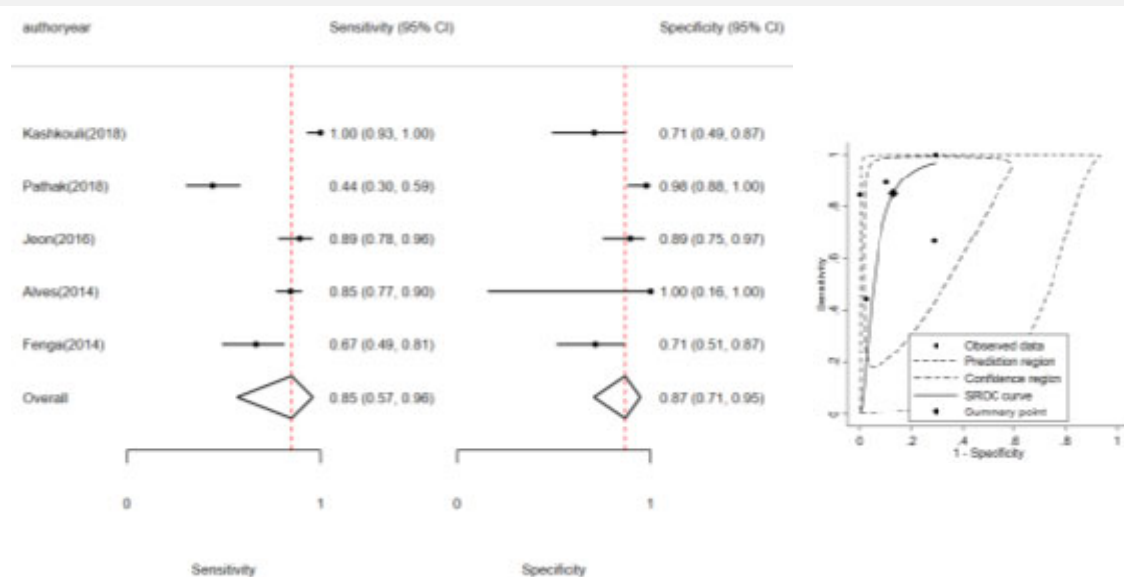
oGVHD를 목표질환으로 하는 2편의 메타분석 결과 통합 민감도 0.65(95% CI 0.55-0.73), 통합 특이도 0.86(95% CI 0.78-0.91), 통합 양성우도비 4.50(95% CI 2.87-7.05), 통합 음성우도비 0.41(95% CI 0.32-0.54)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 SROC 곡선에서 AUC는 0.76이었다(그림 3.16).

전체



*Pathak_1: 목표질환이 건강안; Pathak_2: 목표질환이 oGVHD

목표질환: 건강안



목표질환: oGVHD

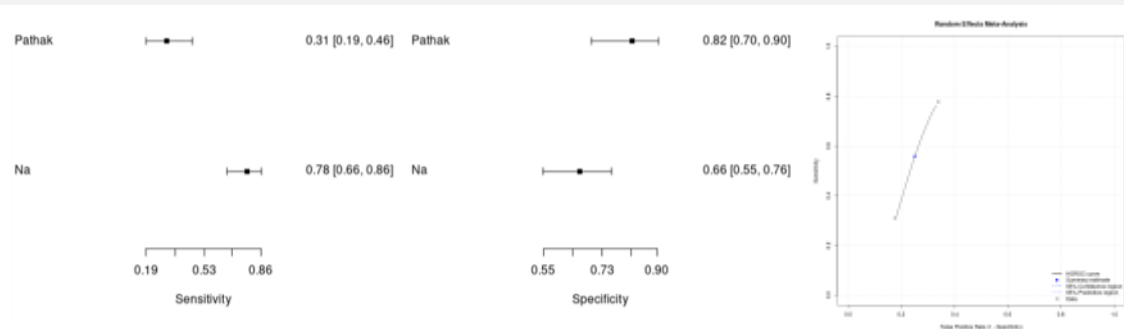
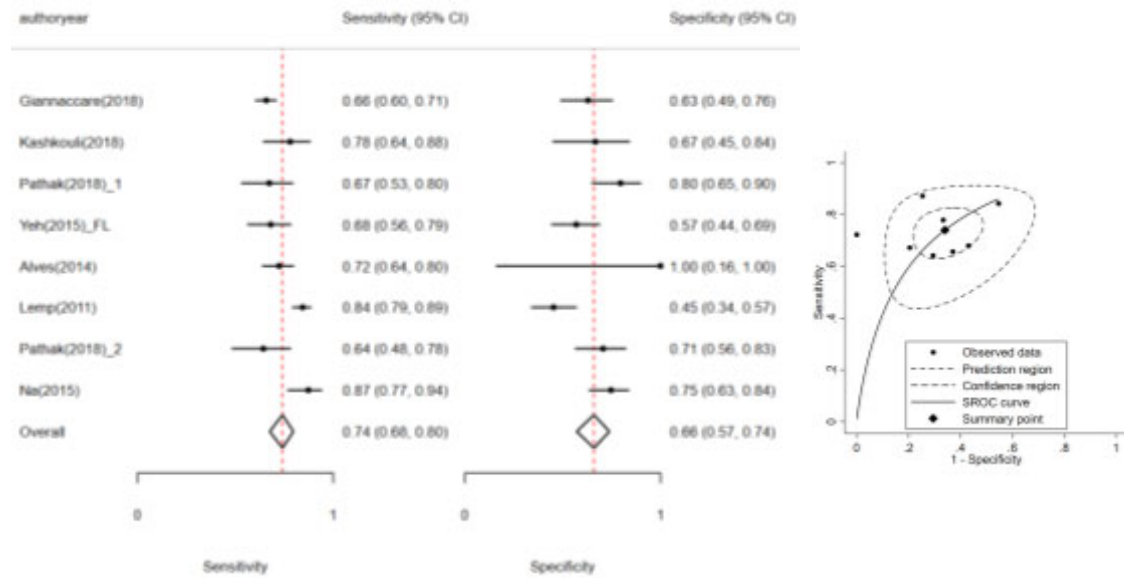


