

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-39 (2025. 3.)



의료기술재평가보고서 2025

CD4 림프구 활성화 [생물학적 발광 측정법]

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가기획팀 팀장

연구진

담당연구원

한명화 한국보건의료연구원 재평가기획팀 연구원

부담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가기획팀 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-001-39)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	i

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 국내외 임상진료지침	9
1.5 선행연구 현황	11
1.6 기존 의료기술평가	12
2. 평가목적	14

II. 평가방법 15

1. 체계적 문헌고찰	15
1.1 개요	15
1.2 핵심질문	15
1.3 문헌 검색	16
1.4 문헌선정	17
1.5 비뚤림위험 평가	17
1.6 자료추출	18
1.7 자료분석	18
1.8 근거수준 평가	18
2. 권고등급 결정	18

III. 평가결과 20

1. 문헌선정 개요	20
1.1 문헌선정 개요	20
1.2 선택문헌특성	21
1.3 비뚤림위험 평가결과	25
2. 평가결과	28
2.1 안전성 결과	28
2.2 효과성 결과	28
2.3 GRADE 근거수준 평가	39

IV. 결과요약 및 결론 41

1. 평가결과 요약	41
------------------	----

1.1 안전성	41
1.2 효과성	41
2. 결론 및 권고결정	42

V. 참고문헌 43

VI. 부록 45

1. 의료기술재평가위원회	45
2. 소위원회	46
3. 문헌검색현황	47
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	51
5. 최종선택문헌	56

표 차례

표 1.1 CD4 림프구 활성화도 평가 기준	3
표 1.2 기기 승인 현황	3
표 1.3 신의료기술평가 결과 고시	4
표 1.4 건강보험 요양급여비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)	4
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.6 국외 보험 및 행위등재현황	5
표 1.7 연도별 장기이식 현황	6
표 1.8 임상에서 사용되는 주요 면역억제 기전	8
표 1.9 Immune tolerance monitoring assay	8
표 1.10 평가기술 및 유사 기술 고시 및 급여비용 비교	9
표 1.11 관련 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 결과	12
표 1.12 신의료기술평가 보고서 요약	12
표 2.1 평가범위: PIC(R)OTS-SD	15
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	16
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	16
표 2.4 연구 선정과 제외 기준	17
표 2.5 권고등급 체계	19
표 3.1 선택연구의 특성-감염 진단 및 예후 평가	22
표 3.2 선택연구의 특성-거부반응 진단 및 예후 평가	24
표 3.3 치료결과에의 영향	29
표 3.4 ATP 활성화도와 감염 발생 비율	30
표 3.5 ATP 활성화도와 거부반응 발생 비율	30
표 3.6 감염 진단정확도(예측력)	33
표 3.7 이식 거부반응 진단정확도	37
표 3.8 진단정확도(예측력) 결과 요약표	39
표 3.9 GRADE 평가	40

그림 차례

그림 1.1 CD4+ 림프구 활성도 측정 방법	2
그림 1.2 동종이식편 거부반응의 면역학적 기전	7
그림 3.1 문헌 선정 흐름도	20
그림 3.2 비뿔림위험(RoB) 분석 결과	25
그림 3.3 RoBANS 비뿔림위험 분석 그래프	26
그림 3.4 비뿔림위험 분석 결과 요약	26
그림 3.5 QUADAS-2 비뿔림위험 및 적용가능성 우려 시각화 그래프	27
그림 3.6 QUADAS-2 비뿔림위험 및 적용가능성 우려 결과 요약	27
그림 3.7 감염 진단(예측력): 임계값 225ng/mL 기준 Dual forest plots	32
그림 3.8 감염 진단(예측력): 임계값 225ng/mL 기준 SROC 곡선	32
그림 3.9 거부반응 진단(예측력): 임계값 525ng/mL 기준 Dual forest plots	35
그림 3.10 거부반응 진단(예측력): 임계값 525ng/mL 기준 SROC 곡선	35

요약문(국문)

평가배경

CD4 림프구 활성 검사[생물학적 발광 측정법]는 장기이식 환자의 혈액에서 CD4+ T세포가 생성하는 아데노신삼인산(adenosine triphosphate, ATP) 양을 측정하여 환자의 면역기능과 면역억제 효과를 모니터링하는 체외진단검사이다. 장기이식 후에는 대개 급성 또는 만성 거부반응이 나타날 수 있으며, 이를 예방하기 위한 면역억제 치료는 감염 위험을 증가시킬 수 있다. CD4 림프구 활성 검사는 2011년 신의료기술평가위원회(2011.5.27.)를 통해 간이식 및 신장이식 환자를 대상으로 안전성과 유효성이 있는 기술로 인정되었으며, 이후 보건복지부 고시(제2012-169호, 2012.12.21.)에 따라 비급여 기술로 등재되었다.

CD4 림프구 활성 검사는 국내에서 검사 시약의 허가가 철회되면서 임상 현장에서의 사용이 어려워졌으며, 내부모니터링을 통해 재평가의 필요성이 제기되어 우선순위 심의를 거쳐 재평가 대상으로 선정되었다. 동 검사의 활용이 제한된 상황을 고려하여 해당 기술의 효과성에 대한 최신 근거를 확인하고자, 2024년 제6차 의료기술재평가위원회(2024.6.14.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성안을 심의한 후 재평가를 수행하였다.

평가목적

본 평가는 CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]이 장기이식 환자에서 감염 및 이식 거부반응 위험을 모니터링하는 데 있어 안전하고 효과적인지를 평가하고, 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

평가방법

CD4 림프구 활성 검사[생물학적 발광 측정법]의 안전성과 효과성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 평가방법은 평가목적에 고려하여 "CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법] 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)"의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 간담체외과 1인, 이식혈관외과 1인, 신장내과 1인, 소화기내과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학과 1인으로 구성된 총 6인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 신장이식 또는 간이식 환자이며, 참고표준검사는 조직생검 및 Polymerase Chain Reaction(PCR) 검사 등을, 비교검사는 CD4 림프구 활성 검사를 사용하지 않는 면역억제요

법으로 정의하였다. 결과변수로는 안전성과 효과성을 확인하였으며, 안전성은 검사로 인한 위해 사례를 지표로 평가하였고 효과성은 면역억제 치료결과에 미치는 영향, 임상사건 발생과의 연관성, 진단 정확도(예측력)을 기준으로 평가하였다.

연구문헌은 핵심질문을 바탕으로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)) 데이터베이스에서 검색하였으며(최종검색일: 2024. 10. 7.), 검색 범위는 2010년부터 현재까지로 설정하였다.

최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 연구유형에 따라 무작위배정 임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT) 연구에는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를, 비무작위 연구(Nonrandomized Studies, NRS)에는 risk of bias assessment for nonrandomized studies (RoBANS Ver.2)를, 진단법평가 연구에는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용하여 자료를 수집하였으며, 자료분석은 양적 분석이 어려워 질적 검토 검토를 수행하였다. 모든 과정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였고 의견 불일치가 있는 경우 논의를 통해 합의하였다. 체계적 문헌고찰을 통해 확인된 주요 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였으며, 본 평가는 소위원회 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 의료기술재평가 권고등급을 결정하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 총 24편의 연구(대상자 수 3,781명, 평균연령 범위 7개월~57.6세)가 선정되었으며 연구유형은 치료 예후 평가 연구 2편(RCT 및 NRS 각 1편), 임상사건과의 연관성 연구 5편, 진단법평가 연구 18편이었다.

안전성

CD4 림프구 활성 검사로 인한 직·간접적 위해가 보고된 연구는 없었다.

효과성

치료결과에의 영향은 2편(RCT 및 NRS 각 1편)에서 보고하였다. Ravaioli 등(2015)에서는 202명을 대상으로 간이식 1년 후 CD4 림프구 활성 검사를 이용하여 면역억제제 용량을 조절한 중재군과 대조군을 비교한 결과, 중재군의 혈중 Tacrolimus 농도가 대조군보다 유의미하게 낮았으며($p < .05$), 세균 및 진균성 감염 발생률이 감소하였고($p < .05$) 중재군의 생존율이 대조군보다 유의하게 높았다($p < .01$). Te 등(2012)에 의하면 간이식 환자 83명 중 Immune Function Test (IFT) 수치가 225 ng/mL 미만인 58명에서 면역억제제를 감량한 후 IFT 수치가 유의미하게 증가하였다($p < .0001$). 약물 감량 후

동일 코호트에서 추적 관찰한 결과, 6명(10%)에서 간기능 이상이 확인되었으며, 이식 기능은 대부분 안정적으로 유지되었다.

임상사건 발생과의 연관성을 보고한 문헌 5편 중, 단일군 코호트 연구 2편(총 97명)을 검토한 결과, ATP값이 225 ng/mL 이하인 군(총 53명)에서 감염 환자 비율이 유의하게 증가하였다. ATP 값이 226-524 ng/mL 또는 525 ng/mL 초과인 군과 비교했을 때 감염 환자 비율이 더 높았으며($p=.003$, $p<.0001$), 225 ng/mL 초과인 군과 비교시도 유의한 차이를 보였다($p<.001$).

진단정확도를 보고한 연구는 18편이었다. CD4 림프구 활성 검사의 감염 진단정확도를 보고한 연구는 총 16편이었으며, 임계값의 범위는 91.5~377ng/dL이었다. 전체 민감도는 0.21~1.00, 전체 특이도는 0.06~1.00, 전체 AUC는 0.34~0.99로 보고되었다.

결론 및 권고결정

소위원회는 재평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다. CD4 림프구 활성 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 수행되는 검사로, 환자에게 직접적인 위해를 가할 가능성이 낮아 안전한 검사로 평가하였다. 효과성 측면에서는 CD4 림프구 활성 검사 결과를 기반으로 면역억제제 용량을 조절한 연구 2편(RCT 및 NRS 각 1편)에서 의료결과 개선 효과가 보고되었으나, 근거의 수준이 ‘매우 낮음’으로 평가되어 임상적 유용성을 판단하기에 근거가 불충분하다고 판단하였다. RCT 연구 한 편에서는 혈중 약물(tacrolimus) 농도, 감염 발생률, 1년 생존율 등 일부 지표에서 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 중재군과 대조군 간 면역억제제(tacrolimus) 농도 차이가 약 1mg/dL에 불과하여 임상적으로 유의미한 차이로 해석하기 어려웠다. 또한 대조군의 생존율이 78.4%로 매우 낮게 보고되는 등 일반적으로 기대되는 결과에 비해 낮은 수치를 보였으며, 이는 중재군의 치료 효과를 명확히 반영한다고 보기 어려운 측면이 있었다. 또한 해당 연구는 제조사의 지원을 받은 연구로, 무작위 배정과 눈가림 등 연구설계의 비뚤림을 최소화하는 절차가 명확히 제시되지 않아 효과성 여부를 판단하기에는 한계가 있다고 평가하였다. 이식 후 감염 및 거부반응 예측을 위한 진단정확도를 효과성 평가의 근거로 활용하고자 하였으나, 연구마다 검체가 측정된 시점이나 ATP 임계값이 상이하여 유의미한 해석을 도출하기에 어려움이 있었으며, 이에 대한 표준화된 프로토콜 마련이 필요할 것이라는 의견이었다. 아울러, 동 검사는 검사 조건의 제약(환자 및 건강 대조군 검체 모두 필요, 긴 전처리시간 등)으로 임상현장에서 활용도가 낮다는 의견을 제시하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, CD4 림프구 활성 검사는 임상적 효과성에 대한 근거가 불충분하며, 국내 임상상황에서 간 이식 또는 신장이식 환자의 감염 및 거부반응 모니터링 검사로 거의 사용되지 않아 CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]을 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

주요어

간이식, 신장이식, CD4 림프구 활성, 생물학적 발광 측정법, 면역억제제, 안전성, 효과성

Liver Transplantation, Kidney Transplantation, CD4 Lymphocyte Activity,
Bioluminescence Assay, Immunosuppressive Agents, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

CD4 림프구 활성화[생물학적 발광 측정법]은 장기이식(신장이식, 간이식) 환자에서 감염 및 이식 거부반응 위험 모니터링에 안전하고 효과적인가요?

질문 및 의료기술

‘CD4 림프구 활성화 검사[생물학적 발광 측정법]’은 장기이식 환자의 면역기능을 정량적으로 평가하기 위한 면역세포 기반 검사이다. 이 검사는 면역억제 치료 중 환자의 면역 상태가 감염 위험 수준으로 저하되었는지 또는 이식편 거부반응 발생 가능성이 높아졌는지를 확인하는 목적으로 사용한다. 현재 이 검사는 건강보험에서 비급여로 적용하여 임상에서 사용하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

‘CD4 림프구 활성화 검사[생물학적 발광 측정법]’이 신장이식 또는 간이식 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인지 평가하기 위하여 24편의 연구를 검토하였다. 이 검사의 안전성을 보고한 연구는 없었지만 체외에서 이루어지는 검사이기 때문에 환자에게 직접적인 위험을 가하지 않아 안전한 검사로 평가하였다. CD4 림프구 활성화 검사 결과를 기반으로 면역억제제 용량을 조절한 연구에서 의료결과 개선 효과가 보고되었으나, 2편 밖에 없고 근거의 수준이 매우 낮아 임상적 유용성을 판단하기에 근거가 불충분하다고 판단하였다. 또한 이식 후 감염 및 거부반응 예측을 위한 진단정확도를 평가하였지만 연구마다 검사 측정 시점이나 임계값에 차이가 있어 진단정확도를 판단할 수 없었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 CD4 림프구 활성화 검사는 임상적 효과성에 대한 근거가 불충분하며, 국내 임상상황에서 간이식 또는 신장이식 환자의 감염 및 거부반응 모니터링 검사로 거의 사용되지 않아 CD4 림프구 활성화[생물학적 발광 측정법]을 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

1. 평가배경

CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]은 장기이식 환자에서 CD4+ T 세포의 adenosine triphosphate (ATP) 생성량을 측정하여 면역기능을 평가하고, 감염 및 이식 거부반응을 감시하는 목적의 검사법이다. 해당 기술은 2008년 제11차 신의료기술평가위원회에서 연구단계 기술로 평가되었으나, 2011년 제5차 신의료기술평가위원회에서 안전성과 유효성을 인정받아 2012년 비급여 항목으로 등재되었다(보건복지부 고시 제2012-169호, 2012.12.21.).

CD4 림프구 활성 검사는 내부모니터링을 통해 발굴된 기술로, 대상 선별 자문회의 결과 국내에서 관련 시약의 허가가 철회되면서 해당 기술의 임상적 활용 가능성이 현저히 감소하여 효과성 재검토의 필요성이 제기되었다. 식품의약품안전처(이하, 식약처)로부터 구체적인 취하 사유는 확인할 수 없었으나, 의료행위 항목은 여전히 유효하며 향후 동일한 기전의 의료기기가 허가받을 가능성을 고려하여 평가 안전으로 적합하다고 판단하여 재평가 대상으로 선정되었다. 2024년 6차 의료기술재평가위원회(2024.06.14.)에서는 동 기술의 평가계획서 및 소위원회 구성안(간담체 외과, 이식혈관 외과, 신장내과, 소화기내과, 진단검사의학과, 근거기반의학 각 1인, 총 6인)을 심의하였다.

본 평가는 ‘CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]’의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거를 종합적으로 검토하고, 해당 기술의 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하고자 수행되었다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 CD4 림프구 활성 검사(Bioluminescence Assay, BA)

CD4 림프구 활성 검사는 생물학적 발광 측정법을 통해 T세포의 Deoxyribonucleic acid (DNA) 합성과 Adenosine triphosphate (ATP) 합성량을 분석하여 이식 환자의 면역반응을 평가하는 방법으로, 주로 면역억제제가 T세포 활성화에 미치는 억제 효과를 측정하는 데 활용된다. 해당 검사는 T세포 기반의 면역반응을 신속히 파악하여 이식 후 거부반응을 모니터링하는 데 유용한 것으로 알려져 있다. 2002년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받은 이후 ‘Cylex™ Immune Cell Function Assay’라는 이름으로 상용화되었으며, 다양한 T 세포 아형의 반응성을 평가하여 최적의 면역억제 치료를 결정하는 데 유용한 정보를 제공한다(Moon 등 2014; Koalski, 2003).

1.1.2 세포매개면역과 작용기전

세포성 면역은 T세포의 작용기전으로, 탐식세포 또는 비탐식세포 내에서 생존하거나 복제하는 미생물에 대한 방어기전이다. T세포는 감염된 세포 표면에 자기 구조적 적합성 복합체와 결합된 펩타이드로 제시되는 세포 내 기생 미생물의 단백질 항원을 인식한다. 특히 CD4+(양성) T세포는 탐식세포의 작용을 촉진하여 미생물을 파괴함으로써 적응면역 반응을 주도한다. 그러나 세포성 면역이 결핍되면 바이러스나 세포 내 세균에 대한 감수성이 증가하며, 이와 대조적으로 과도한 T세포-매개 반응은 동종 이식 거부, 항종양 면역, 자가면역 반응에서 필수적인 역할을 수행한다(감염미생물·면역약학 분과학회, 2018).

