

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-01 (2024. 7.)



의료기술재평가보고서 2024

헬리코박터 파이로리 항체검사

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 본부장

정진희 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

박은정 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 연구위원

부담당연구원

황성희 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업 (NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 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 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	7
1.4 국내외 임상진료지침	15
1.5 기존 의료기술평가	19
1.6 체계적 문헌고찰 및 일차문헌	19
2. 평가목적	20

II. 평가방법 21

1. 체계적 문헌고찰	21
1.1 개요	21
1.2 핵심질문	21
1.3 문헌검색	23
1.4 문헌선정	24
1.5 비뚤림위험 평가	24
1.6 자료추출	25
1.7 자료합성	25
2. 권고등급 결정	26

III. 평가결과 27

1. 연구선정 결과	27
1.1 연구선정 개요	27
1.2 선택연구 특성	28
1.3 비뚤림위험 평가결과	38
2. 분석결과	40
2.1 안전성	40
2.2 효과성	40

IV. 결과요약 및 결론 49

1. 평가결과 요약	49
1.1 안전성	49
1.2 효과성	49

2. 결론 및 권고결정	50
--------------------	----

V. 참고문헌	51
----------------------	-----------

VI. 부록	54
---------------------	-----------

1. 의료기술재평가위원회	54
2. 소위원회	55
3. 문헌검색 전략	56
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	60
5. 최종선택문헌	63

표 차례

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항(1)	2
표 1.2 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항(2)	3
표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)	3
표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.5 헬리코박터 파이로리 항체검사의 사용량 및 진료금액	4
표 1.6 국외 보험 및 의료행위 등재 현황	6
표 1.7 헬리코박터 파이로리 진단검사의 종류와 장단점	8
표 1.8 건강보험요양급여·비급여비용목록 등재 현황	9
표 1.9 헬리코박터 파이로리[대변항원검사]의 고시항목 상세	10
표 1.10 헬리코박터 파이로리[요소호흡검사]의 고시항목 상세	11
표 1.11 헬리코박터 파이로리 진단검사 관련 비교기술의 고시 및 비용 정보	12
표 1.12 헬리코박터 파이로리 감염에 대한 제균치료	13
표 1.13 헬리코박터 파이로리 혈청검사 Choosing wisely(2022) 권고사항	16
표 1.14 일본 위암 스크리닝 권고	16
표 1.15 국내외 가이드라인 비교	18
표 1.16 헬리코박터 파이로리[일반면역검사] 진단정확도 메타분석 결과	19
표 1.17 Best (2018)의 진단검사법 간 진단오즈비 비교	20
표 1.18 Leal (2008)의 메타분석 결과	20
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	22
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	23
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	23
표 2.4 문헌의 선정 및 배제기준	24
표 2.5 권고등급의 체계 및 정의	26
표 3.1 선택연구의 특성(59편)	29
표 3.2 참고표준검사-요소호흡검사에서의 HP 항체검사의 진단정확도	41
표 3.3 참고표준검사-임상검사조합에서 HP 항체검사의 진단정확도	42
표 3.4 참고표준검사에 따른 HP 항체검사의 진단정확도	45
표 3.5 연령에 따른 HP 항체검사의 진단정확도	45
표 3.6 연구 수행지역에 따른 HP 항체검사의 진단정확도	46
표 3.7 아시아에서 HP 진단검사별 진단정확도	47
표 3.8 위장관계 병력 환자에서 HP 항체검사의 진단정확도	47
표 3.9 위장관계 병력 환자에서 HP 진단검사별 진단정확도	48
표 3.10 HP 진단검사별 진단정확도 요약	48

그림 차례

그림 1.1 병원성 헬리코박터 파이로리균 체내 감염경로와 진단법	2
그림 1.2 헬리코박터 파이로리 감염에 따른 위장관 장형 선암의 진행단계	7
그림 1.3 헬리코박터 파이로리 진단법	9
그림 1.4 헬리코박터 파이로리 치료 알고리즘	14
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 연구	27
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 그래프	38
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	39
그림 3.4 참고표준검사-요소호흡검사에서의 HP 항체검사의 진단정확도 숲그림	41
그림 3.5 참고표준검사-요소호흡검사에서의 HP 항체검사의 진단정확도 SROC	41
그림 3.6 참고표준검사-임상검사조합에서 HP 항체검사의 진단정확도 숲그림	43
그림 3.7 참고표준검사-임상검사조합에서 HP 항체검사의 진단정확도 SROC	44
그림 3.8 위장관계 병력 환자에서 HP 진단검사별 SROC	48

요약문 (국문)

평가배경

헬리코박터 파이로리 항체검사(Helicobacter pylori - Antibody)는 환자의 혈장 또는 혈청 검체를 이용하여 헬리코박터 파이로리균 감염을 진단하기 위한 체외진단검사이다. 헬리코박터 파이로리는 만성 위염부터 소화성 궤양, 위축성 위염 및 장상피화생, 위암까지 다양한 위장질환을 유발하며, 특히 대한민국, 일본, 중국을 포함한 극동 아시안은 헬리코박터 파이로리 감염률이 높으면서 위암 발생률 또한 높다. 헬리코박터 파이로리 항체검사 정밀면역검사는 신의료기술평가 제도 시행 전 도입된 등재 급여 기술이며, 일반면역검사는 2018년 신의료기술평가를 받아 안전성 및 유효성이 있는 기술로 인정되어 등재된 급여 기술이다.

동 기술은 국내·외 임상진료지침 검토와 내부 모니터링을 통해 재평가 안건으로 발굴되었다. 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2023년 제9차 의료기술재평가위원회(2023. 9. 8.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

평가목적

본 평가의 목적은 헬리코박터 파이로리 항체검사가 헬리코박터 파이로리에 의한 감염을 진단하는데 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 권고수준을 결정하기 위함이다.

평가방법

헬리코박터 파이로리 항체검사에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 ‘헬리코박터 파이로리 항체검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)’의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 소화기내과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반 의학 1인의 전문가 5인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 헬리코박터 파이로리 감염 의심환자이며, 참고표준검사는 요소호흡검사 및 임상 검사조합, 비교검사는 대변항원검사, 내시경 검사 하 검사로 정의하였다. 결과변수로는 안전성과 효과성을 확인하였으며, 안전성은 검사 관련 부작용과 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과

영 진단 및 치료를 지표로 설정하였고, 효과성은 진단정확도를 지표로 평가하였다. 연구문헌은 핵심 질문을 토대로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국 교육학술정보원(RISS) 데이터베이스에서 검색하였다(최종검색일 2024. 2. 20.).

최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하여 진단정확도를 2 x 2 표로 제시하고, 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 수행하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 본 평가는 소 위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 결정하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과 최종 선택된 연구는 총 59편(대상자 수 9,424명, 중재군 8,869명, 비교군(요소 호흡검사군 2,541명, 대변항원검사 1,589명, 조직검사 2,700명, 신속요소분해효소검사 3,428명))으로 진단법평가연구 52편과 전향적 코호트연구 7편이었다. 연구대상자는 소화장애 및 위장관 증상이 있거나 위내시경 검사를 의뢰받은 환자인 경우가 40편이었으며 그 외에는 헬리코박터 파이로리 감염이 의심되거나 진단검사가 필요한 환자 등이 대상이었다. 연구의 비뚤림위험 평가결과, 환자선택 영역에서 ‘불확실’이 79.7%, ‘높음’이 8.4%이었고, 중재검사 영역에서 ‘불확실’이 50.8%이었다.

안전성

검사 관련 합병증이나 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단을 보고한 문헌은 없었다. 헬리코박터 파이로리 항체검사(이하, 항체검사)는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않고, 동 검사로 인한 치료지연이나 과잉진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 기술로 판단하였다.

효과성

임상적 효과성에서 중재검사에 대한 검사방법과 제품을 구분하지 않았으며, 참고표준검사가 부재하여 임상에서 확진검사로 사용 중인 요소호흡검사를 참고표준검사로 적용한 4편에서 항체검사의 진단정확도를 검토한 결과, 통합민감도 0.96 (95% CI 0.86-0.99), 통합특이도 0.69 (95% CI 0.32-0.91), 통합 Area under the receiver operating characteristic curve (이하, AUC) 0.95 (95% CI 0.93-0.96)이었다.

각 연구에서 참고표준검사로 임상검사조합을 정의한 기준으로 비교검사와의 진단정확도를 평가한 결과, 합성가능한 총 50편에서 항체검사의 진단정확도는 통합민감도 0.87 (95% CI 0.84-0.90), 통합특이도 0.76 (95% CI 0.70-0.81), 통합 AUC는 0.90 (95% CI 0.87-0.92)이었다.

소화기계 질환으로 약물치료를 받았거나 궤양, 출혈, 암 진단을 받은 환자, 헬리코박터 파이로리 감염 진단을 받는 등 위장관계 병력이 있는 환자를 포함한 연구 총 10편에서 항체검사의 진단정확도는 통합민감도 0.88 (95% CI 0.78-0.98), 통합특이도 0.65 (95% CI 0.50-0.91), 통합 AUC 0.89 (95% CI 0.85-0.91)이었다. 반면, 요소호흡검사의 통합민감도 0.95 (95% CI 0.92-0.97), 통합특이도 0.93 (95% CI 0.86-0.99), 통합 AUC는 0.97 (95% CI 0.95-0.98)이었고 신속요소분해효소검사의 통합민감도 0.93 (95% CI 0.91-0.97), 통합특이도 0.85 (95% CI 0.63-1.00), 통합 AUC는 0.95 (95% CI 0.92-0.96)로 동 검사의 진단정확도가 상대적으로 낮았다.

건강보험에 등재된 비교검사와 진단정확도를 비교한 결과, 비침습적인 요소호흡검사의 통합민감도는 0.95 (95% CI 0.93-0.96), 통합특이도 0.93 (95% CI 0.90-0.96), 통합 AUC 0.98 (95% CI 0.96-0.99)로 항체검사의 진단정확도가 상대적으로 낮았다. 또한, 위내시경 하에 시행하는 침습적 검사인 조직검사의 통합민감도는 0.90 (95% CI 0.86-0.93), 통합특이도 0.98 (95% CI 0.94-0.99), 통합 AUC는 0.97 (95% CI 0.96-0.98)이었으며, 신속요소분해효소검사의 통합민감도는 0.90 (95% CI 0.88-0.93), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.91-0.98), 통합 AUC 0.95 (95% CI 0.93-0.97)로 동 검사의 진단정확도가 상대적으로 낮았다.

결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 현행 고시사항을 반영하여 평가범위를 포괄하되 간결하고 명확하게 제시하고자, ‘헬리코박터 파이로리 검사 - 나. 항체 - (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사’에서 ‘헬리코박터 파이로리 항체검사’로 안전명 변경을 제안하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 안전성 관련 연구는 없었으나 소위원회에서는 헬리코박터 파이로리 항체검사는 혈액 채취를 통한 체외검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으며, 동 검사로 인한 치료지연이나 과잉진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 의료기술로 판단하였다. 또한, 국내 임상에서 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위해 출혈위험성이 있는 조직검사와 다양한 임상검사들을 전수 수용하기 어려운 의료환경인 점을 감안하여 초기진단을 위한 집단 선별검사로 활용하는 것이 적절하다고 제안하였다. 이에 동 검사는 기 등재된 비교검사들보다 통합특이도와 진단정확도가 낮아 단독검사로서의 유용성은 낮으나 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위한 참고표준검사가 부재하다는 점을 고려할 때, 임상검사 결과 간의 차이를 보완하기 위한 진단 보조검사로써 제한적으로 사용할 수 있다는 의견을 제시하였다.

2024년 제7차 의료기술재평가위원회(2024. 7. 12.)는 “헬리코박터 파이로리 - 나. 항체 - (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 안전명을 ‘헬리코박터 파이로리 항체검사’로 변경하고, 동 기술의 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 헬리코박터 파이로리 감염이 의심되는 환자에서 헬리코박터 파이로리 감염 진단을 목적으로 헬리코박터 파이로리 항체검사

의 사용을 '약하게 권고함'으로 결정하였다.

※ 동 검사는 선별검사에 한하여 사용이 가능하며, 임상 상황에서 기존 검사(요소호흡검사, 위내시경) 시행에 필요한 장비가 의료기관에 없거나, 기존 검사를 적용하기 어려운 환자이거나, 소아 및 고령 환자에서 기존 검사의 진행에 협조가 안 되는 경우에 한하여 제한적 사용을 권고함

주요어

헬리코박터 파이로리, 항체검사, 진단정확도, 안전성, 효과성

Helicobacter Pylori, Antibody Test, Diagnostic Accuracy, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

헬리코박터 파이로리 항체검사는 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위해 안전하고 정확한가요?

질환 및 의료기술

헬리코박터 파이로리 항체검사는 혈액에서 헬리코박터 감염으로 생성된 항체 수준을 측정하여 위점막 내에 존재하는 헬리코박터 파이로리균의 감염을 확인하는 체외진단검사이다. 헬리코박터 파이로리 감염은 전 세계적으로 흔한 질환으로 만성 위염, 소화성 궤양, 위암 등의 위장질환을 유발하며, 우리나라를 포함한 일본, 중국 등 아시아지역에서 감염률이 높고 위암 발생률도 높다고 보고되고 있다. 헬리코박터 파이로리 항체검사는 국내에서 건강보험 기준 급여로 사용 중이다.

의료기술의 안전성 · 효과성

헬리코박터 파이로리 항체검사가 안전하고 효과적이지를 평가하기 위해 59편의 문헌을 검토하였다. 안전성에 대한 문헌 근거는 없었지만, 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 위해가능성이 낮고 치료지연이나 과잉진단의 우려는 낮아 안전한 의료기술로 판단하였다. 또한, 여러 문헌을 바탕으로 다른 진단검사들과 진단정확도를 비교한 결과, 진단정확도가 낮아 단독검사로 적용하기에는 임상적 유용성은 낮지만, 국내 의료환경에서 초기 진단을 위한 선별검사로 활용하거나 임상 상황을 고려하여 기존 진단검사의 결과를 보완하기 위한 진단 보조검사로써 제한적으로 사용할 수 있다는 의견이 었다.

결론 및 권고결정

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 헬리코박터 파이로리 감염이 의심되는 환자에서 헬리코박터 파이로리 감염 진단을 목적으로 헬리코박터 파이로리 항체검사의 사용을 ‘약하게 권고함’으로 결정하였다. 또한, 권고결정과 함께 임상 상황에서 기존 검사(요소호흡검사, 위내시경) 시행에 필요한 장비가 의료기관에 없거나, 기존 검사를 적용하기 어려운 환자이거나, 소아 및 고령 환자에서 기존 검사의 진행에 협조가 안 되는 선별검사에 한하여 제한적 사용을 권고하였다.

1. 평가배경

헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 항체검사는 헬리코박터 파이로리균 감염이 의심되는 환자를 대상으로 환자의 혈장 또는 혈청 검체를 이용하여 헬리코박터 파이로리균 감염 여부를 확인하는 체외진단검사이다. 동 검사의 정밀면역검사는 신의료기술평가가 도입되기 전에 건강보험요양급여 목록에 등재되었고 일반면역검사는 2018년 신의료기술평가를 받아 안전성 및 유효성이 있는 기술로 평가되어 임상에서 급여로 사용 중이다.

국내외 임상진료지침 검토를 통해 내부 모니터링으로 의료기술재평가 주제로 발굴되었다. 대상선별 및 우선순위 선정단계에서 임상전문가들은 헬리코박터 파이로리 감염은 서양에서는 유병률이 낮아 항체검사에서 양성인 경우, 현재 감염자라고 판단하고 치료하는 경향이 있으나, 우리나라에서는 국민 다수가 헬리코박터 파이로리에 감염되어 항체를 보유하여 감염자인지 기왕력이 있는 대상자인지 동 검사만으로는 구분이 되지 않아 이를 감별하기 위한 추가검사가 요구되어 국내 임상에서는 동 검사를 많이 사용하지 않아 검사의 필요성이 낮다는 의견들을 제시하였다.

이에 다양한 대체의료기술이 존재하여 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자 2023년 제9차 의료기술재평가위원회(2023.9.8.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성안(소화기내과 2인, 진단검사 의학과 2인, 근거기반의학 1인)을 심의하고 의료기술재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 헬리코박터 파이로리 항체검사

헬리코박터 파이로리 감염은 감염성 질환의 하나로 전 세계적으로 가장 흔한 질환이며, 지역마다 유병률이 다양하다(정혜경 등, 2020). 지역별 유병률은 북유럽 11%, 미국 30% 수준으로 다소 낮은 편이나, 남미 72~82%, 나이지리아는 91% 수준이며(Hunt et al., 2011), 국내 유병률도 50% 내외로 제시되었다(Lee et al., 2019).

또한, 헬리코박터 파이로리는 만성 위염부터 소화성 궤양, 위축성 위염 및 장상피화생, 위암까지 다양한 위장질환을 유발하며, 특히 대한민국, 일본 중국을 포함한 극동 아시아는 헬리코박터 파이로리 감염률이 높으면서 위암 발생률이 높다고 보고되었다(정혜경 등, 2020).

이와 같이, 위장관계 질환을 유발하는 원인인 헬리코박터 파이로리균 감염을 혈청검사(Serology)를 통해 항체를 확인하는 것이 헬리코박터 파이로리 항체검사이며, 환자의 혈청 내 항헬리코박터 IgG 항체 (Immunoglobulin G anti-H.pylori antibody)의 역가를 측정하는 방법이다. 이 검사에는 효소결합면역 침강분석법(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)과 면역크로마토그래피법 (Immunochromatography, ICA)을 주로 이용한다(허철웅 등, 2018).

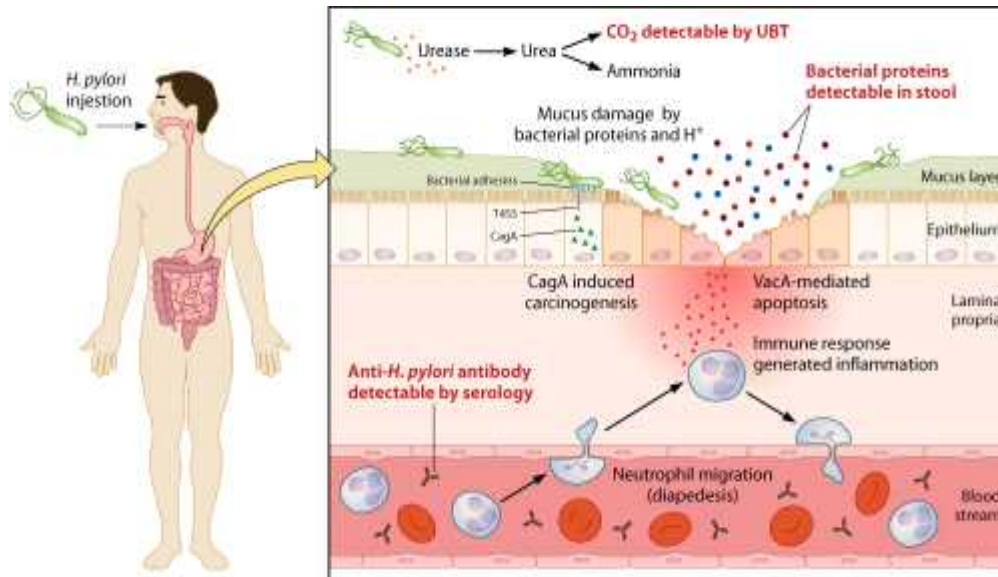


그림 1.1 병원성 헬리코박터 파이로리균 체내 감염경로와 진단법
(출처: Ansari S. et al., 2022)

1.1.2 헬리코박터 파이로리 항체검사 소요장비

헬리코박터 파이로리 항체검사와 관련하여 식품의약품안전처(이하 ‘식약처’)에 등록된 제품은 ‘의료용효소면역검사장치’로 73건이 조회되었다(검색시점: 2023.1.29.). 동 검사에 해당하는 장비의 상세설명은 (표 1.1)과 같다.

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항(1)

구분	내용
품목명	의료용효소면역검사장치
품목코드	K01010.01 (1)
사용목적	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 효소가 접합된 항체 또는 항원을 반응시키고 발색기질을 첨가하여 발색의 강도에 따라 특정 성분을 분석하는 자동 또는 반자동 장치

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

또한, 효소결합면역침강분석법의 체외진단분석기시약에 해당하는 ‘저위험성감염검체면역검사시약’은 총 5건이었으며, 그 외 정성검사인 면역크로마토그래피법으로 헬리코박터 파이로리 항체 검출이 가능한

제품은 총 6건이 검색되었다. 동 검사에 해당하는 검사의 시약에 대한 상세설명은 (표 1.2)와 같다.

표 1.2 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항(2)

구분	내용
품목명	저위험성감염체면역검사시약
품목코드	K05040.01 (2)
사용목적 (효소면역측정법)	사람의 혈장(K3-EDTA 처리)에서 헬리코박터 파이로리균(Helicobacter pylori)의 IgG를 효소면역측정법(ELISA)으로 정량하여 헬리코박터 파이로리균 감염 여부 확인에 도움을 주는 체외진단의료기기
	본 제품은 사람의 혈청에서 헬리코박터 파이로리(Helicobacter pylori)에 대한 IgG 항체를 효소 면역 측정법(Enzyme immunoassay)으로 반정량하는 체외진단분석기용 시약이다.
	본 제품은 혈청 및 혈장에서 Helicobacter pylori에 대한 IgG 항체를 효소 면역 분석법(ELISA)으로 정성 및 정량하는 체외진단분석기 시약이다.
사용목적 (면역크로마토그래피법)	본 제품은 혈청 및 혈장에서 Helicobacter pylori에 대한 IgM 항체를 효소면역 분석법(ELISA)으로 정성 및 정량하는 체외진단분석기 시약이다.
	본 제품은 사람 혈청에서 헬리코박터 파이로리(Helicobacter Pylori)에 대한 IgG 항체를 효소결합면역흡착 분석법(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)으로 반정량하는 체외진단분석기용 시약이다.
	사람 혈청, 혈장 및 전혈에서의 헬리코박터 파이로리 항체(Helicobacter pylori Ab)를 면역크로마토그 래피법으로 정성하여 사람의 혈청, 혈장 및 전혈에서 헬리코박터 파이로리 항체(Helicobacter pylori Ab) 검출 여부 진단에 도움을 주는 체외진단의료기기
	혈장 또는 혈청 중의 헬리코박터 파이로리 항체 검출

출처 : 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지(검색시점: 2023.1.29.).