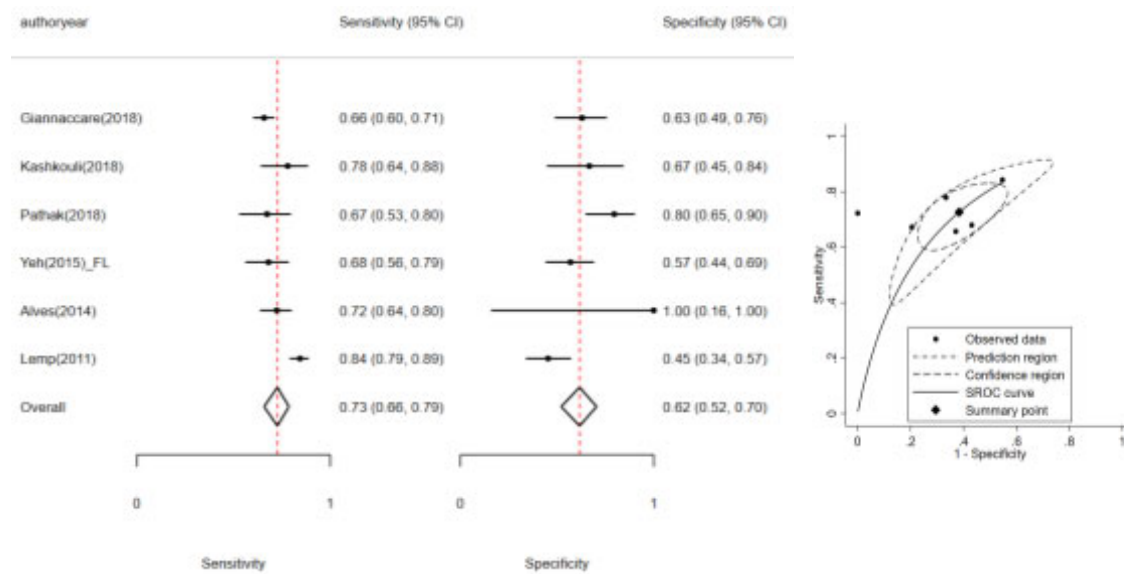
그림 3.13 안구표면질환지수의 진단정확도 메타분석결과

전체



*Pathak_1: 목표질환이 건성안; Pathak_2: 목표질환이 oGVHD

목표질환: 건성안



목표질환: oGVHD

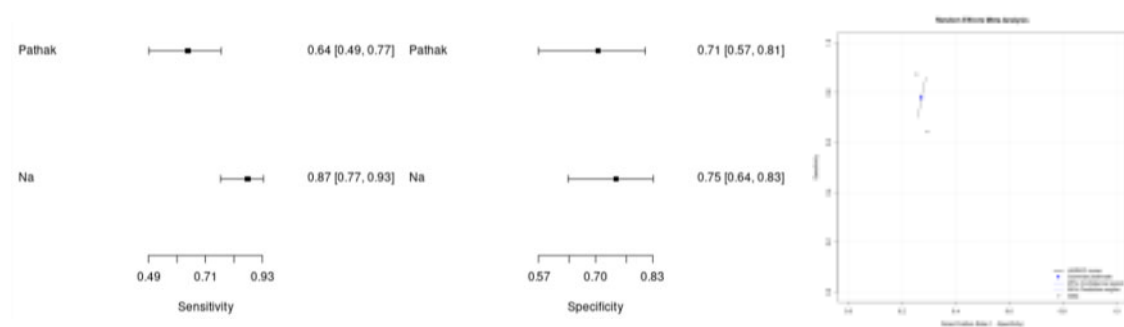
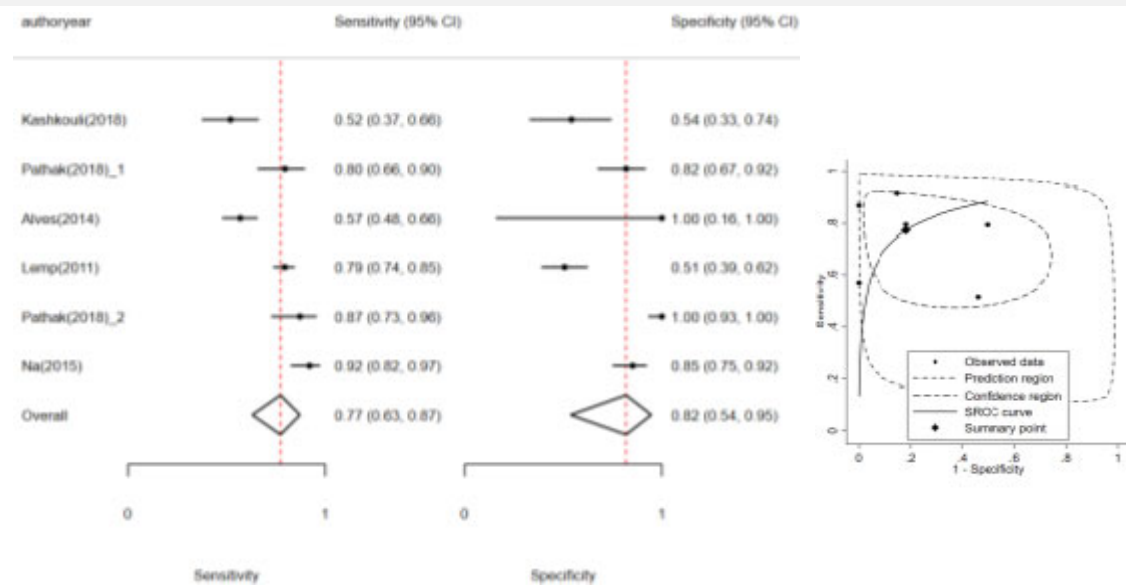