1.1.3 검사방법 및 결과 해석

CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]의 주요 적응증 및 검사방법은 다음과 같다(건강보험심사평가원 홈페이지; Rezahosseini 등, 2020).

(대상 및 적응증) 장기이식 환자(신장이식, 간이식 환자)에서 감염 및 이식 거부반응의 위험 모니터링 (검사방법) 채취한 전혈을 phytohemagglutinin (PHA)으로 자극하면 CD4+ T 림프구가 활성화되며, 단클론 항체로 염색된 자성 비드(magnetic beads)를 통해 자극된 림프구가 선택적으로 분리된다. 이후 세포 용해를 통해 방출된 ATP는 luciferin-luciferase 생물발광 반응을 통해 정량적으로 분석되며, 생성된 빛의 강도에 비례하는 ATP 농도를 측정하여 CD4 림프구 활성도를 평가할 수 있다.

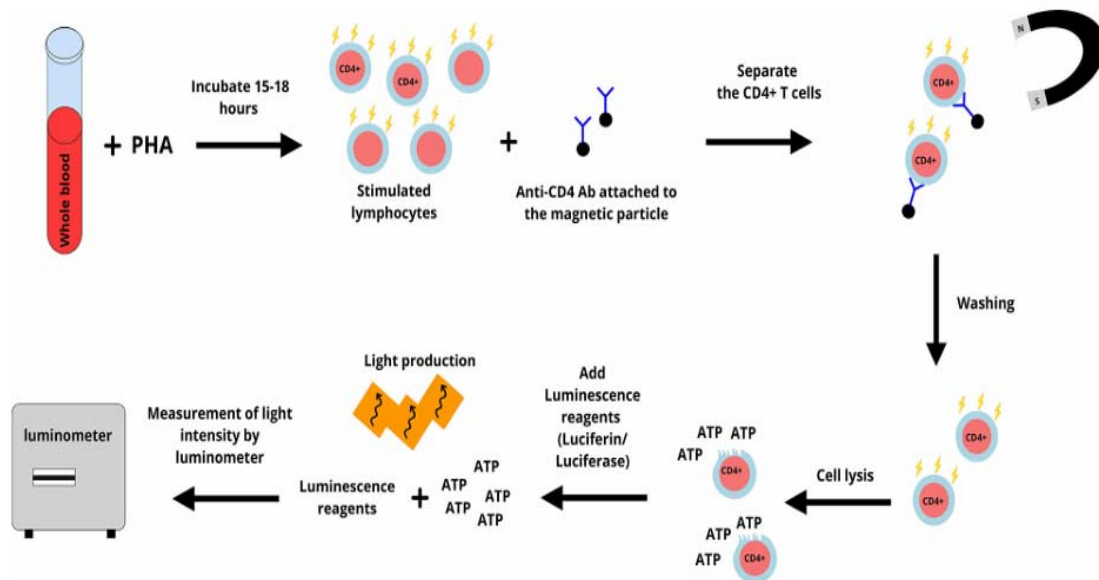


그림 1.1 CD4+ 림프구 활성도 측정 방법

(출처: Rezahosseini 등, 2020)

ATP 수준에 따른 면역반응은 낮음, 보통, 강함의 세 가지 범위로 분류할 수 있다. 검사 결과는 환자의 면역 상태를 평가하는 질적 지표로 임상 증상과 함께 종합적으로 해석하여야 하며, ATP 값은 교정 패널의 정의된 범위인 1 ng/mL 초과, 1,000 ng/mL 미만으로 제한하여 보고해야 한다(Zachary 등, 2013)

표 1.1 CD4 림프구 활성화도 평가 기준

ATP (ng/mL)	해석	평가 결과
≤225	낮은 면역세포 반응	이전 측정 결과보다 낮으면 감염의 위험 증가
226~524	중등도 면역세포 반응	이전 측정 결과와 유사하다면 면역상태 안정적임
≥525	강한 면역세포 반응	이전 측정 결과보다 높으면 이식 거부반응의 위험 증가

ATP: Adenosine Triphosphate

1.1.4 검사 장비 현황

CD4 림프구 활성화 검사는 Cylex Immune Cell Function Assay (ImmuKnow) 시약을 이용한 면역발광측정법으로 분석할 수 있다. 현재 식품의약품안전처(이하, 식약처)에 등록된 발광분석기는 총 101건(취하된 29건 제외)이며, ImmuKnow 분석 시약은 제조사의 생산 중단으로 2020년 취하되었다.

표 1.2 기기 승인 현황

품목명(모델명)	분류번호(등급)	건수	사용목적	비고
의료용 면역발광측정장치	K01030.01(1)	101	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 발광 물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 전기 또는 화학물질을 가하여 발생하는 발광치의 강도에 따라 특정 성분을 분석하는 자동 또는 반자동 장치	
기타 임상화학검사시약Ⅲ (Cylex Immune Cell Function Assay)	J20020.03(3)	1	장기이식을 위해 면역억제된 환자의 전혈에서 면역발광측정법을 이용하여 phytohemagglutinin(PHA)로 자극된 CD4 세포의 ATP 농도를 정성적으로 측정하는 체외진단분석기용 시약	취하 (‘20.01.20)

출처: 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템(‘24년 5월 기준)

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

CD4 림프구 활성화 검사는 2010년 제9차 신의료기술평가위원회(2010.10.22.)에서 안전성과 효과성이 있는 기술로 승인되어, 2011년 ‘CD4 림프구 활성화[생물학적 발광 측정법]’이라는 명칭으로 건강보험심사평가원의 비급여 목록에 등재되어 있다.

표 1.3 신의료기술평가 결과 고시

[보건복지부 고시 제2011-92호(2011.8.18.)]	
가. 기술명	○ 한글명 : CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법] ○ 영문명 : CD4 lymphocyte activity [bioluminescent assay]
나. 사용 목적	○ 장기이식 환자(신장이식, 간이식 환자)에서 감염 및 이식 거부반응의 위험 모니터링
다. 검사 대상	○ 신장이식, 간이식 환자
라. 검사방법	○ 채취한 전혈에 자극제(phytohemagglutinin)를 넣고 37℃의 CO ₂ 배양기에서 15-18시간 동안 배양함. 향 CD4 단일 클론 항체를 입힌 자기구슬(magnetic bead)을 넣고, 세척(washing) 과정을 거쳐 CD4 양성 T세포를 분리함. 세포 내 ATP (adenosine triphosphate)를 방출시키기 위해 용해 시약을 첨가한 후, 발광분석기를 이용하여 ATP 농도를 측정함
마. 안전성·유효성 평가결과	○ CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]은 환자에게 소량의 혈액을 채취하여 대상자의 체외에서 이루어지는 검사이며, 검체 채취 등의 과정으로 인체에 직접적인 위험을 초래하지 않으므로 안전한 검사임 ○ CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]은 신장이식 환자 중 낮은 면역반응을 보인 환자에서 감염 발생의 위험이 높고, 강한 면역반응을 보인 환자에서 이식 거부반응의 발생 확률이 높았음. 또한, 동 검사 결과에 따라 스테로이드를 조기 중단함을 통해 이식 환자의 감염 발생률 및 감염 발생 기간을 감소시키는 효과가 있었음 ○ CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]은 또한, 간이식 환자에서도 낮은 면역반응을 보인 환자에서 감염 발생의 위험이 높고, 강한 면역반응을 보인 환자에서 이식 거부반응의 발생 확률이 높았음 ○ 따라서, CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]은 신장이식 및 간이식 환자를 대상으로 감염 및 이식 거부반응의 위험을 모니터링하는 검사로써 치료에 도움을 줄 수 있는 안전하고 유효한 검사임
바. 참고사항	○ CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]은 신장이식 관련 총 13편(무작위 임상시험연구 1편, 기타연구 12편), 간이식 관련 총 4편(기타연구 4편)의 문헌적 근거에 의해 평가됨

표 1.4 건강보험 요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
노-485		제3부 행위 비급여 목록
		제2장 검사료
		제1절 검체검사료
		[세포면역검사]
	CZ487	CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법] CD4 Lymphocyte activity [bioluminescent assay]

출처: 건강보험심사평가원 건강보험요양급여비용, 2024년 1월판

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	노-485	보험EDI코드	CZ487	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2012-169호			적용일자	2013-01-01
행위명(한글)	CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]				
행위명(영문)	CD4 Lymphocyte activity [bioluminescent assay]				
정의 및 적응증	장기이식환자(신장이식, 간이식 환자)에서 감염 및 이식 거부반응의 위험 모니터링				
실시방법	1. 환자와 건강인 대조군의 whole blood에 stimulant를 넣고 37℃ CO₂ Incubator에서 15~18시간 동안 incubation 시킴 2. Monoclonal anti-CD4가 coating 된 Bead를 넣고 incubation과 washing 을 거쳐서 CD4+ Cell을 분리함 3. 세포 내 ATP(Adenosine triphosphate)를 방출하기 위해서 용해(lysis) 시약을 첨가함 4. 방출된 ATP에 Luminescence 시약(Luciferin/Luciferase)을 첨가함 5. Luminometer로 빛의 양을 측정함(ATP의 농도는 Calibration curve로부터 계산됨) 6. 검사 결과 확인 및 보고				

출처: 영양기관업무포털 홈페이지>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

CD4 림프구 활성 검사 관련 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)는 다음과 같으며, 일본 후생성 진료보수 코드는 확인할 수 없었다. 미국 연방기관(Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS)에 따르면, 해당 검사는 면역결핍 질환 평가 및 면역 요법 관리 목적으로 보험 적용이 가능하다.

표 1.6 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT	86352 Cellular function assay involving stimulation (eg, mitogen or antigen) and detection of biomarker (eg, ATP)

출처: American Medical Association, CPT 2021.

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 고형 장기이식의 면역학적 특성

이식된 장기의 성공 여부는 수혜자의 면역계가 이식된 장기를 어떻게 인식하고 반응하는지에 따라 결정된다. 고형 장기이식에서 면역 거부반응은 이식된 장기가 수혜자의 면역계에 의해 비자기항원으로 인식되면서 발생하며, 이는 면역특이성과 면역기억의 규칙을 따른다. 거부반응의 양상은 이식된 조직의 종류에 따라 다르게 나타나며, 특히 피부이식은 신장이나 심장과 같은 다른 조직보다 빠르게 거부되는 경향이 있다. 이러한 면역반응은 일반적으로 혈관 재생, 염증세포 침윤, 조직 괴사와 같은 일련의 과정을 거쳐 진행된다(대한미생물학회, 2020).

장기 등 기증 및 이식 통계 연보(2022)에 의하면, 해당 연도에 이식된 고형 장기의 수는 총 3,823건으로 전년도 대비 7.21% 감소한 수치이다. 장기 유형별로 신장이식 2,034건, 간이식 1,453건으로 이식 수혜자의 5년 생존율은 각각 93.9%, 76.5%로 보고되었다(국립장기조직혈액관리원, 2023)

표 1.7 연도별 장기이식 현황

(단위: 건)

구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
전체	3,913	4,309	4,182	4,120	3,823
신장	2,109	2,301	2,282	2,231	2,034
간	1,477	1,581	1,544	1,515	1,453

출처: 장기등 기증 및 이식 통계연보(2022)

1.3.2 장기이식 후 거부반응의 유형과 관리

이식된 장기의 성공 여부는 면역계의 반응에 크게 좌우되며 시간이 지남에 따라 여러 형태의 거부반응이 나타날 수 있다. 가장 즉각적으로 나타나는 초급성 거부반응은 이식 후 수 분 이내, 길게는 수 시간 내에 발생하며, 이식 수혜자의 혈액에 이미 존재하던 항체가 이식편의 혈관 내피세포와 결합하여 보체를 활성화하면서 혈전을 형성해 혈관을 막는다. 그 결과, 이식된 장기는 비가역적 손상을 입고 빠르게 기능을 상실하게 된다. 이식 후 1주일에서 몇 주 사이에 나타나는 급성 거부반응은 T세포와 항체가 이식편의 주조직 적합성복합체(Major histocompatibility complex, MHC) 분자에 반응하여 염증을 일으키고 세포를 파괴하며 점차 진행된다. 반응이 지속될수록 T세포의 침윤과 세포 파괴가 심화되어 조직 손상이 가속화된다(그림 1.2). 한편, 만성 거부반응은 시간이 지나면서 서서히 진행되고 내막 평활근 세포의 증식으로 혈관이 좁아지면서 이식된 장기는 점차 허혈성 손상으로 기능을 상실하게 된다. 이러한 변화가 지속되면 결국 이식편 혈관병증(graft vasculopathy)이나 가속화된 이식편 동맥경화증(accelerated graft arteriosclerosis)으로 진행되어 장기의 기능 상실을 초래한다.

이식 후 거부반응을 예방하고 이식편의 생존율을 높이기 위해서는 면역반응을 제어하는 면역억제요법이 필수적이다. 특히 T세포는 이식 후 거부반응을 유발하는 핵심적인 면역세포이므로, 이를 제거하거나 활성화를 억제하는 약물이 주요 치료제로 사용된다(표 1.8). 대표적인 약제로는, 칼시뉴린 억제제인 사이클로스포

린(cyclosporine)과 FK-506(tacrolimus)이 있으며, T세포의 활성을 차단하고 사이토카인의 생성을 억제하여 급성 거부반응을 효과적으로 예방한다. 또한 라파미신(rapamycin)과 미코페놀레이트 모페틸(Mycophenolate mofetil, MMF)과 같은 mammalian Target of Rapamycin (mTOR) 억제제는 T세포의 증식을 방해하여 만성 거부반응의 위험을 감소시키는 역할을 한다. 최근에는 공동자극 신호를 차단하는 약물과 항체 치료가 등장하면서 장기이식 성공률과 환자 생존율이 크게 향상되고 있다(감염미생물면역약학 분과학회, 2018).

면역억제요법은 이식 거부반응을 최소화하지만, 동시에 감염 관련 부작용의 위험을 높일 수 있다는 양면성을 지닌다. 감염 위험은 이식 시점과 환자의 면역 상태뿐 아니라, 사용하는 면역억제제 종류(단독 또는 조합)에 따라서도 달라진다. 예컨대, 칼시뉴린 억제제는 헤르페스 바이러스 감염 위험을 높이며, mTOR 억제제는 폐렴 발생과 창상 치유 지연과 연관된 것으로 알려져 있다. 치료 후 부작용을 최소화하고 환자의 상태를 지속적으로 모니터링하기 위해서는 대표적으로 조직 생검과 기증자 특이 항체(Donor-specific antibody, DSA) 분석, 바이러스 핵산 정량 검사(Quantitative nucleic acid testing, QNAT) 등의 감시기법이 활용된다(Fishman 등, 2017).