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험 및 행위등재 현황

헬리코박터 파이로리 항체검사는 건강보험 요양급여비급여목록에 급여항목으로 등재되어 있다. 정밀면역 검사는 신의료기술평가가 시행되기 전에 등재되었으며, 일반면역검사는 2018년 신의료기술평가를 통과 하였다(보건복지부 고시 제2018-16호, 2018.1.29.).

표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)

분류번호	코드	분류	상대가치점수	진료비용원가
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수		
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침		
		제2장 검사료		
		[감염검사] 〈일반미생물〉		
누-589		Helicobacter pylori 검사		
		나. 항체 Antibody		
	D5894	(1) 정밀면역검사	159.99	(약)12,180원 (병)11,000원
	D5898*	(2) 일반면역검사	67.67	(약)5,420원 (병)4,690원

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누-589	보험EDI코드	D5894, D5898	급여여부	급여								
행위명(한글)	Helicobacter pylori 검사 나. 항체 - (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사			상대가치점수	(1) 159.99								
행위명(영문)	Helicobacter pylori - Antibody				(2) 67.67								
정의 및 적응증	(1) 정밀면역검사 : Helicobacter pylori에 의한 감염을 확인하기 위한 검사 (2) 일반면역검사 : - 목적: 헬리코박터 파이로리 감염 진단 - 대상: 헬리코박터 파이로리 감염 의심환자												
실시방법	(1) 정밀면역검사 1. 의사는 정도관리 방법과 검사방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 2. 주로 장비를 이용하여 효소면역법으로 측정한다. 3. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당하기를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다.												
	(2) 일반면역검사 환자의 혈장 또는 혈청 검체를 이용하여 면역크로마토그래피법으로 헬리코박터 파이로리 항체를 정성 검출함 ※ 구체적 검사법: ICA (Immunochromatography), 정성 - 신의료기술평가보고서(2018)에 제시된 검사 방법 1. 원심분리가 된 혈장 또는 혈청 검체를 준비한다. 2. 검체 10μl를 피펫으로 취하여 저위험성감염체면역검사시약에 타원형의 검체 점적 부위에 떨어 뜨린 후 첨부된 드롭퍼를 사용하여 검체 희석액을 3방울 떨어뜨린다. 3. 10분 후 항체면역반응을 통해 나타난 결과를 판독하고, 검사 개시 20분 이후에는 결과를 판독하지 않는다.												
	<table><tr><td>결과</td><td>판독</td></tr><tr><td>음성</td><td>대조선(C)위치에 한 밴드만 나타나는 경우</td></tr><tr><td>양성</td><td>대조선(C)와 검사선(T)위치에 밴드가 나타나는 경우</td></tr><tr><td>재시험</td><td>어떠한 밴드도 나타나지 않는 경우 혹은 검사선(T)에만 밴드가 나온 경우 무효이므로 새로운 디바이스를 사용하여 재시험함</td></tr></table>					결과	판독	음성	대조선(C)위치에 한 밴드만 나타나는 경우	양성	대조선(C)와 검사선(T)위치에 밴드가 나타나는 경우	재시험	어떠한 밴드도 나타나지 않는 경우 혹은 검사선(T)에만 밴드가 나온 경우 무효이므로 새로운 디바이스를 사용하여 재시험함
	결과	판독											
	음성	대조선(C)위치에 한 밴드만 나타나는 경우											
양성	대조선(C)와 검사선(T)위치에 밴드가 나타나는 경우												
재시험	어떠한 밴드도 나타나지 않는 경우 혹은 검사선(T)에만 밴드가 나온 경우 무효이므로 새로운 디바이스를 사용하여 재시험함												

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털, 헬리코박터파이로리 항체검사[면역크로마토그래피법](NECA,2018)

1.2.2 국내 의료기술 이용 현황

헬리코박터 파이로리 항체검사의 정밀면역검사와 일반면역검사는 모두 급여로 사용 중이며, 2023년 기준으로 정밀면역검사는 의원급에서 12,550원, 병원급에서 10,910원이며, 일반면역검사는 의원급에서 5,310원, 병원급에서 4,610원이었다(표 1.5).

정밀면역검사의 연간 행위 건수는 2017년부터 2022년까지 증가하는 추세로 2022년 기준 약 9만 건 이상 사용되었으며, 일반면역검사는 2019년 등재된 이후 2022년 기준 사용량이 107건이었다.

표 1.5 헬리코박터 파이로리 항체검사의 사용량 및 진료금액

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
정밀면역검사¹⁾						
환자 수(명)	42,479	54,344	62,400	66,924	74,212	76,906
상급종합병원	16,409	23,669	25,627	23,980	27,056	27,683
종합병원	9,698	9,141	10,105	11,446	13,155	14,193
병원급	873	1,820	3,387	5,532	5,247	4,745
의원급	15,566	19,793	23,359	26,077	28,673	30,290

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
보건기관 등	-	-	2	8	112	141
총 사용량(회)	49,650	62,201	72,250	77,586	86,732	90,372
상급종합병원	20,039	27,808	29,962	27,899	31,075	32,567
종합병원	11,323	10,519	12,219	13,964	16,413	17,452
병원급	1,172	2,178	4,057	6,679	6,782	6,209
의원급	17,116	21,695	26,008	29,035	32,203	33,988
보건기관 등	-	-	3	9	122	155
요양급여비용총액(천원)	825,616	938,162	1,017,133	1,006,930	1,125,677	1,204,012
상급종합병원	345,394	426,944	432,657	372,449	415,918	447,586
종합병원	182,431	156,521	167,469	176,263	207,038	225,758
병원급	18,550	31,238	54,171	82,993	84,725	79,490
의원급	279,241	279,687	362,791	375,147	414,747	449,234
보건기관 등	-	-	45	112	1,533	1,945
일반면역검사²⁾						
환자 수(명)	-	-	31	44	68	102
상급종합병원	-	-	-	-	-	-
종합병원	-	-	1	-	-	-
병원급	-	-	-	3	2	2
의원급	-	-	30	41	66	100
보건기관 등	-	-	-	-	-	-
총 사용량(회)	-	-	31	46	74	107
상급종합병원	-	-	-	-	-	-
종합병원	-	-	1	-	-	-
병원급	-	-	-	3	4	3
의원급	-	-	30	43	70	104
보건기관 등	-	-	-	-	-	-
요양급여비용총액(천원)	-	-	185	262	423	632
상급종합병원	-	-	-	-	-	-
종합병원	-	-	5	-	-	-
병원급	-	-	-	16	22	17
의원급	-	-	180	246	401	615
보건기관 등	-	-	-	-	-	-

1) C4650 (2017-2018년)+D5894 (2018-2021년) (C4650: Helicobacter pylori 항체 2018년 삭제)

2) D5898 (2019년부터 실시, 보건복지부 고시 제2018-241호)

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템

참고로 헬리코박터 파이로리 항체검사의 대체기술인 요소호흡검사와 대변항원검사의 국내 연간 이용량 (2022년 기준)은 다음과 같다.

- 1) 요소호흡검사(D5896): 환자수 308,931명, 사용량 354,083건, 진료금액 65억 4918만원
- 2) 대변항원검사(D5895-정밀면역검사): 환자수 687명, 사용량 692건, 진료금액 2억 89만원
- 3) 대변항원검사(D5899-일반면역검사): 환자수 2,513명, 사용량 2,906건, 진료금액 1억 92만원

1.2.3 국외 보험 및 등재 현황

미국 Current Procedural Terminology (CPT) 코드와 일본 진료보수 산정방법 고시 내 기술항목에서 헬리코박터 파이로리 항체검사와 관련된 항목은 아래 (표 1.6)과 같다. 미국 CPT 코드에는 자동, 반자동 검사방법으로 명시되어 있었고, 일본 진료보수점수표에 등재되어 있었다.

표 1.6 국외 보험 및 의료행위 등재 현황

국가	분류	의료행위 등재 내용	
미국 ¹⁾	CPT	86677 Helicobacter pylori (Antibody)	
		D012 Infectious disease immunological test	
일본 ²⁾	진료보수 점수표	9 Helicobacter pylori antibody qualitative/semi-quantitative	70 point
		12 Helicobacter pylori antibody	80 point

1) Current Procedural Terminology, CPT 2021, 출처: American medical association 2021

2) 출처: 일본 후생성 홈페이지 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>)

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 헬리코박터 파이로리 감염 질환

헬리코박터 파이로리는 40년 전 처음 그 존재가 알려진 이후로 소화성 궤양, 위점막 연관 림프종, 위암 등 다양한 위장질환과 연관이 있다고 밝혀졌다(Ford et al., 2020; Kim et al., 2007; Wong et al., 2004; Marshall et al., 1984).

전 세계적으로 가장 흔한 감염성 질환의 하나로 지역마다 유병률이 다양하여 북유럽에서는 11%, 캐나다와 미국에서는 각각 23.1%, 30%로 낮으나 남미 72~82%, 나이지리아에서는 91%를 육박하였다(정혜경 등, 2020). 최근 H. pylori 감염 관련 국내 보고에 따르면 각 지역별 차이는 있지만 전체적으로 51%로 높은 유병률을 보이고 있다(Moon, 2022; Lee. et al., 2018).

여러 동물실험 및 역학연구에서 헬리코박터 파이로리 감염이 위암 발생의 중요한 위험인자로 보고됨에 따라, 세계보건기구에서는 제1군 인체 발암세균으로 헬리코박터 파이로리를 분류하였다(Moon, 2022; 이상환 등, 2015; IARC Working Group, 1994). 헬리코박터 파이로리에 감염된 대부분의 사람들은 무증상으로 남아있지만, 헬리코박터 파이로리와 비분문부 위암과의 연관성은 확립되어 있어 1~3%에서 위선암이 발생하고 전체 위암의 약 90%가 헬리코박터 파이로리에 기인한다고 알려져 있다(Hooi et al., 2017).

대한민국, 일본 및 중국 등의 동아시아 지역에서 헬리코박터 파이로리 감염이 높은 것으로 알려져 있다(정혜경 등, 2020; Moon, 2022). 헬리코박터 파이로리는 위선암의 하위유형인 장형과 미만형 모두 관련이 있지만, 특히 장형 위선암의 발생과 더 밀접한 관련성이 있다고 보고되고 있다(Hansson. et al., 1995; Ishibashi et al., 2020). 장형 위선암의 발생은 위 위축과 장상피화생(intestinal metaplasia)을 동반한 체부에 주된 위염(corpus-dominant gastritis)을 특징으로 하는 반면, 미만형은 위축 없이 위 전체 부위에 위염이 있는 것이 특징이다(Moon, 2022; Wu et al., 2009).

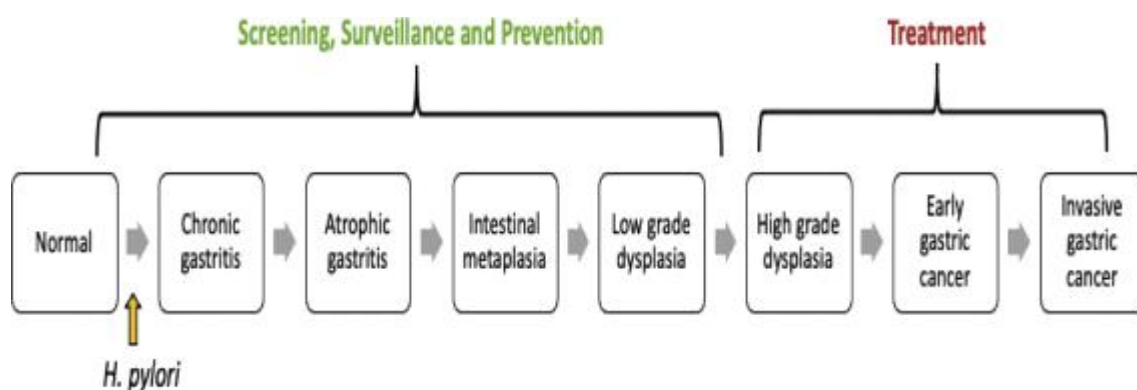


그림 1.2 헬리코박터 파이로리 감염에 따른 위장관 장형 선암의 진행단계
(출처: Judith Kim. et al., 2021)

1.3.2 헬리코박터 파이로리 감염 진단검사

위암을 유발하는 헬리코박터 파이로리 감염의 정확한 진단이 과거보다는 중요해졌다. 헬리코박터 파이로리를 진단하기 위한 여러 검사방법들이 개발되었고 최근 임상에서는 내시경검사 여부에 따라 비침습적 검사방법과 침습적 검사방법으로 나누어 시행하고 있다(서준영 등, 2023).

비침습적 검사방법에는 요소호기검사, 대변항원검사, 혈청검사 및 분자생물학적 검사가 포함되고, 침습적 검사방법에는 급속요소분해효소검사, 조직검사, 배양검사, 분자생물학적 검사로 구분된다(허철웅 등, 2018).

- 1) 비침습적 검사(요소호기검사, 대변항원검사, 혈청검사): 내시경을 이용하지 않아 환자의 불편감이 적고, 비용이 적게 든다.
- 2) 침습적 검사(급속요소분해효소검사, 조직검사, 배양검사, 분자생물학적 검사): H.pylori 진단 외에도 점막의 염증, 위축성 위염 정도 및 장상피화생, 항생제 감수성검사 등과 같은 추가 정보를 얻을 수 있다.

표 1.7 헬리코박터 파이로리 진단검사의 종류와 장단점

구분	검사법	진단정확도	장점	단점
비침습적 방법	요소호기검사 (UBT)	민감도 >95%, 특이도 >95%	- 민감도, 특이도 높음 - 저렴함, 간단함, 안전함 - H.pylori 제균 확인에 유용 - 샘플링 어려움 없음	- 항생제 저항에 대한 데이터 없음 - 특별기구 필요함 - PPI, 항생제에서 위음성 있음
	대변항원검사 (SAT)	민감도 >95%, 특이도 >95%	- 민감도, 특이도 높음 - 저렴함, 간단함, 안전함 - 어린이에 임상적 유용성 - 초보자 검사 가능	- 항생제 저항에 대한 데이터 없음 - 환자 거부 - PPI, 항생제에서 위음성 결과 있음 - 임상상황에 따라 민감도, 특이도 변할 수 있음
	혈청검사 (Serology)	민감도 >95%, 특이도 69~90%	- 저렴함, 간단함, 안전함 - 위·십이지장 출혈에 영향 받지 않음 - PPI, 항생제에서 위음성 없음 - 독성인자 식별 가능	- 항생제 저항에 대한 데이터 없음 - 현재 감염, 과거 감염 구분할 수 없음 - H.pylori 제균을 확인하는데 유용하지 않음
침습적 방법	급속요소분해효소검사 (RUT)	민감도 90%, 특이도 >95%	- 민감도, 특이도 높음 - 저렴함, 간단함, 신속함 - 임상환경에서 실질적으로 유용함	- 항생제 저항에 대한 데이터 없음 - 샘플링 오류 - PPI, 항생제 및 위십이지장 출혈의 경우, 위음성 결과 있음
	조직검사 (Histology)	민감도 60~90%, 특이도 >95%	H. pylori 직접 검출, 참고표준검사법 2차 진단 정보 - 저렴함, 간단함	- 항생제 저항에 대한 데이터 없음 - 샘플링 오류 - 관찰기간 높은 변동성 - 긴 시간 소요
	배양검사 (Culture)	민감도 50~90%, 특이도 100%	- 항생제 감수성 프로파일링 - 가장 구체적인 방법	- 가용성이 제한적이고 기술적으로 어려움 - 긴 시간 소요, 고비용 - PPI, 항생제 및 위십이지장 출혈의 경우, 위음성 결과 있음
	분자생물학적 검사 (Molecular method)	민감도 >95%, 특이도 >95%	- 항생제 감수성 프로파일링 - 돌연변이 및 독성인자 검출 유용 - 신속 정확성	- 고비용 - 제한된 가용성 - 전염 위험성

UBT, Urea breath test; SAT, Stool antigen test; PPI, Proton pump inhibitor; RUT, Rapid urease test

출처 : 허철웅(2018)

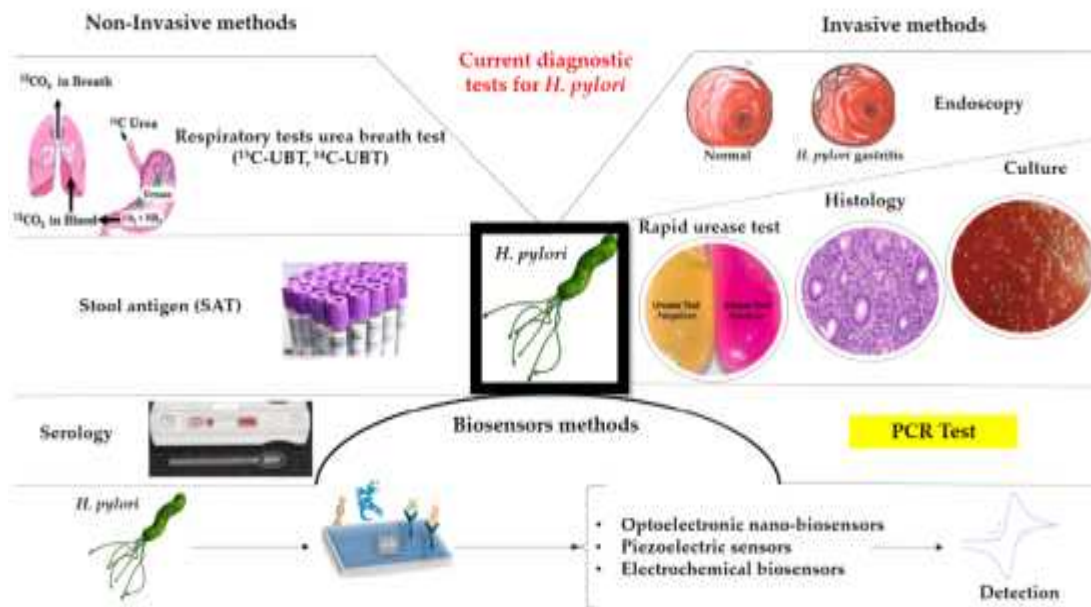


그림 1.3 헬리코박터 파이로리 진단법

(출처: Cardos et al., 2022)

건강보험심사평가원의 건강보험요양급여·비급여목록에는 헬리코박터 파이로리 진단검사와 관련하여 항체검사와 대체기술인 ‘내시경하 검사’, ‘요소호흡검사’, ‘대변항원검사’ 등이 등재되어 있다(표 1.8).

표 1.8 건강보험요양급여·비급여비용목록 등재 현황

분류 번호	코드	분류	상대가치 점수	진료비용원가
제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수				
제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침				
제2장 검사료				
[감염검사]				
〈일반미생물〉				
누-589		Helicobacter pylori 검사		
		가. 내시경하(해당 내시경검사료 별도 산정) Endoscopic test		
	D5891	(1) Warthin-Starry Silver Stain	153.33	(의)14,120원, (병)12,220원
	D5892	(2) CLO Test (Urease Test)	133.92	(의)12,330원, (병)10,670원
	D5893	(3) 배양 및 동정 Culture and Identification	160.64	(의)14,790원, (병)12,800원
		나. 항체 Antibody		
	D5894	(1) 정밀면역검사	159.99	(의)12,180원, (병)11,090원
	D5898*	(2) 일반면역검사	67.67	(의) 5,420원, (병) 4,690원
		다. 대변항원 Stool Antigen		
	D5895	(1) 정밀면역검사	296.74	(의)27,330원, (병)23,650원
	D5899*	(2) 일반면역검사	40.89	(의)3,770원, (병)3,260원
	D5896	라. 요소호흡검사[정밀분광-질량분석] Urease Breath Test	188.34	(의)17,350원, (병)15,010원
	D5897*	마. 헬리코박터파이로리균 클라리스로마이신 약제내성유발 돌연변이[염기서열분석] H.pylori Clarithromycin Drug Resistance mutation	946.17	(의)95,860원, (병)82,950원

출처: 건강보험심사평가원, 건강보험요양급여비용(2023.3월판), 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위한 비교검사법으로 건강보험요양급여목록에 제시된 대변항원 검사의 고시항목 상세내용은 다음 (표 1.9)에 제시된 바와 같이 정밀면역검사와 일반면역검사가 있다.