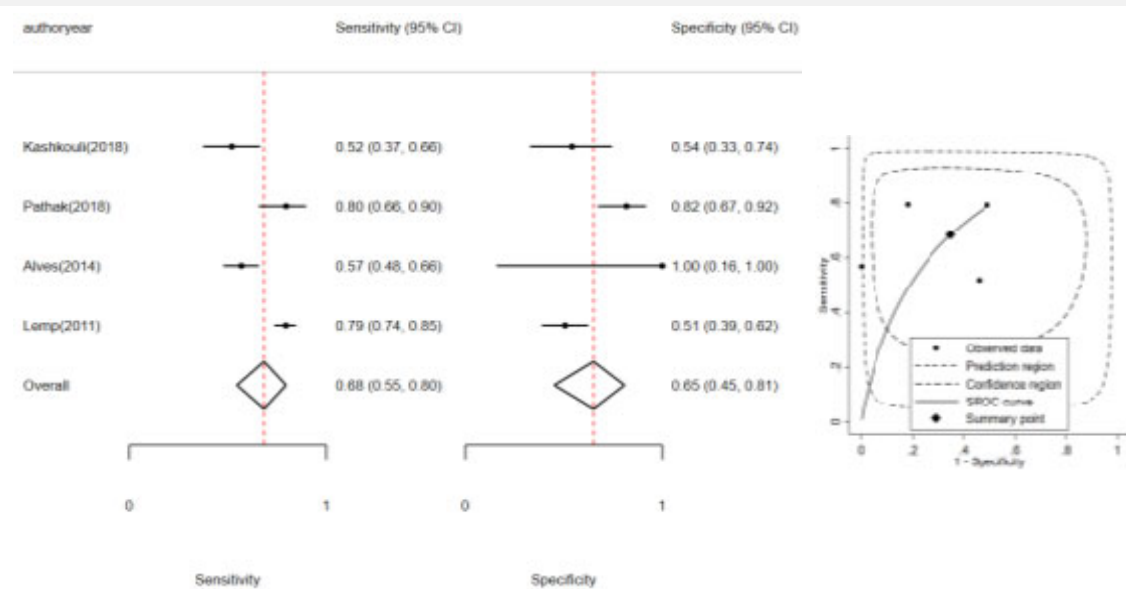
그림 3.14 눈물막파괴시간의 진단정확도 메타분석결과

전체



*Pathak_1: 목표질환이 건강안; Pathak_2: 목표질환이 oGVHD

목표질환: 건강안



목표질환: oGVHD

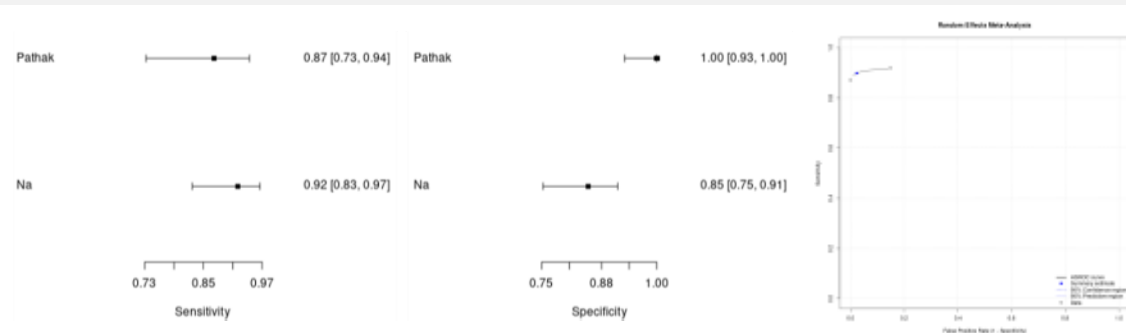
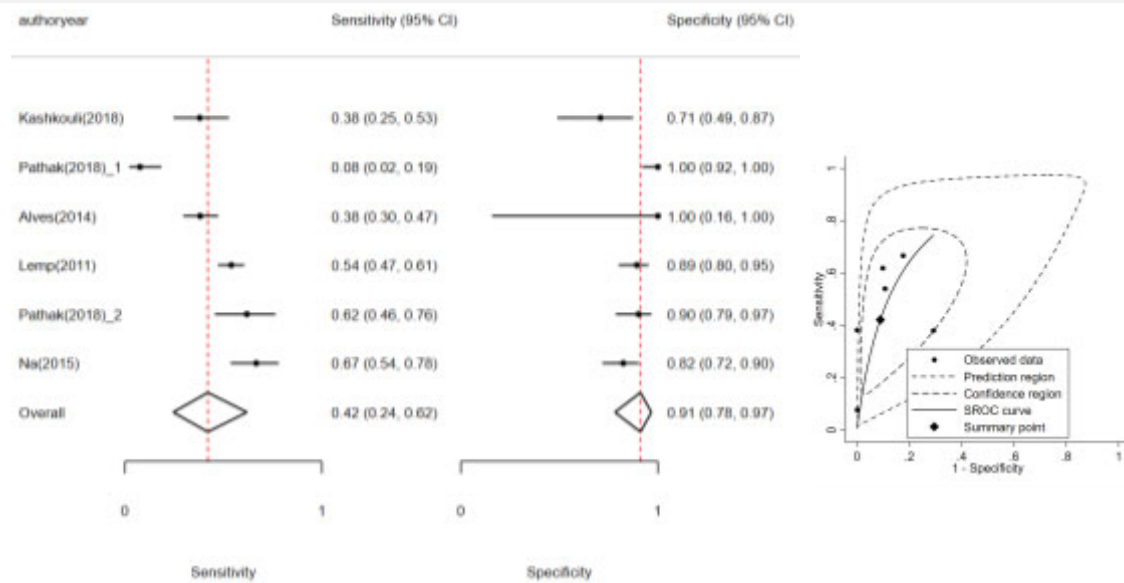


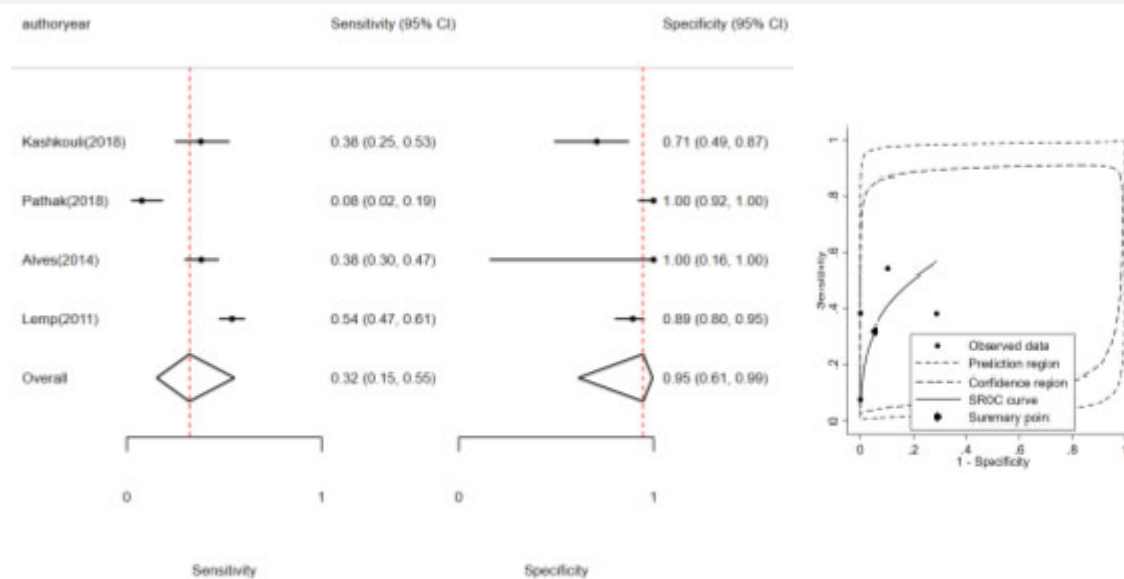