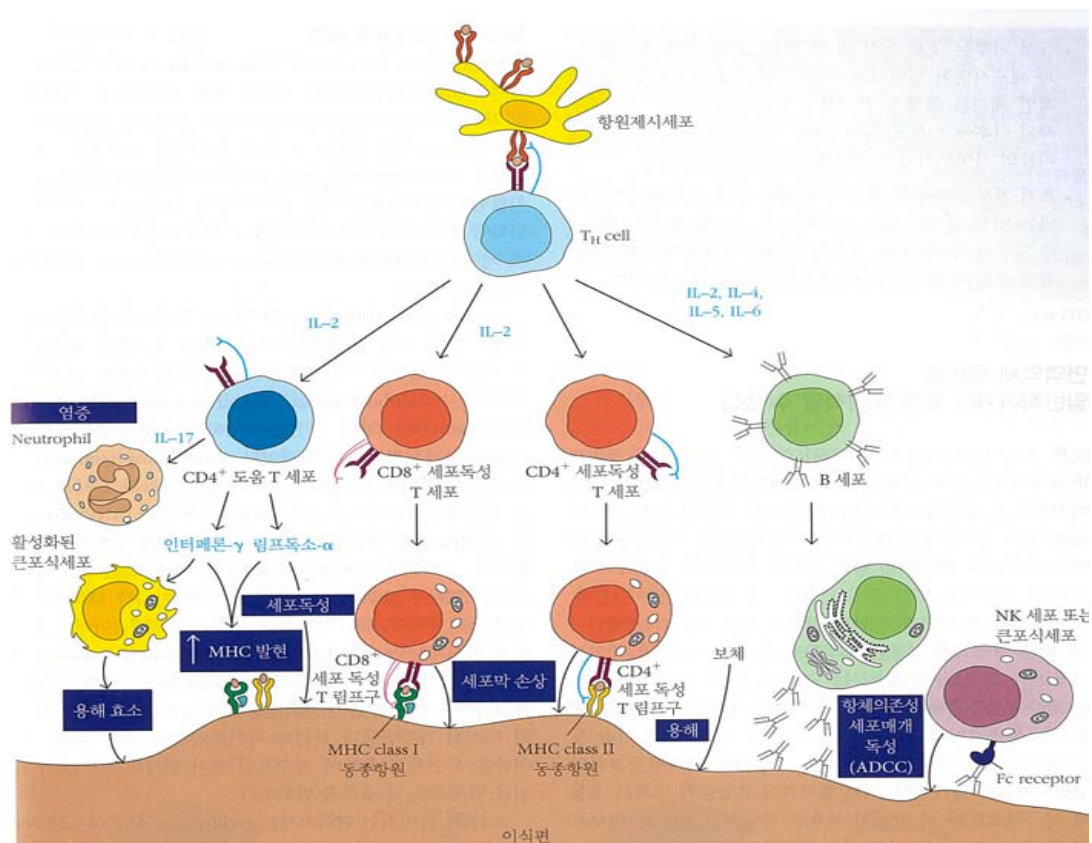


그림 1.2 동종이식편 거부반응의 면역학적 기전

(출처: 감염미생물면역약학 분과학회, 2018)

표 1.8 임상에서 사용되는 주요 면역억제 기전

면역억제제	작용원리
사이클로스포린 및 FK-506	T세포의 핵 전사 요소인 NFAT의 활성화를 차단하여 사이토카인 생성을 억제
아자티오프린	림프구 전구세포의 증식을 차단
미코페놀레이트모페틸	림프구의 구아닌 뉴클레오티드 합성을 억제하여 림프구 증식을 차단
라파미신	IL-2 신호 전달을 억제하여 림프구 증식을 차단
코르티코스테로이드	대식세포의 사이토카인 분비를 억제하여 염증을 감소
항-CD3 단클론항체	CD3에 결합하여 T세포를 제거하는 탐식작용 혹은 보체-매개 세포용해를 촉진
항-IL-2 수용체(CD25)항체	IL-2 결합을 차단하여 T 세포 증식을 억제하고 CD25을 발현하는 활성화된 T 세포를 제거
CTLA-4-Ig	T 세포의 CD28에 결합하는 B7 공동자극분자를 차단하여 T세포 활성화를 억제, 임상시험 중
항-CD40 리간드	T세포의 CD40 리간드-CD40 결합을 차단하여 대식세포와 혈관상피 활성 억제, 임상시험 중

출처: 감염미생물-면역약학 분과학회(2018)

1.3.3 면역관용 감시 방법

면역관용(Immune tolerance)은 수혜자의 면역 체계가 이식된 장기를 자가 조직으로 인식하여 공격하지 않는 상태를 의미한다. 자가 항원에 대한 면역관용과 유사한 메커니즘으로, 동종반응성 T세포가 말초에서 무반응 상태로 유도되거나 제거되며, 또는 능동적으로 억제되는 과정을 통해 면역관용이 이루어진다. 이러한 상태는 비특이적 면역억제의 부작용을 줄이면서도 특정 항원에만 반응하지 않게 되어 만성 거부반응을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

여러 실험적 접근과 임상적 관찰을 통해 동종 이식편에 대한 면역관용을 획득할 수 있다는 가능성이 제시되었으며, 이를 모니터링하기 위한 다양한 기술이 개발되었다. 대표적인 방법으로는 공여자 항원에 특이적인 면역반응을 측정하는 Mixed lymphocyte reaction, ELISPOT 등이 있으며, Treg 모니터링과 ImmuKnow ATP 검사와 같은 공여자 비특이적 감시 기법도 연구된 바 있다. 하지만 이들 방법은 면역관용을 직접적으로 평가하는 척도로 활용하기 어려워 장기적인 면역 상태를 감시하는 데 한계가 있다(문주영 & 이상호, 2012, 표 1.9).

표 1.9 Immune tolerance monitoring assay

Donor Ag specific assay	Non-specific assay
- Mixed lymphocyte reactiona - ELISPOT - Tetramer staining - Trans-vivo delayed-type hypersensitivity (DTH) assay - Anti-HLA Ab monitoring	- TCR repertoire - Treg monitoring - Dendritic cell subset monitoring - ImmuKnow assay - Peripheral blood gene expression assay - Urine proteomic assay - Histopathology

ELISPOT, Enzyme-Linked ImmunoSpot; HLA, Human Leukocyte Antigen; TCR, T-cell receptor

출처: 문주영, 이상호(2012)

1.3.4 국내 이용 현황

CD4 림프구 활성 검사(CZ487)는 비급여 항목으로 건강보험심사평가원 홈페이지에서 진료비용 상세 내역은 확인할 수 없었으나, 서울 소재 한 의료기관에서 2021년에 공개한 비급여 진료비 정보에 따르면 검사 비용은 회당 50,000원이었다.

CD4 림프구 활성 검사와 유사한 목적으로 사용되는 의료기술로는 Human leukocyte antigen (HLA) 항체 기반 공여자특이 항체(HLA-DSA) 측정법이 있으며, 해당 검사의 상대가치점수는 1369.48점으로 병원급 기준 비용은 12만원 선이었다. 이식 후 면역기능을 감시하기 위한 세포표지검사(단세포군항체별 및 유세포분석)는 2022년에 총 31,117건이 시행되었다.

표 1.10 평가기술 및 유사 기술 고시 및 급여비용 비교

검사명	CD4 림프구 활성 [생물학적 발광 측정법]	HLA항체검사- [정밀면역검사]-(동정)	림프구혼합배양 가. 세포기능검사*	세포표지검사 단세포군항체별 나. 유세포분석
적응증	신장 및 간 이식 환자의 감염 및 거부반응 위험 모니터링	장기이식이 필요한 환자(HLA 항체 선별 검사 양성인 환자에서 HLA 항체 동정)	장기이식 (림프구 혼합 배양 검사로 적합성 측정)	신이식 후 T3, T4, T8, B-cell, NK-cell 감시
보험EDI코드	CZ487	D8434	D8441	D0812
분류번호	노-485	누843나(2)	누844가	누081
급여여부	비급여	급여	급여	급여
상대가치점수	-	1369.48	901.27	543.26
수가 의원	-	141,760	84,810	56,230
(원) 병원	-	123,830	74,080	49,120
총사용량(회) 2022년	-	2,950	-	31,117

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털, 보건의료빅데이터개방시스템.

*소요된 관련 진료비는 공여적합성이 확인되기 전에는 전액본인부담이나 공여적합성이 확인되어 장기등을 공여한 경우에는 해당 검사비용을 소급하여 급여대상으로 정산하여야 함(보건복지부 고시 제2022-73호(2022.3.29.))

1.4 국내외 임상진료지침

2015년 British Society for Histocompatibility and Immunogenetics (BSHI)와 British Transplantation Society (BTS)가 발표한 가이드라인(BSHI & BTS, 2015)에 따르면, 공여자 특이적 항체(DSA)와 HLA 특이적 항체는 신장이식 및 간이식 후 관리에서 중요한 면역학적 지표로 평가된다. 이들을 체계적으로 추적 관찰하면 환자의 면역 상태를 정확히 파악할 수 있으며, 적절한 시기에 개입하여 장기 생존율을 높일 수 있다.

DSA는 이식된 장기의 HLA에 특이적으로 결합하기 때문에 면역 거부반응을 유발하는 핵심 요인이며, 이를 주기적으로 추적 관찰하면 이식 장기의 기능 저하를 예방할 수 있다. 한편 HLA 특이적 항체(특히 DSA)는 환자의 면역 상태를 반영하는 지표로, 항체 수치의 변동이 거부반응의 초기 징후로 나타날 수 있어

이를 조기에 발견하고 대응하는 것이 필수적이다. 따라서 가이드라인에서는 DSA와 HLA 항체 수치를 정기적으로 모니터링하고 필요시 적절한 치료적 개입을 통해 거부반응을 관리하도록 권장하고 있다.

이식 후 항체 수준의 변화를 정밀하게 감지하고 분석할 수 있는 주요 방법은 다음과 같다.

- Complement Dependent Cytotoxicity (CDC): 보체를 활성화하여 세포 용해를 유도하는 방식으로 HLA 항체를 감지하는 전통적인 검사법이다. 다만, 민감도가 낮기 때문에 현재는 더 정밀한 방법들로 보완되고 있다.
- Flow Cytometry: CDC보다 높은 민감도를 제공하며, 세포 기반 항체 반응을 보다 정확하게 감지할 수 있다. 이 방법은 DSA와 HLA 특이적 항체를 모두 정밀하게 식별하여 거부반응의 위험을 평가하는데 매우 효과적이다.
- Luminex (X-Map): 최신 검사법으로, 고감도의 마이크로비드를 사용해 여러 항원을 동시에 검사할 수 있다. 이를 통해 HLA 특이적 항체를 포함한 다양한 항체를 정밀하게 분석할 수 있어, 환자의 면역 상태를 효율적으로 모니터링할 수 있다.

2018년 국제이식학회(The Transplantation Society)은 고형 장기 이식 환자에서의 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 관리에 관한 제3판 가이드라인을 발표하였다(Kotton 등, 2018). 해당 지침에서는 이식 후 감염 질환의 진단과 추적관찰을 위한 검사법을 권고하고 있으며, 비병원체 특이적 적응면역 감시를 위한 CD4 림프구 활성(Immuknow) 검사를 다음과 같이 언급하고 있다.

CD4 림프구 활성(Immuknow) 검사는 미국 FDA의 승인을 받은 검사로, Phytohemagglutinin (PHA)으로 자극된 전혈에 CD4+ 세포가 반응하여 생성하는 ATP 양을 측정하여 이식 환자의 면역억제 지표로 활용될 수 있다. 다만, 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus, CMV) DNA 혈중이나 감염 예측에 대한 유효성은 관련 연구가 부족하여 해당 검사를 권장할 만한 근거가 제한적이다.

가이드라인에서는 CMV 특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 정량적 및 기능적 분석을 위하여 다음과 같은 검사법이 제시되었다.

- QuantiFERON-CMV: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 기반의 검사로, CMV 특이적 펩타이드로 T세포를 자극한 후 CD8+ T세포가 분비하는 Interferon-gamma (IFN-gamma)를 검출한다. 해당 검사는 합병증 고위험군 이식 환자에서 CMV 질환 감시에 유효하며, 이식 전 음성 결과는 이식 후 바이러스 혈증의 예측에 도움이 될 수 있다.
- Intracellular cytokine staining (ICS): CMV 특이적 T세포의 기능을 단일 세포 수준에서 분석하여, CD4+와 CD8+ T세포의 사이토카인 생산을 동시에 측정할 수 있다. 검사 과정이 복잡하고 비용 부담이 크지만 이식 환자의 CMV 질환 예측과 면역억제요법 관리에 유용하다.
- ELISpot: CD4+ 및 CD8+ T세포가 CMV에 반응하여 생성하는 IFN-gamma를 정량화하는 검사로, 정제된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 CMV 특이적 펩타이드나 항원 용해물로 자극하여 수행된다. 해당 검사는 여러 선행연구에서 질병 및 바이러스 혈증 예측에 유효한 것으로 평가되었으며, 특히 이식 전후 CMV 감염 예측에 효과적인 진단 도구로 활용된다.

2022년 International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)에서는 심장이식 환자

관리와 관련하여 Immuknow 검사에 대해 다음과 같은 권고사항을 제시하였다(Velleca 등, 2023).

Immuknow 검사를 이식 후 면역억제 상태를 평가하여 환자의 맞춤형 치료 계획을 수립하는 데 활용할 수 있으나 검사 소요 시간이 길고, 세포 분리 및 30시간의 전혈 자극이 필요한 간접적인 세포기능검사라는 한계가 있다. 또한 감염 고위험 환자에 대한 추가 정보를 제공할 수 있지만, 유효성에 대한 근거가 충분하지 않아 성인 및 소아 심장이식 환자의 거부반응 모니터링에는 권장되지 않는다(Class III, Level of Evidence B).

1.5 선행연구 현황

Wang 등(2014)은 체계적 문헌고찰을 통해 신장이식 후 감염 및 급성 거부반응 예측에서 CD4 림프구 활성(ImmuKnow) 검사의 유효성을 평가하였다. 6편의 연구를 메타분석 결과, 감염 위험 예측에 대한 민감도는 0.51 (95% Confidence interval (CI): 0.45-0.57), 특이도는 0.75 (95% CI: 0.71-0.78)였고, 급성 거부반응 예측에 대한 민감도는 0.51 (95% CI: 0.40-0.61), 특이도는 0.90 (95% CI: 0.87-0.93)로 보고되었다. 요약 Receiver operating characteristics (ROC) 값은 각각 0.631 ± 0.215 (감염 예측)와 0.986 ± 0.015 (급성 거부반응 예측)였으며, 전반적으로 연구 간 이질성이 높았다.

Ling 등(2012)에서는 이식 후 감염 또는 거부반응의 위험을 확인하는 데 Immuknow가 효과적인지 체계적 문헌고찰을 통해 확인하였다. 9편의 연구를 메타분석한 결과, ImmuKnow 검사의 이식 후 감염에 대한 진단정확도는 민감도 0.58 (95% CI: 0.52-0.64), 특이도 0.69 (95% CI: 0.66-0.70)였으며, 거부반응에 대한 진단정확도는 민감도 0.43 (95% CI: 0.34-0.52), 특이도 0.75 (95% CI: 0.72-0.78)이었다. 장기별로 하위군분석을 한 결과, ImmuKnow 검사의 간이식 후 감염에 대한 진단정확도는 민감도 0.85 (95% CI: 0.75-0.92), 특이도 0.61 (95% CI: 0.57-0.65)였으며, 신장이식 후 감염에 대한 진단정확도는 민감도 0.36 (95% CI: 0.29-0.45), 특이도 0.80 (95% CI: 0.75-0.85)으로 보고되었다. 종합적으로 해당 검사는 감염 및 거부반응 위험을 예측하는 데 있어 효용성이 낮은 것으로 평가하였다.

Rodrigo 등(2012)에서 간이식 환자를 대상으로 ImmKnow 검사를 수행한 6편의 연구를 대상으로 메타분석을 수행하였다. 감염 위험 평가에서는 민감도 83.8%, 특이도 75.3%로 진단정확도가 높아 임상적 유용성이 확인되었다. 그러나 급성 거부반응 예측에서는 민감도 65.6%, 특이도 80.4%로 진단정확도가 낮았고, 연구 간 이질성이 높아 일관된 결론을 도출하기 어려웠다.

Liu 등(2019)은 소아 간이식 환자 66명을 대상으로 CD4+ T 림프구 ATP 수치와 감염 위험 간의 관계를 규명하기 위한 연구를 수행하였다. 연구 결과, 감염 그룹의 ATP 수치가 비감염 그룹보다 유의하게 낮았으며(188.6 ± 93.5 ng/mL vs. 424.4 ± 198.1 ng/mL, $P < .05$), ROC 곡선 분석에서 임계값 200.5 ng/mL를 기준으로 한 민감도는 89.5%, 특이도는 64.3%로 평가되어, 이식 후 낮은 ATP 수치가 독립적인 감염 위험 요소로 작용할 수 있음을 확인하였다.

Ravaioli 등(2015)은 ImmuKnow 검사를 통해 면역억제제 용량을 조절한 간이식 환자를 대상으로 무작위 연구를 수행하였다. 분석 결과, 중재군의 1년 생존율은 95%로 대조군의 82%보다 높았으며($P < .01$) 감염 발생률도 유의하게 낮은 것으로 확인되어(42.0% vs. 54.9% , $P < .05$), 해당 검사를 활용한 면역억제제 조정이 간이식 환자의 생존율을 높이는 데 효과적임을 시사하였다.

Huskey 등(2011)은 신장이식 환자 583명을 대상으로 ImmuKnow 검사 결과를 후향적으로 분석하여 기회감염(opportunistic infections, OI) 및 급성 거부반응(acute rejection, AR) 발생 간의 상관관계를 분석하였다. 분석 결과, OI군과 AR군에서 모두 평균 ATP (ng/mL) 수치가 대조군(non-OI 또는 non-AR)과 유의한 차이를 보이지 않았으며($P=0.24$, $P=0.25$), 단일 시점의 ImmuKnow 검사 값으로는 신장이식 후 90일 이내 기회감염이나 급성 거부반응을 예측하기 어렵다는 한계를 보고하였다.

