

# 족부수분검사

## Sudomotor Function Indicator

2012. 1

이 보고서는 저작권법에 의해 한국 내에서  
보호를 받는 저작물이므로  
무단전재와 무단복제를 금합니다

ISBN 978-89-94581-94-1

족부수분검사 신의료기술평가보고서는 한국보건의료연구원 홈페이지에 게재되어 있습니다  
(<http://www.neca.re.kr/nHTA> 또는 <http://nhta.or.kr/nHTA/>). 「nHTA보고서」를 클릭하신 후 전문을 모두  
다운로드 받으실 수 있습니다.

신의료기술평가는 의료법 제53조 규정에 의거 국민건강을 보호하고 의료기술의 발전을 촉진하기  
위한 목적으로 실시되며, 보건복지부 내에 설치된 신의료기술평가위원회에서 과학적 문헌에 근거  
하여 새로운 의료기술의 안전성·유효성을 평가하고, 보건복지부장관에 의해 그 결과가 공표됩니  
다.

이 보고서는 보건복지부, 신의료기술평가위원회, 족부수분검사 소위원회와 한국보건의료연구원  
연구책임자인 이선희 연구위원 및 최원정 부연구위원, 정지영 연구원에 의해 공동 제작되었습니  
다. 이 보고서는 2011년 12월 6일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 2012년 1월 2일 공표되었습  
니다(보건복지부 고시 제2012-1호, 2012.1.2).

## 족부수분검사

Sudomotor Function Indicator

---

2012년 1월 31일 발행

발 행 보건복지부, 신의료기술평가위원회

편 집 한국보건의료연구원

인 쇄 춘추기획

서울특별시 종로구 원남동 66-21 보령빌딩 12층

TEL 02-2174-2860~75

FAX 02-741-7060

<http://www.neca.re.kr/nHTA>

# 목 차

---

목 차	iii
평가요약	vii
1. 평가 개요	1
2. 평가 배경	2
2.1 개요	2
2.2 당뇨병성 신경병증	3
2.3 현존하는 의료기술	6
2.4 족부수분검사	10
3. 평가 방법	13
3.1 개요	13
3.2 문헌검색 데이터베이스	13
3.3 문헌검색전략	15
3.4 문헌의 질 평가	20
3.5 자료추출	23
3.6 위원회 운영	23
4. 평가 결과	25
4.1 개요	25
4.2 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성	26
4.3 족부수분검사의 안전성	28
4.4 족부수분검사의 유효성	28
4.5 종합분석	42
5. 제언	43
5.1 족부수분검사 소위원회 검토결과	43
5.2 분과위원회 검토결과	44

5.3 신의료기술평가위원회 심의결과 .....	44
6. 평가결과 공표 .....	45
부록 1 신의료기술평가위원회 .....	46
부록 2 소위원회 .....	49
부록 3 문헌 검색 현황 .....	51
부록 4 질 평가 도구 .....	55
부록 5 선택된 문헌의 자료 추출 .....	61
부록 6 배제된 문헌의 목록과 사유 .....	70
참고문헌 .....	73

## 표 목차

---

표 2.1	신경병증 총 증상점수	9
표 2.2	자율신경검사지수	9
표 2.3	족부수분검사의 평가 현황	12
표 3.1	진단 정확성 비교 2×2표	16
표 3.2	질 평가 판정 기준	21
표 3.3	근거의 수준	22
표 3.4	권고의 등급	22
표 3.5	조기기술 및 연구단계 의료기술 등급 부여 기준	23
표 4.1	족부수분검사의 안전성 및 유효성평가에 선택된 문헌	25
표 4.2	자율신경병증과 말초신경병증의 상관성 연구 정리(1)	27
표 4.3	자율신경병증과 말초신경병증의 상관성 연구 정리(2)	27
표 4.4	족부수분검사의 진단정확성 비교(당뇨병성 말초신경병증)	32
표 4.5	족부수분검사와 비교검사의 진단정확성 비교(당뇨병성 말초신경병증)	33
표 4.6	족부수분검사의 진단정확성 비교(당뇨병성 심혈관계 자율신경병증)	34
표 4.7	메타분석 결과(전체)	35
표 4.8	세부군 분석(신경병증유형별)	35
표 4.9	세부군 분석(근거수준별)	37
표 4.10	세부군 분석(유병기간별)	38
표 4.11	세부군 분석(표준검사별)	39
표 4.12	심혈관계 자율신경병증과 사망률의 관련성에 대한 연구 결과들	41