그림 3.15 쉬르머검사의 진단정확도 메타분석결과

전체



*Pathak_1: 목표질환이 건성안; Pathak_2: 목표질환이 oGVHD

목표질환: 건성안



목표질환: oGVHD

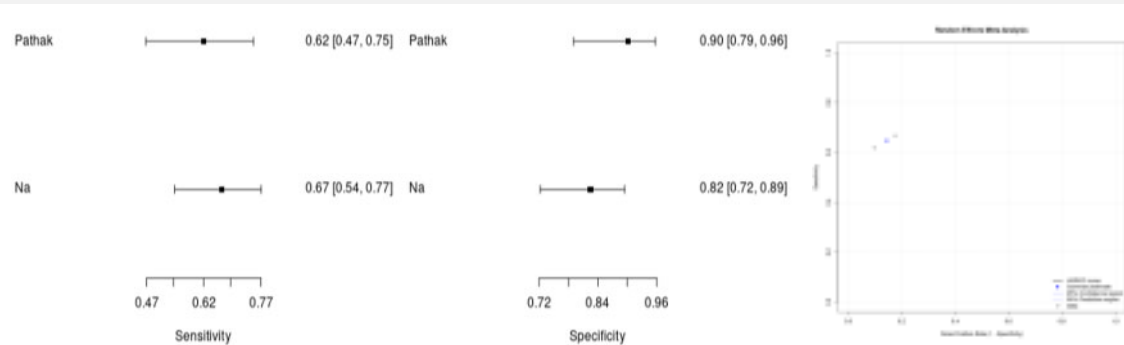


그림 3.16 안구표면염색의 진단정확도 메타분석결과

2.2.3. 결과요약표

앞서 제시한 검사 종류별, 목표질환별 통합 진단정확성을 요약하면 아래 <표 3.3>과 같다.