표 1.11 관련 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 결과

1저자 (연도)	연구방법론 (문헌수)	대상 질환	중재법 vs. 비교법	주요 결과지표	결론
Wang (2014)	SR, 메타분석 (6)	신장이식	ImmuKnow Assay	진단정확성	- 신장이식 환자에서 감염 또는 급성 거부 반응을 예측하거나 감시하기 위한 충분한 진단적 유용성이 없음
Ling (2012)	SR, 메타분석 (9)	고형 장기 이식	ImmuKnow assay	진단정확성	- 이식 후 감염 및 거부반응의 위험을 감시하는 데 민감도와 특이도가 낮아 임상적 적용에 한계가 있음
Rodrigo (2012)	SR, 메타분석 (6)	간이식	ImmuKnow Assay	진단정확성	- 간이식 환자에서 감염의 위험을 평가하는데 유효하지만, 급성 거부반응 평가에는 연구 결과의 일관성이 부족하여 추가 연구가 필요함
Liu (2019)	후향적 진단법평가 연구	소아 간이식 환자 (n=66)	ImmuKnow Assay vs. tacrolimus (FK506) 농도 검사 또는 CD4+세포 측정	임상증상과의 연관성, 진단정확도, 비교검사와의 상관성	- CD4+ 림프구의 ATP 수치는 소아 간이식 환자의 감염 위험을 예측하는 데 유의한 진단도구로 활용될 수 있으며, 이를 통해 최적화된 면역억제제 사용을 유도할 수 있음
Ravaioli (2015)	RCT	간이식 (n=202)	ImmuKnow Assay vs. 표준면역억제 관리	1년 생존율, 임상증상 발생률	- 간이식 환자의 면역억제제 조정에 있어 추가적인 정보를 제공함으로써, 생존율 향상과 감염률 감소에 기여함
Huskey (2011)	후향적 진단법평가 연구	신장이식 (n=583)	ImmuKnow Assay	임상증상과의 연관성	- 신장이식 후 90일 이내 기회감염이나 급성 거부반응을 예측하기에 유효하지 않아 임상적으로 활용하는데 제한점이 있음

1.6 기존 의료기술평가

신의의료기술평가위원회(2011)는 총29개의 문헌을 근거로 CD4 림프구 활성 검사를 평가하여, 이식 환자를 대상으로 ATP 수치를 감시하여 치료 방향을 결정하는 데 유용한 검사로 심의하였다. 신장이식 환자에서 안전성과 유효성이 있는 검사로 인정하였으며(권고등급 B), 간이식 환자에서는 안전성과 유효성에 대한 근거가 있는 검사로 평가하였다(권고등급 D). 그러나 심장, 폐, 췌장 등 다른 적응증에 관해서는 임상적 근거가 부족한 기술로 분류하였다(권고등급 D).

표 1.12 신의료기술평가 보고서 요약

제목	CD4 림프구 활성화[생물학적 발광 측정법]
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회
국가(연도)	한국(2011)
평가목적	면역 억제 환자의 세포매개면역을 평가하여 CD4 림프구 활성화 검사의 안전성 및 효과성 검증
평가방법	- 대상자: 장기이식 환자 및 기타 면역억제 치료 환자 - 중재검사: CD4 림프구 활성화 [생물학적 발광 측정법] - 비교검사: 약물농도 검사, CD4수 측정, Lymphocyte proliferation, ELISPOT, soluble CD30, 해부병리 조직검사 - 참고표준검사: 조직생검, 혈청 및 소변 PCR 검사 등 - 의료결과: 임상 증상과의 연관성, 비교검사와의 상관성, 진단정확성, 의료결과에 미치는 영향
선택문헌	총 29편(RCT 1편, 전향적 연구 15편, 후향적 연구 13편)

평가결과	- 안정성 - 채혈 과정 외에는 추가적인 위험이 없어 안전한 검사로 평가함 - 유효성 - 신장이식 - 임상증상과의 연관성(9편): ATP값은 임상증상과 대체로 유의미한 상관관계를 나타냄 - 위험 추정치(4편): 낮은 면역반응은 감염 위험을 높이며, 높은 면역반응은 이식 거부반응의 위험을 증가시킴 - 비교검사와의 상관성(4편): 약물농도 검사 또는 CD4수 측정 검사와 상관관계가 없음 - 진단정확성(1편): 신장이식 후 감염 관련 곡선하 면적값(AUC) 0.67 - 의료결과에의 영향(1편): 스테로이드 조기 중단 시 하부 요로 감염률 등 감소에 효과적임 - 간이식 - 임상증상과의 연관성(2편): 감염군과 안정군, 이식 거부반응군과 감염군 간 ATP값에 통계적으로 유의한 차이가 있음 - 위험 추정치(1편): ATP값이 130 ng/mL 미만인 군에서 감염 발생 확률이 13배 증가함 - 시간에 따른 ATP값 변화(2편): ATP값이 이식 거부반응 및 감염 등에 민감하게 반응함 - 비교검사와의 상관성(2편): 약물농도 검사와 상관관계가 없음 - 심장이식 - 임상증상과의 연관성(3편): 감염군과 안정군 간 ATP값의 차이가 통계적으로 유의미함 - 위험 추정치(1편): 감염 및 급성 이식 거부반응의 발생 위험 예측에 대한 효용성이 제한적임 - 비교검사와의 상관성(3편): 약물농도 검사 또는 CD4수 측정 검사와 상관관계 없음 - 진단정확성(1편): 감염 관련 민감도 71%, 특이도 73%, 곡선하 면적값(AUC) 0.72 - 폐이식 - 임상증상과의 연관성(2편): 감염군과 안정군 간 ATP값은 통계적으로 유의미한 차이를 보임 - 위험 추정치(1편): ATP값이 100ng/mL 미만인 군은 감염 발생 확률이 2.81배 높음 - 시간에 따른 ATP값 변화(1편): ATP 수치는 감염의 발현과 해결 단계에 따라 통계적으로 유의한 변화를 나타냄 - 비교검사와의 상관성(1편): 약물농도 검사와의 상관관계가 없었음 - 진단정확성(1편): 감염 예측에 대한 민감도 93%, 특이도 38%, 양성 예측도 47%, 음성 예측도 96% - 췌장이식 - 임상증상과의 연관성(1편): 거부반응군과 안정군, 감염군과 안정군 간 통계적으로 유의미한 차이 확인 - 위험 추정치(1편): ATP값이 228ng/mL 미만인 환자군에서 감염 위험이 4-7배 증가함 - 소장이식, 동종조혈모세포이식 - 임상증상과의 연관성(각 1편): 두 연구 모두 통계적으로 유의미한 연관성을 발견하지 못함
------	---

2. 평가목적

본 평가의 목적은 신장이식 또는 간이식 후 환자에서 CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]의 임상적 안전성과 효과성에 대한 근거를 제공하고 동 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]의 임상적 효과성을 평가하고자 한다. 평가범위는 건강보험심사평가원의 고시항목에 있는 행위 정의에 따라 'CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법] 소위원회(이하, 소위원회)'의 논의를 거쳐 최종적으로 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰을 위한 핵심 질문과 평가범위(PICOTS-SD)는 다음과 같다.

- CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]은 장기이식(신장이식, 간이식) 환자에서 감염 및 이식 거부 반응 위험 모니터링에 효과적인가?

표 2.1 평가범위: PIC(R)OTS-SD

Patients (대상자)		신장이식 또는 간이식 환자
Intervention (중재검사)		CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]
Comparators (비교검사)		● 표준치료: CD4 림프구 활성 검사를 이용하지 않는 면역억제요법
Reference Standard (참고표준)		● 조직생검(거부반응), PCR(감염) 등
Outcomes (결과변수)	안전성	검사 과정에서 발생할 수 있는 위해
	효과성	● 치료 결과에의 영향 ● 임상사건 발생과의 연관성, 진단정확도(예측력)
	경제성	해당 없음
Time (추적 기간)		제한하지 않음
Setting (임상 세팅)		제한하지 않음
Study designs (연구유형)		제한하지 않음

PCR, Polymerase Chain Reaction

소위원회는 CD4 림프구 활성 검사가 장기이식 후 면역억제 치료 반응을 모니터링하는 검사로, 감염과

거부반응은 발생 경로나 작용 기전이 상이하기 때문에 감염과 거부반응을 구분하여 평가하는 것이 적절하다는 의견이었다. 또한 참고표준검사도 이식 거부반응의 경우 조직생검이 주요 참고표준이며, 감염은 병원체의 종류에 따라 진단 방법이 달라지므로 바이러스 감염은 RT-PCR, 세균 감염은 균배양검사 등을 통해 진단하므로, 이를 고려하여 거부반응과 감염의 참고표준검사를 각각 설정하였다. CD4 림프구 활성 검사의 효과성은, 검사의 사용 목적을 고려하였을 때 해당 검사 결과를 기반으로 약물 용량을 조절하는 경우 치료효과가 개선되는지 여부를 확인하는 것이 타당할 것으로 판단하였다. 따라서 치료 결과에의 영향을 주요지표(primary outcome)로, 임상 사건 발생과의 연관성 및 진단(예측) 정확도를 보조지표로 설정하였다.

1.3 문헌 검색

국내외 주요 데이터베이스를 활용하여 문헌 검색을 수행하였다. 검색 전략은 신의료기술 평가 당시의 방식을 준용하되 신의료기술 고시에 명시된 적응증(신장이식 및 간이식)을 고려하여 검색어에 관련 용어를 추가하였다. 또한 각 데이터베이스의 특성을 반영하여 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색 전략 및 결과는 [부록 3]에 제시하였다.

1.3.1 국외

국외 문헌 검색에서는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 주요 검색원으로 활용하였다(표 2.2).

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국내

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

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색기간 및 출판 언어

소위원회는 신의료기술평가(2011) 이후 CD4 림프구 활성 검사와 유사한 목적의 새로운 기술이 다수 도입됨에 따라 기존 평가 결과는 변화된 임상 환경을 충분히 반영하기 어렵다고 판단하였다. 이에 최신 근거를 바탕으로 재평가를 수행하기 위하여 신의료기술평가 이후의 최신 연구에 초점을 맞추어 검색 범위를 신의료기술평가 당시 최종 검색일 1년 전인 2010년부터 현재 시점까지 포함하도록 하였다. 문헌 검색은 2024년 10월 7일에 수행되었으며, 출판 언어는 한국어와 영어로 제한하였다.

1.4 문헌선정

연구 선택 과정은 검색된 모든 연구를 대상으로 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없는 연구를 제외하고, 2차 과정에서는 초록만으로 판단이 어려운 경우 전문을 확인하여 사전에 정한 선정 기준에 부합하는 연구를 최종 선정하였다. 평가자 간 의견 차이가 있는 경우 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 연구의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 연구 선정과 제외 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
• 신장 또는 간이식 환자를 대상으로 한 연구 • CD4 림프구 활성 검사를 수행한 경우 • 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 경우 • 2010년부터 현재까지 발표된 연구	• 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) • 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(peer-review를 거치지 않은 경우) • 증례 연구, 원문 확보 불가, 중복 출판 문헌

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 연구 설계 및 특성을 고려하여 적절한 평가 도구를 선택하여 수행하였다. 무작위배정 비교임상연구(Randomized controlled trial, RCT)에는 무작위 배정과 배정 은폐 등 주요 비뚤림 요소를 평가하는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB) 도구를, 코호트 및 후향적 연구에는 비무작위 연구 설계, 대상자 선정, 교란변수 보정 등의 영역을 평가하는 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies Version 2.0 (RoBANS Ver.2.0)를, 진단정확성 평가 연구에는 검사 절차 및 참고 표준의 적절성을 평가하는 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를 적용하였다.

비뚤림위험은 두 명의 검토자가 독립적으로 평가하였으며, 의견차이가 발생할 경우 논의를 통해 합의하였다. 각 연구의 비뚤림 위험은 개별 문항별 평가 결과('low', 'high', 'unclear')를 종합하여 결과 요약표 및 시각화 그래프로 제시하였다. 평가결과가 'low'이면 비뚤림의 영향이 크지 않은 것으로 판단하였으며, 'high'인 경우 연구 결과의 해석 시 주의가 필요하다고 간주하였다. 비뚤림위험 평가의

세부 기준 및 양식은 [부록 4]에서 확인할 수 있다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료를 추출하였다. 먼저, 한 명의 검토자가 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리하고 다른 검토자가 독립적으로 추출된 결과를 검토하여 의견이 불일치하는 경우 논의 후 합의하였다. 자료추출 양식은 검토자가 초안을 작성한 후 소위원회에서 논의를 거쳐 최종 확정되었다. 주요 자료추출 항목으로는 연구유형, 대상군/비교군(대상특성, 환자 수, 평균 연령 포함), 중재검사, 비교/참조검사, 면역억제치료 여부 및 약제, 검체 채취 시점, 효과성 결과를 포함하였다.

1.7 자료분석

데이터 분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 합성을 하였으며 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 이용하였다. 진단정확도(예측력) 연구는 메타분석 가능성을 검토한 결과 문헌별 임계값의 범위가 넓고 일부 문헌에서는 검체 측정 시점과 사건 발생 시점의 구분이 모호하여 연구 간 데이터 이질성이 큰 것으로 판단되었다. 따라서 메타분석의 통합 추정치를 제시하지 않았으며, dual forest plot과 Summary Receiver Operation Characteristic (SROC) 곡선을 이용하여 연구 결과 간 경향성을 기술하였다.

감염과 이식 거부반응에 대한 분석은 독립적으로 수행하였으며, 진단정확성 결과는 임상 사건 발생을 기준으로 검체를 측정할 시점에 따라 (1) 발생 당시, (2) 사건 이전, (3) 시점이 명확히 기술되지 않은 경우의 세 가지 범주로 구분하여 제시하였다. 통계분석은 Stata/MP 18.0을 이용하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가는 CD4 림프구 활성 검사가 면역억제 치료 효과 모니터링에 주로 활용되는 점을 고려하여 RCT 연구 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근법으로 평가하였다(김수영 등, 2022). 이를 바탕으로 우리나라의 임상 환경과 치료 실태를 반영한 주요 결과지표의 근거 수준을 판단하고 향후 연구 과제에 대한 시사점을 제시하고자 하였다.

2. 권고등급 결정

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

표 2.5 권고등급 체계

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

1. 연구선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 전자데이터베이스를 활용하여 평가주제와 관련된 문헌으로 검색된 문헌은 총 1,195건이었으며, 2010년 이전에 출판된 국내 문헌과 각 데이터베이스에서 중복검색 된 523건을 제외하고 672건을 문헌선택과정에 이용하였다. 제목 및 초록을 검토하여 평가범위에 해당하는 94건을 1차적으로 선별하였고, 이후 원문을 검토하여 문헌선택기준에 따라 배제과정을 거친 결과, 최종적으로 24편의 연구를 선정하였다.

최종 선택문헌 목록은 출판연도 내림차순으로 [부록 5]에 제시하였으며, 배제된 문헌목록은 [별첨 2]의 표와 같다.

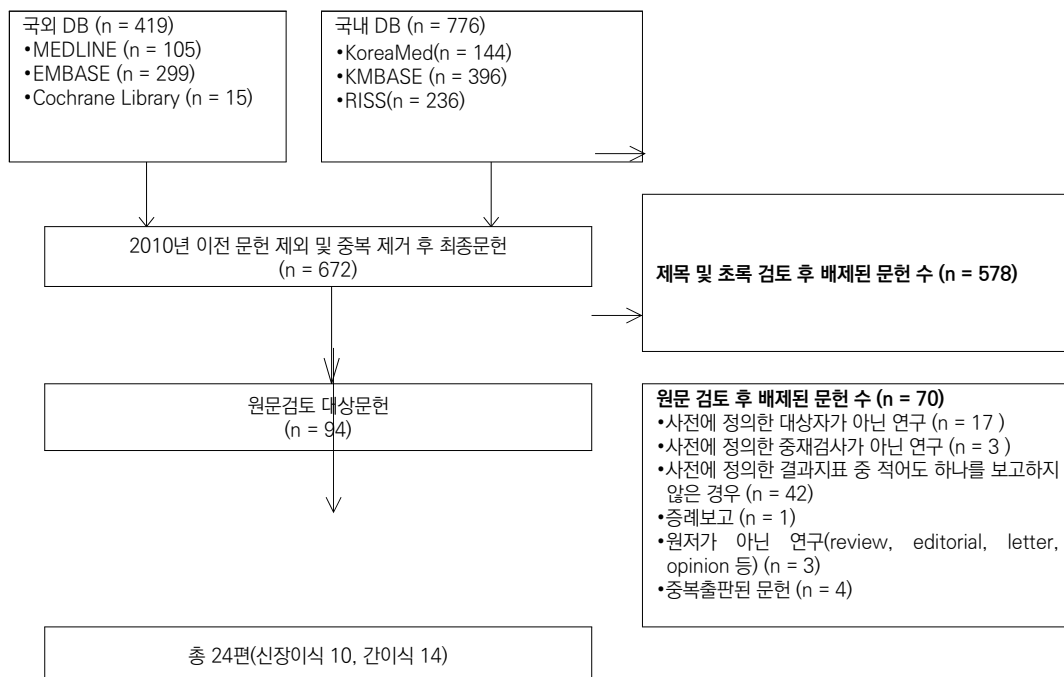


그림 3.1 문헌 선정 흐름도

1.2 선택문헌특성

최종 선택된 연구 24편 중 중 신장이식 대상 연구는 10편, 간이식 환자를 대상으로 한 연구는 14편으로 기평가된 연구 2편이 포함되었다. 면역억제 치료 예후를 평가한 연구는 2편(RCT 및 코호트 연구 각 1편)이었으며, 감염과 거부반응 위험을 모니터링하는 목적으로 진단정확성을 평가한 연구는 18편, 임상사건 발생과의 연관성을 보고한 연구는 코호트 3편과 후향적 연구 1편이었다.