## 그림 목차

---

그림 2.1	말초신경병증에 영향 받은 부위 .....	4
그림 2.2	자율신경병증에 영향받은 부위 .....	4
그림 2.3	미시간 신경병증 선별도구 .....	8
그림 2.4	족부궤양의 병리적 요인들과 검사기전 .....	10
그림 2.5	검사 결과 .....	11
그림 3.1	문헌검색전략에 따라 족부수분검사 평가에 선택된 문헌 .....	20
그림 4.1	메타분석 결과(전체) .....	35
그림 4.2	Forest Plot과 SROC 모형 결과(신경병증유형별) .....	36
그림 4.3	Forest Plot과 SROC 모형 결과(근거수준별) .....	37
그림 4.4	Forest Plot과 SROC 모형 결과(유병기간별) .....	38
그림 4.5	Forest Plot과 SROC 모형 결과(표준검사별) .....	39
그림 4.6	심혈관계 자율신경병증과 사망률의 관련성에 대한 메타분석 결과 .....	40

## 평가 요약

---

### 신청기술 : 족부수분검사

족부수분검사는 말초신경병증이 발병하면, 먼저 발바닥의 땀 분비샘을 파괴하는 원리에 착안하여 색상변화에 따라 자율신경계와 말초신경계의 이상을 진단하는 패치이다. 족부수분검사는 당뇨병 환자에서 족부 궤양을 예방하기 위한 선별검사 목적으로 2011년 4월 12일 “당뇨족부병증 선별검사”로 재신청되었다. 제4차 소위원회(2011.11.3)에서는 동 검사의 목적을 고려하여 의료기술명을 “족부수분검사”로 변경하였다.

### 신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2011년 제6차 신의료기술평가위원회(2011.6.17)에서 족부수분검사는 2008년 제9차 신의료기술평가위원회에서 평가한 이후 문헌이 축적되어 신의료기술평가가 가능한 항목으로 내분비 대사내과, 가정의학과, 예방의학과, 의학통계학과 전문의 총 5인으로 구성된 소위원회를 통해 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하도록 심의하였다.

총 5인으로 구성된 소위원회는 2011년 8월 3일부터 2011년 11월 3일까지 약 4개월간 총 3회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 검사를 평가하고 검토결과를 제출하였으며, 2011년 제11차 신의료기술평가위원회(2011.11.25)에서 동 내용을 토대로 족부수분검사의 안전성과 유효성 평가결과를 최종 심의하였다.

### 족부수분검사평가

#### 평가목적

족부수분검사는 당뇨병 환자에서 발한 기능부전을 측정하여 당뇨병성 말초신경병증을 진단해내기 위한 선별검사이다.

현재 당뇨병 환자에서 유병기간이 10년 이상이면 신경병증이 동반되어 족부 궤양, 사지절단 등의 합병증을 일으키기 때문에 동 검사가 선별검사로서 안전하고 유효한지에 대한 평가가 필요하다고 판단되어 이를 평가하였다.

## 평가방법

족부수분검사의 문헌검색전략은 당뇨병 환자를 대상으로 동 검사를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증, 당뇨병성 자율신경병증을 선별할 수 있는지를 평가하기 위해 진단정확성과 선별결과로 인한 치료율 및 치료방법의 변화를 주요 의료결과로 선정하였다.

족부수분검사는 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library 등의 국외 데이터베이스를 이용하였다. {(exp Diabetic Neuropathies) AND (neuropad)} 통합한 검색전략을 통해 총 72건을 검색하였고, 동물실험이나 전 임상연구, 원저가 아닌 연구, 한국어와 영어로 출판되지 않은 연구, 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병성 신경병증 환자를 대상으로 동 검사를 수행하지 않은 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구의 경우는 배제하였다. 중복검색된 문헌(34)개를 포함하여 총 59개가 제외되어 총 13개의 연구가 최종 평가에 포함되었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였으며 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하였다.

## 안전성

족부수분검사의 안전성은 동 검사의 부작용 사례로 평가하였다.

족부수분검사는 양 발의 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 반응패드를 붙이는 외용제이고, 평가된 13편의 연구에서 환자에게 피부발진 등의 부작용 사례가 보고된 바 없어 동 검사의 안전성에 대한 문제는 없었다.