표 1.9 헬리코박터 파이로리[대변항원검사]의 고시항목 상세

보험분류번호	누-589	보험EDI코드	D5895, D5899	급여여부	급여
행위명(한글)	Helicobacter Pylori 검사(대변항원검사) (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사			상대가치점수	(1) 341.25 (2) 47.02
행위명(영문)	Helicobacter Pylori (Stool Antigen Test) (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사			관련근거	(1)보건복지부고시 제2022-204호 (2) 보건복지부고시 제2018-241호
				적용일자	(1) 2022.9.1. (2) 2018.11.9.
정의 및 적응증	(1) 정밀면역검사 H. pylori 검사를 내시경 실시할 필요가 없이 시행가능함. 특히 내시경을 시행하기 어려운 환자나 소아에서 H. pylori 감염의 진단에 사용 가능				
	(2) 일반면역검사 〈사용목적〉 헬리코박터 파이로리 감염 여부 진단 〈사용대상〉 헬리코박터 파이로리 감염 의심환자 및 제균 치료 환자				
실시방법	(1) 정밀면역검사 1. 의사는 정도관리방법과 검사방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 2. 분변의 일부를 검사시약과 혼합한다. 3. H. pylori 항원과 검사시약내의 항체가 반응하여 응집을 하는지 관찰한다. 4. 의사는 결과를 판독하고 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리범주에 의거하여 판단하여 보고하며, H.pylori 배양 및 항균제 감수성검사 여부를 의뢰의사와 협의한다.				
	(2) 일반면역검사 - 환자의 대변 검체를 채취하여 면역크로마토그래피법으로 헬리코박터 파이로리 항원을 정성 검출함 ※ 구체적 검사법 : ICA (Immunochromatography), 정성				
급여기준	(1) 정밀면역검사 1. 헬리코박터 파이로리(Helicobacter Pylori) 검사는 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정하며, 동 검사를 위해 시행하는 생검료(내시경 하 생검료), 생검 시 사용되는 치료재료는 별도 산정함. - 다 음 - 가. 내시경 등으로 위 및 십이지장의 소화성궤양(반흔기 포함), 저등급 MALT 림프종(low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma)이 확인된 환자 나. 조기위암절제술 시행 환자 다. 특발성 혈소판감소성 자반(증) (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) 환자 2. 위암 가족력[부모, 형제, 자매 (First degree)]에서 시행한 경우 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 50%로 적용함(동 검사를 단독으로 시행하는 경우 생검료, 생검 시 사용되는 치료재료는 본인부담률 50%로 적용) 3. 상기 1, 2. 이외에 시행하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 90%로 적용함(동 검사를 단독으로 시행하는 경우 생검료, 생검 시 사용되는 치료재료는 본인부담률 90%로 적용) 4. 상기 1~3.에도 불구하고 「요양급여 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에서 세부인정사항을 별도로 정한 항목은 해당 고시에서 정한 기준을 적용함.				
	(2) 일반면역검사 * 신의료기술의 안전성,유효성 평가결과: 보건복지부 고시 제2018-47호, 2018.3.16.				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무모델

표 1.10 헬리코박터 파이로리[요소호흡검사]의 고시항목 상세

보험분류번호	누-589	보험EDI코드	D5896	급여여부	급여
행위명(한글)	Helicobacter Pylori 검사(요소호흡검사)			상대가치점수	356.08
행위명(영문)	Helicobacter Pylori (Urease Breath Test)			관련근거	보건복지부 고시 제2017-263호
				적용일자	2018.1.1.
정의 및 적응증	1. 헬리코박터 감염 질환의 선별진단 2. 헬리코박터 감염 질환의 치료 후 추적관찰				
실시방법	1. 의사는 정도관리 방법과 검사 방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 2. 환자에게 C13이나 C14로 표지된 요소 캡슐 또는 용액을 먹인다. 3. 환자가 호기한 공기를 모은다. 4. Gas isotope ratio mass spectrometry나 scintillation particle counting으로 측정한다. 5. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다.				
급여기준	누589라 요소호흡검사(Urea Breath Test)는 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정하며, 그 외에는 비급여함. - 다 음 - 가. H. pylori의 박멸치료 후 효과판정을 위해 실시하는 경우 박멸치료 후 4주(Proton-Pump Inhibitor 제제를 계속 투여하는 경우에는 약제 투여 중단 후 2주)가 경과한 후 검사 시행 시 1회 인정하며, 균이 박멸되지 않아 추가 치료를 한 경우 1회에 한하여 추가 인정 나. H. pylori 감염 여부 확인을 위해 실시하는 경우 1) 내시경 등으로 위 및 십이지장의 소화성궤양(반흔기 포함)이 확인된 환자로서 가) 항응고제 또는 항혈전제 투여를 중단할 수 없는 고위험군 심뇌혈관질환 등으로 출혈경향이 높은 경우 나) 출혈 경향이 높은 질환(간경변증, 혈액 투석 중 신장질환자 등)에서 생검으로 인하여 출혈위험이 있는 경우 2) 특발성 혈소판감소성 자반(증)(Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) 환자				

출처: 건강보험심사평가원 영양기관업무포털

표 1.11 헬리코박터 파이로리 진단검사 관련 비교기술의 고시 및 비용 정보

구분	평가기술	비교기술		
기술명	항체검사 (1) 정밀면역검사 (2) 일반면역검사	요소호흡검사 (Urease Breath Test)	대변항원검사 (1) 정밀면역검사 (2) 일반면역검사	내시경하 검사 (1) Warthin-Starry Silver Stain (2) CLO Test (Urease Test) (3) 배양 및 동정
정의 및 적응증	(1) Helicobacter pylori에 의한 감염을 확인하기 위한 검사 (2) <목적> 헬리코박터 파이로리 감염 진단 <적응증> 헬리코박터 파이로리 감염 의심환자	1. 헬리코박터 감염 질환의 선별진단 2. 헬리코박터 감염 질환의 치료 후 추적관찰	H. pylori 검사를 내시경 실시할 필요가 없이 시행가능함 특히 내시경을 시행하기 어려운 환자나 소아에서 H. pylori 감염의 진단에 사용 가능	헬리코박터 감염 질환
보험분류번호	누-589	누-589	누-589	누-589
보험EDI코드	(1) D5894 (2) D5898	D5896	(1) D5895 (2) D5899	(1) D5891 (2) D5892 (3) D5893
급여여부	급여	급여, 비급여	급여, 선별급여(50%, 90%)	급여
상대가치점수	(1) 159.99 (2) 67.67	356.08	(1) 341.25 (2) 47.02	(1) 176.33 (2) 154.01 (3) 184.74
진료비용원가 (원)	(1) 12,180 (의원) 11,090 (병원) (2) 5,420 (의원) 4,690 (병원)	17,350 (의원) 15,010 (병원)	(1) 27,330 (의원) 23,650 (병원) (2) 3,770 (의원) 3,260 (병원)	(1) 16,500 (의원) 14,320 (병원) (2) 14,420 (의원) 12,510 (병원) (3) 17,290 (의원) 15,500 (병원)
사용량(회) 2022년	(1) 90,372 (2) 107	354,083	(1) 692 (2) 2,906	(1) 71,894 (2) 1,008,363 (3) 1,598
비고	비침습적 검사 (1) 장비를 이용한 효소면역법 (2) 혈장 또는 혈청 검체를 이용한 면역크로마토 그래피법 ICA (Immunochromatography), 정성	비침습적 검사 가. H.pylori의 박멸치료 후 효과판정을 위해 실시하는 경우 나. H.pylori 감염 여부 확인을 위해 실시하는 경우 1) 내시경 등으로 위 및 십이지장의 소화성궤양(반흔기 포함)이 확인된 환자로서 출혈경향이 있거나 출혈위험이 있는 경우 2) 특발성 혈소판 감소성 자반(증) 환자 그 외에는 비급여	비침습적 검사 1. 가. 내시경 등으로 위 및 십이지장의 소화성궤양(반흔기 포함), 저등급 MALT 림프종(low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma)이 확인된 환자 나. 조기위암절제술 시행 환자 다. 특발성 혈소판감소성 자반(증) 환자 2. 위암 가족력[부모, 형제, 자매에서 시행한 경우(선별급여 50%로 적용)] 3. 이외 선별급여 90%	침습적 검사 변경 전 고시 (고시제2017-266호, 2018.1.1.시행) 소화성궤양의 원인규명을 위해 시행하는 Helicobacter Pylori 군주 검사 의 급여기준 1. Helicobacter Pylori 검사는 내시경 등으로 위 및 십이지장의 소화성궤양(반흔기 포함), 저등급 MALT 림프종(low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)이 확인된 환자 및 조기 위암 절제술 시행환자에게 요양급여하며 그 외에는 검진목적으로 보아 비급여 에 등록함 2. 다만 Phenol red용액 산포법은 위장관 내시경검사를 하면서 Phenol red용액을 위장관에 산포하여 Helicobacter Pylori 군주의 존재유무 및 분포 범위를 검사하는 방법으로서 해당 내시경검사의 소장점수를 산정하고 Phenol red용액은 별도 산정함
			급여대상 이외에 시행하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 90%로 적용함. ※ 변경사유: 건강보험 보장성 강화 정책 관련, 기준외 적응증 초과하는 경우 본인부담률 90%를 적용토록 변경	Helicobacter Pylori 군주검사의 급여기준이 2018년 이후, 구체화되어 개정됨 2024년 4월, 건강검진으로 상부소화관내시경검사 중에 이상소견으로 검사나 처치 등을 추가 실시할 경우, 요양급여로 산정

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

1.3.3 헬리코박터 파이로리 감염 치료

헬리코박터 파이로리 제균치료는 적절한 항생제와 산분비억제제의 조합을 이용하여 제균율이 80% 이상 되어야 하며, 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 ‘한국인 헬리코박터 파이로리 감염 치료 근거 기반 임상진료지침 개정안 2020’을 마련하여 임상에서의 효과적인 치료법을 권고하였다(정혜경 등, 2020).

1.3.3.1 1차 치료

H. pylori 치료를 처음 시행하는 환자에게는 제1차 제균치료를 다음과 같이 시행할 수 있다.

표 1.12 헬리코박터 파이로리 감염에 대한 제균치료

제균치료 구분	약물 (용량)	빈도	기간 (일)
표준3제요법 (Standard triple therapy)	PPI (standard dose)		
	Clarithromycin (500 mg)	하루 2회	7~14
	Amoxicillin (1 g)		
Bismuth를 포함하지 않는 4제요법 동시치료 (Concomitant)	PPI (standard dose)		
	Clarithromycin (500 mg)	하루 2회	10
	Amoxicillin (1 g)		
	Metronidazole (500 mg)		
Bismuth를 포함하지 않는 순차치료 (Sequential)	PPI (standard dose)+amoxicillin (1 g) then,	하루 2회	5
	PPI+clarithromycin+metronidazole	하루 2회	5
Bismuth를 포함하지 않는 병용치료 (Hybrid)	PPI (standard dose)+amoxicillin (1 g) then,	하루 2회	7
	PPI+amoxicillin+clarithromycin+metronidazole	하루 2회	7
Bismuth 포함 4제요법 (Bismuth quadruple)	PPI (standard dose)	하루 2회	
	Bismuth subcitrate (120 mg)	하루 4회	10~14
	Tetracycline (500 mg)	하루 4회	
	Metronidazole (500 mg)	하루 3회	
Levofloxacin 포함 3제요법 (Levofloxacin triple)	PPI (standard dose)	하루 2회	
	Levofloxacin (500 mg or 250 mg)	하루 1회(500 mg), 하루 2회(250 mg)	10~14
	Amoxicillin (1 g)	하루 2회	

PPI, proton pump inhibitor; bid, twice per day; qid, four times per day; tid, three times per day; qd, once a day.

출처: Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res, 2020;20 (4):261-287

- 1) 표준3제요법: 양성자펌프억제제 표준용량, amoxicillin 1g, clarithromycin 500 mg 하루 2회, 14일 치료를 권고함(권고강도: 강함, 근거수준: 중간)
- 2) Bismuth를 포함하지 않는 4제요법(순차치료, 동시치료 등): 1차 제균 치료로 10일 순차치료(양성자펌프 억제제 표준 용량과 amoxicillin 1 g 하루 2회 5일간 사용 후 양성자 펌프억제제 표준용량, clarithromycin 500 mg, metronidazole 500 mg 하루 2회 5일간)를 권고함(권고 강도: 강함, 근거 수준: 높음)
- 3) Clarithromycin 내성검사 후 표준3제요법 선택: 7일 동안의 표준3제요법을 1차 제균요법으로 사용하고자 할 때에는 중합효소연쇄반응 또는 염기서열법을 이용한 clarithromycin 내성검사를 권고함(권고

강도: 강함, 근거 수준: 낮음)

- 4) 일부 환자에서 bismuth 포함 4제요법을 사용할 수 있음: Bismuth 4제요법(양성자펌프억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg과 tetracycline 500 mg 하루 4회 10일에서 14일간)은 14일 표준3제요법, 10일 동시치료 및 순차치료와 유사한 1차 치료제균율을 보이나 약물 부작용이 높고 구제요법으로 사용할 가능성이 있어 다른 제균치료를 사용할 수 없는 경우에 1차 제균치료로 사용할 것을 권고함(권고 강도: 약함, 근거 수준: 중간)

1.3.3.2 구제요법

구제요법의 경우 다양한 1차 제균요법이 사용되므로 각 요법에 따른 전략이 필요한데, 구제요법에 대한 무작위 배정 비교임상연구에서의 논문들을 메타분석한 결과, 표준3제요법, 순차치료, 동시치료에서 실패한 경우 bismuth 4제요법이 권장된다. 일차 치료로 bismuth 4제요법을 사용하였을 때, 구제치료로는 levofloxacin 3제요법이 권장되었다.

- 1) 1차 제균 치료로서 표준3제요법에 실패한 경우, 2차 제균치료로서 Bismuth 포함 4제, 14일 요법을 권고함(권고 강도: 강함, 근거 수준: 높음)

이 외의 구제요법의 권고사항은 다음과 같다.

- 1) 1차 치료로서 순차치료 혹은 동시치료에 실패한 경우, 2차 제균치료로서 bismuth 4제요법을 권고함 (권고 강도: 강함, 근거 수준: 매우 낮음)
- 2) 1차 혹은 2차 치료로서 bismuth 4제요법에 실패한 경우, levofloxacin 포함 3제요법을 고려할 수 있음(권고 강도: 약함, 근거 수준: 매우 낮음)

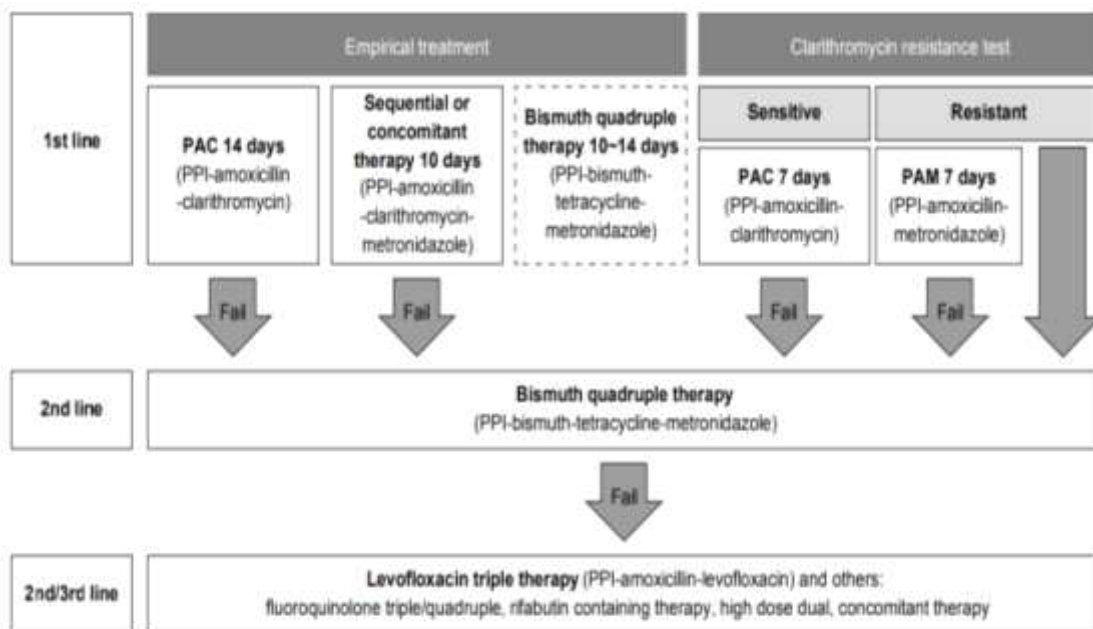


그림 1.4 헬리코박터 파이로리 치료 알고리즘
(출처: Jung HK. et al., 2020)

1.4 국내외 임상진료지침

1.4.1 진단검사의학 제6판(2021)

헬리코박터 파이로리는 위십이지장의 염증과 궤양의 주요한 원인균일 뿐만 아니라 위암의 예방이라는 관점에서 과거보다 중요도가 더 높아졌고, 소화기 검사 중 위장질환의 진단검사로서 헬리코박터 파이로리 검사를 진단하기 위한 방법들이 개발되었다.

H.pylori가 요소분해효소(urease)를 생산하는 점에 착안하여 신속 요소분해효소검사(rapid urease test)와 요소호기검사(urea breath test)가 개발되었다.

H.pylori 에 의한 감염을 확인한 후 항균제로 치료하고 치료 후 균의 박멸을 확인하는 것이 중요한데 일일이 위 내시경으로 확인하기가 현실적으로 어렵다. 따라서, 비침습적이면서 특이도 높은 검사가 필요하며, 그 관점에서 가장 널리 사용되는 검사는 요소호기검사(urea breath test)이다.

요소호기검사(urea breath test)를 시행하기 곤란한 경우에는 환자의 분변에서 단클론항체를 이용하여 균의 항원을 검출하는 검사(monoclonal antibody based stool antigen test)로 대체하며, 세균 박멸 확인 검사는 치료 완료된 후 4주 이상 경과한 시점에서 시행하는 것이 적절하다.

혈청학적으로 헬리코박터 파이로리를 진단하기 위해서는 헬리코박터 파이로리에 특이성이 있는 항체(면역 글로불린 G 혹은 A)를 사용한다. 하지만 요소호기검사(urea breath test)에 비해 개인마다 항체에 대한 반응이 다양하고, 50세 이후의 환자에서 판독이 불분명한 경우가 발생한다. 치료 후에도 체내에 항체가 다양한 기간 동안 지속적으로 존재하기 때문에 혈청학적 검사로 균의 박멸 여부를 알 수 없다. 따라서 일반적으로 혈청학적 검사는 선별검사로 활용하며 요소호기검사(urea breath test)는 확진검사로 사용한다.

1.4.1 대한상부위장관·헬리코박터학회(2013)¹⁾

헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위해 추천되는 비침습적 검사방법으로 요소호기검사, 대변항원검사와 혈청검사 등이 있으며, 요소호기검사와 대변항원검사를 실시할 경우, 검사 직전 2주간 항생제 혹은 양성자펌프억제제를 중단하도록 권고하였다.

혈청검사는 비침습적으로 저렴하고 빠르고 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있고, 검사방법으로는 혈구 응집반응, 보체결합, 간접면역형광, ELISA법 등이 있으며, 그 중 ELISA를 이용한 검사방법이 가장 많이 사용된다고 제시하였다.

혈청검사는 위의 국소적 점막 변화로 인해 발생가능한 위음성 결과가 적지만, 제균 치료 후에 항체가 사라지거나 역가가 의미있게 감소하기 위해서는 1년 이상의 기간이 소요되기 때문에 제균 치료의 성공여부를 바로 판정하기에는 부적절하고, 제균치료의 추적관찰보다는 감염의 선별검사로 이용하는 것으로 제시되었다. 또한 양성자 펌프 억제제나 항생제를 복용한 환자, 출혈성 궤양 환자 등 다른 검사에서 위음성일 가능성이 높은 경우에 혈청검사가 도움이 될 수 있다고 언급하였다.

1) 동일 학회에서 2020년 개정된 '헬리코박터 파이로리균 진료지침'에는 진단분야는 제시되지 않음

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음.
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(53.3%), 대체로 동의함(40.0%), 일부 동의함(3.3%), 잘 모르겠음(3.3%).

1.4.2 미국 임상병리학회

미국 임상병리학회 (American Society for Clinical Pathology, 2022)에서 ‘헬리코박터 파이로리 (H.pylori) 감염확인을 위해 혈청검사를 권고하지 않으며, 미국소화기학회(American College of Gastroenterology, American Gastroenterology Association)에서도 대체가능한 비침습적인 검사 방법으로 요소호흡검사 혹은 대변항원검사를 권고하고 있었다.

표 1.13 헬리코박터 파이로리 혈청검사 Choosing wisely(2022) 권고사항

학회	권고사항
미국 임상병리학회 American Society for Clinical Pathology, Choosing Wisely (2022)	14. H. pylori에 대한 혈청학 검사를 시행하지 말고. 대신 대변항원 또는 호흡검사를 사용하십시오. Helicobacter pylori (H. pylori) 감염의 여부를 확인하기 위한 환자의 혈청학적 평가는 더 이상 임상적으로 유용한 것으로 간주되지 않으며, 감염 여부를 확인하기 위한 대체가능한 비침습적 검사방법(예: 요소 호흡 검사 및 대변항원 검사)이 있으며 더 높은 임상적 유용성, 민감도 및 특이성이 입증되었다. 또한 American College of Gastroenterology와 American Gastroenterology Association에서 활성 H. pylori 감염에 대한 선호 검사방법 요소호흡검사 또는 대변항원검사를 권장한다. 따라서, 여러 검사실에서 혈청학적 검사를 검사항목에서 제외했으며 많은 건강보험사에서 더 이상 혈청학적 검사비용을 보장하지 않고 있다.

출처: 미국 임상병리학회
(<https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-clinical-pathology-serology-for-h-pylori/>)

1.4.3 일본 임상진료지침(2008, 2016)

일본에서 위암 스크리닝 검사의 권고안에서는 헬리코박터 파이로리 항체검사는 ‘근거수준 2-’이며, H.pylori 항체검사를 이용하여 위암 환자에서 사망률 감소를 평가한 연구는 없었다(Hamashima et al., 2008).

표 1.14 일본 위암 스크리닝 권고

스크리닝 방법	권고등급	권고문	
		일반인 대상 스크리닝	기회가 된다면 스크리닝
위 조영술	B	권고함	권고함
위 내시경	I	권고하지 않음 a	개별적 의사결정 b
혈청 내 펩시노겐	I	권고하지 않음 a	개별적 의사결정 b
헬리코박터 파이로리 항체	I	권고하지 않음 a	개별적 의사결정 b

a 권고하기에 근거가 불충분함

b 필요하다면 전문가의 설명과 함께 동반되어야 함

헬리코박터 파이로리 감염관리에 대한 임상진료지침이 2016년에 업데이트되었다. 재균치료 전후의 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위한 방법 중 하나로 비침습적 검사법인 H. pylori 항체검사를 제시하고 있었으며, 여러 진단검사법을 결합하면 진단정확도가 향상되므로 각 검사방법의 특성을 이해한 후 선택하도록

권고하고 있었다(Kato et al., 2019). 또한, 제균치료의 효과평가를 위하여 치료완료 최소 4주 후에 요소호흡 검사 및 단일클론항체를 사용한 H. pylori 항원검사가 유용하다고 권고하였다(권고등급 1, 근거수준 B). 동 지침에서 항체기반 검사의 경우, 진단정확도는 항원이 추출된 박테리아 균주와 H. pylori 감염과 관련된 질병의 유병률에 따라 달라지며, 위점막의 박테리아 수가 감소하고 다른 검사 결과가 위음성으로 의심될 경우 유용하고, PPI 혹은 점막보호약물의 영향을 받지 않아 약물을 중단할 필요가 없다고 제시하였다. 또한, 제균치료 이후 혈청 항체가 음성이 되기까지 6~12개월이 소요되므로 치료 전과 치료 후 6개월 지난 시점의 항체 역가의 정량값이 치료 전의 50% 미만으로 낮아지면 성공적인 제균치료로 판정이 가능하며, 혈청 항체검사의 민감도 88~100%, 특이도 50~100%로 제시하였다.

1.4.4 국내외 임상진료지침 비교

국내외 각 지침에서 헬리코박터 파이로리 감염의 초기 진단과 제균치료 후 추적관찰에 대한 권장내용은(표 1.15)와 같다. H. pylori 감염의 초기 진단 시 국내 진료지침에서는 비침습적 방법 및 배양검사를 제외한 침습적 방법 중 하나를 시행하도록 권하고 있으며, 미국 진료지침에서는 최근 양성자 펌프 억제제의 광범위한 사용으로 신속요소분해효소검사의 임상적인 유용성이 감소하였음을 고려하여 신속요소분해효소검사 단독보다는 다른 침습적 검사 또는 비침습적 검사와 병행할 것을 추천하였다. 한편, 일본 진료지침에서는 검사의 위음성을 배제하기 위해서 침습적인 검사보다는 두 가지 이상의 비침습적 검사를 동시에 시행하는 것을 권고하였으며, 유럽, 아시아-태평양 및 캐나다 진료지침에서는 초기 진단 시 혈청검사를 추천하지 않지만, 일본에서는 추천하였다. 또한 캐나다의 진료지침에서는 다른 진료지침과는 달리 초기 진단시점과 제균치료 후에 대변항원검사를 시행하는 것을 추천하지 않았다(최지민 등, 2015).