선택 연구의 대상 환자수는 31~705명 범위였고, 연령분포는 평균 생후 7개월~62.9세, 평균 4주~2.8년의 분포를 보였다. 교신저자의 국가를 기준으로 한 연구 수행국가는 중국 9편, 미국 5편, 일본 4편, 이탈리아와 우리나라 각 2편, 스페인과 이란 각 1편이었다. 임상사건과의 연관성과 치료결과에의 영향을 보고한 문헌은 2015년 이후 출판 건수가 현저히 줄었으나 진단(예측)정확도를 보고한 문헌은 2021년까지 꾸준히 출판되었다.

진단정확도(예측력) 및 임상사건 발생과의 연관성을 제시한 문헌을 바탕으로 검체 측정 시점과 임상사건 발생 시점 간의 일치 여부에 따라 검토한 결과, 임상사건 발생 시점에 검체를 측정한 문헌이 12편으로 가장 많았고, 임상사건 이전에 측정한 문헌은 4편, 시점 구분이 불분명한 문헌은 6편이었다. ATP 임계값의 범위는 감염 여부 진단 시 91.5~377 ng/mL, 거부반응 여부 진단 시 172.6~572.5 ng/mL로 문헌마다 상이하게 보고하였다.

선택연구의 특성은 <표 3.1~3.2>와 같다.

표 3.1 선택연구의 특성-감염 진단 및 예후 평가

No.	제1저자 (연도)	국가	연구설계	대상특성	환자수(명)	연령(세)	중재검사	ATP 임계값 (ng/mL)	참고표준	비교검사	효과성	비고
1	Xue (2021)	중국	진단적 코호트	소아 간이식	216	(개월) 7 (3-36)	ImmuKnow assay	152	임상징후, 미생물 진단검사	-	진단정확도(예측력)	
2	Qin (2020)	중국	진단적 코호트	소아 간이식	705	(개월) 7 (4-181)	ImmuKnow assay	187	PCR	-	진단정확도(예측력)	
3	Liu (2019)	중국	진단적 코호트	생체 공여자 소아 간이식	66	9.3 (5-36)	ImmuKnow assay	200.5	임상징후, 미생물 진단검사, 영상검사, 생검, 항염증 치료 반응	-	진단정확도(예측력)	
4	Naderi (2018)	이란	진단적 코호트	신장이식	113	41 (20-68)	ICFA	218.5, 300.5	임상징후, 미생물 진단검사,	-	진단정확도(예측력)	
5	Kobayashi (2016)	일본	전향적 코호트	생체 공여자 간이식	43	57.6	ImmuKnow assay	225	균배양검사, 기계환기, 외과적 배농	-	임상사건 발생과의 연관성	
6	Perez- Jacoiste (2016)	스페인	진단적 코호트	신장이식	100	52.9	ImmuKnow assay	265	임상징후, 미생물 진단검사	-	진단정확도(예측력)	
7	Fukuda (2015)	일본	진단적 코호트	생체 공여자 소아 간이식	60	3.1 (0.1-16)	ImmuKnow assay	91.5, 102.5	임상징후, 미생물 진단검사	-	진단정확도(예측력)	
8	Ravaioli (2015)	이탈리아	RCT	간이식	202	54	ImmuKnow assay	-	임상징후, 미생물 진단검사	SoC	치료결과에의 영향	
9	Ryan (2014)	미국	후향적 코호트	소아 신장이식	31	13 (1-19)	ICFA	175, 225	혈청 바이러스 검사	-	임상사건 발생과의 연관성	
10	Libri (2013)	이탈리아	진단적 코호트	뇌사자 공여 신장이식	55	48.9	ImmuKnow assay	225	미생물 진단검사	luminex SAB	진단정확도(예측력)	
11	Mizuno (2013)	일본	진단적 코호트	생체 공여자 간이식	66	45.7* (1-68)	ImmuKnow assay	175 등	임상징후, 미생물 진단검사	-	진단정확도(예측력)	
12	Gralla (2012)	미국	진단적 코호트	신장이식	414	48	ImmuKnow assay	225	PCR, 생검	-	진단정확도(예측력)	

No.	제1저자 (연도)	국가	연구설계	대상특성	환자수(명)	연령(세)	종재검사	ATP 임계값 (ng/mL)	참고표준	비교검사	효과성	비고
13	Moon (2012)	한국	진단적 코호트	신장이식	71	44.6*	ImmuKnow assay	377	PCR, 군배양검사	-	진단정확도(예측력)	
14	Te (2012)	미국	후향적 코호트	간이식	171	54	ImmuKnow assay	-	-	-	치료결과에의 영향	
15	Wu (2012)	중국	진단적 코호트	뇌사자 공여 신장이식	31	62.9 (60-69)	ImmuKnow assay	225	임상징후, 방사선 영상분석, 병원체 진단검사	-	진단정확도(예측력)	
16	Cheng (2011)	중국	진단적 코호트	간이식	105	48	ImmuKnow assay	200	임상징후, 미생물 진단검사, 영상 진단	-	진단정확도(예측력)	
17	Huskey (2011)	미국	진단적 코호트	신장이식	583	46.2	ImmuKnow assay	225	임상징후, 혈청 및 조직학적 검사	-	진단정확도(예측력)	
18	Mizuno (2011)	일본	후향적 연구	생체 공여자 간이식	40	50 (20-68)	ImmuKnow assay	225	-	-	임상사건 발생과의 연관성	
19	Zhou (2011)	중국	진단적 코호트	신장이식	259	38.8	ImmuKnow assay	225 등	임상징후, 미생물 진단검사, 영상진단	-	진단정확도(예측력)	
20	Hwang (2010)	한국	전향적 코호트	생체 공여자 간이식	107	50.9 (20-70)	ImmuKnow assay	225	군배양검사,	-	임상사건 발생과의 연관성	기평가 문헌
21	Hashimoto (2010)	미국	진단적 코호트	HCV(+) 간이식	54	52 (40-63)	ImmuKnow assay	220 등	간생검 (Batts와 Ludwig 기준 G2 이상)	-	임상사건 발생과의 연관성	
22	Xue (2010)	중국	진단적 코호트	간이식	106	48.8	ImmuKnow assay	130	임상징후, 미생물 진단검사, 영상진단	-	진단정확도(예측력)	기평가 문헌

-, not reported; 결과값: mean(range)

ICFA, immune cell function assay; SoC, standard of care; SAB, single antigen bead

*두 그룹의 평균 연령을 참고하여 산출된 전체 평균값

표 3.2 선택연구의 특성-거부반응 진단 및 예후 평가

No.	제1저자 (연도)	국가	연구설계	대상특성	환자수(명)	연령(세)	중재검사	ATP 임계값 (ng/mL)	참고표준	비교검사	효과성	비고
1	Naderi (2018)	이란	진단적 코호트	신장이식	113	41 (20-68)	ICFA	472.5, 572.5	동위원소 스캔, 도플러 초음파, 생검	-	진단정확도(예측력)	
2	Ravaoli (2015)	이탈리아	RCT	간이식	202	54	ImmuKnow assay	-	생검	SoC	임상사건 발생과의 연관성	
3	Ryan (2014)	미국	후향적 코호트	소아 신장이식	31	13 (1-19)	ICFA	395, 525	생검	-	임상사건 발생과의 연관성	
4	Wang (2014)	중국	진단적 코호트	신장이식	140	37.8*	ImmuKnow assay	172.6, 274.6	임상소견, 생검	-	진단정확도(예측력)	
5	Libri (2013)	이탈리아	진단적 코호트	뇌사자 공여 신장이식	55	48.9	ImmuKnow assay	525	생검	luminex SAB	진단정확도(예측력)	
6	Te (2012)	미국	후향적 코호트	간이식	171	54	ImmuKnow assay	-	-	-	치료결과에의 영향	
7	Cheng (2011)	중국	진단적 코호트	간이식	105	48	ImmuKnow assay	304	간기능검사, 생검	-	진단정확도(예측력)	
8	Dong (2011)	중국	진단적 코호트	간이식	83	42.7 (33-64)	ImmuKnow assay	407	임상소견, 간기능 검사, 생검	-	진단정확도(예측력)	
9	Huskey (2011)	미국	진단적 코호트	신장이식	583	46.2	ImmuKnow assay	525	임상소견, 생검	-	진단정확도(예측력)	
10	Mizuno (2011)	일본	후향적 연구	생체 공여자 간이식	40	50 (20-68)	ImmuKnow assay	525	-	-	임상사건 발생과의 연관성	
11	Zhou (2011)	중국	진단적 코호트	신장이식	259	38.8	ImmuKnow assay	497 등	임상소견, 생검	-	진단정확도(예측력)	
12	Hwang (2010)	한국	전향적 코호트	생체 공여자 간이식	107	50.9 (20-70)	ImmuKnow assay	525	생검	-	임상사건 발생과의 연관성	기평가 문헌

-, not reported; 결과값: mean(range)

ICFA, immune cell function assay; SoC, standard of care; SAB, single antigen bead

*두 그룹의 평균 연령을 참고하여 산출된 전체 평균값

1.3 비뚤림위험 평가결과

선정된 연구 중에서 RCT 한 편은 RoB 도구로, 비무작위 연구 5편은 RoBANS 2.0으로 평가하였으며 진단정확성 연구 18편은 QUADAS-2로 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

1) RoB

무작위배정과 순서 은폐, 연구참여자와 평가자의 눈가림 여부는 비뚤림 위험을 최소화하는 방식으로 이루어졌는지 확인이 어려워 ‘불확실’로 평가하였다. 불충분한 결과자료 영역은 연구 참여자의 중대한 탈락이 없거나 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않아 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. 연구비 지원에 따른 비뚤림위험은 해당 연구가 공공 및 민간 자금으로 수행된 점을 고려하여 ‘높음’으로 평가하였다.

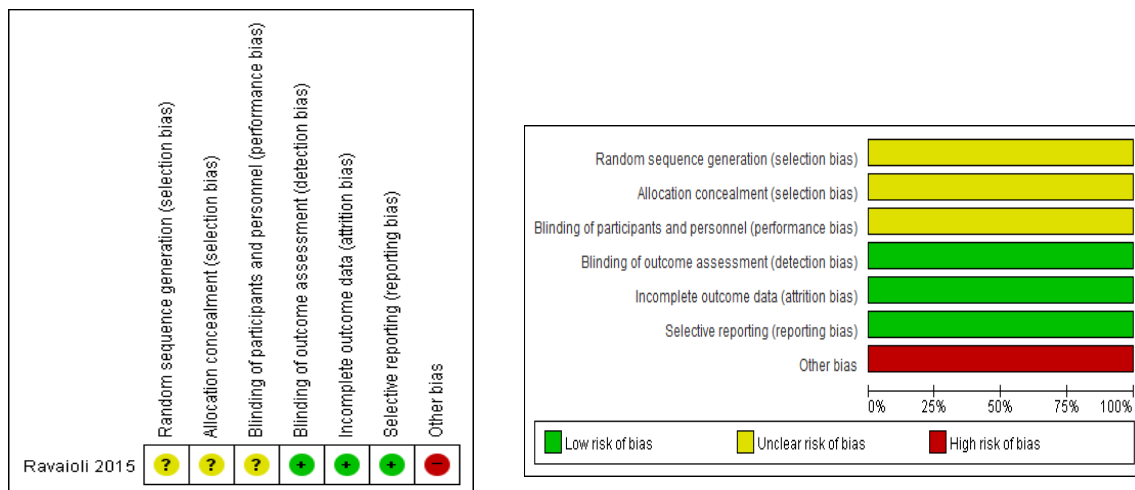


그림 3.2 비뚤림위험(RoB) 분석 결과(요약(좌), 그래프(우))

2) RoBANS

대상군 선정 및 교란변수 영역은 연구 참여자의 선택배제 기준이 제시되지 않았거나 교란변수의 통계적 보정 여부가 언급되지 않아 비뚤림위험 ‘불확실’이 80%였다. 평가자의 눈가림 영역은 중재검사 결과의 정보 없이 참고표준검사 결과가 해석되었는지 연구에서 보고되지 않아 비뚤림위험 ‘불확실’이 40%였다. 결과평가 영역은 임상 사건 진단 및 추적 검사의 표준화된 프로토콜이 제시되지 않아 비뚤림위험 ‘불확실’이 60%였다.

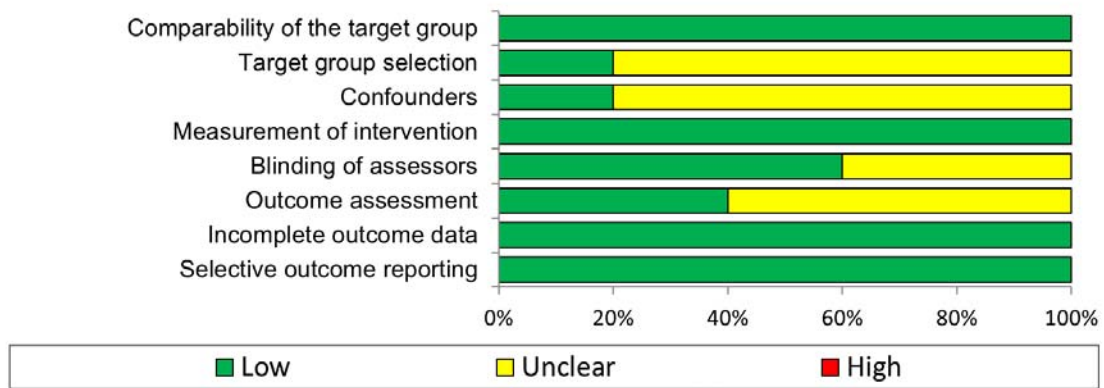


그림 3.3 RoBANS 비뚤림위험 분석 그래프

Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies 2.0

	Comparability of the target group	Target group selection	Confounders	Measurement of intervention/exposure	Blinding of assessors	Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting
Kobayashi (2016)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ryan (2014)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Te (2012)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Mizuno (2011)	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Low
Hwang (2010)	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Low

Low Unclear High

그림 3.4 비뚤림위험 분석 결과 요약

3) QUADAS-2

환자 선정 항목은 연구 목적과 일관된 배제 기준이 명확하지 않거나 제시되지 않아 비뚤림위험 ‘불확실’이 61%였다. 참고표준검사 항목에서는 확진 검사를 이용한 임상적 진단 여부가 불분명하거나 중재검사 결과 없이 해석되었는지 언급이 없어 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려가 ‘불확실’로 평가된 연구는 17%였다. 연구 진행과 시점 영역에서는 중재검사와 참고표준검사 간의 시점 간격과 선택적 보고 중 어느 하나라도 충족되지 않은 연구에서 비뚤림위험 ‘불확실’이 56%였으며, 두 가지 이상 위반되는 연구에서 비뚤림위험 ‘높음’이 17%였다.

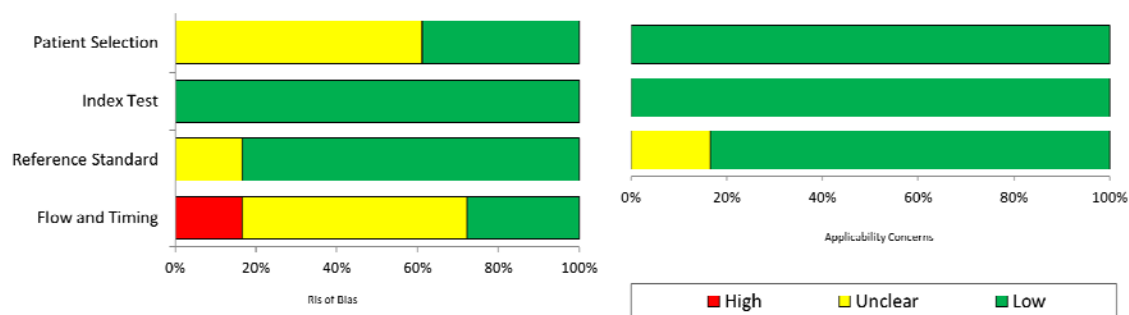


그림 3.5 QUADAS-2 비뚤림위험 및 적용가능성 우려 시각화 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Xue (2021)	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Qin (2020)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Liu (2019)	✓	✓	!	!	✓	✓	!
Naderi (2018)	!	✓	✓	!	✓	✓	✓
Perez-Jacoiste (2016)	✓	✓	!	!	✓	✓	!
Fukuda (2015)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wang (2014)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Libri (2013)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mizuno (2013)	!	✓	✓	!	✓	✓	✓
Gralla (2012)	!	✓	✓	!	✓	✓	✓
Moon (2012)	✓	✓	✓	!	✓	✓	✓
Wu (2012)	!	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cheng (2011)	!	✓	✓	!	✓	✓	✓
Dong (2011)	!	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Huskey (2011)	!	✓	!	✗	✓	✓	!
Zhou (2011)	!	✓	✓	!	✓	✓	✓
Hashimoto (2010)	✓	✓	✓	!	✓	✓	✓
Xue (2010)	✓	✓	✓	!	✓	✓	✓

✗ 높음 ! 불확실 ✓ 낮음

그림 3.6 QUADAS-2 비뚤림위험 및 적용가능성 우려 결과 요약

2. 평가결과

2.1 안전성 결과

CD4 림프구 활성 검사로 인한 직간접적 위험이 보고된 문헌은 없었다.