## 유효성

족부수분검사의 유효성은 진단정확성을 통해 유용한 선별검사인지를 신경병증 유형별로 평가하였다.

i) 당뇨병성 말초신경병증 의심환자를 대상으로 한 12편의 연구에서 진단정확성은 12편의 연구에서 민감도 0.79-1.00, 특이도 0.32-0.79, 양성예측도 0.26-0.97, 음성예측도 0.38-1.00, 위양성률 21-68%이었다. 그 중, 근거수준이 2+ 이상인 5편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.90(95% CI 0.87-0.93), 통합특이도 0.71(95% CI 0.65-0.76)이었다. 비교검사(진동감각역치검사, 진동감각역치검사+모노필라멘트)와 진단정확성을 비교한 2편의 연구(Tentolouris *et al* 2010; Papanas *et al* 2008)에서는 동 검사의 민감도(0.97-0.98)는 비교검사보다 높았다(0.79-0.85). 그러나, 동 검사의 특이도는(0.49-0.67) 비교검사보다 낮고(0.68-0.86), 동 검사의 위양성률(33-51%)은 비교검사(14-32%)보다 높았다. 소위원회에서는 동 검사의 민감도는 높으나, 특이도가 비교검사보다 낮아 이에 대한 보완이 필요하므로 단일검사로 사용하기에는 어렵다는 의

견이었다.

ii) 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증을 대상으로 한 2편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.68(95% CI 0.55-0.79), 통합특이도 0.49(95% CI 0.38-0.60)이었다. 소위원회에서는 동 검사가 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증과 당뇨병성 자율신경병증의 선별능력을 평가하기에는 연구 결과가 부족하다는 의견이었다.

## 제언

족부수분검사 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

소위원회에서는 동 검사가 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 선별목적으로 안전하고 유효한 검사라는 의견이었으며, 당뇨병성 말초신경병증을 진단하기 위해서는 임상양상이나 다른 선별검사 등을 포함하여 종합적으로 해석할 필요가 있다는 의견이었다(권고등급 C).

그러나 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 판단하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : II a).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “족부수분검사”에 대한 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2011.11.25).

족부수분검사에 대해 관련문헌을 통해 분석한 결과, 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 안전성에는 문제가 없으나, 기존에 말초신경병증 선별검사로 사용되던 진동감각역치검사와 비교시, 민감도는 높고 특이도는 낮아 위양성의 가능성이 있었다. 그러나, 당뇨병성 말초신경병증의 특성상 일차의료에서 주로 이루어지는 점을 감안했을 때 신경전도검사를 수행하기 어려운 점을 고려하면 선별검사로서 의미가 있어 안전하고 유효한 검사로 심의하였다(권고등급 C).

그러나, 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 심의하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : II a).

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2011년 12월 6일 보건복지부장관에게 보고되었다.



## 1. 평가 개요

---

족부수분검사는 말초신경병증이 발병하면, 먼저 발바닥의 땀 분비샘을 파괴하는 원리에 착안하여 색상변화에 따라 자율신경계와 말초신경계의 이상을 진단하는 패치이다. 족부수분검사는 당뇨병 환자에서 족부 궤양을 예방하기 위한 선별검사 목적으로 2011년 4월 12일 “당뇨족부병증 선별검사”로 재신청되었다. 제4차 소위원회(2011.11.3)에서는 동 검사의 목적을 고려하여 의료기술명을 “족부수분검사”로 변경하였다.

2008년 제9차 신의료기술평가위원회(2008.10.17)에서 동 기술은 안전성에는 문제가 없었지만 동 기술을 기존의검사와 비교할 때 더 나은 진단정확도를 가진 기술로 해석할 수 없었고 자가검사의 유용성 또한 확인할 수 없으며, 발한기능부전과 말초신경병증의 발 궤양과의 관련성이 확립되지 않아 족부수분검사의 임상적 유효성을 말하기 어렵다는 의견이었다. 따라서, 동 기술을 한국인을 대상으로 잘 설계된 전향적 연구결과가 요구되는 연구단계의 기술로 평가하였다.

2011년 제6차 신의료기술평가위원회(2011.6.17)에서 족부수분검사는 2008년 제9차 신의료기술평가위원회에서 평가한 이후 축적된 문헌이 있어 신의료기술평가가 가능한 항목이며, 내과계, 내외과계의 전문의 총 5인으로 구성된 소위원회를 통해 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하도록 심의하도록 하였다.

족부수분검사에 대해 관련문헌을 통해 분석한 결과, 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 안전성에는 문제가 없으나, 기존에 말초신경병증 선별검사로 사용되던 진동감각역치검사와 비교시, 민감도는 높고 특이도는 낮아 위양성의 가능성이 있었다. 그러나, 당뇨병성 말초신경병증의 특성상 일차의료에서 주로 이루어지는 점을 감안했을 때 신경전도검사를 수행하기 어려운 점을 고려하면 선별검사로서 의미가 있어 안전하고 유효한 검사로 심의하였다(권고등급 C).