표 1.15 국내외 가이드라인 비교

구분	초기 진단						제균치료 후 추적진단					
	비침습적 방법			침습적 방법			비침습적 방법			침습적 방법		
	UBT	SAT	Sero-logy	RUT	Histo-logy	Cul-ture	UBT	SAT	Sero-logy	RUT	Histo-logy	Cul-ture
Canadian Helicobacter Study Group (2004)	○			○	○		○			○	○	
American College of Gastroenterology (2007)	○	○	○	○	○		○	○		○	○	
Second Asia-Pacific Consensus (2009)	○	○		○	○		○	○		○	○	
Maastricht IV/Florence Consensus (2012)	○	○		○	○	○	○	○		○	○	
Japanese Society of Helicobacter Research (2013)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research (2013)	○	○	○	○	○		○	○		○	○	

UBT, urea breath test; SAT, stool antigen test; RUT, rapid urease test

출처: 최지민 등, 2015 재가공

1.5 기존 의료기술평가

신의료기술평가(2018)에서 ‘헬리코박터 파이로리 항체검사[면역크로마토그래피법]’를 평가하였다. 중재 검사는 헬리코박터 파이로리 항체검사로 면역크로마토그래피법(Immunochromatographic assay, ICA)이었으며, 참고표준검사는 대변항원검사와 요소호흡검사로 설정하고 비교검사로 헬리코박터 파이로리 항체검사[효소면역법]이었다.

해당 평가는 국외 문헌 총 5편으로 안전성 및 유효성(진단정확도)을 확인하였으며, 환자의 혈액을 채취하여 체외에서 이뤄지므로, 인체에 직접적인 위해를 가하지 않아 검사 수행에 따른 안전성은 기존의 혈액검사와 유사하다고 평가하였다. 또한, 동 검사는 헬리코박터 파이로리 감염 의심환자를 대상으로 혈청 또는 혈장 검체를 이용하여 헬리코박터 파이로리 감염 여부를 진단하기 위한 검사로, 신속하게 감염 여부를 확인하여 임상적 유용성이 있으며, 진단정확성이 수용가능하여 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였다(근거수준C).

표 1.16 헬리코박터 파이로리[일반면역검사] 진단정확도 메타분석 결과

문헌 수	통합 민감도 (95% CI)	통합 특이도 (95% CI)	통합 양성우도비 (95% CI)	통합 음성우도비 (95% CI)	통합 정확도 (95% CI)	AUC
중재검사의 진단정확도 메타분석 결과						
4편	0.93 (0.91–0.95) $I^2=0.0\%$	0.87 (0.84–0.90) $I^2=72.4\%$	6.9 (4.78–9.97) $I^2=61.3\%$	0.09 (0.06–0.12) $I^2=30.1\%$	0.90 (0.88–0.92) –	0.9684 –
비교검사의 진단정확도 메타분석 결과						
2편	0.98 (0.96–0.99) $I^2=43.0\%$	0.89 (0.86–0.92) $I^2=64.6\%$	9.49 (5.84–15.43) $I^2=61.9\%$	0.03 (0.01–0.07) $I^2=57.3\%$	0.94 (0.92–0.95) –	0.9833 –

출처: 한국보건 의료연구원. 헬리코박터파이로리항체검사[면역크로마토그래피법]. 보건복지부. 신의료기술평가보고서 HTA2018-14.

1.6 체계적 문헌고찰 및 일차문헌

Best et al (2018)는 헬리코박터 파이로리의 감염 진단을 위해 증상이 있는 사람과 없는 사람을 대상으로 요소호흡검사, 대변항원검사, 혈청검사를 단독 혹은 조합하여 진단정확도를 비교하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 총 101편의 연구가 포함되었으며, 그 중 혈청검사를 이용한 문헌은 34편으로 14편의 문헌에서는 임계값을 보고하지 않았다. 임계값을 >7unit/mL 기준으로 했을 때, 통합민감도는 0.97 (95% CI 0.74–1.00), 통합특이도 0.71 (95% CI 0.51–0.86)이었고, 임계값을 ≥300unit/mL로 했을 때의 통합민감도는 0.91 (95% CI 0.82–0.96), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.72–0.93)이었다(표 1.17).

위절제술 병력이 없는 사람이나 최근 항생제, 양성자펌프억제제를 사용하지 않은 사람에서는 요소호흡검사의 진단정확도가 높았고, 혈청검사, 대변항원검사는 정확도가 낮게 보고되었다.

표 1.17 Best (2018)의 진단검사법 간 진단오즈비 비교

중재검사	문헌수 (환자수)	진단오즈비 (95% CI)	민감도* (95% CI)
요소호흡검사- ¹³ C	34 (3,139명)	153 (73.7, 316)	0.94 (0.89, 0.97)
요소호흡검사- ¹⁴ C	21 (1,810명)	105 (74.0, 150)	0.92 (0.89, 0.94)
혈청검사	34 (4,242명)	47.4 (25.5, 88.1)	0.84 (0.74, 0.91)
대변항원검사	29 (2,988명)	45.1 (24.2, 84.1)	0.83 (0.73, 0.90)

*이때 민감도는 특이도를 0.90으로 고정했을 때 값임
출처: Best et al. (2018)

Leal et al (2008)는 어린이에서 항체를 기반으로 한 헬리코박터 파이로리균 감염 진단의 체계적 문헌고찰과 메타분석을 실시하였고, 총 68편의 문헌(38개 연구)을 포함하였다. 항체를 기반으로 한 검사는 대표적으로 ELISA 검사와 Western Blot이 포함되었으며, Western blot 검사가 H.pylori 진단에서 가장 신뢰할 수 있는 검사이었다.

표 1.18 Leal (2008)의 메타분석 결과

진단검사	통합 민감도 (95% CI)	통합 특이도 (95% CI)	통합 양성우도비 (95% CI)	통합 음성우도비 (95% CI)	
혈청	ELISA-IgG	79.2 (77.3-81.0)	92.4 (91.6-93.3)	10.2 (8.1-13.0)	0.19 (0.15-0.25)
	ELISA-IgA	42.6 (36.4-49.0)	90.9 (87.2-93.8)	4.4 (2.7-7.1)	0.60 (0.45-0.79)
	Western-Blot	91.3 (88.9-93.3)	89.0 (85.7-91.9)	8.2 (5.1-13.3)	0.06 (0.02-0.16)
소변	ELISA-IgG	59.1 (53.3-64.7)	92.9 (90.1-95.1)	9.6 (3.9-23.4)	0.23 (0.08-0.68)
타액	ELISA-IgG	69.1 (63.8-74.1)	94.7 (93.2-96.0)	14.4 (7.3-28.6)	0.33 (0.28-0.39)

Obaid et al (2021)는 헬리코박터 파이로리의 감염 여부를 진단하기 위한 혈청 항체검사[면역크로마토그래피]의 진단정확도를 평가하였다. 총 117명의 헬리코박터 파이로리감염이 의심되는 환자들은 소화불량, 속쓰림, 복통, 설사, 구취 등의 증상이 있었으며, 대변항원검사를 참고표준검사로 설정한 헬리코박터 파이로리[면역크로마토그래피]의 진단정확도는 민감도 50%, 특이도 65%, 양성예측도 65%, 음성예측도 50%로 확인되었다. 현재 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하는데 혈청을 이용한 검사법은 신뢰성이 없는 것으로 보이며, 개발도상국이나 제한된 시설을 가진 곳에서는 대변항원검사가 진단에 유용하다고 제시하였다.

2. 평가목적

본 평가의 목적은 헬리코박터 파이로리 항체검사가 헬리코박터 파이로리에 의한 감염을 진단하는데 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 권고수준을 결정하기 위함이다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

체계적 문헌고찰 수행을 통해 ‘헬리코박터 파이로리(Helicobacter pylori) 항체검사’의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 ‘헬리코박터 파이로리 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하, ‘소위원회’라 한다)’의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

핵심질문은 “헬리코박터 파이로리 항체검사는 헬리코박터 파이로리에 의한 감염을 진단하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?”로 설정하였다. 소위원회에서는 중재검사의 명칭과 진단목적에서 검출균인 ‘헬리코박터 파이로리(Helicobacter pylori)’가 반복적으로 기술됨에 따라, 용어의 중복성을 피하고자 핵심질문에서는 ‘헬리코박터 파이로리 감염 의심환자에서’라는 표현을 제시하지 않기로 하였다.

상기 핵심질문의 각 구성요소의 세부사항인 PICOTS-SD은 다음(표 2.1)과 같으며, 각 구성요소의 결정을 위해 고려한 사항은 다음과 같았다.

첫째, 대상자는 헬리코박터 파이로리 감염 의심환자로 설정하였으나, 감염 의심 증상을 특정하거나 한정하기는 어려워 소화불량, 위장관 장애 등이 있는 환자이거나 위내시경 검사의 적응증에 해당되어 검사를 의뢰받거나 정기적인 위내시경 검사 대상자 등은 모두 포함하였으며, 분석적 성능검사를 위해 일반인 대상의 검체를 활용한 경우는 제외하였다.

둘째, 중재검사는 헬리코박터 파이로리 항체검사로 정밀검사와 일반검사를 모두 포함하였으며, 일반면역검사의 진단정확도가 정밀면역검사에 비해 크게 낮지 않고 임상진료지침 등에서 혈청검사방법을 구분하여 권고하지 않아 임상에서 검사법의 구분이 크게 의미가 없어 통합하여 평가하였다.

셋째, 비교검사는 침습적 검사와 비침습적 검사를 모두 포함하였으며, 단일검사의 진단정확도 결과값은 중재검사와 비교하기로 하였다.

넷째, 참고표준검사가 없으나 단일검사의 진단정확도가 대체로 높은 편이고 단일검사들을 조합할 경우, 진단정확도가 높아지는 점을 감안하여 각 연구에서 참고표준검사를 다양하게 설정하여 제시하는 경우가 많았다. 임상에서 참고표준검사로써 요소호흡검사를 참조하는 점과 각 문헌에서 정의한 참고검사를 감안하

여 평가하였다.

다섯째, 동 검사의 임상적 위치는 선별검사에 중점을 두고 결과지표는 진단정확도로 설정하였다. 그러나, 우리나라는 40세 이상부터 매 2년마다 위내시경으로 위암 선별검사를 시행하며, 헬리코박터 파이로리 유병율이 높은 국내 임상실정을 고려하여 초기 진단시점에서의 진단정확도만 국한하지 않고 임상 증상이 있어 약물을 사용하였거나 위장관계 병력이 있었던 환자에서의 임상적용을 포함하여 평가하였다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분		내용
대상환자(Patients)		헬리코박터 파이로리 감염 의심환자
중재검사(Index test)		헬리코박터 파이로리 항체검사
비교검사(Comparators)		1) 비침습적 검사 • 요소호흡검사(Urea Breath Test, UBT) • 대변항원검사(Stool Antigen Test) 2) 침습적 검사 • 내시경 하 임상검사 - 조직검사, 신속요소분해효소검사, 배양검사, PCR
참고표준검사(Reference Standard)		1) 요소호흡검사 (Urea Breath Test, UBT) 2) 임상검사조합 - 문헌 정의에 따른 참고표준검사 (조직검사, 배양검사, 요소분해효소검사, PCR 등)
결과지표 (Outcomes)	임상적 안전성	검사 관련 이상반응 검사 오류로 인한 위해성(위음성에 따른 치료 지연, 위양성에 따른 과잉진단 및 치료)
	임상적 효과성	진단정확도(민감도, 특이도 등)
	경제성	해당 없음
	사회적 가치	해당 없음
추적관찰기간(Time)		제한하지 않음
임상 세팅(Setting)		제한하지 않음
연구유형(Study Design)		진단법평가연구

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 문헌검색은 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 활용되는 3개의 핵심 전자데이터베이스인 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 을 이용하였다(표 2.2).

검색어는 Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 기본으로 각 데이터베이스의 특성에 맞게 수정하였으며, Medical Subject Headings (MeSH) term, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하여 검색전략을 작성하였다.

최종 검색일은 2024년 2월 20일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
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 문헌검색은 3개의 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)을 이용하였다(표 2.3).

국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 또한, 국내 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색 전략

검색어는 사전 검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악하였고, Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 중심으로 각 자료원별 특성에 맞춰 반영하였다.

1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색 시에 연도를 제한하지 않았으며, 출판언어도 국한하지 않았다.

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가 주제와 관련이 없다고 판단되는 문헌을 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제기준은 다음 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선정 및 배제기준

선정기준	배제기준
• 헬리코박터 파이로리 감염(의심)환자를 대상으로 한 연구 • 헬리코박터 파이로리 항체검사를 수행한 연구 ① 정밀면역검사(효소면역측정법) ② 일반면역검사(면역크로마토그래피법) • 사전에 정의한 연구설계(비교연구)에 해당하는 연구 - 비교검사: 대변항원검사, 내시경 하 검사* - 참고표준검사: 요소호기검사, 임상검사(조합)** • 적절한 의료결과를 1개 이상을 보고한 연구 - 의료결과: 진단정확도(민감도, 특이도 등)	• 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) • 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) • 원문 확보 불가 • 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구

* 비교검사로써 침습적 방법인 내시경검사를 통해 진행하는 조직검사, 배양검사, PCR, RUT도 포함함

** 문헌에서 Histology, Culture, RUT/CLO, PCR, UBT 임상검사 혹은 임상검사의 조합으로 정의한 경우

1.5 비뚤림위험 평가

진단법평가연구의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. QUADAS-2는 진단법평가연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하기 위한 도구로, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준검사(reference standard), 연구 진행과 시점(flow and timing)의 네 가지 주요 영역의 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려에 대하여 평가하였다(박동아 등, 2014).

본 평가에 포함된 문헌의 연구설계는 개별 문헌에서 환자-대조군 연구로 언급되었어도, 본 평가의 목적에 따라 연구결과가 환자군에서만 확인되는 경우 진단적 코호트연구로 정의하였다. 비뚤림위험 평가의 구체적

인 평가항목은 [부록 4.1]과 같으며, 비뚤림위험 그래프 및 평가결과 요약표는 엑셀 2016을 이용하여 제시하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하였다. 자료추출 양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하였다.

자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구수행국가, 연구설계 등), 연구대상, 증재검사(검사방법, 임계값), 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였으며, 자료추출 양식은 [부록 4.2]에 제시하였다.

1.7 자료합성

진단정확도는 참고표준검사를 구분하여 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV), 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 정리하였으며, 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 수행하여 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 AUC를 숲 그림(forest plot), summary receiver operating characteristic (SROC) 곡선과 함께 제시하였다.

문헌에서 진단정확도 관련 2×2 표를 보고하지 않고 정확도 값(민감도, 특이도 등)을 직접 보고한 경우, 이를 바탕으로 환자 수를 계산하여 2×2 표를 구성하고 STATA 14 버전과 R 4.2.2 버전을 이용하여 메타분석을 수행하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후, 다음과 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다(표 2.5).

표 2.5 권고등급의 체계 및 정의

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 연구결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

1. 연구선정 결과

1.1 연구선정 개요

평가주제와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 활용하여 검색된 연구는 총 4,739편으로 각 데이터베이스에서 중복 검색된 1,386편을 제외한 총 3,353편을 문헌선택과정에서 검토하였다.

연구제목과 초록을 검토하여 총 3,353편에서 평가주제와 연관있는 322편의 연구를 1차적으로 선별하여 원문을 검토한 후 연구 선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 59편의 연구를 선택하였다.

본 평가에서 사전에 정의한 선택배제기준에 맞지 않은 경우는 제외하였으며, 최종 연구선정 흐름도는 배제 사유를 포함하여 (그림 3.1)에 자세히 기술하였다. 또한, 최종 선택된 연구목록은 [부록 5]에 제시하였다.

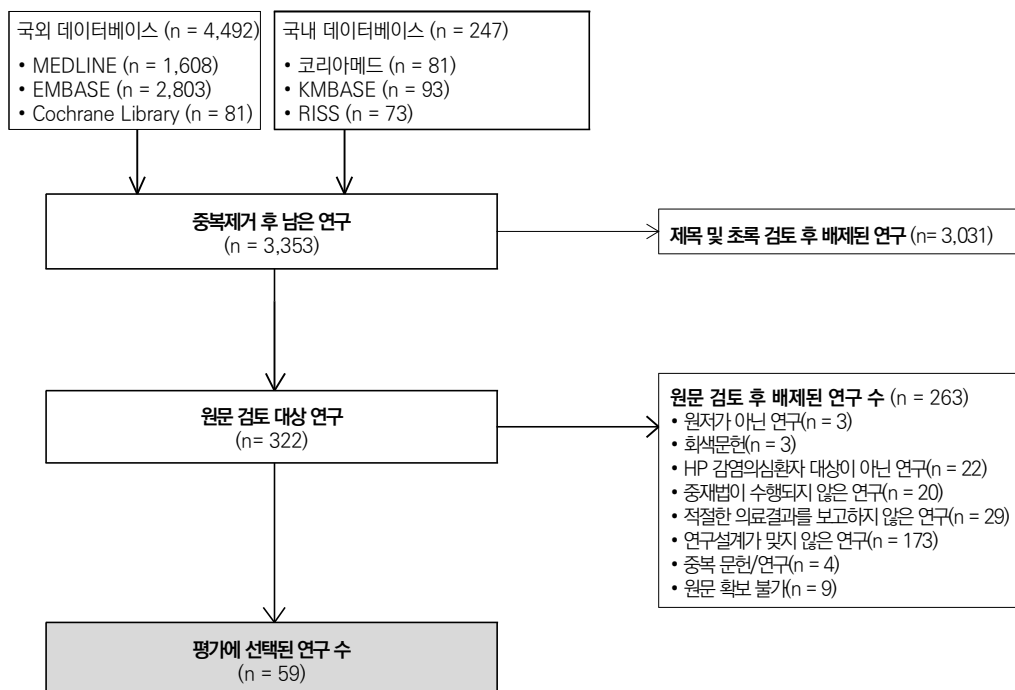


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 연구

1.2 선택연구 특성

최종 선택연구는 총 59편으로 선택연구의 특성은 (표 3.1)에 제시하였다.

연구유형은 진단법평가연구 52편, 전향적 코호트연구 7편이었다.

연구수행 국가는 미국과 대한민국이 각 7편으로 가장 많았다. 지역별 분포를 보면, 중동 및 아시아지역(대한민국 7편, 파키스탄 4편, 튀르키예 4편, 일본 2편, 이란 3편, 이라크 2편, 타이완 1편, 말레이시아 1편, 인도 1편, 인도네시아 1편) 26편이었고, 유럽지역(영국 3편, 라트비아 1편, 유럽 다국적 2편, 이탈리아 2편, 스페인 2편, 프랑스 1편, 아일랜드 1편, 바베이도스 1편, 네덜란드 1편, 폴란드 1편, 스웨덴 1편, 오스트리아 1편, 노르웨이 1편) 18편이었다. 아메리카지역(미국 7편, 브라질 2편, 멕시코 1편) 10편, 아프리카(이집트 3편, 카메룬 1편, 남아프리카공화국 1편)는 5편이었다.

출판연도는 1989~2000년이 24편, 2001~2010년 17편, 2011~2020년 15편, 2021년 이후 3편이었다.

연구 대상자는 16세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 한 연구가 35편으로 가장 많았으며, 소아 및 청소년 대상 연구가 12편, 소아 및 청소년을 일부 포함한 연구가 7편이었고 그 외 나머지 5편은 연구대상자의 연령을 제시하지 않았다. 또한 연구 대상자는 소화장애 및 위장관 증상이 있거나, 해당 증상으로 위내시경을 의뢰받은 환자가 40편으로 대부분이었다. 또한, 헬리코박터 파이로리 감염이 의심되어 진단검사가 필요한 환자(8편), 위내시경검사 적응증에 부합되거나 정기적인 위내시경 검사를 받는 환자(6편), 스크리닝 검사를 받은 소아환자(2편), 위장관 궤양, 출혈 혹은 위암으로 진단된 환자(4편) 등이 연구 대상자에 포함된 연구도 있었다.

중재검사로는 ELISA IgG 검사가 53편이었으며, ELISA IgG/IgA 통합검사 2편, 항체 종류가 확인되지 않는 검사는 4편이었다. 중재검사에서 ICT 검사를 포함한 경우는 4편이었다. 중재검사의 임계값은 10편에서 10U/ml를 제시하고 있었으며, 그 외 12U/ml, 7U/ml, 6U/ml 이상 등 다양하였고 기기회사에서 제공한 참고치를 따르거나 임계치를 제시하지 않은 경우가 23편이었다.

참고표준검사로는 UBT 단독검사, UBT 검사를 포함한 조직검사, 균 배양검사, 신속요소검사, PCR 등 다양한 임상검사들을 조합하는 것으로 제시되어 있으며, 문헌마다 다양하였다.