2.2 효과성 결과

CD4 림프구 활성 검사의 효과성 핵심지표(primary outcome)는 치료결과에의 영향으로 CD4 림프구 활성 검사 결과를 이용하여 약물 용량을 조절한 후 나타난 치료 효과 개선 여부를 확인하였으며 보조지표로 임상 사건 발생과의 연관성 및 진단(예측) 정확도를 확인하였다.

2.2.1 치료결과에의 영향

CD4 림프구 활성 검사 결과에 따른 의료결과는 RCT1편과 NRS 1편에서 보고된 내용을 검토하였다. Ravaoli 등(2015)은 간이식 후 1년간 CD4 림프구 활성 검사를 이용하여 면역억제제 용량을 최적화한 중재군과 표준치료를 받은 대조군의 임상 결과를 비교하였다. 세균감염(중재군 32%, 대조군 46.1%) 및 진균감염(중재군 2%, 대조군 11%) 발생은 대조군 대비 중재군에서 유의하게 적었지만 바이러스 감염 발생, 그리고 바이러스 감염(중재군 12%, 대조군 23%)의, 4회 이상의 감염 발생(중재군 11%, 대조군 10.1%)은 군간 유의한 차이가 없었다. 감염으로 인한 입원 위험이 절반 수준이었으나(risk ratio (RR) 2.1) 95% confidence interval (CI)를 보고하지 않았다. 거부반응과 관련하여 급성 거부반응을 보고하였으며 군간 유의한 차이가 없었다(중재군 19%, 대조군 14%). 혈중 Tacrolimus 농도와 약물 사용량은 중재군(이 대조군보다 유의하게 낮았으나($p < 0.01$) 항증식제(mycophenolic acid, mycophenolate mofetil, azathioprine), 스테로이드, mTOR 억제제 사용에는 두 군 간 차이가 없었다. 1년 생존율은 중재군(95%)이 대조군(89%)보다 유의하게 높았다($p < 0.01$)(표 3.3).

Te 등(2012)은 IFT 수치가 225 ng/mL 미만으로 확인된 총 83명의 간이식 환자(136개 샘플)를 대상으로 분석을 수행하였다. 면역억제제를 단계적으로 감량한 환자는 58명이며, 감량 후 IFT 수치는 평균 134 ± 58 ng/mL에서 227 ± 109 ng/mL로 유의미하게 증가하였다($p < .0001$). 약물 용량을 감량한 후 추적관찰 한 결과, 간 기능 검사(LFT) 수치 상승이 6명(10%)에서 확인되었으나, 대부분의 환자에서 이식 기능은 안정적으로 유지되었다.

표 3.3 치료결과에의 영향

1저자 (연도)	대상자	연구설계	결과지표	중재군 (n=100)	대조군 (n=102)	p	추적 시점
Ravaioli (2015)	간이식 (202명)	RCT	생존율(Kaplan-Meier plot)	95%	82%	<0.01	y1
			수술 후 14일 이후 감염 발생률	42(42%)	56(55.0%)		
			세균감염률	32(32%)	47(46.1%)	<.05	
			진균감염 발생률	2(2%)	11(10.8%)		
			바이러스 감염 발생률	22(22%)	23(22.5%)	NS	
			4회 이상의 감염 발생률	11(11.0%)	10(9.8%)	NS	
			감염으로 인한 입원율	대조군이 중재군 대비 RR 2.1		-	
			급성 거부반응 발생률	19(19%)	14(13.7%)	NS	
			Tac 사용량*	6 mg	8 mg	<.01	m3
				8 mg/dL	9 mg/dL	<.01	m3
			혈중 Tac 농도	7 mg/dL	8 mg/dL	<.05	m6
				6 mg/dL	7 mg/dL	<.05	y1

결과값: n(%) 또는 중앙값; -, not reported; NS, not significant; *이식 후 첫 3개월 동안 이상반응이 없었던 수여자 대상

2.2.2 임상사건 발생과의 연관성

1) 감염

임상사건 발생과의 연관성을 보고한 문헌 5편 중, 단일군 코호트 연구 2편(총 97명)을 검토한 결과, ATP값이 225 ng/mL 이하인 군(총 53명)에서 감염 환자 비율이 유의하게 증가하였다. ATP 값이 226-524 ng/mL 또는 525 ng/mL 초과인 군과 비교했을 때 감염 환자 비율이 더 높았으며($p=.003$, $p<.0001$), 225 ng/mL 초과인 군과 비교시도 유의한 차이를 보였다($p<.001$).

표 3.4 ATP 활성도와 감염 발생 비율

No	1저자 (연도)	대상자	연구 설계	감염유형	ATP 임계값 (ng/mL)	사건 발생 비율			p
						n	%	Total	
사건 발생 시 검체 측정									
1	Mizuno (2011)	생체 공여자 간이식 (40명)	후향적 연구	세균성 및 C형 간염 재발	≤225	6	46.2	13	-
					>225	0	0.0	27	
2	Hwang (2010)	생체 공여자 간이식 (107명, 453개 샘플)	코호트	패혈증 및 폐렴	≤225	35	13.5	259	-
					>225	8	4.1	193	
3	Hashimoto (2010)	간이식 (49명)	진단적 코호트	재발성 C형 간염	≤225	23	76.7	30	-
					226-524	3	16.7	18	
					≥525	0	0.0	1	
측정 시점 불분명									
1	Kobayashi (2016)	생체 공여자 간이식 (43명)	코호트	세균 및 진균성	≤150	9	56.3	16	<.001
					>150	1	3.6	27	
					≤225	21	91.3	23	<.001
					>225	9	45.0	20	
2	Ryan (2014)	소아 신장이식 (31명)	코호트	바이러스성	≤175/225	0	0.0	7	1.00
					>175/225	11	31.4	35	

n: 명 또는 건; -, not reported

2) 이식 거부반응

3편의 연구에서 제시한 ATP 임계값을 기준으로 분석한 결과, ATP 수치가 해당 임계값 미만인 군과 이상인 군 간의 이식 거부반응 발생 비율에는 유의한 차이가 없었다.

표 3.5 ATP 활성도와 거부반응 발생 비율

Rec	1저자 (연도)	대상자	연구 설계	거부반응 유형	ATP 임계값 (ng/mL)	사건 발생 비율			ρ
						n	%	Total	
사건 발생 시 검체 측정									
11034	Mizuno (2011)	생체 공여자 간이식 (40명)	후향적 연구	ACR	≥525	1	33.3	3	-
					<525	5	13.5	37	
11040	Hwang (2010)	생체 공여자 간이식 (107명, 453개 샘플)	코호트	ACR	≥525	0	0.0	21	-
					<525	6	1.4	432	
측정 시점 불분명									
10990	Ryan (2014)	소아 신장이식 (31명)	코호트	ACR	연령 기준 (12세 미만/12세 이상)				0.6
					≥395/525	2	22.2	9	
					<395/525	3	9.1	33	

n: 명 또는 건; -, not reported; ACR, acute cellular rejection;

†이식 전 ATP값으로 이식 후 임상 사건 위험 평가; ‡이식 후 90일 시점 기준

2.2.3 진단정확도(예측력)

1) 감염

CD4림프구 활성 검사의 감염 진단정확도를 보고한 연구는 총 16편이었으며, 임계값의 범위는 91.5~377 ng/dL이었다. 전체 민감도는 0.21~1.00, 전체 특이도는 0.06~1.00, 전체 AUC는 0.34~0.99로 보고되었다.

가. 사건발생시 검체 측정

사건 발생 당시 검체를 측정한 연구(9편)에서는 민감도와 특이도를 각각 0.57~0.93, 0.56~1.00로 제시하였으며, AUC는 0.47~0.99로 보고하였다. 그중 임계값 225 ng/dL을 기준으로 한 감염 진단정확도(3편)는 민감도 0.60~0.94, 특이도 0.81~0.97, 검사정확도는 0.81~0.97 사이의 분포를 보였다.

나. 사건발생 이전 검체 측정

사건 발생 이전에 검체를 측정한 연구(4편)에서 보고한 민감도와 특이도는 각각 0.33~1.00, 0.66~1.00였고, AUC는 1편에서 0.71~0.79로 보고하였다. 임계값 225 ng/dL을 기준으로 한 감염 진단정확도(2편)은 민감도 0.21~0.61, 특이도 0.81~0.90, 검사정확도는 0.52~0.82였다.

다. 측정시점 불분명

사건 발생을 기준으로 검체를 측정한 시점이 불분명한 연구(3편)에서 보고한 민감도와 특이도는 각각 0.63~0.90, 0.06~0.94였고, AUC는 0.34~0.91로 보고하였다. 임계값 225 ng/dL을 기준으로 한 감염 진단정확도(1편)의 민감도와 특이도는 각각 0.63, 0.06이었고, 검사정확도는 0.27이었다.

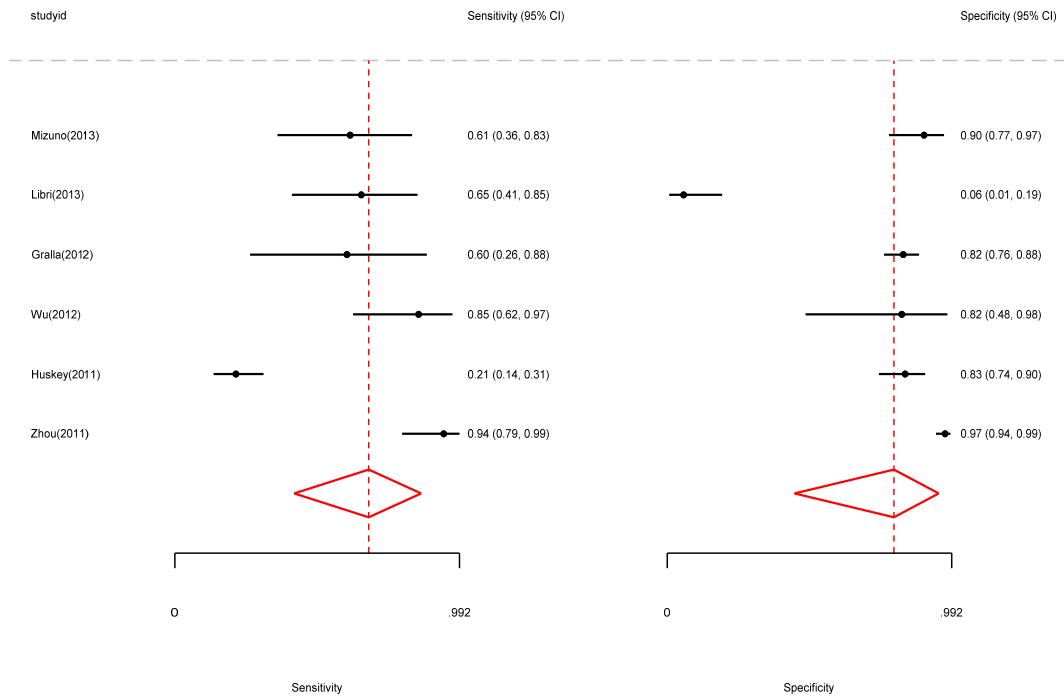


그림 3.7 감염 진단(예측력): 임계값 225ng/mL 기준 Dual forest plots

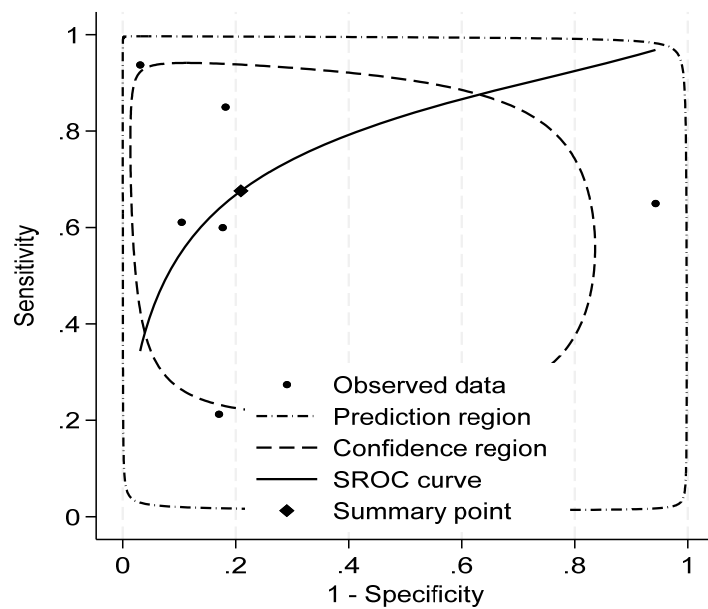


그림 3.8 감염 진단(예측력): 임계값 225ng/mL 기준 SROC 곡선

표 3.6 감염 진단정확도(예측력)

Rec	1저자 (연도)	대상자	감염 유형	대조군	ATP 임계값 (ng/mL)	진단(예측)정확도											비고
						TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	DA	AUC		
사건 발생 시 검체 측정																	
11087	Xue (2021)	소아 간이식	세균, 진균, 바이러스성	inf.(−), AR(−)	152	92	2	68	42	57.3	95.5	97.9	38.1	65.5	0.78		
10983	Fukuda (2015)	생체 공여자 소아 간이식	세균성	inf.(−), AR(−)	91.5	6	156	3	312	72.2	66.7	4.0	99.2	66.8	0.80		
				inf.(−), AR(−)	102.5	23	255	10	213	68.2	45.5	8.1	95.3	47.0	0.60		
11022	Gralla (2012)	신장이식	바이러스성 (BKV)	inf.(−), 과거 감염자 제외	225	1	28	14	273	6.7	90.7	3.4	95.1	86.7	−	POM1	
					225	2	53	18	170	10.0	76.2	3.6	90.4	70.8	−	POM6	
					225	6	29	4	135	60.0	82.3	17.1	97.1	81.0	−	POM12	
11016	Moon (2012)	신장이식	세균, 바이러스성	inf.(−), AR(−)	377	19	16	15	21	57.1	56.2	54.5	58.8	56.6	0.47		
11011	Wu (2012)	뇌사자 공여 신장이식	세균, 진균, 바이러스성	inf.(−)	225	17	2	3	9	86.8	80.5	89.0	77.0	84.5	0.87		
11028	Cheng (2011)	간이식	세균, 진균, 바이러스성	inf.(−), AR(−)	200	84	46	22	137	79.2	75.0	64.9	86.1	76.5	0.84		
11025	Zhou (2011)	신장이식	폐, 상기도 등	inf.(−)	225	30	7	2	220	93.6	96.9	81.0	99.1	96.5	−		
					238	30	0	2	227	92.9	100	100	99.0	99.1	0.99		
11045	Hashimoto (2010)	간이식	재발성 C형 간염	inf.(−), AR(+)	220	23	1	3	10	88.5	90.9	95.8	77.0	89.2	0.93		
11046	Xue (2010)	간이식	세균, 진균, 바이러스성	inf.(−)	130	−	−	−	−	85.2	76.3	−	−	−	−		
사건 발생 이전 검체 측정																	
10961	Naderi (2018)	신장이식	불확실	inf.(−), AR(−)	218.5	3	3	0	31	100	91.8	51.8	100	92.5	−		
					300.5	5	2	0	24	100	93.5	74.7	100	94.5	−		
10975	Perez- Jacoiste (2016)	신장이식	바이러스성 (CMVD)	inf.(−)	265	9	117	4	221	72.2	65.5	7.4	98.4	65.7	0.71		
				inf.(−), AVP(−)		6	69	1	149	85.7	68.3	8.0	99.3	68.8	0.79		

Rec	1저자 (연도)	대상자	감염 유형	대조군	ATP 임계값 (ng/mL)	진단(예측)정확도										비고
						TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	DA	AUC	
11003	Mizuno (2013)	생체 공여자 간이식	세균성	inf.(-)	175	-	-	-	-	77.8	87.5	-	-	-	-	
			바이러스성	inf.(-)	175	9	7	2	48	81.8	87.3	56.3	96.0	86.4	-	
			세균, 바이러스성	inf.(-)	100	-	-	-	-	33.3	100	-	-	-	-	
					175	-	-	-	-	31.1	89.6	-	-	-	-	
					225	11	5	7	43	61.1	89.6	68.8	86.0	81.8	-	
11317	Huskey (2011)	신장이식	OI	inf.(-)	225	20	16	74	78	21.3	83.0	55.6	51.3	52.2	-	
				inf.(-)*	225	20	80	74	352	21.3	81.4	19.9	82.6	70.7	-	
측정 시점 불분명																
10956	Qin (2020)	소아 간이식	바이러스성 (EBV)	inf.(-)	187	355	14	113	223	75.9	94.1	96.2	66.4	82.0	0.91	
11106	Liu (2019)	생체 공여자 소아 간이식	세균, 진균, 바이러스성	inf.(-)	200.5	25	14	3	24	89.5	64.3	64.9	89.3	75.0	0.87	
11000	Libri (2013)	뇌사자 공여 신장이식	바이러스성	inf.(-)	225	13	33	7	2	63.2	5.7	27.7	21.3	26.6	0.34	