그러나, 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 심의하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : II a).

이 보고서는 현존하는 문헌의 근거에 의해 족부수분검사에 대한 안전성·유효성을 종합적으로 평가하였다.

## 2. 평가 배경

---

### 2.1 개요

족부수분검사는 당뇨병 환자에서 발한 기능부전을 측정하여 정상적인 임상증상을 가진 환자에게서 당뇨병성 자율신경병증과 당뇨병성 말초신경병증을 진단해내기 위한 선별검사이다(Papanas *et al* 2007a; Bilen *et al* 2007; Liatis *et al* 2007). 동 검사에 사용되는 패치의 상품명은 국내에서는 뉴로체크(neurocheck), 국외에서 뉴로패드(neuropad)이다.

당뇨병성 신경병증은 근위부 및 원위부의 감각신경과 운동신경뿐만 아니라 자율 신경계 등이 광범위하게 손상되는 질환으로 감각, 운동신경섬유신경병증과 함께 피부의 미세혈관과 열과 발한 기능부전은 피부의 열창과 균열을 발생시켜 당뇨병성 발 증후군의 발생을 가져오게 된다(Vinik *et al* 2003).

자율신경병증은 심장과 혈압을 조절하고, 혈당수준을 조절하는 신경에 영향을 미치는 것으로 발한 기능부전은 당뇨병성 신경병증 구성요소 중의 하나이다(<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/>). 당뇨병성 말초신경병증의 복잡한 병인 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 대사 이상과 허혈 기전이 질병진행에서 중요한 역할을 하는 것으로 보여지며(Steven *et al* 1995), 고혈당은 말초신경의 퇴행에 기여하는 매우 중요한 요인으로 고려된다(Illa 1999).

당뇨병성 신경병증은 복합적 검사가 황금기준이다. 다양한 수단들은 신경전도검사와 같은 전기생리학적 검사를 포함하고 있으며, 이 검사들은 신경 기능장애에 대한 높은 민감도는 높으나 하지 궤양이나 절단에서는 특이도가 낮고, 불편하고 시간 소비적이며 고비용이며 전문적 기술 필요한 검사로(Alberti *et al* 1998), 일차 병원에서는 접근성이 떨어지는 점이 있다.

족부수분검사는 건조된 발바닥에 염화코발트II 화합물의 패치를 붙여 파란색에서 분홍색으로 색깔변화에 근거한 땀 생산을 측정하는 검사로(Papanas *et al* 2007c), 검사시간은 600초 이내로 간편한 검사이다.

따라서, 족부수분검사가 당뇨병성 신경병증을 선별할 수 있는 검사인지 안전성과 유효성에 대한 평가가 필요하다고 판단되어 이를 평가하였다.

## 2.2 당뇨병성 신경병증

당뇨병성 신경병증은 Diabetic Neuropathies : The Nerve Damage of Diabetes를 참고하여 정리하였다(<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheralneuropathy>).

### 2.2.1 당뇨병성 신경병증의 특성

당뇨병성 신경병증은 근위부 및 원위부의 감각신경과 운동신경뿐만 아니라 자율 신경계 등이 광범위하게 손상되는 질환이다. 당뇨병성 신경병증은 말초신경병증, 자율신경병증, 근위부신경병증, 국소성신경병증으로 구분한다(<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheralneuropathy>).

#### 원인

당뇨병성 신경병증의 원인은 다양하며, 고혈당에 어느 정도의 긴 노출이 신경병증을 유발하는지에 대하여 정확히 알기 위해 신경에 대한 혈당의 효과를 연구 중에 있다. 신경손상은 요인들의 결합 때문일 수 있다.