표 3.1 선택연구의 특성(59편)

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
1	Saeed	2022	진단법 평가연구	파키스탄	위염 및 소화불량 양상을 가진 환자	소아 191 성인 (> 16 세) 331 (N=522)	10.2 (3~15) 19.1 (17~79) 3~79	H Pylori serum antibody test	NR	임상검사 (Histopathol ogy)	NR	SAT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	-	
2	Hussein	2021	코호트연구	이라크	H. pylori 감염이 강하게 의심되며, 위장관 증상이 있는 환자	115	18~70	Serology CagA- IgG	> 0.9 U/ml.	임상검사 (qPCR)	NR	UBT, SAT, RUT, Biopsies bacterial Culture	X	Sensitivity, Specificity, PPV, PLR, NPV, NLR, Accuracy	유병률(%) 제시, 정기 상복부 내시경검사	
3	Kouitcheu Mabeku	2021	진단법 평가연구	카메룬	소화불량 혹은 위장관 장애가 있는 환자	100	13~80 41.51 $\pm$ 15.9)	H. pylori IgG EIA Test Kit (Rapids labs Ltds Little Bentley Colchester Essex C078SD.UK)	> 0.245 ≤ 0.245 : negative 0.246 and 0.3 : weakly positive, > 0.3 : strongly positive	임상검사조합 - Rapid urease test HelicotecUT ® Plus commercial kit (Strong Biotech Corporation, Taipei, Taiwan)	Endoscopy, two gastric biopsy samples ; antral fundus	SAT (HpSA)	X	Sensitivity, Specificity, TP, FP, TN, FN, PPV, NPV, Accuracy	-	
4	Darma,	2019	코호트연구	인도네시아	소화불량, H. pylori 감염 임상 증상이 있는 환자	37	3~18	ICT, ELISA IgM, IgG	> 0.90 ID U (index units). 20 RU/mL (relative units per mL)	Endoscopic biopsy	stained with hematoxylin /eosin and malachite green	Immunochrom atographic HpSA, salivary immunochrom atographic ELISA IgG	X	Sensitivity, Specificity, TP, FP, TN, FN, PPV, NPV, Accuracy	ICT, ELISA IgM 포함하고 있음	
5	Kawai	2019	진단법 평가연구	일본	소화불량 증상이 있는 환자	213	Mean 48.0 $\pm$ 0.95 (21~85)	2 ELISA kit	10U/ml	UBT	5%	2 Latex immunoassay kit	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	EP (E-plate) EIA 상업용 Kit	

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
6	Aftab	2018	진단법 평가연구	일본	소화불량 증상이 있는 환자	133	37.3±12 .3 (18~65)	ELISA kit	10U/mL	Culture and/or histology	yielded positive results	RUT, Urine test, Histology Culture	X	Sensitivity, Specificity, PPV, PLR, NPV, NLR, Accuracy	ROC curve new cut-points 5.50, 75%	
7	Raj	2017	코호트연구	미국	위장관 증상 있는 소아환자	395	median 14 (9~16)	ELISA II, IgG	≥1.10	Histology	Warthin- Starry stains (+)	RUT, SAT	X	Sensitivity, Specificity, PLR, NLR, AUC	-	
8	Satpathi	2017	코호트연구	인도	한 달 이상 소화불량이 지속되는 환자	165	15~75	ICT kit	NR	Histopathol ogy and BUT	검사조합	Gram stain	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	-	
9	Jalalypour	2016	진단법 평가연구	이란	위장장애가 있는 환자	105	43 (17~75)	ELISA IgG kit	NR	RUT, PCR and ELISA	at least two out of three positive tests	RUT, PCR	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	참고표준 &비교검사 (RUT, PCR 조합), 혈청검사 포함	
10	Hassan,	2016	진단법 평가연구	이집트	소화불량 증상이 있는 환자	67	45.27 ± 15.11 (19~84)	ELISA IgG kit	>50U/ml	Histopathol ogy	positive	RUT, PCR	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy AUC	ROC : figure 제시 Kappa index 일치도	
11	Cosgun	2016	진단법 평가연구	터키	소화장애로 위내시경검사 적응증에 부합되는 환자	126	M 38.8 ±13.1 F 37.1 ±13.1 (14~74)	ELISA kit IgG	NR	histology and/or culture	2가지 검사 중 1개(+)	Culture, RUT, PCR, Histology, UBT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-	
12	Alam El-Din	2013	진단법 평가연구	이집트	위장관 장애가 있는 환자*	19	47.3±13 .13	ELISA IgG kit	NR	Histopathol ogy	Giemsa stain on G. bx: positive	Giemsa Stain, Hematoxylin and Eosin, SAT, Stool-PCR	X	Sensitivity, PPV	Specificity could not be calculated (no true-negativ e cases.)	
13	Douraghi	2013	진단법 평가연구	이란	H. pylori 감염에 대한 스크리닝 검사가 필요한 지적 장애가 있는 소아	87	10.89±4 .83 (8M~18 세)	ELISA IgG kit	ODs ≥0.05 seroposit ive	SAT (HpSA, EIA)	≥0.20	-	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, SAT 대비 결과 기술	스크리닝 검사 용도	

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
14	Chehter	2013	진단법 평가연구	브라질	상복부 위내시경 적응증 환자	75	48.72 ± 1 3.30 (18~70)	Stool ELISA	NR	Histology	The gastric biopsy	SAT, urease test, serology test kit for IgG	X	Sensitivity, Specificity, Serology 내용 기술, ROC 그림 제시	중재검사: Stool ELISA 비교검사: Serology IgG	
15	Soomro	2013	코호트연구	파키스탄	위내시경 조직검사를 시행한 환자	100	(11~85)	ELISA IgG kit	NR	Histology	The gastric biopsy	SAT	X	Sensitivity, Specificity	참고표준: Gastric biopsies	
16	Khalifehgh oli	2013	진단법 평가연구	이란	정기적인 상부위장관 내시경 검사를 시행하는 환자	91	45세 (17~87)	ELISA IgG kit	>12U/ml	RUT, PCR, Histology staine	3개 검사 중에 2개(+)	Histology, RUT, PCR, SAT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	Routine endoscopy 대상자	
17	Bruden	2011	코호트 내 단면연구 - 진단법 평가연구	미국	위내시경 적응증에 부합되는 환자 (HP 치료 환자 포함)	280	48 (19~88)	ELISA IgG kit, Accuracy	ODs ≥0.5, 254 sera	Cx, Histology CLO	Cx (+), or histology and CLO (+)	13C-UBT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	알래스카 원주민 코호트 (HP 치료 환자 23% 포함)	
18	Sudraba	2011	진단법 평가연구	라트비아	소화불량 환자	127	67, (55~84)	Combined H.pylori IgG/IgA antibody ELISA, test-system method	IgG/IgA ≥30 IU	Cx Histology, CLO, 13C-UBT Cuture	Cx + 1개 이상 positive, 5개 중에 4개 positive	Histology, RUT, 13C-UBT, Cuture	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	Combined IgG/IgA, 상복부 위내시경 의뢰받은 환자 atrophic group 여부에 따른 결과 제시	
19	Mahmood	2010	진단법 평가연구	파키스탄	위내시경 검사를 받은 환자	127	46.3	ELISA IgG	업체 제공 활용	Cx, giemsa, RUT	3개 모두 positive	Histology, RUT, Cuture, Immunoblot	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	-	
20	Tiryaki	2010	진단법 평가연구	터키	상부 위장관 불편감을 가진 소아	87	10.9 ± 3. 6 (6~18)	ELISA kit IgG	제조사 따름	UBT	positive	SAT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-	

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사	결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도	
21	Kwon	2008	진단법 평가연구	대한민국	상부위장관 검사에서 소화성 궤양이나 위암 진단된 환자 (검진센터 방문 검진자)	10,182 중 340명	40~50대 (5839%)	Serum IgG	10 U/ml	UBT	Positive	-	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	검진 의무기록 조사 항체검사 양성율:61% 상부위장관 조영술/위내시 경 중 1개 선택-궤양, 위암(+): 추가 UBT
22	Qibi	2008	진단법 평가연구	이라크	소화장애 성인 환자	92	NR	ELISA IgG	NR	culture, histology or biopsy urease test)	1개 이상 positive	Histology, Culture, biopsy urease test (BUT), HpSA Test	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	ELISA IgM 제시
23	Mendoza-I barraZ	2007	진단법 평가연구	멕시코	복통이 재발된 소아 환자 (Recurrent abdominal pain; RAP)	40	7.9 (2~ 16)	ELISA IgG	OD ≥ 1.0	Histolog; culture, two for RUT, two for PCR and four biopsies	(i) 침습적 검사 2개 이상, (ii) (비)침습검사 2개, (iii) (비)침습검사 1개	Histology, culture, RUT, PCR	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	3가지 검사 결과 조합별 비교, Prevalence 제시
24	Frenck Jr	2006	진단법 평가연구	이집트	상부 위내시경 의뢰받은 소아	100	(2~17)	HM-CAP serum ELISA	> 2.2	Gastric Bx.	Cx (+)	UBT, HpStar stool antigen kit, HpSA stool antigen kit, UBT + HpStar	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-
25	Megraud	2005	진단법 평가연구	유럽 다국적, 다기관	상부 위내시경 검사와 HP 진단검사가 필요한 소아 및 청소년	316	9.9±3.7 (2~17)	Pyloritest EIA-G III	0.317, New: 0.305 제시	Culture histology RUT	1) Cx (+), Or 2) histology (+) and RUT (+)	UBT, HpSA, Urinelisa (Urine)	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	ROC 그림 제시
26	Bonamico	2004	진단법 평가연구	이탈리아	다양한 위장관 증상이 동반된 소아 & 청소년 환자	190	75M 11~20M	ELISA IgG	NR	Culture Histology RUT	1) Cx (+), Or 2) histology (+) and RUT (+)	HpSA bacterial DNA in the oral plaque saliva by PCR	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
27	Vinette	2004	진단법 평가연구	미국	H. pylori 감염 평가가 필요한 소아 환자	101	NR	ELISA (IgG and/or IgA), Western Blot (IgG and/or IgA)	NR	Histology, CLO test, PCR	1개 (+)	Histology, CLO, PCR	X	Sensitivity, Specificity	-	
28	Baqai	2003	진단법 평가연구	파키스탄	위장관 증상이 있는 성인	43	(20-62)	Serology (IgG)	NR	Rapid urease test (CLO)	Positive	HpSA	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	-	
29	Leodolter	2003	진단법 평가연구	유럽 다국적	소화장애 환자	449	53.9	ELISA IgG	NR	Culture Histology RUT	1) Cx (+), Or 2) histology (+) and RUT (+)	13C-UBT, RAPIRUN, URINELISA	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	참여국가: Austria, France, Germany, Italy	
30	Aksoy	2003	진단법 평가연구	터키	소화장애 증상으로 상복부 위내시경 받는 환자	50	45.5 (22~81)	ELISA IgG	NR	Histology	병리학자 판독: 상피세포 표면의 박테리아 유무	RUT, Histology, Culture, HpSA	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-	
31	Garcia-Diaz	2002	진단법 평가연구	스페인	상복부 위장관 출혈 증상으로 입원했거나 소화기 위장관 폐양 환자	214	58± 15 (15-88)	ELISA IgG	500U/ml 1000U/ ml	Gastric antrum biopsy	Positive	-	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-	
32	Sokucu	2002	진단법 평가연구	튀르키예	위장관 증상이 있는 소아	180	10.8± 3.7 (1-18)	ELISA IgG	20U/ml	Histopathol ogical and RUT	2가지 검사 모두 Positive	-	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-	
33	Grino	2001	진단법 평가연구	스페인	위내시경을 통해 상부 위장관 출혈이 확인된 환자	78	63.2 (26~87)	ELISA kit IgG	≥1	1. histology, 2. combined serology and UBT	1. positive, 2. 1번이 음성일 경우, 통합결과 양성	RUT, Breath Histology	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	위장관 출혈이 확인된 환자	

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
34	Monteiro,	2001	진단법 평가연구	프랑스	HP 치료받지 않은 소화장애 환자	104	50 (17~87)	ELISA IgG (EIA-G kit)	a titer ≥300 U,	1. biopsy culture 2. histologic al urease test (CLO test)	1. positive 2. both a positive	RUT, Histology, Culture, CLOtest (24h), Helicoblot 2.1, HpSA	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	Immunoblot Helicoblot 2.1 immunoblot kit	
35	Ogata	2001	진단법 평가연구	브라질	소화장애 환자	47	11y9m (4y5m ~ 19y)	ELISA IgG	7 U/ml	RUT Histology Culture UBT ELISA	5개 검사 중 3개 Positive	RUT, Histology, Culture, 13Carbon-ure a breath test	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	참고표준: 혈청검사포함	
36	Faigel	2000	진단법 평가연구	미국	소화장애로 위내시경을 받는 환자	100	61 (26~86)	FlexSure HP ICT, Serum test EIA	OD>2.2	histology RUT, 13C-UB, and/or serum EIA.	2가지 검사 (+)	RUT, UBT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	Capillary blood fingerstick 검사: FlexSure HP Whole Blood, QuickVue , Accustat, 참고표준:혈청	
37	Pilotto	2000	진단법 평가연구	이탈리아	상부 위내시경을 받는 환자	100	65	IgG Anti-Hp Antibodies	OD: 450nm, ≥10 U/ml	histologycul ture, RUT	침습적 검사법 2개 이상(+)	UBT	X	Sensitivity, Specificity, False negatives, False positives, Accuracy	Histology (+), RUT(-) or Cx(-) 제외	
38	Lee	1999	진단법 평가연구	대한민국	위내시경을 시행한 소아	486	9.6±4.0(1~20)	Serum IgG	NR	CLO 배양검사 Giemsa duator 조직학적 검사(H&E 염색), 혈청검사	6가지 검사 중 최소 3개 양성인 경우	CLO, 배양검사 Giemsa duator, 조직학적 검사 (H&E 염색)	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	참고표준검사 에 혈청학적 검사 포함	
39	McNamara	1999	코호트연구	아일랜드	소화장애로 위내시경을 받는 환자	54	46.3 (19~81)	Serology (상세방법 미제시)	≥0.160	UBT	Positive	UBT, HpSA, RUT, Histology, Culture	X	Sensitivity, Specificity	진단시점 검사방법별 결과 제시, 치료 이후, 중재검사 결과는 없음	

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
40	Lee	1998	진단법 평가연구	대한민국	소화불량 내원환자 중 내시경검사를 시행받은 환자	80	44.3 (16~73)	ELISA kit IgG, WBT RBT	≥1	1. CLO, 2. Stain, 3. CLO & Stain	Positive	CLO, Warthin starry silver stain	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	전혈 검사 vs 신속혈액검사	
41	Lee	1998	진단법 평가연구	대한민국	HP 감염이 의심되어 위생검조직검 사 등 최소한 3가지 이상 검사시행 환자	252	NR	EIA IgG (Cobas Core Roshe diagnostic systems)	6 U/ml	1.Histology 2. CLOtest 3. Culture 4. PCR	4가지 검사 중 2개 이상 양성이면 감염 진단	1.Histology, 2. CLO 3. Culture, 4. PCR	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	ROC anti-HP 항체기준치: 10U/ml 제시	
42	Lerang	1998	진단법 평가연구	노르웨이	소화장애로 위내시경을 의뢰받은 환자	351	NR	IgG Pyloriset, New EIA-G IgA, Pyloriset New EIA-A	NR	RUT Culture Microsc py LUT UBT	3가지 검사 (+)	RUT, Culture Microscopy, LUT, UBT	X	소화장애로 위내시경을 받는 환자	-	
43	Shim	1998	진단법 평가연구	대한민국	상부 소화관 증상으로 내원하여 상부소화관 내시경검사 시행한 환자	21	46±21 (25~67)	ELISA kit IgG	≥1	Culture (배양법)	조직생검을 통한 조직절편 3일 간 균배양 positive	1.Histology, 2. CLO 3. Culture, 4. PCR, 5. UBT	X	Sensitivity, Specificity	배양법 기준으로 검사방법별 결과 비교	
44	Luthra	1998	코호트연구	미국	위장관 증상으로 위내시경 받은 환자	240	HP (+) 51.9 HP (-) 46.7	ELISA IgG	NR	Histology biopsy Cx, CLOtest	Histology only, 3개 중 1개, 3개 중 2개	CLOtest, Culture	X	Sensitivity, Specificity	내용 기술 검사결과 검사조합별 결과 제시	
45	Edwards	1997	진단법 평가연구	바베이도 스	상부위장관 증상으로 위내시경 검사를 받는 환자	100	NR	ELISA IgG	10 U/ml	culture (+) or RUT (+)	2개 중에 1개가 positive	Histology biopsy urease test, CBT, Helisal saliva	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	-	
46	Kim	1997	진단법 평가연구	대한민국	소화기 증상을 주소로 내원한 환자	313	52±15 (16~80)	IgG 항체 검사	20U/ml	CLOtest IgG 항체 조직염색검사	3개 검사 중 적어도 2개 이상 양성인 경우	1.Histology 2. CLOtest 3. Culture	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	참고표준검사 상 IgG 항체검사 포함된 경우	

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사	참고표준	비교검사	결과지표		비고		
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법		안전성	진단정확도
47	Reilly	1997	진단법 평가연구	영국	소화장애 환자	300	62 (28~89)	ELISA IgG (Helico-G, Helisal serum)	NR	RUT histology,U BT	최소 2개 이상(+)	Histology biopsy urease test, CBT, Helisal saliva	X	Sensitivity, Specificity	중재검사: 2가지 kit 사용
48	Thijs	1996	진단법 평가연구	네덜란드	상부위내시경 검사로 진단받는 환자	98	50.1 ± 13 .2	Serological tests – IgG anti-H. pylori	15 arbitrary units (AU)/ml	Histology biopsy	HP possibly present: positive	RUT, Histology, Culture, UBT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	6~24M 치료받은 환자 5명 포함 (위양성 검사)
49	Matras	1996	코호트연구	폴란드	소화기 증상이 있는 환자	204	NR	Serological tests – IgG kit, pyroliset	1.0 (+), 2.0 (++)	Histology biopsy culture & QUT	2개 검사 모두(+)	QUT (Quick Urease test)	X	Sensitivity, Specificity, Accuracy, Youden's coefficient	Histological 검사결과에 따라 그룹 구분, 위양양 12명, 위양 합병증으로 수술받은 환자 15명 포함
50	Ho	1996	진단법 평가연구	대만	위장관 증상이 있거나 위내시경 검사를 받는 환자	113	36.3 ± 14.7	ELISA IgG	NR	13C_UBT, CLO, Giemsa stain	3개 검사가 positive인 경우	Modified Giemsa stain, CLO, 13C-UBT	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	-
51	Uyub	1994	진단법 평가연구	말레이시 아	소화장애로 위내시경 의뢰받은 환자	170	45 (15~83)	Commercial serological kits (Pylori-set, elico-G), in-house ELISA	10 U/ml	Urease, Gram, staining, Culture	urease test or by Gram staining: 2가지 검사 (+)	Urease, Gram staining, Culture	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Observed agreement, Kappa index	중재검사 3가지
52	Tham	1994	진단법 평가연구	영국	소화장애 진단을 위해 위내시경을 받은 환자	129	50 (15~86)	ELISA, Helico-G	10 U/ml	histology and/or culture	2가지 검사 (+)	CLO	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, Accuracy	비교검사 CLO
53	Westblom	1993	진단법 평가연구	미국	소화장애로 위장관내시경 을 받는 환자	100 (성인), 49 (소아)	57.3 (26~93)1 2.8 (4~21)	QuickVue ICT IgG, ELISA	NR	histology and/or culture	2가지 검사 중 1개(+)	Histology, Culture	X	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	소아/성인 구분하여 결과 제시

연번	제1저자	출판연도	연구 유형	연구 국가	연구 대상자	N	연령	중재검사		참고표준		비교검사		결과지표		비고
								검사법	임계치	검사법	기준	검사법	안전성	진단정확도		
54	Befrits	1993	진단법 평가연구	스웨덴	소화장애로 위내시경을 의뢰받은 환자	205	55.25 (17~88)	ELISA IgG with IgA, ELISA IgG	IgG ≥500, 700, 1000	histology culture	CX (+) Giemsa stained (+)	Culture, UBT	X	No. positive findings		항체검사 임계치 IgG ≥500, 700, 1000에 따른 양성검출자 수 제시
55	서정기	1993	진단법 평가연구	대한민국	정상소아와 복통을 주요 증상으로 내원한 소아	정상 학동기 소아: 950 복통환자: 310	6~14	ELISA IgG	NR	Culture Giemsa & CLO test	조직 균 배양되거나 Giemsa & CLO test 2개 검사 양성	1. CLOtest, 2. Culture, 3. Giemsa	X	Sensitivity, Specificity, Accuracy (전체 환자의 통합결과 없음)		정상 학동기 소아/ 복통 내원 환자 비교, 유병률 실태조사, HP 양성환아 : 약물 투여 효과 확인 (위생검 및 혈청검사)
56	Lin	1992	진단법 평가연구	오스트리아	정기적인 상부 위내시경 검사를 의뢰 받은 환자	50	(+) 54.4 (-) 54	ELISA IgG	0.15	biopsy, culture	2가지 검사 중 1개 (+)	RUT, Hlstology, UBT	X	Sensitivity, Specificity		정기적인 상부 위내시경 검사를 위해 의뢰받은 환자 -eradicated 10명 포함
57	Miller	1991	진단법 평가연구	남아프리카 공화국	위장관 증상으로 위내시경 의뢰받은 환자	100	NR	ELISA IgG	NR	histology and/or culture	2가지 검사 중 1개 (+)	Hlstology, Culture, RUT	X	Sensitivity, Specificity		-
58	Logan	1991	진단법 평가연구	영국	정기적인 상부 위장관 내시경을 받는 환자	50	Median 50.5 (20~85)	ELISA IgG	10μg/ml	histological results	stained	Culture, serology, micobiology, UBT	X	Sensitivity, Specificity		결과 기술
59	Cohen	1989	진단법 평가연구	미국	증상 평가를 위한 위내시경 검사를 받은 환자	35	45 (20~80)	C pylori serum IgG	OD: ≥3.5	stain and/or culture	2가지 검사 중 1개 (+)	Culture, RUT	X	Sensitivity, Specificity		Campyotbac ter pytori infection

AUC: Area Under the Curve, Bx: Biopsy, Cx: Culture, DA: Diagnostic accuracy, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, FP: false positive, FN: false negative, ICT: ImmuneChromatography test, Ig: Immunoglobulin, NR: Not reported, NPV: Negative predictive value, OD: Optical density, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, PLR: Positive likelihood ratio, NLR: Negative likelihood ratio, qPCR: quantitative polymerase chain reaction, RUT: Rapid Urease Test, SAT Stool antigen test, TN: True negative, TP: True positive, UBT: Urea breath test

1.3 비뚤림위험 평가결과

최종 선택문헌 59편은 QUADAS-2를 사용하여 개별 문헌의 질을 평가하였다. 환자선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점의 네 가지 주요 영역을 고려한 평가결과는 다음과 같다.

선택문헌은 대부분 진단법평가연구로 '환자선택(Patient selection)'과 관련된 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려는 불확실(47편, 79.7%)하거나 낮았다(7편, 11.9%). 중재검사(Index test)와 관련하여 해당 검사는 정량적 검사로 비뚤림위험은 낮거나(29편, 49.2%) 불확실(30편, 50.8%)하다고 판단하였다.

각 문헌에서 제시한 항체검사기종과 임계치 수준이 다르거나, 임계치 등을 보고하지 않은 문헌의 비뚤림위험은 불확실(Unclear)로 평가하였으며, 임상현장에서 항체검사기종별 임계치는 제조사에서 제시하는 범위에 맞춰 진단결과를 적용하여 진단판정에 무리가 없어 적용가능성에 대한 우려는 낮음(Low)으로 평가하였다.