-, not reported; CMVD, cytomegalovirus disease; AVP, Antiviral Prophylaxis; EBV, Epstein-Barr virus; OI, opportunistic infection; POM, post-operative month; *OI 발생 환자와 연령, 성별, 이식 후 경과 시간이 비슷한 환자들로 대조군을 구성함
다수의 문헌에서 Sn, Sp 등을 기반으로 TP, FP, FN, TN 값을 역산출함

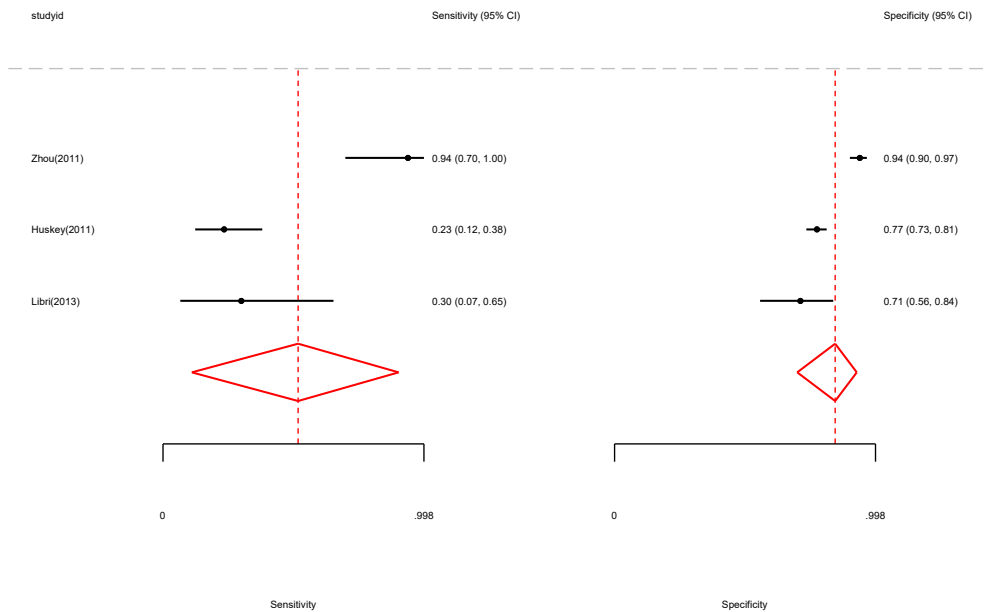


그림 3.9 거부반응 진단(예측력): 임계값 525ng/mL 기준 Dual forest plots

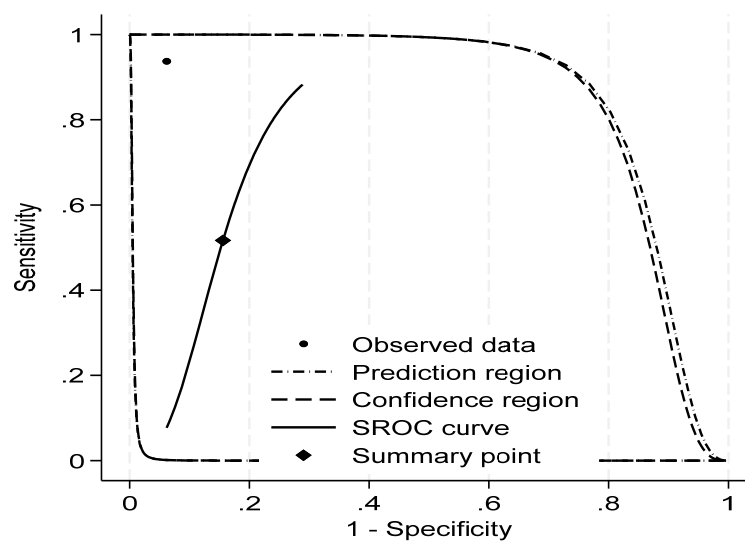


그림 3.10 거부반응 진단(예측력): 임계값 525ng/mL 기준 SROC 곡선

2) 이식 거부반응

CD4림프구 활성 검사의 이식 거부반응 진단정확도를 보고한 7편의 연구에서 임계값은 172.6~572.5 ng/dL 범위로 나타났다. 전체 민감도는 0.23~1.00, 전체 특이도는 0.71~0.95, 전체 AUC는 0.44~0.99로 확인되었다(표 3.7).

가. 사건발생 시 검체측정

사건 발생 당시 검체를 측정한 연구(4편)에서는 민감도 0.80~0.95, 특이도 0.76~0.95, AUC 0.81~0.99로 보고하였다. 임계값 525 ng/dL을 기준으로 한 거부반응 진단정확도(1편)의 민감도와 특이도는 각각 0.95, 0.94였으며, 검사정확도는 0.94이었다.

나. 사건발생 이전 검체 측정

사건 발생 이전에 검체를 측정한 연구(2편)에서는 민감도와 특이도가 각각 0.23~1.00, 0.76~0.87이었고, AUC는 보고되지 않았다. 임계값 525 ng/dL을 기준으로 한 감염 진단정확도(1편)은 민감도 0.23, 특이도 0.76, 검사정확도는 0.73이었다.

다. 측정시점 불분명

사건 발생을 기준으로 검체를 측정한 시점이 불분명한 연구(1편)은 임계값 525 ng/dL을 기준으로 진단정확도를 보고하였다. 해당 연구에서 보고한 민감도와 특이도는 각각 0.29, 0.71이었으며 AUC는 0.44였다.

표 3.7 이식 거부반응 진단정확도(예측력)

Rec	1저자 (연도)	대상자	거부반응 유형	대조군	ATP 임계값 (ng/mL)	진단(예측)정확도										비고
						TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	DA	AUC	
사건 발생 시 검체 측정																
10999	Wang (2014)	신장이식	급성	AR(-)	172.6	17	6	2	115	89.5	95.0	73.8	98.3	94.3	0.93	
					274.6	16	13	3	108	85.0	88.9	54.6	97.4	88.4	0.93	
11025	Zhou (2011)	신장이식	급성	AR(-)	497	15	15	1	228	91.5	93.8	49.3	99.4	93.7	0.99	
					525	15	15	1	228	95.0	93.8	50.2	99.7	93.9	-	
11028	Cheng (2011)	간이식	급성	AR(-), inf.(-)	304	43	43	11	139	79.6	76.4	50.0	92.7	77.1	0.81	
11033	Dong (2011)	간이식	급성	AR(-)	407	12	11	2	45	85.7	80.9	52.9	95.8	81.9	0.87	
사건 발생 이전 검체 측정																
10961	Naderi (2018)	신장이식	급성	AR(-)	472.5	12	4	2	30	85.7	86.8	72.8	93.6	86.5	-	≤POM1
					572.5	5	3	0	23	100	87.1	59.9	100	89.2	-	POM6
11317	Huskey (2011)	신장이식	급성	AR(-)	525	11	9	36	38	23.4	80.9	55.1	51.4	52.2	-	
				AR(-)*	525	11	106	36	364	23.4	77.5	9.4	91.0	72.6	-	
측정 시점 불분명																
11000	Libri (2013)	뇌사자 공여 신장이식	급성	AR(-)	525	3	13	7	32	28.6	70.8	17.9	81.7	63.1	0.44	

-, not reported; *AR 발생 환자와 연령, 성별, 이식 후 경과 시간이 비슷한 환자들로 대조군을 구성함
다수의 문헌에서 Sn, Sp 등을 기반으로 TP, FP, FN, TN 값을 역산출함

표 3.8 진단정확도(예측력) 결과 요약표

결과지표 ATP 임계값	감염성 질환				이식 거부반응			
	편수	Sn	Sp	AUC	편수	Sn	Sp	AUC
사건발생시 검체측정								
91.5 ng/dL	1	0.72	0.67	0.80			-	
102.5 ng/dL	1	0.68	0.46	0.60			-	
130 ng/dL	1	0.85	0.76	-			-	
152 ng/dL	1	0.57	0.96	0.78			-	
172.6 ng/dL			-		1	0.90	0.95	0.93
200 ng/dL	1	0.79	0.75	0.84			-	
220 ng/dL	1	0.89	0.91	0.93			-	
225 ng/dL	3*	0.60~0.94	0.81~0.97	0.87(1편)			-	
238 ng/dL	1	0.93	1.00	0.99			-	
274.6 ng/dL			-		1	0.85	0.89	0.93
304 ng/dL			-		1	0.80	0.76	0.81
377 ng/dL	1	0.57	0.56	0.47			-	
407 ng/dL			-		1	0.86	0.81	0.87
497 ng/dL			-		1	0.92	0.94	0.99
525 ng/dL			-		1	0.95	0.94	-
사건발생 이전 검체 측정								
100 ng/dL	1	0.33	1.00	-			-	
175 ng/dL	1	0.78~0.82	0.87~0.88	-			-	
218.5 ng/dL	1	1.00	0.92	-			-	
225 ng/dL	2	0.21~0.61	0.81~0.90	-			-	
265 ng/dL	1	0.72~0.86	0.66~0.68	0.71~0.79			-	
300.5 ng/dL	1	1.00	0.94	-			-	
472.5 ng/dL			-		1	0.86	0.87	-
525 ng/dL			-		1	0.23	0.76	-
572.5 ng/dL			-		1	1.00	0.87	-
측정시점 불분명								
187 ng/dL	1	0.76	0.94	0.91			-	
200.5 ng/dL	1	0.90	0.64	0.87			-	
225 ng/dL	1	0.63	0.06	0.34			-	
525 ng/dL			-		1	0.29	0.71	0.44

결과값: range, -: not available. *1편의 추적관찰 기간은 12개월로 보고됨

2.3 GRADE 근거수준 평가

GRADE 방법론을 사용하여 RCT 연구의 근거 수준을 평가하였다. 결과지표는 ①핵심적(critical), ②중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③덜 중요한(limited importance)의 세 범주로 구분하였으며, ①과 ②에 해당하는 결과지표를 대상으로 GRADE 근거 수준을 확인하였다.

소위원회는 안전성과 효과성 결과변수를 검토한 결과, 면역치료 반응을 모니터링하는 검사의 목적을 고려하여 감염 및 면역 거부반응 관련 지표를 ‘핵심적인(critical)’ 결과변수로, 그 외 생존율 및 면역억제제 관련 지표를 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical)’으로 결정하였다(표 3.9).

표 3.9 결과변수 중요도

효과성 결과	평가 척도									중요도
	덜 중요한			중요하지만, 핵심적이지 않은			핵심적			
생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important
감염 관련 지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
면역 거부반응 관련 지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
면역억제제 관련 지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important

GRADE 평가 결과, 결과지표들의 근거 수준(certainty of evidence)은 매우 낮음(very low)로 확인되었다.

표 3.10 GRADE 평가

Certainty assessment							Summary of findings				Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect	Certainty	
							I	C			
효과성: 생존율											
1	RCT	serious ^{a)}	not serious	not serious	serious ^{b)}	publication bias strongly suspected	100	102	- 추정 생존율(%): I>C - 1년 생존율(%): I>C	⊕○○○ Very Low	Critical
효과성: 감염 관련 지표											
1	RCT	serious ^{a)}	not serious	not serious	serious ^{b)}	publication bias strongly suspected	100	102	- 수술후 14일 이후 감염 발생률(%): I<C - 세균감염 발생률(%): I<C - 진균감염 발생률(%): I<C - 바이러스 감염 발생률(%): 군 간차이 없음 - 4회 이상 감염 발생률(%): 군 간차이 없음	⊕○○○ Very Low	Important
효과성: 거부반응 관련 지표											
1	RCT	serious ^{a)}	not serious	not serious	serious ^{b)}	publication bias strongly suspected	100	102	급성 거부반응 발생률: 군 간 차이 없음	⊕○○○ Very Low	Important
효과성: 면역억제제 관련 지표											
1	RCT	serious ^{a)}	not serious	not serious	serious ^{b)}	publication bias strongly suspected	100	102	- 3개월 혈중 Tac 사용량(mg): I<C - 3개월 혈중 Tac 농도(mg/dL): I<C - 6개월 혈중 Tac 농도(mg/dL): I<C - 1년 혈중 Tac 농도(mg/dL): I<C	⊕○○○ Very Low	Important

I, intervention, C, comparison

a) 연구비 지원에 따른 비돌립위험이 '높음'으로 평가되어 근거수준을 조정함

b) 적정 표본크기의 75~90% 수준으로 근거수준을 한 단계 낮춤. 대상자수는 <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>에서 확인 가능

1. 평가결과 요약

CD4 림프구 활성 검사[생물학적 발광 측정법]는 장기이식 환자의 혈액에서 CD4+ T세포가 생성하는 아데노신삼인산(adenosine triphosphate, ATP) 양을 측정하여 환자의 면역기능과 면역억제 효과를 모니터링하는 체외진단검사이다. CD4 림프구 활성 검사는 2011년 신의료기술평가위원회(2011.5.27.)를 통해 간이식 및 신장이식 환자를 대상으로 안전성과 유효성이 있는 기술로 인정되었으며, 이후 보건복지부 고시(제2012-169호, 2012.12.21.)에 따라 비급여 기술로 등재되었다.

CD4 림프구 활성 검사[생물학적 발광 측정법]의 시약이 국내에서 허가가 철회되면서 임상 현장에서 사용이 어려워졌으며, 동 검사의 활용이 제한된 상황을 고려하여 해당 기술의 효과성에 대한 최신 근거를 확인하고자, 2024년 제6차 의료기술재평가위원회(2024.6.14.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성안을 심의한 후 재평가를 수행하였다.

CD4 림프구 활성 검사의 체계적 문헌고찰 결과, 평가에 활용된 연구는 총 24편(진단법평가연구 18편, RCT 1편, NRS 5편)으로 선정된 연구의 안전성과 효과성 결과를 다음과 같다.

1.1 안전성

CD4 림프구 활성 검사로 인한 직·간접적 위해가 보고된 연구는 없었다.

1.2 효과성

치료결과에의 영향은 2편(RCT 및 NRS 각 1편)에서 보고하였다. Ravaioli 등(2015)에서는 202명을 대상으로 간이식 1년 후 CD4 림프구 활성 검사를 이용하여 면역억제제 용량을 조절한 중재군과 대조군을 비교한 결과, 중재군의 혈중 Tacrolimus 농도가 대조군보다 유의미하게 낮았으며($p < .05$), 세균 및 진균성 감염 발생률이 감소하였고($p < .05$) 중재군의 생존율이 대조군보다 유의하게 높았다($p < .01$). Te 등(2012)에 의하면 간이식 환자 83명 중 Immune Function Test (IFT) 수치가 225 ng/mL 미만인 58명에서 면역억제제를 감량한 후 IFT 수치가 유의미하게 증가하였다($p < .0001$). 약물 감량 후 동일 코호트에서 추적 관찰한 결과, 6명(10%)에서 간기능 이상이 확인되었으며, 이식 기능은 대부분 안정적으로 유지되었다.

임상사건 발생과의 연관성을 보고한 문헌 5편 중, 단일군 코호트 연구 2편(총 97명)을 검토한 결과,

ATP값이 225 ng/mL 이하인 군(총 53명)에서 감염 환자 비율이 유의하게 증가하였다. ATP 값이 226-524 ng/mL 또는 525 ng/mL 초과인 군과 비교했을 때 감염 환자 비율이 더 높았으며($p=.003$, $p<.0001$), 225 ng/mL 초과인 군과 비교시도 유의한 차이를 보였다($p<.001$).

진단정확도를 보고한 연구는 18편이었다. CD4림프구 활성 검사의 감염 진단정확도를 보고한 연구는 총 16편이었으며, 임계값의 범위는 91.5~377ng/dL이었다. 전체 민감도는 0.21~1.00, 전체 특이도는 0.06~1.00, 전체 AUC는 0.34~0.99로 보고되었다.

2. 결론 및 권고결정

소위원회는 재평가 결과에 근거하여 CD4 림프구 활성 검사[생물학적 발광 측정법]의 안전성과 효과성에 대해 다음과 같이 제안하였다.

CD4 림프구 활성 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 수행되는 검사로, 환자에게 직접적인 위해를 가할 가능성이 낮아 안전한 검사로 평가하였다. 효과성 측면에서는 CD4 림프구 활성 검사 결과를 기반으로 면역억제제 용량을 조절한 연구 2편(RCT 및 NRS 각 1편)에서 의료결과 개선 효과가 보고되었으나, 근거의 수준이 ‘매우 낮음’으로 평가되어 임상적 유용성을 판단하기에 근거가 불충분하다고 판단하였다. RCT 연구 한 편에서는 혈중 약물(tacrolimus) 농도, 감염 발생률, 1년 생존율 등 일부 지표에서 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 중재군과 대조군 간 면역억제제(tacrolimus) 농도 차이가 약 1mg/dL에 불과하여 임상적으로 유의미한 차이로 해석하기 어려웠다. 또한 대조군의 생존율이 78.4%로 매우 낮게 보고되는 등 일반적으로 기대되는 결과에 비해 낮은 수치를 보였으며, 이는 중재군의 치료 효과를 명확히 반영한다고 보기 어려운 측면이 있었다. 또한 해당 연구는 제조사의 지원을 받은 연구로, 무작위 배정과 눈가림 등 연구설계의 비뚤림을 최소화하는 절차가 명확히 제시되지 않아 효과성 여부를 판단하기에는 한계가 있다고 평가하였다. 이식 후 감염 및 거부반응 예측을 위한 진단정확도를 효과성 평가의 근거로 활용하고자 하였으나, 연구마다 검체가 측정된 시점이나 ATP 임계값이 상이하여 유의미한 해석을 도출하기에 어려움이 있었으며, 이에 대한 표준화된 프로토콜 마련이 필요할 것이라는 의견이었다. 아울러, 동 검사는 검사 조건의 제약(환자 및 건강 대조군 검체 모두 필요, 긴 전처리시간 등)으로 임상현장에서 활용도가 낮다는 의견을 제시하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, CD4 림프구 활성 검사는 임상적 효과성에 대한 근거가 불충분하며, 국내 임상상황에서 간 이식 또는 신장이식 환자의 감염 및 거부반응 모니터링 검사로 거의 사용되지 않아 CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]을 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.