- 고혈당, 긴 기간의 당뇨병, 낮은 수준의 인슐린, 비정상 혈청지질과 같은 대사요인들
- 신경에 산소와 영양을 공급하는 혈관들에 손상을 이끄는 신경혈관요인들
- 신경에 염증을 일으키는 자율신경요인들
- 손목터널증후군과 같은 신경의 기계적 손상
- 신경질환의 감수성이 증가한 유전학적 특성
- 흡연과 알코올 이용과 같은 생활습관

#### 증상

증상들은 손상 받은 신경과 신경병증의 유형에 따라 달라진다. 몇몇의 사람들은 모든 증상을 가지지 않는다. 발에 있어서 무감각, 저린감, 통증은 종종 첫번째 징후가 된다. 종종 증상들은 처음 경미하고 대부분의 신경손상은 여러 해에 걸쳐 발생하기 때문에, 중등도 증상은 오랜기간동안 알지 못한 채 지낼 수 있다. 증상들은 자율신경계 뿐만 아니라 감각 또는 운동신경계를 포함시킬 수 있다. 몇몇 사람들, 주로 국소적 신경병증을 가진 사람들에게서, 통증의 시작은 갑작스럽고 심각할 수 있다. 증상은 발, 다리, 손, 팔, 손가락에서 무감각, 저린감 또는 통증, 발 또는 손 근육의 소모, 소화불량, 오심, 구토, 설사 또는 변비, 체위성 혈압 하강으로 인한 어지러움이나 실신, 배뇨 문제, 발기부전이나 질 건조, 쇠약을 포함하며, 추가로, 체중감소와 우울증과 같은 증상들이 신경병증 때문은 아니지만 종종 함께 동반된다.

### 2.2.2 당뇨병성 신경병증의 유형

당뇨병성신경병증은 말초, 자율, 근위, 국소로 분류될 수 있다. 각각은 다른 방식으로 신체의 다른 부분들에 영향을 미친다([http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral neuropathy](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheralneuropathy)).

- 말초신경병증 : 발가락, 발, 다리, 팔, 손에서 감각 손실이나 통증을 유발함
- 자율신경병증 : 발한, 성적반응, 소화, 방광과 장 기능에 변화를 유발함. 또한 심장과 혈압조절에 기여하는 신경에 영향을 줌. 자율신경병증은 또한 저혈당 혼수를 유발시킬 수 있음
- 근위 신경병증 : 다리에서 쇠약을 유도하고 엉덩이, 허벅지에서 통증을 유발함
- 국소 신경병증 : 하나의 신경에 갑작스런 쇠약이나 근육 쇠약이나 통증을 유발하며 신체에 어떤 신경이든 영향 받을 수 있음

#### 말초신경병증

이 유형은 팔과 다리의 신경이 손상 받는다. 발과 다리는 손과 팔보다 먼저 영향을 받는 경향이 있다. 당뇨병환자들은 검사에서 신경병증의 징후를 가지나 모든 사람들이 징후를 갖지는 않는다. 말초신경병증의 증상은 온도나 통증에 무감각 또는 둔감, 저리고, 화끈거리는 또는 찌르는 감각, 예리한 통증 또는 근육경련, 촉각에의 극심한 민감, 균형과 협응 손실을 포함할 수 있으며 밤에 종종 심해진다.

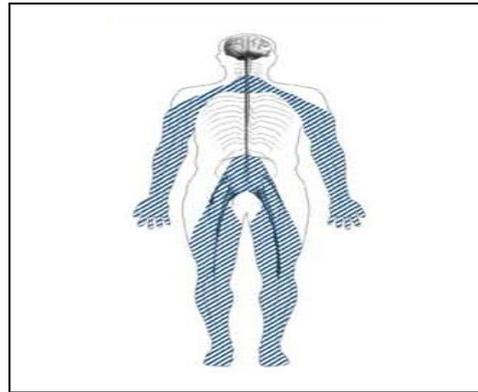


그림 2.1 말초신경병증에 영향받은 부위

압력이나 손상이 인지되지 않기 때문에 발의 무감각 각한 부위에 수포와 욕창이 발생할 수 있으며, 발 손상이 신속하게 치료되지 않는다면, 감염은 뼈까지 진행되어 절단해야만 할 수도 있다([http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral neuropathy](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheralneuropathy)).

#### 자율신경병증

자율신경병증은 혈당수준, 혈압, 심장을 조절하는 신경에 영향을 미친다. 또한 시력, 성적 반응, 배뇨, 호흡기능, 소화와 관련된 문제를 유발하는 내부 기관들에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 땀과 발한과 같은 저혈당 경고 징후의 소실로 저혈당 사건 이후에 정상으로 혈당수준을 회복시키는 체액을 통제하는 신경에 영향을 미칠 수 있다.