표 3.3 통합 진단정확성 요약표

	중재검사		비교검사		
	눈물의 삼투압 검사	안구표면질환지수	눈물막파괴시간	쉬르머검사	안구표면염색
전체					
통합한 문헌 수 (데이터 수)	18(19)*	6(7)*	7(8)*	5(6)*	5(6)*
통합 민감도 (95% CI)	0.64 (0.51-0.75)	0.78 (0.52-0.92)	0.74 (0.68-0.80)	0.77 (0.63-0.87)	0.42 (0.24-0.62)
통합 특이도 (95% CI)	0.79 (0.68-0.87)	0.82 (0.70-0.90)	0.66 (0.57-0.74)	0.82 (0.54-0.95)	0.91 (0.78-0.97)
통합 AUC (95% CI)	0.78 (0.74-0.82)	0.87 (0.84-0.90)	0.76 (0.72-0.80)	0.85 (0.82-0.88)	0.79 (0.75-0.82)
목표질환: 건성안					
통합한 문헌 수 (데이터 수)	16(16)	5	6	4	4
통합 민감도 (95% CI)	0.57 (0.45-0.68)	0.85 (0.57-0.96)	0.73 (0.66-0.79)	0.68 (0.55-0.80)	0.32 (0.15-0.55)
통합 특이도 (95% CI)	0.82 (0.70-0.90)	0.87 (0.71-0.95)	0.62 (0.52-0.70)	0.65 (0.45-0.81)	0.95 (0.61-0.99)
통합 AUC (95% CI)	0.75 (0.71-0.78)	0.92 (0.89-0.94)	0.73 (0.69-0.76)	0.72 (0.68-0.76)	0.65 (0.61-0.69)
목표질환: oGVHD					
통합한 문헌 수 (데이터 수)	3(3)	2	2	2	2
통합 민감도 (95% CI)	0.93 (0.73-0.99)	0.56 (0.23-0.84)	0.78 (0.58-0.90)	0.90 (0.81-0.95)	0.65 (0.55-0.73)
통합 특이도 (95% CI)	0.64 (0.42-0.81)	0.75 (0.59-0.86)	0.73 (0.64-0.80)	0.98 (0.37-1.00)	0.86 (0.78-0.91)
통합 AUC (95% CI)	0.86	0.74	0.76	0.92	0.76

*건성안을 목표질환으로 한 진단정확성과 oGVHD를 목표질환으로 한 진단정확성을 각각 제시한 Pathak 등(2018)의 경우 두 가지 결과를 모두 포함하여 분석함

CI, confidence interval; oGVHD, ocular graft-versus-host disease

1. 평가결과 요약

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 건성안(의심) 환자를 대상으로 건성안의 진단 및 치료계획 수립을 보조하는 검사이다. 본 평가는 동 기술이 건성안(의심) 환자의 건성안 진단 및 치료계획 수립 보조에 임상적으로 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과 19편의 문헌을 최종 선택하였다. 대상자에는 쇼그렌 증후군 환자, 이식편대숙주병 환자, 건성각결막염 환자, 콘택트렌즈 착용자 등 다양한 원인의 건성안 확진환자 및 의심환자가 포함되었고, 중재검사로 다수가 TearLab 기기(TearLab Corporation, San Diego, CA, USA사, 전신 OcuSense)를 이용하여 눈물의 삼투압을 측정하였다. 비뚤림위험 평가 중 적용성에 대한 우려와 관련하여 동종조혈모세포 이식 환자를 대상으로 하는 4편의 문헌에서 환자선택 영역의 적용성에 대한 우려를 ‘높음’으로, 목표질환이 눈 이식편대숙주병(oGVHD)인 3편에서 참고표준검사 영역의 적용성에 대한 우려를 ‘높음’으로 평가하였다. 전체 문헌을 대상으로 진단정확성을 분석한 후, 건성안을 목표질환으로 하는 경우와 oGVHD를 목표질환으로 하는 경우에 대한 하위군 분석을 수행하였다.

1.1 안전성

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정과 관련된 합병증이나 검사결과 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단을 보고한 문헌은 없었다. 이에 소위원회에서는 동 검사가 눈물을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 해를 가하지 않으며, 건성안 진단의 보조적 역할로 치료지연, 과잉진단에 영향을 미칠 우려는 낮아 안전한 기술로 평가하였다.

1.2 효과성

효과성은 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향으로 평가하였다. 의료결과에 미치는 영향은 건성안의 진단 혹은 치료계획 및 방법에 미치는 영향으로 정의하였는데, 이를 보고한 문헌은 없었다.

건성안을 진단하는 진단정확성과 관련하여, 전체 문헌 19편을 대상으로 분석 후 목표질환이 건성안인 경우와 oGVHD인 경우를 구분하여 분석하였다. 건성안을 목표질환으로 하는 문헌이 15편, oGVHD를 목표질환으로 하는 문헌이 3편, 두 가지 모두에 대한 진단정확성을 제시한 문헌 1편이었다.