참고표준검사가 부재하여 임상에서는 요소호흡검사로 적용하고 있으나 각 문헌에서 임상검사들을 조합하여 참고표준검사를 정의한 경우도 있었다. 이에 임상검사들의 조합으로 참고표준검사를 적용하더라도 적용가능성에 대한 우려는 낮음(Low)으로 평가하였다.

연구진행과 시점은 일부 연구참여자 중 위장관계 소화장애 혹은 증상이 없거나 HP 감염 등이 의심되지 않고 무증상 환자의 스크리닝 목적인 경우에는 불확실(Unclear)(1편, 1.7%)로 평가하였으며, 그 외 문헌은 낮음(58편, 98.3%)으로 평가하였다.

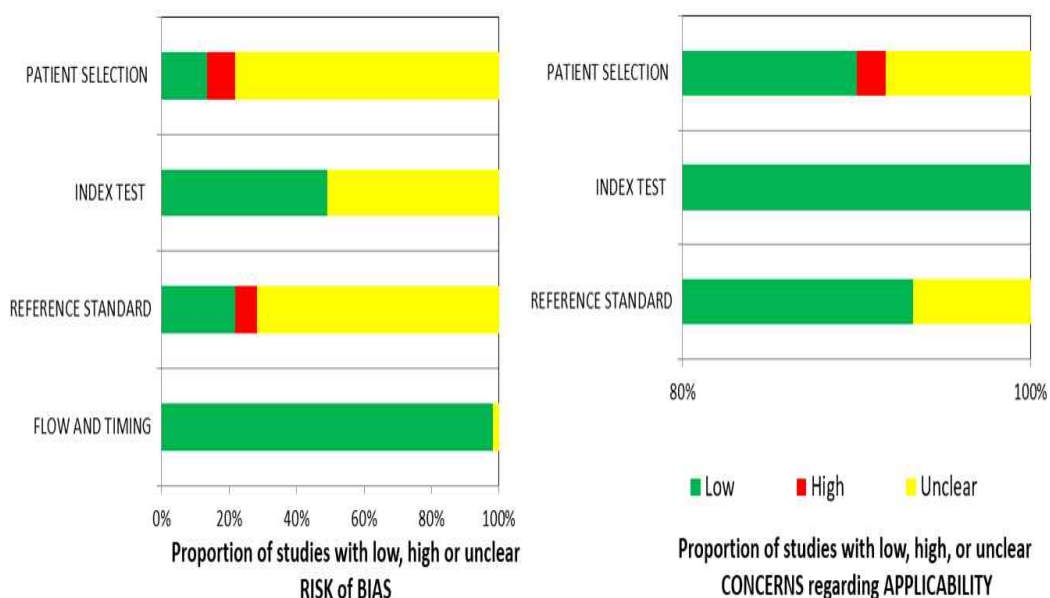


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 그래프

Author (year)	Bias				Applicability		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Saeed(2022)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Hussein(2021)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Kouitcheu(2021)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Kawal(2019)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Darma(2019)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Aftab(2018)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Raj(2017)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Satpathi(2017)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Cosgun(2016)	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Jalalypour(2016)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Hassan(2016)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Alam(2013)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Douraghi(2013)	High	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Low
Chehter(2013)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Soomro(2013)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Khalifehgholi(2013)	High	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Low
Bruden(2011)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Sudraba(2011)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Bruden(2011)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Tiryaki(2010)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mahmood(2010)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Kwon(2008)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Qibi(2008)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Mendoza(2007)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Frenc(2006)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Megraud(2005)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Bonamico(2004)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Vinette(2004)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Leodolter(2003)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Baqai(2003)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Aksoy(2003)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Garcia(2002)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Sokucu(2002)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Ogata(2001)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Grino(2001)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Monteiro(2001)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Faigel(2000)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Pilotto(2000)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
McNamara(1999)	Unclear	Low	High	Low	Low	Low	Unclear
Lee SY(1999)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee JK(1999)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee MA (2007)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lerang(1998)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Luthra(1998)	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Reilly(1997)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Edwards(1997)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kim(1997)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Ho(1996)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Matras(1996)	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low	Unclear
Thijs(1996)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Tham(1994)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Uyub(1994)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Westblom(1993)	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Seo(1993)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Befrits(1993)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Lin(1992)	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miller(1991)	High	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Low
Logan(1991)	Unclear	Low	High	Low	Low	Low	Unclear
Cohen(1989)	High	Low	High	Low	Unclear	Low	Unclear

그림 3.3 QUADAS-2 비뮴림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

2. 분석결과

2.1 안전성

헬리코박터 파이로리 항체검사의 안전성은 검사 관련 합병증, 검사결과 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉진단 및 치료 등으로 평가하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

2.2 효과성

헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*, 이하, HP) 항체검사의 효과성은 진단정확도로 평가하였다. 진단정확도는 참고표준검사에 따라 문헌에서 제시한 2x2 값을 추출하거나 계산하였고, 다수 항체검사를 이용하여 여러 개의 진단정확도의 결과를 보고한 연구는 대표성을 지닌 중재검사의 결과값을 메타분석에 활용하였다. 모든 문헌(총 59편)에서 HP 항체검사의 진단정확도 결과를 제시하였으나, 참고표준검사의 다양한 임상검사조합에 HP 혈청검사를 반영하였거나 2x2 값에 오류가 있거나 불확실한 경우는 결과합성에 서 제외하여 메타분석에 포함한 문헌은 54편이었다. 중재검사의 검사방법, 항체 종류, 임계치 등은 문헌마다 다양하거나 미보고한 사례가 많아 구분하지 않기로 하였다.

2.2.1 참고표준검사 구분에 따른 진단정확도

참고표준검사에 따른 진단정확도는 요소호흡검사와 그 외 임상검사조합으로 구분하여 결과를 제시하였다. 진단의학 교과서 및 임상현장에서는 요소호흡검사를 참고표준으로 언급하였으나, 다수의 임상연구에서는 참고표준검사가 부재하여 임상검사를 조합하여 활용하는 사례가 많았다. 따라서 소위원회에서는 Cochrane 체계적 문헌고찰 등을 참고하고 논의하여, 요소호흡검사 뿐만 아니라 각 문헌에서 정의한 임상검사조합을 모두 참고표준검사로 포함하기로 하였다.

2.2.1.1 요소호흡검사

참고표준검사를 요소호흡검사로 설정하여 HP 항체검사의 진단정확도를 제시한 연구는 4편이었다. 이중 가장 최근에 발표된 Kawai (2019) 연구에서는 민감도 97~99%이고 특이도가 74~76%로 보고하였으며, 일반면역검사와 정밀면역검사에 따른 차이는 크지 않았다.

반면, 국내에서 수행한 Kwon (2008) 연구에서는 HP 항체검사의 진단정확도의 결과값을 민감도 99%, 특이도 18%로 제시하여 다른 연구에 비해 특이도가 낮았다.

4편의 통합민감도는 0.96 (95% CI 0.86, 0.99), 통합특이도는 0.69 (95% CI 0.32, 0.91)이었으며(그림 3.4), 통합 ROC (SROC) 모형의 통합 AUC (area under the curve)값은 0.95 (95% CI 0.93, 0.96)였다(그림 3.5).

표 3.2 참고표준검사-요소호흡검사에서의 HP 항체검사의 진단정확도

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			중재검사 임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	양성	음성							
1	Kawai (2019)	213	154	59	E-plate EIA	10 99	76 74	92 91	92 97	92 92.5	92 89
2	Bruden (2011)	260	144	116	ELISA IgG	OD>5	96	72	87	89	88
3	Tiryaki (2010)	87	43	34	ELISA IgG	-	77	91	89	80	83
4	Kwon (2008)	340	154	186	ELISA IgG	10	99	18	50	97	55

1) 기본단위: U/ml, OD:Optical density, 광학밀도(OD)가 ≤ 0.30 면 음성이고 ≥ 0.50 면 양성, 0.3-0.5 불확실, ELISA 임계치: 254

2) 요소호흡검사(^{13}C -urea breath test) cutoff: 0.005

Sn, Sensitivity (민감도); Sp, Specificity (특이도); PPV, Positive predictive value (양성예측도); NPV, Negative predictive value (음성예측도); AUC, Area under the curve

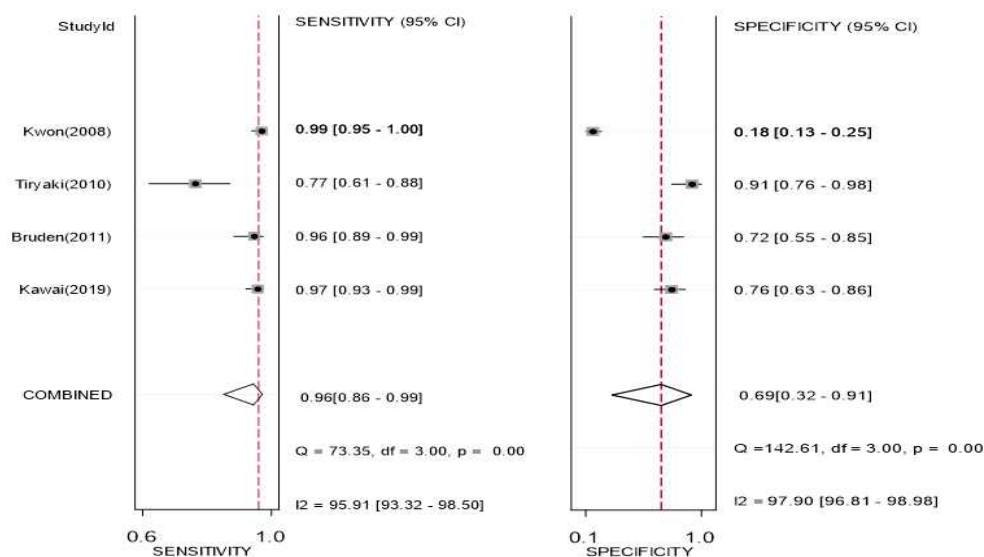


그림 3.4 참고표준검사-요소호흡검사에서의 HP 항체검사의 진단정확도 숲그림

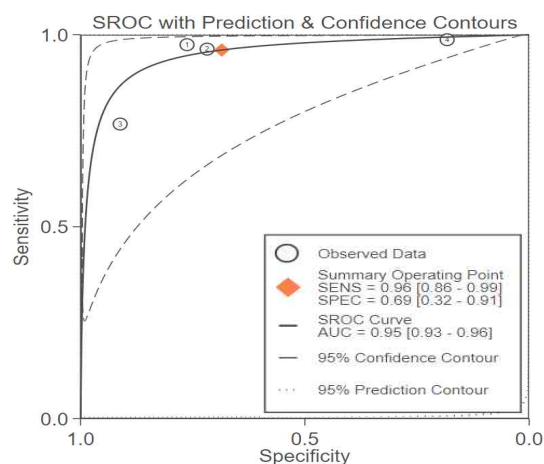


그림 3.5 참고표준검사-요소호흡검사에서의 HP 항체검사의 진단정확도 SROC

2.2.1.2 임상검사조합

참고표준검사를 임상검사조합으로 설정하여 HP 항체검사의 진단정확도를 제시한 연구는 총 50편이었으며, 통합민감도는 0.87 (95% CI 0.84, 0.90), 통합특이도는 0.76 (95% CI 0.70, 0.81)이었으며(그림 3.5), 통합 ROC (SROC) 모형의 통합 AUC 값은 0.90 (95% CI 0.87, 0.92)이었다(그림 3.7).

표 3.3 참고표준검사-임상검사조합에서 HP 항체검사의 진단정확도

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			중재검사	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy
		총	양성	음성							
1	Saeed (2022)	759	522	237	H Pylori serum antibody test	NR	76	87	93	62	79
2	Hussein (2021)	115	81	34	Serology CagA-IgG	> 0.9 U/ml.	75	85	92	59	78
3	Kouitcheu (2021)	100	43	57	H. pylori IgG EIA Test Kit	> 0.3	90	40	53	85	62
4	Aftab (2018)	133	63	70	ELISA kit	10U/mL	54	91	85	69	74
5	Raj (2017)	254	43	211	ELISA II, IgG	≥ 1.10	88	93	73	98	93
6	Satpathi (2017)	165	97	68	ICT kit	NR	95	78	86	92	88
7	Cosgun (2016)	126	116	10	ELISA IgG kit	NR	86	40	94	20	83
8	Jalalypour (2016)	105	51	54	ELISA IgG kit	NR	90	61	69	87	75
9	Hassan (2016)	67	46	21	ELISA IgG kit	>50U/ml	93	86	93	86	91
10	Douraghi (2013)	87	81	6	ELISA IgG kit	ODs ≥ 0.05 seropositive	86	33	95	15	83
11	Chehter (2013)	75	68	7	Serology test kit	NR	42	64	92	10	44
12	Soomro (2013)	100	90	10	ELISA IgG kit	NR	73	80	97	25	74
13	Khalifehgholi (2013)	91	46	45	ELISA IgG kit	>12U/ml	91	56	68	86	74
14	Sudraba (2011)	119	80	39	Combined HP ELISA IgG/IgA	≥ 30 IU	96	72	87	90	88
15	Bruden (2011)	260	140	120	ELISA IgG kit	ODs ≥ 0.5, 254 sera	92.9	68.3	77	89	82
16	Mahmood (2010)	127	70	57	ELISA IgG	NR	85.2	33	61	64	62
17	Qibi (2008)	92	81	11	ELISA IgG	NR	79	9.1	86	6	71
18	Mendoza (2007)	40	5	35	ELISA IgG	OD ≥ 1.0	80	85	44	97	85
19	Frenck (2006)	100	46	34	HM-CAP serum ELISA	>2.2	50	87	84	56	66
20	Megraud (2005)	316	133	183	Pyloritest EIA-G III	0.317, New: 0.305 제시	88.7	93.4	91	92	91
21	Bonamico (2004)	162	50	112	ELISA IgG	NR	80.9	89.6	78	91	87
22	Vinette (2004)	105	13	92	ELISA (IgG and/or IgA)	NR	69	78	31	95	77
23	Leodolter (2003)	422	216	206	ELISA IgG	NR	96.3	71.1	78	95	84
24	Baqai (2003)	43	33	10	Serology (IgG)	NR	81	29	79	32	69
25	Aksoy (2003)	41	19	22	ELISA IgG	NR	58	73	65	67	66
26	Garcia (2002)	214	192	22	Serology (상세방법 미제시)	500U/ml, 1000U/ml	88	55	94	33	84

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			중재검사	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy
		총	양성	음성							
27	Ogata (2001)	47	29	18	ELISA IgG	7U/ml	93	79	88	88	88
28	Grino (2001)	78	68	10	ELISA IgG	-	90	80	97	53	88
29	Monteiro (2001)	99	45	54	ELISA IgG (EIA-G kit)	Titer $\geq 300U$,	95.6	92.6	92	96	94
30	Faigel (2000)	97	30	67	ELISA IgG	-	90	94	87	95	93
31	Pilotto (2000)	91	47	44	IgG Anti-Hp Antibodies	OD: 450nm, $\geq 10 U/ml$	74.4	59.09	66	68	67
32	McNamara (1999)	54	25	29	Serology (상세방법 미제시)	≥ 0.160	75	96	94	82	86
33	Lee SY (1999)	486	160	326	Serum IgG	NR	86	84	73	92	85
34	Lee JK (1999)	80	62	18	ELISA kit IgG, WBT RBT	≥ 1	65	72	89	37	66
35	Lee MA (1999)	252	112	140	EIA IgG	6U/ml	82	73	71	84	77
36	Lerang (1998)	351	223	128	ELISA kit IgG	≥ 1	99	91	95	98	96
37	Luthra (1998)	240	115	125	ELISA IgG	NR	96	65	71	94	80
38	Reilly (1997)	297	137	160	HP IgG Serum	OD ≥ 2.2	85	78	77	86	81
39	Edwards (1997)	100	56	44	ELISA IgG	10U/ml	96	42	68	89	72
40	Kim (1997)	227	174	53	Serum IgG	20U/ml	91	59	88	66	83
41	Ho (1996)	113	78	35	ELISA IgG kit	-	95	71	88	86	88
42	Matras (1996)	204	144	60	ELISA IgG kit	1	97	59	85	88	85
43	Tham (1994)	129	83	46	ELISA IgG	10U/mL	88	72	85	77	82
44	Uyub (1994)	170	24	146	ELISA IgG	10 U/ml	83.3	97.9	87	97	96
45	Westblom (1993)	100	64	36	ELISA QuickVue IgG	NR	80	75	85	68	78
46	Seo (1993)	310	75	235	ELISA IgG	NR	94.9	92.4	80	98	93
47	Befrits (1993)	205	84	121	ELISA IgG & IgA	IgG $\geq 500 +$ IgA ≥ 400	99	59	63	99	75
48	Lin (1992)	50	25	25	ELISA IgG	0.15	96	88	89	96	92
49	Miller (1991)	100	84	16	ELISA IgG	NR	82	38	87	29	75
50	Cohen (1989)	35	24	11	Serum IgG	OD: ≥ 3.5	81	89	94	68	84

1) 기본 단위: U/ml, RU: Relative units per mL, OD: Optical density

Sera were negative if the optical density (OD) was ≤ 0.3 , positive if ≥ 0.5 , and indeterminate if in between. In-house ELISA cut-offs were determined using 254 sera. RU :relative units per mL

2) 약어: AUC, Area under the curve; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; - : Not report or 제조사 기준에 따름

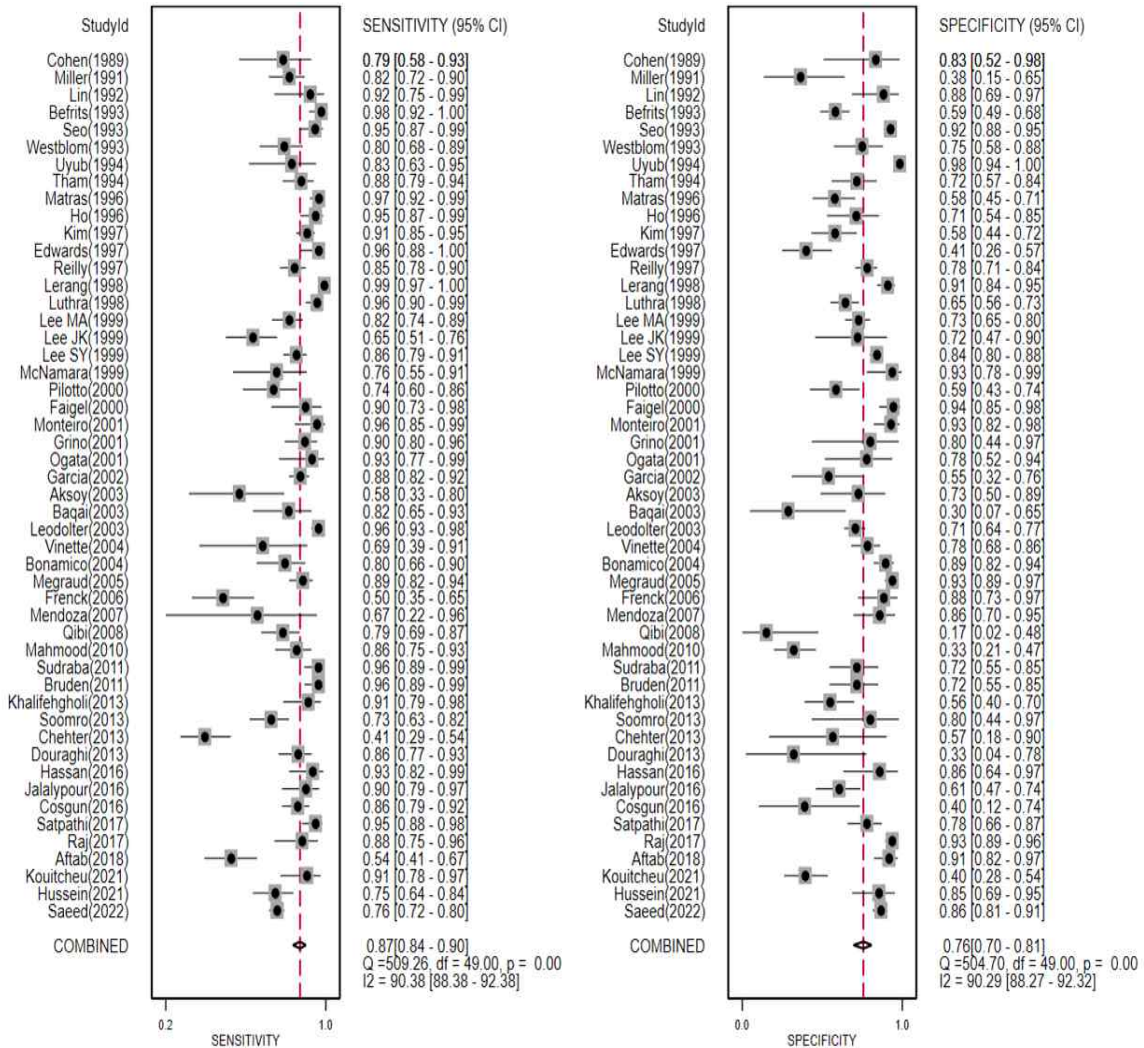


그림 3.6 참고표준검사-임상검사조합에서 HP 항체검사의 진단정확도 숲그림

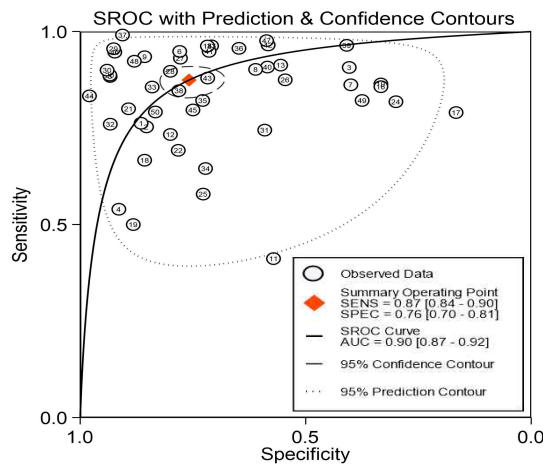


그림 3.7 참고표준검사-임상검사조합에서 HP 항체검사의 진단정확도 SROC

2.2.1.3 참고표준검사 구분에 따른 진단정확도 요약

참고표준검사를 요소호흡검사와 임상검사조합으로 구분하여 확인한 HP 항체검사의 진단정확도 요약표는 다음과 같다(표 3.4). 문헌마다 참고표준검사의 설정이 다양하였으며, 요소호흡검사 단독이거나 요소호흡검사를 포함한 임상검사조합을 참고표준검사로 설정한 경우, 요소호흡검사를 포함하지 않은 경우에 비해 HP 항체검사의 통합민감도와 통합 AUC가 높은 편이었다. 또한, 비침습적 임상검사를 포함한 경우, HP 항체검사의 통합민감도와 통합특이도는 더 낮아졌다(표 3.4).