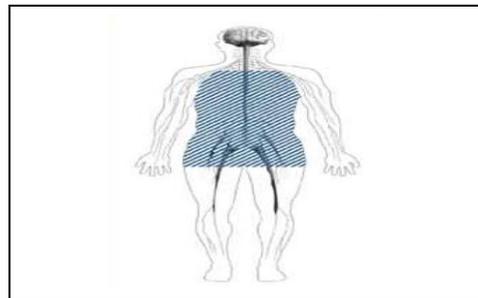


그림 2.2 자율신경병증에 영향받은 부위

계가 영향을 받을 수 있다. 한편, 자율신경병증은 신경손상은 적절히 운동할 때 땀이 생기지 않게 하므로, 신체는 체온을 적절히 조절할 수 없다. 신경손상은 식사 중이나 밤에 과도한 땀을 발생시킬 수도 있다(<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheralneuropathy>).

### 근위신경병증

때때로 요천추 총 신경병증, 대퇴 신경병증, 당뇨병성 근위축증, 일반적으로 신체의 일측에서 다리, 엉덩이, 허벅지 등의 통증으로 시작한다. 통증이나 쇠약에 대한 치료가 일반적으로 요구된다.

### 국소신경병증

때때로 당뇨병성 신경병증은 갑자기 발병하여 머리, 몸체, 다리에 있는 특이적인 신경에 영향을 미친다. 국소신경병증은 눈의 초점을 맞추지 못함, 복시, 한쪽 눈 뒤의 통증, 얼굴의 한쪽 면의 마비(Bell 마비), 허리 또는 골반의 심각한 통증, 허벅지 앞부분의 통증, 가슴, 위, 몸통에 통증, 발 안쪽이나 정강이 바깥쪽의 통증, 심장마비나 충수염, 심장질환으로 잘못 진단되는 가슴 또는 복부 통증을 유발시킨다.

## 2.2.3 당뇨병성 신경병증의 질병부담

당뇨병성 말초신경병증은 당뇨병환자의 30%가 이환되는 것으로 추정되며, 적절한 관리는 말기에 발 궤양과 하지 절단과 같은 합병증을 예방하기 위하여 필수적이다(Boulton 1998). 자율신경병증을 가진 당뇨병 환자는 심혈관계 자율신경과 관련된 사망을 포함한 다양한 예후에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 또한 말초신경병변은 초기조차도 회복되지 않는 경향이 있다. 그러므로 조기 진단하여 가능한 한 적절한 치료와 관리를 시작하는 것은 중요하다(Yasuda *et al* 2007).

미국의 경우 당뇨병환자의 약 15%는 평생 동안 발 궤양을 경험하게 되고, 실제 족부궤양 14-24%에서 치료를 위해 절단이 필요하다(Alberti *et al* 1998). 당뇨병환자에서 신경병증이 있으면 하지 절단의 위험도는 1.7배 높아진다(Armstrong 1998). 건강보험자료를 분석한 연구에서, 2003년 당뇨병 환자 중 469,397명(1.2%)에서 족부질환이 발생하였고, 1인당 연간 평균 총 진료비는 당뇨병환자에서 족부절단 1,162만원, 족부궤양 780만원, 족부손상 354만원이었고, 평균입원일수는 족부절단 76일, 족부궤양 61일, 족부손상 33일이었다(정춘희 등 2006).

## 2.3 현존하는 의료기술

American Diabetes Association은 황금기준으로 단일 검사가 아닌 복합적 검사를 권한다. 다양한 수단들은 신경전도검사와 같은 전기생리학적 검사를 포함하고 있으며, 이 검사들은 신경 기능장애에 대한 높은 민감도는 높으나 하지 케양이나 절단에서는 특이도가 낮다. 또한 불편하고 시간 소비적이며 고비용이며 전문적 기술 필요한 검사이다. 반면에, 진동감각역치 검사검사, 모노필라멘트 검사(semmes weinstein monofilament)와 같은 심신감각 역치 측정 검사(psychosomatosensory threshold test)는 빠르고, 편하며 저렴하게 감각기능을 검사할 수 있어 일차병원에 적당한 검사이다. 이와 같은 현존하는 검사들을 다음과 같이 정리하였다(Alberti *et al* 1998).