전체 진단정확성은 통합 민감도 0.64(95% CI 0.51-0.75), 통합 특이도 0.79(95% CI 0.68-0.87), 통합 AUC 0.78(95% CI 0.74-0.82)이었다. 목표질환별로 구분해서 분석한 결과, 건성안을 목표질환으로 하는

경우(16편), 통합 민감도 0.55(95% CI 0.43-0.66), 통합 특이도 0.84(95% CI 0.73-0.91), 통합 AUC 0.75(95% CI 0.71-0.78)였고, oGVHD를 목표질환으로 하는 경우(4편)는 통합 민감도 0.84(95% CI 0.60-0.95), 통합 특이도 0.65(95% CI 0.50-0.78), 통합 AUC 0.79(95% CI 0.75-0.82)이었다.

비교검사인 안구표면질환지수(6편)의 진단정확성은 통합 민감도 0.78(95% CI 0.52-0.92), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.70-0.90), 통합 AUC 0.87(95% CI 0.84-0.90)이었다. 눈물막파괴시간(7편)은 통합 민감도 0.74(95% CI 0.68-0.80), 통합 특이도 0.66(95% CI 0.57-0.74), 통합 AUC 0.76(95% CI 0.72-0.80)이었다. 쉬르머검사(5편)는 통합 민감도 0.77(95% CI 0.63-0.87), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.54-0.95), 통합 AUC 0.85(95% CI 0.82-0.88)였고, 각막 염색과 결막 염색을 포함하는 안구표면 염색(5편)은 통합 민감도 0.42(95% CI 0.24-0.62), 통합 특이도 0.91(95% CI 0.78-0.97), 통합 AUC 0.79(95% CI 0.75-0.82)였다.

이에 소위원회에서는 눈물의 삼투압 측정의 진단정확성이 높지 않아 단독검사로 활용할 수는 없으나, 건성안을 유발하는 여러 가지 요인을 고려했을 때 건성안 진단의 보조검사로 삼투압 등 추가정보를 제공할 수 있는 기술이라고 판단하였다. 더불어 염증으로 인한 눈물샘이나 마이봄샘의 기능장애, 눈물 증발과다 등 여러 요인이 건성안 발생에 관여한다는 점에서 눈물의 삼투압 측정이 필요한 대상을 특정하는 것은 어렵다는 의견이었다.

2. 결론

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정 소위원회에서는 평가 결과에 대하여 다음과 같이 제언하였다.

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 눈물을 이용한 체외 검사로 안전성은 문제가 없고, 효과성은 진단정확성이 높지 않아 단독검사로 활용할 수는 없으나, 건성안을 유발하는 여러 가지 요인을 고려했을 때 건성안 진단의 보조검사로 임상적 진단에 추가정보를 제공할 수 있는 기술이라고 판단하였다.

2023년 제7차 의료기술재평가위원회(2023. 7. 14.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

건성안의 진단 및 치료계획 수립을 위한 보조 검사로 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정은 눈물을 이용한 체외 검사로 안전성은 문제가 없으나, 진단정확성이 높지 않아 단독검사로 활용할 수는 없고, 건성안을 유발하는 여러 가지 요인을 고려했을 때 건성안 발생 원인이 규명되지 않은 경우 검사를 할 수 있다. 하지만 건성안 진단을 위한 눈물막파괴시간검사, 쉬르머검사 등 여러 검사가 존재하는 국내 상황 등을 고려하였을 때 동 기술의 임상적 유용성을 설명할 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 건성안(의심) 환자의 건성안 진단 및 치료계획 수립을 보조하는데 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정을 ‘불충분’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2023년 2월판.
2. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 농도 측정. 2016.
3. 주천기 등. 건성안(眼) Textbook of Dry Eye. 고양: 도서출판 내외학술. 2019.
4. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
5. 보건의료빅데이터개방시스템 [인터넷]. 질병소분류(4단 상병) 통계; [2023년 2월 3일 인용]. URL: <https://opendata.hira.or.kr/>
6. 식품의약품안전처 의료기기정보포털 [인터넷]. 업체/제품정보; [2023년 10월 12일 인용], URL: <https://udiportal.mfds.go.kr/>
7. 요양기관업무포털[인터넷]. 의료기준관리, 고시항목조회; [2023년 2월 3일 인용], URL: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
8. 진형남, 김종화, 윤현정, 윤경철. 안구 이식편대숙주병 환자들에서 발생한 감염각막염의 임상 양상. J Korean Ophthalmol Soc. 2022 Jul;63(7):592-601.
9. 한국외안부학회편. 2013. 각막. 일조각.
10. American medical association. CPT 2021. Professional edition.
11. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, Varu DM, Musch DC, Dunn SP, Mah FS. Dry eye syndrome preferred practice pattern®. Ophthalmology. 2019 Jan 1;126(1):P286-334.
12. Baenninger PB, Voegeli S, Bachmann LM, Faes L, Iselin K, Kaufmann C, Thiel MA. Variability of tear osmolarity measurements with a point-of-care system in healthy subjects—systematic review. Cornea. 2018 Jul 1;37(7):938-45.
13. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II definition and classification report. The ocular surface. 2017 Jul 1;15(3):276-83.
14. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. J Clin Epidemiol. 2005 ;58(9):882-93.
15. Hyon JY, Kim HM, Lee D, Chung ES, Song JS, Choi CY, Lee J. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. Korean Journal of Ophthalmology. 2014 Jun 1;28(3):197-206.
16. International Dry Eye Workshop. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop The ocular surface. 2007;5(2):108-152.
17. Koh S, Tung CI, Inoue Y, Jhanji V. Effects of tear film dynamics on quality of vision. British Journal of Ophthalmology. 2018 Dec 1;102(12):1615-20.
18. Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. Ocul Surf. 2007 Apr;5(2):75-92.