표 3.4 참고표준검사에 따른 HP 항체검사의 진단정확도

구분	참고표준검사	문헌 수 (편)	대상자 수 (명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)
1	요소호흡검사(단독)	4	900	0.96 (0.86~0.99)	0.69 (0.32~0.91)	0.95 (0.93~0.96)
2	임상검사조합(전체)	54	8,869	0.88 (0.85~0.91)	0.75 (0.69~0.80)	0.90 (0.87~0.92)
	2.1 UBT 포함 임상검사 조합	7	1,102	0.94 (0.89~0.97)	0.83 (0.75~0.89)	0.94 (0.92~0.96)
	2.2 조직검사 및 배양검사 조합	8	877	0.84 (0.75~0.91)	0.73 (0.58~0.83)	0.86 (0.83~0.89)
	2.3 조직검사, 배양검사, RUT 조합	11	2,103	0.89 (0.83~0.92)	0.81 (0.64~0.92)	0.92 (0.89~0.94)
	2.4 기타	24	4,051	0.85 (0.78~0.89)	0.72 (0.64~0.79)	0.85 (0.82~0.88)

단위: 추정값(95% 신뢰구간)

AUC, Area under the curve, UBT, Urea breath test, RUT, Rapid urease test

2.2.2 연령에 따른 진단정확도

연구대상자의 연령 구분이 가능한 33편을 대상으로 소아청소년과 성인에 따른 HP 항체검사의 진단정확도를 확인하였다. 임상에서 HP 항체검사의 연령별 임계값의 차이는 두지 않으며, 성인의 기준과 동일하게 결과 해석 및 판정하여 연령별 구분은 임상적으로 크지 않아 19세를 기준으로 성인 여부를 구분하여 결과를 제시하였다. 소아청소년 대상 연구 12편에서 HP 항체검사의 통합민감도는 0.84 (95% CI 0.76, 0.90), 통합특이도는 0.86 (95% CI 0.77, 0.91)이었으며, 성인 대상 연구 21편에서 통합민감도 0.91 (95% CI 0.86, 0.94), 통합특이도 0.77 (95% CI 0.64, 0.86)이었다. 연령에 따른 통합 AUC 차이는 크지 않았으나, 소아청소년은 성인보다 통합민감도가 낮고, 통합특이도는 더 높았다.

표 3.5 연령에 따른 HP 항체검사의 진단정확도

구분	대상자 특성	비고	문헌 수 (편)	대상자 수 (명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)
1	소아/청소년	19세 미만	12	2,743	0.84 (0.76~0.90)	0.86 (0.77~0.91)	0.92 (0.89~0.94)
2	성인	19세 이상	21	2,815	0.91 (0.86~0.94)	0.77 (0.64~0.86)	0.93 (0.90~0.95)

단위: 추정값(95% 신뢰구간), AUC, Area under the curve

2.2.3 연구 수행지역에 따른 진단정확도

HP 항체검사의 진단정확도는 HP 감염의 유병률에 따라, 차이를 보이므로 연구 수행지역을 대한민국, 대한민국 이외 아시아, 유럽, 아메리카로 구분하였다. Zamani 등(2018)의 연구에 따르면, HP 감염 유병률을 대한민국은 54.8% (95% CI 44.9, 64.6)로 보고하였으며, 그 외 아시아 44.7%, 유럽 35.3%, 북아메리카 28.5%, 라틴아메리카 59.3%로 지역별 차이를 보고하였다.

대한민국에서 수행한 6편의 연구는 모두 2000년 이전에 발표되어 최신 근거로는 부적절하였으나 HP 항체검사의 통합민감도 0.89 (95% CI 0.75, 0.95), 통합특이도는 0.75 (95% CI 0.52-0.90)이었다. 대한민국 이외 아시아지역은 통합민감도 0.87 (95% CI 0.80, 0.91), 통합특이도 0.73 (95% CI 0.58-0.84)로 유럽에 비해 진단정확도가 낮았다. 연구 수행지역에 따른 HP 항체검사의 진단정확도는 다음 (표 3.6)과 같다.

표 3.6 연구 수행지역에 따른 HP 항체검사의 진단정확도

구분	연구 수행지역	문헌 수 (편)	대상자 수 (명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)
1	대한민국 ¹⁾	7	1,716	0.89 (0.75~0.95)	0.75 (0.52~0.90)	0.90 (0.87~0.93)
2	대한민국 이외 아시아	22	2,970	0.87 (0.80~0.91)	0.73 (0.58~0.84)	0.89 (0.85~0.91)
3	유럽	18	3,046	0.93 (0.89~0.96)	0.81 (0.72~0.88)	0.95 (0.92~0.96)
4	아메리카	11	1,513	0.86 (0.76~0.92)	0.80 (0.71~0.87)	0.90 (0.87~0.92)

단위: 추정값(95% 신뢰구간), AUC, Area under the curve

1) 2000년 이전 발표문헌: 6편

대한민국을 포함한 아시아에서 수행한 총 29편의 HP 항체검사와 비교검사의 진단정확도는 (표 3.7)과 같으며, HP 항체검사와 SAT 검사는 다른 비침습적 검사에 비해 진단정확도가 낮았다. 그러나, SAT 포함문헌(8편)은 참고표준검사가 단독검사이거나 연구대상자는 위장관 증상 혹은 기왕력이 있는 환자이었으며, HP 양성률이 46~95% (4편, 77% 이상)으로 대체로 높았다.

표 3.7 아시아에서 HP 진단검사별 진단정확도

구분	검사	문헌 수(편)	대상자 수(명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)	양성우도비	음성우도비	진단오즈비
1	Serology	29	4,656	0.87 (0.82~0.91)	0.73 (0.61~0.83)	0.89 (0.86~0.92)	3.3 (2.2, 4.9)	0.17 (0.12, 0.25)	19 (10 ~ 36)
2	UBT	4	329	0.97 (0.93~0.98)	0.91 (0.84~0.95)	0.98 (0.97~0.99)	10.6 (5.9, 19.2)	0.04 (0.02, 0.07)	303 (112~819)
3	SAT	8	543	0.77 (0.66~0.85)	0.83 (0.76 ~0.89)	0.85 (0.82~ 0.88)	4.6 (3.1, 6.9)	0.28 (0.18, 0.43)	16 (8 ~ 34)
4	Histology	7	1,399	0.88 (0.81~0.93)	0.96 (0.89 ~0.99)	0.96 (0.94~ 0.98)	25 (8.2, 76.3)	0.12 (0.08, 0.20)	202 (61 ~ 663)
5	RUT	11	1,739	0.91 (0.88~0.94)	0.95 (0.85 ~0.98)	0.94 (0.92~ 0.96)	18.1 (5.8, 56.7)	0.09 (0.07, 0.13)	195 (57 ~ 664)
6	PCR	4	574	0.91 (0.87~0.94)	0.95 (0.83 ~0.99)	0.94 (0.92~ 0.96)	19.9 (5.1, 78.2)	0.09 (0.06, 0.14)	219 (42 ~ 1133)

Serology: HP 항체혈액검사, UBT: urea breath test, SAT stool antigen test, RUT rapid urease test, AUC, Area under the curve, Culture 검사의 경우, 기양성자 수가 "0"으로 STATA 분석에서는 제외함

2.2.4 위장관계 병력 환자에서 진단정확도

위장관계 병력이 있는 환자에서의 HP 항체검사의 진단정확도는 다음 (표 3.8)과 같다. 위장관계 병력이 있는 환자에는 소화기계 질환으로 약물치료를 받았거나 궤양, 출혈, 소화기계 암 진단을 받은 환자 등 위장관계 기왕력을 제시한 경우, 모두 포함하였다. 총 10편의 문헌을 합성한 결과, 위장관계 병력 환자에서 HP 항체검사의 진단정확도는 통합민감도 0.89 (95% CI 0.75, 0.95), 통합특이도 0.75 (95% CI 0.52, 0.90), 통합 AUC 0.90 (95% CI 0.87, 0.93)이었다(표 3.8).

표 3.8 위장관계 병력 환자에서 HP 항체검사의 진단정확도

구분	연구대상자 특성	문헌 수 (편)	대상자 수 (명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)
전체	위장관계 병력 환자	10	1716	0.89 (0.75~0.95)	0.75 (0.52~0.90)	0.90 (0.87~0.93)
1	약물치료를 받은 환자	4	711	0.94 (0.90~0.96)	0.80 (0.60~0.91)	0.95 (0.93~0.96)
2	위장관 궤양, 출혈, 위암 환자	4	836	0.95 (0.86~0.99)	0.50 (0.28~0.73)	0.86 (0.83~0.89)

단위: 추정값(95% 신뢰구간), AUC, Area under the curve

비침습적 검사법 간 비교가 가능한 연구에서 위장관계 병력이 있는 환자의 HP 진단검사별 진단정확도는 다음 (표 3.9)와 같으며, HP 항체검사는 요소호흡검사, 신속요소분해효소검사에 비해 진단정확도가 상대적으로 낮았다(표 3.9, 그림 3.8).

표 3.9 위장관계 병력 환자에서 HP 진단검사별 진단정확도

구분	검사	문헌 수(편)	대상자 수(명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	AUC (95% CI)	양성우도비	음성우도비	진단오즈비
1	Serology	10	1,475	0.88 (0.78~0.98)	0.65 (0.50~0.80)	0.89 (0.85~0.91)	2.8 (1.8, 4.5)	0.12 (0.06, 0.24)	22.3 (9.7 ~ 55.1)
2	UBT	4	493	0.95 (0.92~0.97)	0.93 (0.86~0.99)	0.97 (0.95~0.98)	9.3 (6.2, 14.0)	0.06 (0.04, 0.10)	133.5 (67.3~264.8)
3	RUT	4	458	0.93 (0.91~0.97)	0.85 (0.63~1.00)	0.95 (0.92~0.96)	13.8 (1.9, 100.2)	0.07 (0.04, 0.12)	117.0 (16 ~ 856.4)

Serology: (HP 항체검사), UBT: urea breath test (요소호흡검사), RUT rapid urease test (신속요소분해효소검사), AUC, Area under the curve

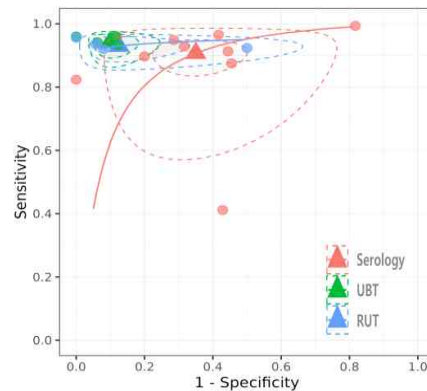


그림 3.8 위장관계 병력 환자에서 HP 진단검사별 SROC

2.2.5 헬리코박터 파이로리 진단검사별 진단정확도 요약

HP 항체검사와 비교검사법의 진단정확도를 요약하면 아래 <표 3.10>과 같다.

표 3.10 HP 진단검사별 진단정확도 요약

구분	검사	문헌수 (편)	대상자수 (명)	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합 AUC (95% CI)	진단오즈비
비침습적 검사							
1	항체검사	54	8,869	0.88 (0.85~0.91)	0.75 (0.69~0.80)	0.90 (0.87~0.92)	23 (16 ~ 33)
2	요소호흡검사	16	2,541	0.95 (0.93~0.96)	0.93 (0.90~0.96)	0.98 (0.96~0.99)	273 (150 ~ 498)
3	대변항원검사	15	1,589	0.79 (0.72 ~0.85)	0.87 (0.78 ~0.92)	0.89 (0.86~0.92)	25 (13 ~ 49)
침습적 검사							
4	조직검사	16	2,700	0.90 (0.86~0.93)	0.98 (0.94~0.99)	0.97 (0.96 ~ 0.98)	414 (129 ~ 1330)
5	신속요소분해 효소검사	23	3,438	0.90 (0.88~0.93)	0.96 (0.91~0.98)	0.95 (0.93 ~ 0.97)	223 (92 ~ 543)
6	배양검사	12	1,957	0.77 (0.67~0.85)	1.00 (0.89~1.00)	0.98 (0.96 ~ 0.99)	17557 (26~11716314)
7	종합효소 연쇄반응검사	8	904	0.93 (0.90~0.95)	0.97 (0.92~0.99)	0.97 (0.95 ~ 0.98)	395 (118 ~ 1328)

단위: 추정값(95% 신뢰구간),

1. 평가결과 요약

헬리코박터 파이로리 항체검사가 헬리코박터 파이로리에 의한 감염을 진단하는데 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 권고등급을 결정하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 체계적 문헌고찰 결과 최종 선택된 연구는 총 59편(대상자 수 9,424명, 중재군 8,869명, 비교군(요소호흡검사군 2,541명, 대변항원검사 1,589명, 조직검사 2,700명, 신속요소분해효소검사 3,428명))으로 진단법평가연구 52편과 전향적 코호트연구 7편이었다. 연구대상자는 소화장애 및 위장관 증상이 있거나 위내시경 검사를 의뢰받은 환자인 경우가 40편이었으며 그 외에는 헬리코박터 파이로리 감염이 의심되거나 진단검사가 필요한 환자 등이 대상이었다. 연구의 비뚤림위험 평가결과, 환자선택 영역에서 ‘불확실’이 79.7%, ‘높음’이 8.4%이었고, 중재검사 영역에서 ‘불확실’이 50.8%이었다.

1.1 안전성

검사 관련 합병증이나 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단을 보고한 문헌은 없었다. 헬리코박터 파이로리 항체검사(이하, 항체검사)는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않고, 동 검사로 인한 치료지연이나 과잉진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 기술로 판단하였다.

1.2 효과성

임상적 효과성에서 중재검사에 대한 검사방법과 제품을 구분하지 않았으며, 참고표준검사가 부재하여 임상에서 확진검사로 사용 중인 요소호흡검사를 참고표준검사로 적용한 4편에서 항체검사의 진단정확도를 검토한 결과, 통합민감도 0.96 (95% CI 0.86-0.99), 통합특이도 0.69 (95% CI 0.32-0.91), 통합 Area under the receiver operating characteristic curve (이하, AUC) 0.95 (95% CI 0.93-0.96)이었다.

각 연구에서 참고표준검사로 임상검사조합을 정의한 기준으로 비교검사와의 진단정확도를 평가한 결과, 합성가능한 총 50편에서 항체검사의 진단정확도는 통합민감도 0.87 (95% CI 0.84-0.90), 통합특이도 0.76 (95% CI 0.70-0.81), 통합 AUC는 0.90 (95% CI 0.87-0.92)이었다.

소화기계 질환으로 약물치료를 받았거나 궤양, 출혈, 암 진단을 받은 환자, 헬리코박터 파이로리 감염진단을 받는 등 위장관계 병력이 있는 환자를 포함한 연구 총 10편에서 항체검사의 진단정확도는 통합민감도 0.88 (95% CI 0.78-0.98), 통합특이도 0.65 (95% CI 0.50-0.91), 통합 AUC 0.89 (95% CI 0.85-0.91)이

었다. 반면, 요소호흡검사의 통합민감도 0.95 (95% CI 0.92-0.97), 통합특이도 0.93 (95% CI 0.86-0.99), 통합 AUC는 0.97 (95% CI 0.95-0.98)이었고 신속요소분해효소검사의 통합민감도 0.93 (95% CI 0.91-0.97), 통합특이도 0.85 (95% CI 0.63-1.00), 통합 AUC는 0.95 (95% CI 0.92-0.96)로 동 검사의 진단정확도가 상대적으로 낮았다.

건강보험에 등재된 비교검사와 진단정확도를 비교한 결과, 비침습적인 요소호흡검사의 통합민감도는 0.95 (95% CI 0.93-0.96), 통합특이도 0.93 (95% CI 0.90-0.96), 통합 AUC 0.98 (95% CI 0.96-0.99)로 항체검사의 진단정확도가 상대적으로 낮았다. 또한, 위내시경 하에 시행하는 침습적 검사인 조직검사의 통합민감도는 0.90 (95% CI 0.86-0.93), 통합특이도 0.98 (95% CI 0.94-0.99), 통합 AUC는 0.97 (95% CI 0.96-0.98)이었으며, 신속요소분해효소검사의 통합민감도는 0.90 (95% CI 0.88-0.93), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.91-0.98), 통합 AUC 0.95 (95% CI 0.93-0.97)로 동 검사의 진단정확도가 상대적으로 낮았다.

2. 결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 현행 고시사항을 반영하여 평가범위를 포괄하되 간결하고 명확하게 제시하고자, ‘헬리코박터 파이로리 검사 - 나. 항체 - (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사’에서 ‘헬리코박터 파이로리 항체검사’로 안전명 변경을 제안하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 안전성 관련 연구는 없었으나 소위원회에서는 헬리코박터 파이로리 항체검사는 혈액 채취를 통한 체외검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으며, 동 검사로 인한 치료 지연이나 과잉진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 의료기술로 판단하였다. 또한, 국내 임상에서 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위해 출혈위험성이 있는 조직검사와 다양한 임상검사들을 전수 수용하기 어려운 의료환경인 점을 감안하여 초기진단을 위한 집단 선별검사로 활용하는 것이 적절하다고 제안하였다. 이에 동 검사는 기 등재된 비교검사들보다 통합특이도와 진단정확도가 낮아 단독검사로서의 유용성은 낮으나 헬리코박터 파이로리 감염을 진단하기 위한 참고표준검사가 부재하다는 점을 고려할 때, 임상검사 결과 간의 차이를 보완하기 위한 진단 보조검사로서 제한적으로 사용할 수 있다는 의견을 제시하였다.

2024년 제7차 의료기술재평가위원회(2024. 7. 12.)는 “헬리코박터 파이로리 - 나. 항체 - (1) 정밀면역검사, (2) 일반면역검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 안전명을 ‘헬리코박터 파이로리 항체검사’로 변경하고, 동 기술의 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 헬리코박터 파이로리 감염이 의심되는 환자에서 헬리코박터 파이로리 감염 진단을 목적으로 헬리코박터 파이로리 항체검사의 사용을 ‘약하게 권고함’으로 결정하였다.

- ※ 동 검사는 선별검사에 한하여 사용이 가능하며, 임상 상황에서 기존 검사(요소호흡검사, 위내시경) 시행에 필요한 장비가 의료기관에 없거나, 기존 검사를 적용하기 어려운 환자이거나, 소아 및 고령 환자에서 기존 검사의 진행에 협조가 안 되는 경우에 한하여 제한적 사용을 권고함



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2024년 2월판.
2. 건강보험심사평가원 홈페이지<제도정책<보험인정기준<자료실, MEDICAL DEVICE PRICE LIST_2024.1.8.. <https://www.hira.or.kr/rc/insu/insuadtcrttr/InsuAdtCrtrList.do?pgmid=HIRAA030069000400&WT.gnb=보험인정기준>.
3. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. 헬리코박터파이로리 항체 검사 [면역크로마토그래피법]. 2018.2.
4. 보건의료빅데이터 개방시스템<진료 세분류(4단 상병) 통계[2024년 1월 8일 인용]. <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>.
5. 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지. <https://emed.mfds.go.kr/#!/CECAB01F010>
6. 요양기관업무포털<심사기준종합서비스<수가정보[인터넷][2024년 1월 8일 인용]. <https://-biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
7. 요양기관업무포털 홈페이지<의료기준관리<행위평가신청<고시항목조회. [2024년 1월 10일 인용].
8. 요양기관업무포털 홈페이지<업무안내<정보방<상대가치점수<상대가치점수조회. [2024년 1월 24일 인용].
9. 미국 CPT, American medical association. CPT 2021. Professional edition.
10. 미국 임상병리학회(American Society for Clinical Pathology, 2022), Choosing wisel.
11. 일본 위암 스크리닝 임상진료지침(2018), Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. Jpn J Clin Oncol. 2008;38 (4):259-67.
12. 일본 후생성 홈페이지.
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>)
13. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon: International Agency for Research on Cancer:1994
14. 김상균, 정혜경, 이항락 등. 한국인 헬리코박터 파이로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2013. Korean J Gastroenterol. 2013;62 (1):3-26.
15. 서준영, 안지용. 헬리코박터 파이로리 감염의 진단 및 내시경 소견. The Korean Journal of Medicine. 2023 Jun;1738 (9364):2289-0769.
16. 이상환, 박종민, 한영민, 고원진, 함기백. 기획총설: 헬리코박터 파이로리 감염 연관 위염에서의 위암 발생: 우회를 통한 위암 예방. 대한소화기학회지. 2015;66 (6):303-11.
17. 정혜경, 강승주, 이용찬 등. 한국인 헬리코박터 파이로리 감염 치료 근거 기반 임상진료지침 개정안 2020. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2020;20 (4):261-287
18. 최지민, 김상균. 헬리코박터 파이로리 감염의 진단과 치료: 국내 및 국외의 진료 지침. 대한내과학회지. 2015 Jan;89 (2):157-68.
19. 허철웅, 김병욱. 헬리코박터 파이로리 감염 진단의 최신 지견. Korean J Gastroenterol. 2018;72 (5):229-236.
20. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection, its laboratory diagnosis, and antimicrobial resistance: a perspective of clinical relevance. Clinical Microbiology Reviews. 2022 Sep 21;35 (3):e00258-21.

21. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
22. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3 (3):CD012080.
23. Bossuyt PM, Irwig L, Craig L, Glasziou P. Comparative accuracy: Assessing new tests against existing diagnostic pathways. BMJ 2006; 332: 1089-1092.
24. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Gut 2020;69:2113-2121.
25. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. Jpn J Clin Oncol. 2008 Apr;38 (4):259-67.
26. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology 1995;109:885-888.
27. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-Analysis. Gastroenterology 2017;153:420-429.
28. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* in Developing Countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases. 2011;1:20 (3).
29. Ishibashi F, Kobayashi K, Fukushima K, Tanaka R, Kawakami T, Kato J, Sugihara K. Quality indicators for the detection of *Helicobacter pylori*-negative early gastric cancer: a retrospective observational study. Clin Endosc 2020;53:698-704
30. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimoyama T, Suzuki H, Handa O, Furuta T, Mabe K, Murakami K. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. Helicobacter. 2019 Aug;24 (4):e12597.
31. Kim JS, Chung SJ, Choi YS, et al. *Helicobacter pylori* eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. Br J Cancer 2007;96:1324-1328.
32. Kim J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastrointestinal Endoscopy Clinics. 2021 Jul 1;31 (3):451-65.
33. Leal YA, Flores LL, Garcia-Cortes LB, Cedillo-Rivera R, Torres J. Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. PLoS One. 2008;3 (11):e3751.
34. Lee JH, Choi KD, Jung HY, Baik GH, Park JK, Kim SS, Kim BW, Hong SJ, Lim H, Shin CM, Lee SH, Jeon SW, Kim JH, Choi CW, Jung HK, Kim JH, Choi SC, Cho JW, Lee WS, Na SY, Sung JK, Song KH, Chung JW, Yun SC; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study y conducted in 2015 and 2016. Helicobacter 2018;23:e12463.
35. Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: a prospective multicenter study. Helicobacter 2019;24:e12592.
36. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-1315.
37. Moon HS. Risk factors for early gastric cancer: focus on *Helicobacter pylori* gastritis. Journal of the Korean Medical Association/Taehan Uisa Hyophoe Chi. 2022;1:65 (5):259-266.
38. Obaid JMAS, Ayoon ANN, Almurisy ONM, Alshuaibi SMS, Alkhawlan NN. Evaluation of antibody immunochromatography testing for diagnosis of current *Helicobacter pylori* infection. Pract Lab Med. 2021;26:e00245.

39. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:187-194.
40. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1945-1952.
41. Zamani M, Ebrahimbabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2018 Apr;47 (7):868-876.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 헬리코박터 파이로리 항체검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

1.1 2023년 제9차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 9월 8일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2024년 제7차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 6월 24일 ~ 2023년 6월 28일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 7월 12일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

헬리코박터 파이로리 항체검사의 소위원회는 소화기내과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인으로 총 5인의 전문의로 구성하였으며, 소위원회 활동은 총 3회 진행하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 2월 5일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 4월 8일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 6월 3일
- 회의내용: 결과 합성, 문헌적 근거 확인 및 결론 방향 등 논의

3. 문헌검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE (R) ALL (1946~ 현재까지)

(검색일: 2024.2.20.)

구분	No.	검색어	검색문헌수
Index test	1	Helicobacter pylori.mp. or exp Helicobacter pylori/	51,063
	2	"H. pylori".mp. or exp Helicobacter infection/	44,495
	3	1 OR 2	53,656
	4	ICA.mp.	19,925
	5	Immunochromatographic assay.mp. or exp Immunochromatography/	37,112
	6	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/	155,765
	7	(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay or ELISA).mp.	325,190
	8	(Antibod* adj1 (test or assay* or analy* or diagnos* or detect*)).mp.	29,787
	9	4~8/OR	400,891
	10	(serum or serolog*).mp.	1,380,870
	11	9 AND 10	124,585
종합	12	3 AND 11	1,689
동물연구제외	13	exp animal/ not exp human/	5,207,954
	14	12 NOT 13	1,608
최종 MEDLINE			1,608

3.1.2 Ovid Embase (1974 to 2024 February 19)

(검색일: 2024.2.20.)

구분	No.	검색어	검색문헌수
Index test	1	Helicobacter pylori.mp. or exp Helicobacter pylori/	78,865
	2	"H. pylori".mp. or exp Helicobacter infection/	62,837
	3	1 OR 2	87,609
	4	ICA.mp.	30,248
	5	Immunochromatographic assay.mp. or exp Immunochromatography/	11,162
	6	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/	504,026
	7	(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay or ELISA).mp.	596,141
	8	(Antibod* adj1 (test or assay* or analy* or diagnos* or detect*)).mp.	82,161
	9	4~8/OR	689,714
	10	(serum or serolog*).mp.	1,855,177
	11	9 AND 10	225,113
종합	12	3 AND 11	2,954
동물연구제외	13	exp animal/ not exp human/	5,231,475
	14	12 NOT 13	2,803
최종 EMBASE			2,803

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

(검색일: 2024.2.20.)

구분	No.	검색어	검색문헌수
Index test	1	Helicobacter pylori.mp. or exp Helicobacter pylori/	5,916
	2	"H. pylori".mp. or exp Helicobacter infection/	4,557
	3	1 OR 2	6,520
	4	ICA.mp.	1,019
	5	Immunochromatographic assay.mp. or exp Immunochromatography/	74
	6	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/	2,996
	7	(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay or ELISA).mp.	17,462
	8	(Antibod* adj1 (test or assay* or analy* or diagnos* or detect*)).mp.	1,475
	9	4~8/OR	19,776
	10	(serum or serolog*).mp.	128,892
	11	9 AND 10	7,960
종합	12	3 AND 11	81
최종 Cochrane			81

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2024.2.20.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	((("Helicobacter pylori"[ALL])) OR ("H.pylori"[ALL])) AND ("ICA OR Immunochromatographic assay OR Immunochromatography"[ALL])	0	Advanced search
	2	((("Helicobacter pylori"[ALL])) AND ("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay or ELISA"[ALL])	0	
	3	((("Helicobacter pylori"[ALL]) AND ("antibody"[ALL]))	81	
	소계		81	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	(Helicobacter pylori total) AND (Immunochromatographic assay total)	137	고급검색, 국내발표 논문 전체
	2	(Helicobacter pylori total) AND (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay total)	154	
	3	(헬리코박터 total) AND (항체 total)	30	
	소계		93	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	Helicobacter pylori AND Immunochromatography	4	상세검색 국내학술 논문 전체
	2	Helicobacter pylori AND (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) or (ELISA)	24	
	3	헬리코박터 AND 항체	21	
	소계		73	

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 기술하시오:

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

연번(Ref ID)																																																																																			
1저자(출판연도)																																																																																			
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계 - 연구목적																																																																																		
연구방법	- 연구대상자 (대상자 특성) 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사목적, 동반질환 - 검사법 (중재/비교) 검사명, 검사방법, 검사장비, 임계값(cutoff), 검사결과 정의 - 참고표준검사																																																																																		
연구결과-안전성	- 검사 관련 부작용 및 이상반응(위음성 및 위양성에 따른 결과) - 결과 기술																																																																																		
연구결과-효과성	진단정확도 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">중재 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3">비교 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn* (%)</th> <th>Sp* (%)</th> <th>ppv (%)</th> <th>npv (%)</th> <th>FP (%)</th> <th>FN (%)</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> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> * 가능한 결과값을 추출함 -참고표준검사와의 일치도, 상관성 등 * 가능한 모든 결과값 추출												참고표준검사		총			참고표준검사		총	D+	D-	D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총					Sn* (%)	Sp* (%)	ppv (%)	npv (%)	FP (%)	FN (%)	LR+	LR-	Accuracy* (%)	AUC (95% CI)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		참고표준검사		총			참고표준검사		총																																																																										
		D+	D-				D+	D-																																																																											
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																																																													
	T-					T-																																																																													
	총					총																																																																													
	Sn* (%)	Sp* (%)	ppv (%)	npv (%)	FP (%)	FN (%)	LR+	LR-	Accuracy* (%)	AUC (95% CI)																																																																									
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																																																									
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																																																									
결론																																																																																			
비고	참고사항 등																																																																																		

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Saeed JS, F.Kashif, Z.Manqoosh Ur, RehmanMalik, S. S.Haseeb, A. Incidence of Helicobacter Pylori Infection among Dyspeptic Children and Adults Diagnosed through Serum Antibody and Stool Antigen Tests Considering Histopathology as Gold Standard in Mayo Hospital, Lahore Pakistan. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 2022;16 (1):247-9.
2	Hussein RAA-O, M. T. S.Majeed, Y. H. Detection of Helicobacter Pylori infection by invasive and non-invasive techniques in patients with gastrointestinal diseases from Iraq: A validation study. PLoS ONE. 2021;16 (8 August) (no pagination) (e0256393).
3	Kouitcheu Mabeku LBBE, M.Fotsing, S.Kamgang, R.Tchidjo, M. Stool Antigen Testing, a Reliable Noninvasive Method of Assessment of Helicobacter pylori Infection Among Patients with Gastro-duodenal Disorders in Cameroon. Digestive Diseases and Sciences. 2021;66 (2):511-20.
4	Darma AN, B. S. T.Yoanna, V.Sulistyani, I.Athiyyah, A. F.Ranuh, R. G.Sudarmo, S. M. Comparison of Helicobacter pylori stool antigen, salivary IgG, serum IgG, and serum IgM as diagnostic markers of H. pylori infection in children. Iranian Journal of Microbiology. 2019;11 (3):206-11.
5	Kawai SA, K.Lin, Y.Nishiyama, T.Sasakabe, T.Wang, C.Miwa, H.Kikuchi, S. Comparison of the detection of Helicobacter pylori infection by commercially available serological testing kits and the ¹³ C-urea breath test. Journal of Infection and Chemotherapy. 2019;25 (10):769-73.
6	Aftab HY, Y.Ahmed, F.Khan, A. K. A.Subsomwong, P.Miftahussurur, M.Uchida, T.Malaty, H. M. Validation of diagnostic tests and epidemiology of Helicobacter pylori infection in Bangladesh. Journal of Infection in Developing Countries. 2018;12 (5):305-12.
7	Raj PT, J. F.Pan, D. H. Helicobacter pylori serology testing is a useful diagnostic screening tool for symptomatic inner city children. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2017;106 (3):470-7.
8	Satpathi PS, S.Mohanty, S.Mishra, S. K.Behera, P. K.Maity, A. B. Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients in an industrial belt of India. Tropical Doctor. 2017;47 (1):2-6.
9	Jalalypour FF, S.Somi, M. H.Hojabri, Z.Yousefzadeh, R.Saeedi, N. Comparative evaluation of RUT, PCR and ELISA tests for detection of infection with cytotoxigenic H. pylori. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2016;6 (2):261-6.
10	Hassan MAA, E. H.Abdel-Raady, B. E. A.Amin, I. A.Refaiy, A. E.Soliman, G. M. Evaluation of Non Invasive versus Invasive Methods for Diagnosis of Helicobacter pylori Infection among Patients with Gastroduodenal Disorders. The Egyptian journal of immunology. 2016;23 (2):39-49.
11	Alam El-Din HMH, A. G. M.Ragab, Y. M.Hussein, I. L.Mohamed, D. B.Mohamed, E. C. B. Evaluation of noninvasive versus invasive techniques for the diagnosis of helicobacter pylori infection. Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology. 2013;21 (4):326-33.
12	Douraghi MR, M. N.Goudarzi, H.Ghalavand, Z. Comparison of stool antigen immunoassay and serology for screening for Helicobacter pylori infection in intellectually disabled children. Microbiology and Immunology. 2013;57 (11):772-7.
13	Chehter EZB, M. R.Fonseca, F. L. A.Goncalves, J. A. C.Buchalla, G.Shiraichi, S. A. R.Mariano, R. C. Diagnosis of the infection by the Helicobacter pylori through stool examination: Method standardization in adults. Clinical Biochemistry. 2013;46 (15):1622-4.

연번	서지정보
14	Soomro RAS, T. A.Memon, A. I.Pathan, N. A.Qazi, N. Two easy and early methods for the diagnosis of H. Pylori i.e: Serum anti H. Pylori antibodies and stool antigen. Journal of the Liaquat University of Medical and Health Sciences. 2013;12 (2):87-90.
15	Khalifehgholi MS, F.Ajhdarkosh, H.Daryani, N. E.Reza Pourmand, M.Hosseini, M.Ghasemi, A.Hasan Shirazi, M. Comparison of five diagnostic methods for Helicobacter pylori. Iranian Journal of Microbiology. 2013;5 (4):396-401.
16	Bruden DLB, M. G.Miernyk, K. M.Morris, J.Hurlburt, D.Hennessy, T. W.Peters, H.Sacco, F.Parkinson, A. J.McMahon, B. J. Diagnostic accuracy of tests for Helicobacter pylori in an Alaska Native population. World Journal of Gastroenterology. 2011;17 (42):4682-8.
17	Sudraba AD, I.Rudzite, D.Funka, K.Tolmanis, I.Engstrand, L.Janciauskas, D.Jonaitis, L.Kiudelis, G.Kupcinskis, L.Ivanauskas, A.Leja, M. Performance of routine Helicobacter pylori tests in patients with atrophic gastritis. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2011;20 (4):349-54.
18	Mahmood SH, A. Comparison between invasive and noninvasive tests in diagnosis of Helicobacter pylori infection. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2010;13 (10):509-12.
19	Qibi EMA, Z. A. Detection of helicobacter pylori infection in dyspeptic patients by different sero-bacteriological methods. Qatar Medical Journal. 2008;17 (2):17-21.
20	Mendoza-Ibarra SIP-P, G. I.Bosques-Padilla, F. J.Urquidi-Rivera, M.Rodriguez-Esquivel, Z.Garza-Gonzalez, E. Utility of diagnostic tests for detection of Helicobacter pylori in children in northeastern Mexico. Pediatrics International. 2007;49 (6):869-74.
21	Frenck Jr RWF, H. M.Sherif, M.Mohran, Z.El Mohammedy, H.Francis, W.Rockabrand, D.Mounir, B. I.Rozmajzl, P.Frierson, H. F. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of Helicobacter pylori in Egyptian children. Pediatrics. 2006;118 (4):e1195-e202.
22	Megraud F. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents: Results of a multicenter European study. Journal of Pediatrics. 2005;146 (2):198-203.
23	Vinette KMBG, K. M.Proujansky, R.Fawcett, P. T. Comparison of PCR and clinical laboratory tests for diagnosing H. pylori infection in pediatric patients. BMC Microbiology. 2004;4 (pp 1-7) (1).
24	Baqai RQ, H.Arian, G.Mehdi, I. Diagnostic efficacy of stool antigen test (HPSA), CLO test and serology for the detection of Helicobacter pylori infection. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC. 2003;15 (4):34-6.
25	Bonamico MS, P. M.Bonci, E.Ferri, M.Crisogianni, M.Guido, M.Thanasi, E.Nenna, R.Macchia, S.Luzzi, I.Magliocca, F. M.Mastromarino, P. Evaluation of Stool Antigen Test, PCR on ORAL Samples and Serology for the Noninvasive Detection of Helicobacter pylori Infection in Children. Helicobacter. 2004;9 (1):69-76.
26	Leodolter AV, D.Bazzoli, F.Schutze, K.Hirschl, A.Megraud, F.Malfertheiner, P. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of Helicobacter pylori antibodies: Urine-based ELISA and rapid urine test. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2003;18 (9):927-31.
27	Aksoy DYA, M.Ozaslan, E.Kav, T.Engin, D.Ercis, S.Altinok, G.Hascelik, G.Uzunlimoglu, B.Arsan, S. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for the detection of Helicobacter pylori infection and comparison with other methods. Hepato-Gastroenterology. 2003;50 (52):1047-9.

연번	서지정보
28	Ogata SKK, E.Patricio, F. R.Pedroso, M. Z.Santos, A. M. Evaluation of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection in symptomatic children and adolescents. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 2001;119 (2):67-71.
29	Monteiro LDM, A.Sarrasqueta, A. M.Bergey, B.Barberis, C.Talby, P.Roux, D.Shouler, L.Goldfain, D.Lamouliatte, H.Megraud, F. Diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection: Noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. American Journal of Gastroenterology. 2001;96 (2):353-8.
30	Pilotto AF, M.Leandro, G.Rassu, M.Zagari, R. M.Bozzola, L.Furlan, F.Bazzoli, F.Di Mario, F.Valerio, G. Noninvasive diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection in older subjects: Comparison of the ¹³ C-urea breath test with serology. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2000;55 (3):M163-M7.
31	McNamara D. HpSA: Assessment of a new non-invasive diagnostic assay for <i>Helicobacter pylori</i> infection in an Irish population. Irish Journal of Medical Science. 1999;168 (2):111-3.
32	Luthra GKD, A. R.Gourley, W. K.Crowe, S. E. Comparison of biopsy and serological methods of diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection and the potential role of antibiotics. American Journal of Gastroenterology. 1998;93 (8):1291-6.
33	Reilly TGP, V.Sanders, D. S. A.Elliott, T. S. J.Walt, R. P. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for <i>Helicobacter pylori</i> and their validation against endoscopy based tests. Gut. 1997;40 (4):454-8.
34	Thijs JCVZ, A. A.Thijs, W. J.Oey, H. B.Karrenbeld, A.Stellaard, F.Luijt, D. S.Meyer, B. C.Kleibeuker, J. H. Diagnostic tests for <i>Helicobacter pylori</i> : A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. American Journal of Gastroenterology. 1996;91 (10):2125-9.
35	Matras J. Detection of <i>Helicobacter pylori</i> infections in patients with gastric syndrome. Acta microbiologica Polonica. 1996;45 (1):67-73.
36	Uyub AMA, A. K.Aiyar, S. Reliability of two commercial serological kits for serodiagnosing <i>Helicobacter pylori</i> infection. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 1994;25 (2):316-20.
37	Tham TCKM, M.Hughes, D. F.Ferguson, M.Crosbie, J. J.Madden, M.Namnyak, S.O'Connor, F. A. Possible role of <i>Helicobacter pylori</i> serology in reducing endoscopy workload. Postgraduate Medical Journal. 1994;70 (829):809-12.
38	Westblom TUL, L. M.Midkiff, B. R.Czinn, S. J. Evaluation of QuickVue, a rapid enzyme immunoassay test for the detection of serum antibodies to <i>Helicobacter pylori</i> . Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 1993;16 (4):317-20.
39	Befrits RG, M.Rylander, M.Rubio, C. <i>Helicobacter pylori</i> in 205 consecutive endoscopy patients. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 1993;25 (2):185-91.
40	Lin SKL, J. R.Schembri, M.Nicholson, L.Finlay, M.Wong, C.Coulepis, A. A comparison of diagnostic tests to determine <i>Helicobacter pylori</i> infection. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1992;7 (2):203-9.
41	Miller NMS, M. A.Naran, A. D.Van Den Ende, J.Simjee, A. E.Manion, G. Evaluation of various laboratory techniques to diagnose <i>Helicobacter pylori</i> in patients with upper gastro-intestinal tract symptoms. South African Medical Journal. 1991;80 (11-12):575-8.

연번	서지정보
42	Logan RPHP, R. J.Misiewicz, J. J.Rao, G.Karim, N. Q.Newell, D.Johnson, P.Wadsworth, J.Walker, M. M.Baron, J. H. Simplified single sample ¹³ C/Carbon urea breath test for Helicobacter pylori: Comparison with histology, culture, and ELISA serology. Gut. 1991;32 (12):1461-4.
43	Cohen HG, M.Fitzgibbons, P.Appleman, M.Skoglund, M.Valenzuela, J. E. Campylobacter pylori: Associations with antral and fundic mucosal histology and diagnosis by serology in patients with upper gastrointestinal symptoms. American Journal of Gastroenterology. 1989;84 (4):367-71.
44	Cosgun YY, A.Yucel, M.Karakoc, A. E.Koca, G.Gonultas, A.Gursoy, G.Ustun, H.Korkmaz, M. Evaluation of Invasive and Noninvasive Methods for the Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17 (12):5265-72.
45	Tiryaki ZY-C, D.Kasirga, E. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for Helicobacter pylori infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication. Turkish Journal of Pediatrics. 2010;52 (5):505-11.
46	Grino PP, S.Such, J.Casellas, J. A.Niveiro, M.Andreu, M.Saez, J.Grino, E.Palazon, J. M.Carnicer, F.Perez-Mateo, M. Comparison of diagnostic methods for Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2001;36 (12):1254-8.
47	Faigel DOM, N.Corless, C.Lieberman, D. A.Fennerty, M. B. Evaluation of rapid antibody tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. American Journal of Gastroenterology. 2000;95 (1):72-7.
48	Lerang FM, B.Mowinckel, P.Haug, J. B.Ragnhildstveit, E.Berge, T.Bjornekleit, A. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection and the impact of H2-receptor antagonists on test results. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1998;33 (4):364-9.
49	Kwon JH, Myung GyuHuh, Won HangSuh, Jung PilNam, Kwan WooChang, Jae HyuckPark, Jae MyungCho, Yu KyungLee, In SeokKim, Sang WooChung, In Sik. Usefulness of the serum Helicobacter pylori IgG antibody test during routine check-up. Korean J Med. 2008;75 (3):300-6.
50	Lee SY, Han SeongSeo, Jeong Kee. Comparison of Accuracy of Diagnostic Tests of Helicobacter pylori Infection in Children. Korean J Gastroenterol. 1999;34 (2):179-89.
51	Lee JK, Chung. Whole Blood Test : Is It a Reliable Method for Detection of Helicobacter pylori Infection ? Korean J Gastroenterol. 1998;32 (4):449-57.
52	Lee MA, Jung Won. Comparison of Different Methods for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection: Histology, CLO test, Culture, Serologic test and PCR. Korean J Clin Microbiol. 1998;1 (1):44-50.
53	Shim CS, Joon SeongKim, Yun SooLee, Moon SungCho, Joo YoungHwang, Seong GyuCho, Young DeokHong, Su JinMoon, Jong HoKim, Jin OhBae, Sung Han. Clinical Efficacy of the 13C-Urea Breath Test for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Korean J Gastroenterol. 1998;31 (5):615-23.
54	서정기. 소아H-pylori 위염의 혈청학적 진단: 정상 학동기 아동과 위장관 증상 환자에서의 유병실태 및 혈청학적 진단의 정확도에 관한 연구. Korean Journal of Gastrointestinal Endoscopy (대한소화기내시경학회지) : 1993 : 13 (4) : 673~684. 1993;13 (4):673~84.
55	Kim DH. 위장질환에 따른 H.pylori 감염빈도와 검사방법의 비교분석. Kyunpook University Medical Journal (경북의대지). 1997;38 (2):165~76.
56	Garcia-Diaz EC-F, M.Romero-Gomez, M.Vargas-Romero, J. The effectiveness of (IgG-ELISA) serology as an alternative diagnostic method for detecting Helicobacter pylori infection in patients with gastro-intestinal bleeding due to gastro-duodenal ulcer. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2002;94 (12):731-6.

연번	서지정보
57	Sokucu SS, O. D.Turkkan, E.Elkabes, B.Ozden, T.Saner, G. Helicobacter pylori infection in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. Turkish Journal of Pediatrics. 2002;44 (2):102-8.
58	Edwards CND, C. P.Prussia, P. R.Garriques, S. A.Levett, P. N. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in Barbados. West Indian Medical Journal. 1997;46 (1):3-7.
59	Ho ASY, T. H.Shyu, R. Y.Yeh, C.Tseng, H. H.Lee, S. C.Lee, M. S.Hsu, C. T. The accuracy of the rapid urease test and ¹³ C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed. 1996;58 (6):400-6.

발행일 2024. 10. 31.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-90-1