- 통합적인 발 검진 : 피부, 순환, 감각을 평가한다. 이 검사는 일상적인 진료실 방문 동안에 수행할 수 있다. 발에서 방어 감각이나 느낌을 평가하기 위해서, 막대기에 부착된 (머리 빗에서 뺏겨진 털과 비슷한) 나일론 모노필라멘트를 발의 촉각을 평가하기 위해 사용한다. 모노필라멘트로부터 압력을 느낄 수 없는 사람들은 방어감각이 상실된 것으로 적절하게 치유되지 않을 경우 발에 욕창발생 위험이 있다. 다른 검사들로는 촉각압력보다 더욱 민감한 진동감각을 평가하고 반사를 조사하는 것이 있다.
- 신경전도검사 : 신경을 통한 전류 전달을 평가하는 것으로 전기적인 신호를 유도하는 신경의 이미지는 화면에 투영된다. 일반적인 것보다 더욱 느리거나 더욱 약한 것처럼 보이는 신경흥분은 손상가능성을 의미한다. 이 검사는 팔과 다리에서 모든 신경들의 상태를 평가하기 위해 의사가 수행한다.
- 근전도 : 근육들이 근접 신경에 의해 전달되는 전기 신호에 얼마나 잘 반응하는지를 보는 것이다. 근육의 전기적 활동은 화면에 보여진다. 일반적인 것 보다 더욱 느리거나 더욱 약한 반응은 신경 또는 근육의 손상을 의미한다. 이 검사는 종종 신경전도검사와 같은 시간에 수행된다.
- 양적 감각검사 : 신경병증을 조사하기 위하여 온도, 진동, 압력과 같은 자극에 대한 반응들을 이용한다. 이것은 감각소실과 신경의 과도한 과민성을 확인하기 위해 점점 많이 사용되고 있다.
- 심장박동변이검사 : 심장이 심호흡, 혈압과 자세가 바뀌는 것에 얼마나 반응하는지를 보여준다.
- 초음파 : 내부 기관의 이미지를 만들기 위해 음 파동을 이용한다. 예를 들어, 방광과 다른요로 부분들의 초음파는 이들 기관들이 정상구조를 보존하고 있는지와 배뇨 이후에 완전히 방광이 비워지는지를 보여준다.
- 신경 또는 피부 생검 - 현미경으로 조사하기 위해 신경이나 피부 조직의 표본을 채취하는 것으로 종종 연구상황에서 가장 많이 사용된다.

### 2.3.1 말초신경병증 선별검사

#### 신경전도검사

신경전도검사(nerve conduction studies)는 말초신경 장애의 존재, 특성, 분포, 정도를 기록함으로써 주관적 증상이 말초신경 이상에 의한 것인지, 탈수초화가 있는지, 병변이 단일성 또는 다발성인지 확인하여 주고 치료에 대한 반응이 어떠할지 예측할 수 있도록 해 준다(조정구 1996).

#### 신경병증 기능부전 점수

신경병증 기능부전 점수(neuropathy disability score)는 무릎반사(0 = 정상, 1 = 강화가 있음, 2 = 감각 없음), 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사(각 0 = 감각 있음, 1 = 감소된 감각/ 감각 없음)를 종합적으로 수행하여 각 검사의 점수를 종합하여 6점 이상이면 당뇨병성 신경병증이 있다고 본다(Papanas *et al* 2007a).

#### 감각신경검사

감각신경검사는 다양한 자극양식으로 검사한다. 정량적감각신경검사(quantitative sensory tests)는 특정신경섬유에 따른 감각신경의 기능을 평가하는 검사이다. 자극양식은 진동, 온냉자극, 통각, 촉각-압력 등으로 다양하며 이를 정량화한 검사방법이다(김현정 2000).

진동감각역치검사는 Biothesiometer를 이용하며 진동감각으로진동 진폭은 10~15 volt이고 엄지 발가락의 진동각 역치가 25 volt 이상이면 신경 손상이 있다고 본다(김현정 2000).

온도역치검사는 2개의 금속 롤러(roller), 즉 20도의 실온 롤러와 40도의 롤러를 각각 사지의 근위부에서 원위부로 천천히 이동시켜 온도의 저하 또는 소실을 검사한다(김현정 2000).

#### 미시간 신경병증 선별도구

미시간 신경병증 선별도구(Michigan neuropathy screening instrument)는 환자용 설문지와 임상 의 평가로 구성되어 있다. 환자용 설문지는 환자가 직접 15가지 항목에 대해 ‘예/아니오’에 체크를 하여 다음과 같은 기준으로 총점을 구한다([www.med.umich.edu/mdrtc/profs/documents/svi/MNSI\\_howto.pdf](http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/documents/svi/MNSI_howto.pdf); 최현영 등 2007).

- 1-3, 5-6, 8-9, 11-12, 14-15번 문항에 대해 ‘예’로 응답한 경우 : 1점 부여함
- 7, 13번 항목에 ‘아니오’로 응답한 경우 : 1점 부여함
- 4(순환기 악화), 10번(일반적 무기력)항목 : 점수화 하지 않음

임상의 평가항목은 모든 항목을 30°C이상의 실내에서 환자의 발을 평가한다.