19. Munir SZ, Aylward J. A review of ocular graft-versus-host disease. *Optometry and Vision Science*. 2017 May 1;94(5):545-55.
20. Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea*. 2015 Jul 1;34(7):733-8.
21. National Institute for Health Care Excellence (NICE). TearLab osmolarity system for diagnosing dry eye disease (MIB47). Published: 15 December 2015. <https://www.nice.org.uk/advice/mib47>
22. Patel A, Cooper NJ, Freeman SC, Sutton AJ. Graphical enhancements to summary receiver operating characteristic plots to facilitate the analysis and reporting of meta-analysis of diagnostic test accuracy data. *Research Synthesis Methods* 2020, <https://doi.org/10.1002/jrsm.1439>.
23. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:2039.
24. Prokopich C, Bitton E, Caffery B, Michaud L, Cunningham DN, Karpecki PM. Screening, diagnosis and management of dry eye disease: practical guidelines for Canadian optometrists. *Can J Optometry*. 2014;76(Suppl 1):1-31.
25. Tashbayev B, Utheim TP, Utheim ØA, Ræder S, Jensen JL, Yazdani M, Lagali N, Vitelli V, Dartt DA, Chen X. Utility of tear osmolarity measurement in diagnosis of dry eye disease. *Scientific Reports*. 2020 Mar 26;10(1):1-7.
26. Tukenmez-Dikmen N, Yildiz EH, Imamoglu S, Turan-Vural E, Sevim MS. Correlation of dry eye workshop dry eye severity grading system with tear meniscus measurement by optical coherence tomography and tear osmolarity. *Eye & Contact Lens*. 2016 May 1;42(3):153-7.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2022년 제11차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 11월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제7차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 6월 30일~2023년 7월 5일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 7월 7일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

전기저항기법에 기반한 눈물의 삼투압 측정의 소위원회는 의료기술재평가 자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 4인(안과 3인, 근거기반의학과 1인)으로 구성하였다. 소위원회 구성 및 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 2일
- 회의내용: 평가계획 및 평가방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 3월 20일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 5월 22일
- 회의내용: 분석결과 검토 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) (1946~현재까지)

(검색일: 2023. 2. 3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
P	1	exp dry eye syndromes /	22,361
	2	(dry adj2 eye\$).mp.	12,316
	3	1-2/OR	27,033
I	4	exp osmolar concentration /	74,193
	5	tear osmolarity.mp.	478
	6	tearlab.mp.	100
	7	i-Pen.mp.	27
	8	4-7/OR	74,425
P&I	9	3 AND 8	667

3.1.2 Ovid-Embase (1947~)

(검색일: 2023. 2. 3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
P	1	exp dry eye syndromes /	30,975
	2	(dry adj2 eye\$).mp.	23,605
	3	1-2/OR	50,293
I	4	exp osmolar concentration /	26,297
	5	tear osmolarity.mp.	905
	6	tearlab.mp.	199
	7	i-Pen.mp.	37
	8	4-7/OR	26,407
P&I	9	3 AND 8	1,252

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2023. 2. 3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
P	1	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] exploded all trees	1,686
	2	(dry NEAR/2 eye*)	3,548
	3	1-2/OR	3,886
I	4	MeSH descriptor: [Osmolar Concentration] exploded all trees	1,465
	5	tear osmolarity	225
	6	tearlab	33
	7	i-Pen	4
	8	4-7/OR	1,648
P&I	9	3 AND 8	196

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2023. 2. 6.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	("dry eye syndrome"[MH])	152	advanced search
	2	((("tear osmolarity"[ALL])) OR ("tearlab"[ALL]))	24	
	3	#1 AND #2	12	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	dry eye syndrome AND tear osmolarity	15	검색필드의 전체를 이용
한국학술정보 (KISS)	1	dry eye syndrome AND tear osmolarity	7	상세검색 이용
	2	건성안 AND 삼투압	2	
	3	중복 제거 후 소계	7	
한국교육학술 정보원 (RISS)	1	dry eye syndrome AND tear osmolarity	17	상세검색 이용, 국내학술논문
	2	건성안 AND 삼투압	7	
	3	중복 제거 후 소계	20	
한국과학기술 정보연구원 (ScienceON)	1	dry eye syndrome AND (tear osmolarity OR tearlab)	63	상세검색 이용, 국내논문

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림위험	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실