1. 감염미생물·면역약학 분과학회. 최신면역학. 제2판. 서울: (주)라이프사이언스; 2018.
2. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털, 의료기준관리, 고시항목 조회
[인터넷] Available from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
3. 김수영, 최미영, 김현정, 이유헌, 박동아, 유수연 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 Version 2.0. 한국보건 의료연구원, 대한의학회. 2022. 서울.
4. 대한미생물학회, 면역학. 8판. 서울: 범문에듀케이션; 2020.
5. 보건복지부 국립장기조직혈액관리원. 장기등 기증 및 이식 통계연보 2022. 서울: 보건복지부; 2023.
6. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. (HTA-2011-20) CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법], 2011.08.18.
7. 문주영, 이상호. 장기이식에서 면역관용의 감시. 대한이식학회지. 2012;26(4):243-7.
8. 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템
[인터넷] Available from: <https://emedi.mfds.go.kr/msismext/emd/min/mainView.do>
9. American medical association. CPT 2023. Professional edition.
10. British Society for Histocompatibility & Immunogenetics, British Transplantation Society. Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation [Internet]. Lichfield: British Transplantation Society; 2015. Available from: <http://www.bts.org.uk>
11. Fishman JA. Infection in organ transplantation. Am J Transplant. 2017 Apr;17(4):856-879.
12. Huskey J, Gralla J, Wiseman AC. Single time point immune function assay (ImmuKnow) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Feb;6(2):423-9.
13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A: The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931.
14. Kowalski, R., Post, D., Schneider, M. C., Britz, J., Thomas, J., Deierhoi, M., ... & Zeevi, A. (2003). Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. Clinical transplantation, 17(2), 77-88.
15. Ling X, Xiong J, Liang W, Schroder PM, Wu L, Ju W, et al. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? A meta-analysis. Transplantation. 2012 Apr 15;93(7):737-43.
16. Liu W, Wang K, Zhao YH, Song GP, Gao W, Li DH. Clinical relevance of a CD4+ T cell immune function assay in the diagnosis of infection in pediatric living-donor liver transplantation. Exp Ther Med. 2019 Nov;18(5):3823-8.
17. Moon HH, Kim TS, Lee S, Song S, Shin M, Park JB, et al. Serial ImmuKnow assay in stable kidney

- transplant recipients. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(1):96-9.
18. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial. Transplantation. 2015 Aug;99(8):1625-32.
 19. Rezahosseini O, Møller DL, Knudsen AD, Sørensen SS, Perch M, Gustafsson F, et al. Use of T cell mediated immune functional assays for adjustment of immunosuppressive or anti-infective agents in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Front Immunol.* 2020 Oct 15;11:567715.
 20. Rodrigo E, López-Hoyos M, Corral M, Fábrega E, Fernández-Fresnedo G, San Segundo D, et al. ImmuKnow as a diagnostic tool for predicting infection and acute rejection in adult liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012 Oct;18(10):1245-53.
 21. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2023 May;42(5).
 22. Wang Z, Liu X, Lu P, Han Z, Tao J, Wang J, et al. Performance of the ImmuKnow assay in differentiating infection and acute rejection after kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc.* 2014 Dec;46(10):3343-51.
 23. Zachary AA, Leffell MS, editors. Transplantation immunology: methods and protocols. Humana Press; 2013. p. 3-30.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, CD4 림프구 활성[생물학적 발광 측정법]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2024년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 6월 14일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성(안) 심의

1.2 2025년 제2차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2025년 2월 28일~2025년 3월 5일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 3월 14일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

CD4 림프구 활성화[생물학적 발광 측정법]의 소위원회는 의료기술재평가 자문단에서 무작위로 추출된 각 분야 전문의 1인(간담체 외과, 이식혈관 외과, 신장내과, 소화기내과, 진단검사의학과, 근거기반의학), 총 6인으로 구성하였으며 소위원회의 세부 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 10월 7일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 12월 20일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 1월 22일
- 회의내용: 최종 보고서 검토 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946년~현재

(검색일: 2024. 10. 07.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp liver transplantation/ OR (liver transplant* OR hepatic transplant* OR liver graft*).ti,ab.	90,048
	2	exp kidney transplantation/ OR (kidney transplant* OR renal transplant* OR kidney graft*).ti,ab.	129,516
	3	exp transplant recipient/	8,466
대상자 종합	4	OR/1-3	217,510
중재	5	exp CD4-positive T-lymphocytes/ OR exp lymphocyte activation/ OR exp adenosine triphosphate/ OR exp immunity, cellular/	389,538
	6	exp immunological monitoring/	1,722
	7	5 AND 6	354
	8	(immune adj2 function* assay*).mp.	179
	9	immuknow.mp.	129
	10	cylex.mp.	72
	11	OR/8-10	291
중재 종합	12	7 OR 11	626
대상자 & 중재	13	4 ADN 12	167
	14	limit 13 to humans	155
연도 제한	15	limit 14 to yr="2010 -Current"	105

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2023 September 10

(검색일: 2024. 10. 07.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp liver transplantation/ OR (liver transplant* OR hepatic transplant* OR liver graft*).ti,ab.	161,278
	2	exp kidney transplantation/ OR (kidney transplant* OR renal transplant* OR kidney graft*).ti,ab.	206,231
	3	exp transplant recipient/	79,148
대상자 종합	4	OR/1-3	387,431
중재	5	exp CD4-positive T-lymphocytes/ OR exp lymphocyte activation/ OR exp adenosine triphosphate/ OR exp immunity, cellular/	421,750
	6	exp immunological monitoring/	2,583
	7	5 AND 6	476
	8	(immune adj2 function* assay*).mp.	617
	9	immuknow.mp.	319
	10	cylex.mp.	263
	11	OR/8-10	867
중재 종합	12	7 OR 11	1,329
대상자 & 중재	13	4 ADN 12	415
	14	limit 13 to humans	351
연도 제한	15	limit 14 to yr="2010 -Current"	299

3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2024

(검색일: 2024. 10. 07.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp liver transplantation/ OR (liver transplant* OR hepatic transplant* OR liver graft*).ti,ab.	5,234
	2	exp kidney transplantation/ OR (kidney transplant* OR renal transplant* OR kidney graft*).ti,ab.	11,248
	3	exp transplant recipient/	306
대상자 종합	4	OR/1-3	16,397
중재	5	exp CD4-positive T-lymphocytes/ OR exp lymphocyte activation/ OR exp adenosine triphosphate/ OR exp immunity, cellular/	4,285
	6	exp immunological monitoring/	62
	7	5 AND 6	11
	8	(immune adj2 function* assay*).mp.	18
	9	immuknow.mp.	9
	10	cylex.mp.	9
	11	OR/8-10	28
중재 종합	12	7 OR 11	38
대상자 & 중재	13	4 ADN 12	17
연도 제한	14	limit 13 to yr="2010 -Current"	15

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2024. 10. 07.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	Immune cell function assay	60	advanced search
	2	ImmuKnow	3	
	3	CD4 lymphocyte activity	33	
	4	CD4 lymphocyte activation	48	
	소계		144	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	CD4 림프구 활성	2	국내발표논문 [전체]
	2	Immune cell function assay	196	
	3	ImmuKnow	5	
	4	CD4 lymphocyte activity	113	
	5	CD4 lymphocyte activation	80	
	소계		396	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	CD4 림프구 활성	55	국내학술논문 [전체]
	2	Immune cell function assay AND renal	9	
	3	Immune cell function assay AND kidney	26	
	4	Immune cell function assay AND liver	52	
	5	Immune cell function assay AND hepatic	20	
	6	ImmuKnow	3	
	7	CD4 lymphocyte activity AND renal	14	
	8	CD4 lymphocyte activity AND kidney	15	
	9	CD4 lymphocyte activity AND liver	26	
	10	CD4 lymphocyte activity AND hepatic	16	
	소계		236	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

• RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

• RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
대상군 선정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
교란변수	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
노출 측정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
평가자의 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
결과 평가	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
불완전한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
선택적 결과 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

• QUADAS-2

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

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 4: 연구진행과 시점	
비뚤림위험	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	☐ 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

자료추출 양식(안)_진단검사평가

연번(Ref ID)
1저자(출판연도)

연구특성 • 연구수행국가*, 연구설계, 평균 추적기간

연구방법 • 연구대상자: 대상특성, 환자수, 평균연령(세), 면역억제제 사용 여부 및 약물 종류
 • 검사법: 중재검사(기술명, ATP 임계값(ng/mL), 검체 수집 시점), 참조/비교검사

연구결과-안전성 • 검사 관련 위해 및 부작용

• 효과성

- 치료결과에 미치는 영향

결과지표	중재군		대조군		p	비고
	n or median	(% or IQR)	n or median	(% or IQR)		

- 임상사건 발생과의 연관성

결과지표	의심군			안정군			p	비고
	n	(%)	Total	n	(%)	Total		

연구결과-효과성 - 진단정확도: 민감도, 특이도, 진단교차비 등

		표준검사		Total			표준검사		Total
		D+	D-				D+	D-	
중재 검사	T+				비교 검사	T+			
	T-					T-			
	Total					Total			

	Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	LR+	LR-	Accuracy* (%)	AUC (95% CI)
중재								
비교								

*가능한 결과값을 추출함

민간연구비 지원

비고 참고사항 등

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	1저자(연도)	서지정보
1	Xue (2021)	Xue FG, Qin W, Wu T, Luo C, Chen Y, Zhou J, Feng T, Qiu M, Zhu B, He J, Xia JQ. Immune cell function assays in the diagnosis of infection in pediatric liver transplantation: an open-labeled, two-center prospective cohort study. <i>Transl Pediatr.</i> 2021;10(2):333-43.
2	Qin (2020)	Qin TG, Jeong XQ, Song SS, Liu YY, Zheng JC, Xue JX, Xia Q. Impact of EBV infection and immune function assay for lymphoproliferative disorder in pediatric patients after liver transplantation: a single-center experience. <i>Hepatobiliary Pancreat Dis Int.</i> 2020;19(1):3-11.
3	Liu (2019)	Liu WW, Zhao K, Song YH, Gao GP, Li DH. Clinical relevance of a CD4 ⁺ T cell immune function assay in the diagnosis of infection in pediatric living-donor liver transplantation. <i>Exp Ther Med.</i> 2019;18(5):3823-8.
4	Naderi (2018)	Naderi HP, Dehghani G, Nikoueinejad S, Jafari H, Tajik N. Monitoring cellular immune function of renal transplant recipients based on adenosine triphosphate (ATP) production by mitogen-induced CD4 ⁺ T helper cells. <i>Biomed Pharmacother.</i> 2018;107:1402-9.
5	Kobayashi (2016)	Kobayashi SS, Takatsuki A, Hidaka M, Adachi M, Kitasato T, Kinoshita A, et al. Relationship between immune function recovery and infectious complications in patients following living donor liver transplantation. <i>Hepatol Res.</i> 2016.
6	Perez-Jacoiste (2016)	Perez-Jacoiste Asin M, Lopez-Medrano F, Aquilino C, Gonzalez E, Ruiz-Merlo T, Gutierrez E, et al. Monitoring of intracellular adenosine triphosphate in CD4(+) T cells to predict the occurrence of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. <i>Transpl Int.</i> 2016;29(10):1094-105.
7	Fukuda (2015)	Fukuda AI, Sakamoto K, Shigeta S, Uchida T, Matsunami H, Sasaki M, et al. Evaluation of the immune function assay in pediatric living donor liver transplantation. <i>Pediatr Transplant.</i> 2015;19(2):144-52.
8	Ravaioli (2015)	Ravaioli M, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, Morelli MC, et al. Immunosuppression modifications based on an immune response assay: results of a randomized, controlled trial. <i>Transplantation.</i> 2015;99(8):1625-32.
9	Ryan (2014)	Ryan CM, Concepcion A, Grimm PC. Immune cell function assay does not identify biopsy-proven pediatric renal allograft rejection or infection. <i>Pediatr Transplant.</i> 2014;18(5):446-52.
10	Wang (2014)	Wang XZ, Tian ZK, Xue XH, Tian WJ, Ding PX, Zheng XM, et al. Increased intracellular adenosine triphosphate level as an index to predict acute rejection in kidney transplant recipients. <i>Transpl Immunol.</i> 2014;30(1):18-23.
11	Libri (2013)	Libri IG, Zanelli E, Reina P, Giuliodori M, Vaglio S, Palmisano A, et al. Trends in immune cell function assay and donor-specific HLA antibodies in kidney transplantation: a 3-year prospective study. <i>Am J Transplant.</i> 2013;13(12):3215-22.
12	Mizuno (2013)	Mizuno SN, Muraki K, Tanemura Y, Azumi A, Kuriyama N, Ohsawa I, et al. Combination assays for evaluation of immune function and CYP3A5 genotype to identify the risk of infectious complications and mortality in living donor liver transplant patients. <i>Ann Transplant.</i> 2013;18:349-57.

연번	1저자(연도)	서지정보
13	Gralla (2012)	Gralla J, Wiseman AC. Trends in immune function assay (ImmuKnow; Cylex™) results in the first year post-transplant and relationship to BK virus infection. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2012;27(6):2565–70.
14	Moon (2012)	Moon HH, Roh TS, Lee YN, Song S, Shin M, Kim JM, et al. Can immune function assay predict infection or recovery? <i>Transplant Proc</i> . 2012;44(4):1048–51.
15	Te (2012)	Te HS, Cao KA, Satoskar D, Mohanty SR, Reau N, Millis JM, et al. Use of immune function test in monitoring immunosuppression in liver transplant recipients. <i>Clin Transplant</i> . 2012;26(6):826–32.
16	Wu (2012)	Wu ZZ, Yang H, Cai S, Wang J, Liao Q, Tan L, et al. Significance of CD4 T-cell adenosine triphosphate levels monitoring in elderly renal transplant recipients. <i>Transplant Proc</i> . 2012;44(10):2986–91.
17	Cheng (2011)	Cheng JW, Fan YH, Huang J, Qiu XW, Xiao YS, Wang Z, et al. An immune function assay predicts post-transplant recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2011;137(10):1445–53.
18	Dong (2011)	Dong JY, Li H, Ding RD, Fu GS, Wu ZR, Wang YM, et al. The relationship between adenosine triphosphate within CD4(+) T lymphocytes and acute rejection after liver transplantation. <i>Clin Transplant</i> . 2011;25(3):E292–6.
19	Huskey (2011)	Huskey J, Wiseman AC. Single time point immune function assay (ImmuKnow™) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2011;6(2):423–9.
20	Mizuno (2011)	Mizuno SH, Nakatani T, Kishiwada K, Usui M, Sakurai H, Tabata M, et al. Monitoring peripheral blood CD4 ⁺ adenosine triphosphate activity after living donor liver transplantation: impact of combination assays of immune function and CYP3A5 genotype. <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i> . 2011;18(2):226–32; discussion 32–4.
21	Zhou (2011)	Zhou HW, Ma Z, Wu L, Yang W, Wang S, Yuan Q, et al. Assessing immunologic function through CD4 T-lymphocyte adenosine triphosphate levels by ImmuKnow assay in Chinese patients following renal transplantation. <i>Transplant Proc</i> . 2011;43(7):2574–8.
22	Hwang (2010)	Hwang SK, Song KH, Yu GW, Park GD, Kim GC, Choi KW, et al. Peritransplant monitoring of immune cell function in adult living donor liver transplantation. <i>Transplant Proc</i> . 2010;42(7):2567–71.
23	Hashimoto (2010)	Hashimoto KM, Hirose C, Diago K, Aucejo F, Quintini C, Eghtesad B, et al. Measurement of CD4 ⁺ T-cell function in predicting allograft rejection and recurrent hepatitis C after liver transplantation. <i>Clin Transplant</i> . 2010;24(5):701–8.
24	Xue (2010)	Xue FZ, Han J, Li L, Xu Q, Zhou N, Xi T, et al. Immune cell functional assay in monitoring of adult liver transplantation recipients with infection. <i>Transplantation</i> . 2010;89(5):620–6.

발행일 2025. 7. 31.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-069-4