4.2 자료추출 양식

진단검사평가

연번(Ref ID)																																	
1저자(출판연도)																																	
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계 - 연구목적																																
	연구방법	- 연구대상자: 대상자 정의, 대상자 수 - 검사법 - 중재검사: 검사장비, 임계값(cutoff) - 비교검사: 검사방법, 임계값(cutoff) - 참고표준검사: 목표질환, 진단기준																															
		- 검사 관련 합병증 - 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉 진단																															
연구결과-안전성		- 진단정확도 - 연구대상자 및 검사법																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">1저자 (출판연도)</th> <th colspan="3">대상자</th> <th colspan="4">검사법</th> </tr> <tr> <th>정의</th> <th>Total (N)</th> <th>D(+) (N)</th> <th>D(-) (N)</th> <th>중재검사 장비</th> <th>비교검사 방법</th> <th>중재/비교검사 임계값</th> <th>임계값 단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								1저자 (출판연도)	대상자			검사법				정의	Total (N)	D(+) (N)	D(-) (N)	중재검사 장비	비교검사 방법	중재/비교검사 임계값	임계값 단위									
	1저자 (출판연도)	대상자			검사법																												
정의		Total (N)	D(+) (N)	D(-) (N)	중재검사 장비	비교검사 방법	중재/비교검사 임계값	임계값 단위																									
연구결과-효과성	2x2 table																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>TP (N)</th> <th>FP (N)</th> <th>FN (N)</th> <th>TN (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								TP (N)	FP (N)	FN (N)	TN (N)																					
	TP (N)	FP (N)	FN (N)	TN (N)																													
진단정확도 결과																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sn (%)</th> <th>Sp (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>NPV (%)</th> <th>LR+ (%)</th> <th>LR- (%)</th> <th>Accuracy (%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Accuracy (%)	AUC (95% CI)																		
Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Accuracy (%)	AUC (95% CI)																										
결론																																	
비고 참고사항 등																																	

* 제 1저자 기준

AUC, area under the curve; D(+), disease positive; D(-), disease negative; FN, false negative; FP, false positive; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco ECAA, Bachette L, Faustino J, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. PLoS ONE. 2014;9(5) (no pagination)(e97921).
2	Attas-Fox L, Zhang AY, Fox BD, Arthurs BP. Evaluation of tearing in oculoplastics assisted by tear osmolarity measurement. Orbit. 2014;33(5):331-5.
3	Cartes C, Lopez D, Salinas D, Segovia C, Ahumada C, Perez N, et al. Dry eye is matched by increased intrasubject variability in tear osmolarity as confirmed by machine learning approach. Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia. 2019;94(7):337-42.
4	Fenga C, Aragona P, Di Nola C, Spinella R. Comparison of ocular surface disease index and tear osmolarity as markers of ocular surface dysfunction in video terminal display workers. American Journal of Ophthalmology. 2014;158(1):41-8.e2.
5	Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F. Ocular Surface Workup With Automated Noninvasive Measurements for the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction. Cornea. 2018;37(6):740-5.
6	Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. Cornea. 2011;30(12):1289-92.
7	Jeon HS, Youn SW, Jeon HE, Hyon JY. Assessment of transepidermal water loss of the ocular surface and periorbital skin in dry eye patients. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57(12):427.
8	Kashkouli MB, Alemzadeh SA, Aghaei H, Pakdel F, Abdolalizadeh P, Ghazizadeh M, et al. Subjective versus objective dry eye disease in patients with moderate-severe thyroid eye disease. Ocular Surface. 2018;16(4):458-62.
9	Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. American Journal of Ophthalmology. 2011;151(5):792-8.e1.
10	Mathews PM, Karakus S, Ramulu PY, Akpek EK. Impact of clinically significant dry eye on self-reported driving performance. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57(12):2842.
11	Park J, Choi Y, Han G, Shin E, Han J, Chung TY, et al. Evaluation of tear osmolarity measured by I-Pen osmolarity system in patients with dry eye. Scientific reports. 2021;11(1):7726.
12	Pathak M, Diep PP, Lai X, Brinch L, Ruud E, Drolsum L. Ocular findings and ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. Bone Marrow Transplantation. 2018;53(7):863-72.
13	Tomlinson A, Madden L, Pearce I. Reply. Cornea. 2011;30(12):1517-8.
14	Uttine CA, Bicakcigil M, Yavuz S, Ciftci F. Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary Sjogren's syndrome. Current Eye Research. 2011;36(8):683-90.
15	Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. Current Eye Research. 2010;35(7):553-64.
16	Yeh T, Tran N, Graham A, Green H, Lin M. Relationships among tear film stability, tear osmolarity, corneal staining history, and dryness symptoms. Investigative Ophthalmology and Visual Science Conference. 2013;54(15).
17	Na KS, Yoo YS, Hwang KY, Mok JW, Joo CK. Tear Osmolarity and Ocular Surface Parameters as Diagnostic Markers of Ocular Graft-Versus-Host Disease. American Journal of Ophthalmology. 2015;160(1):143-9.e1.

-
- | | |
|----|--|
| 18 | Pietraszkiewicz AA, Payne D, Abraham M, Garced A, Devarasetty KC, Wall M, et al. Ocular surface indicators and biomarkers in chronic ocular graft-versus-host disease: a prospective cohort study. Bone Marrow Transplantation. 2021;56(8):1850-8. |
| 19 | Schargus M, Meyer-Ter-Vehn T, Menrath J, Grigoleit GU, Geerling G. Correlation between Tear Film Osmolarity and the Disease Score of the International Chronic Ocular Graft-Versus-Host-Disease Consensus Group in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. Cornea. 2015;34(8):911-6. |
-

발행일 2023. 11. 30.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93112-68-7