- 발검사(foot inspection) : 발은 과도한 건조함, 굳은살 형성, 고랑, 부전궤양(frunk ulceration)이나 변형 여부를 검사한다.

- 진동감각(vibration sensation) : 128 Hz 소리굽쇠를 사용하여 환자가 진동을 느꼈다가 못 느낄 때까지의 시간을 측정
  - 감각 있음(present) : 10초 이하
  - 감소된 감각(reduced) : 10초 이상
  - 감각 없음(absent) : 진동 감각이 느껴지지 않는 경우
- 근신전반사(muscle stretch reflexes) : 적절한 반사망치를 사용하여 검사함. 검사기준은 Jendrassic maneuver에 따름
  - 5+ : 지속되는 간헐적 경련(sustained clonus)
  - 4+ : 매우 활기참, 과다반사, 간헐적 경련(very brisk, hyperreflexive, with clonus)
  - 3+ : 활기참 또는 정상보다 반사적임(brisker or more reflexive than normally)
  - 2+ : 정상(normal)
  - 1+ : 부족한 정상, 감소되는 반사(low normal, diminished)
  - 0.5+ : 오직 강화로 끌어낸 반사(a reflex that is only elicited with reinforcement)
  - 0 : 반응 없음(no response)
- 모노필라멘트검사(monofilament testing)
  - 정상 : 10군데 중 8군데 이상 맞춘 경우
  - 감소된 감각 : 1-7군데 맞춘 경우
  - 비정상 : 감각이 없는 경우

Patient Version	MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT										
<p style="text-align: center;"><b>MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT</b></p> <p>A. History (To be completed by the person with diabetes)</p> <p>Please take a few minutes to answer the following questions about the feeling in your legs and feet. Check yes or no based on how you usually feel. Thank you.</p> <p>1. Are your legs and/or feet numb? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>2. Do you ever have any burning pain in your legs and/or feet? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>3. Are your feet too sensitive to touch? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>4. Do you get muscle cramps in your legs and/or feet? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>5. Do you ever have any prickling feelings in your legs or feet? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>6. Does it hurt when the bed covers touch your skin? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>7. When you get into the tub or shower, are you able to tell the hot water from the cold water? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>8. Have you ever had an open sore on your foot? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>9. Has your doctor ever told you that you have diabetic neuropathy? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>10. Do you feel weak all over most of the time? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>11. Are your symptoms worse at night? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>12. Do your legs hurt when you walk? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>13. Are you able to sense your feet when you walk? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>14. Is the skin on your feet so dry that it cracks open? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>15. Have you ever had an amputation? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p style="text-align: right;">Total: _____</p>	<p style="text-align: center;"><b>MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT</b></p> <p>B. Physical Assessment (To be completed by health professional)</p> <p>1. Appearance of Feet</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Right</p> <p>a. Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No</p> <p>b. If no, check all that apply:</p> <p>Deformities <input type="checkbox"/></p> <p>Dry skin, callus <input type="checkbox"/></p> <p>Infection <input type="checkbox"/></p> <p>Fissure <input type="checkbox"/></p> <p>Other <input type="checkbox"/></p> <p>specify: _____</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Left</p> <p>Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No</p> <p>If no, check all that apply:</p> <p>Deformities <input type="checkbox"/></p> <p>Dry skin, callus <input type="checkbox"/></p> <p>Infection <input type="checkbox"/></p> <p>Fissure <input type="checkbox"/></p> <p>Other <input type="checkbox"/></p> <p>specify: _____</p> </td> </tr> </table> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Right</p> <p>2. Ulceration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Left</p> <p>2. Ulceration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Right</p> <p>3. Ankle Reflexes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Left</p> <p>3. Ankle Reflexes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Right</p> <p>4. Vibration perception at great toe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Left</p> <p>4. Vibration perception at great toe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Right</p> <p>5. Monofilament <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p style="text-align: center;">Left</p> <p>5. Monofilament <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p> </td> </tr> </table> <p>Signature: _____</p> <p style="text-align: right;">Total Score _____ /10 Points</p>	<p style="text-align: center;">Right</p> <p>a. Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No</p> <p>b. If no, check all that apply:</p> <p>Deformities <input type="checkbox"/></p> <p>Dry skin, callus <input type="checkbox"/></p> <p>Infection <input type="checkbox"/></p> <p>Fissure <input type="checkbox"/></p> <p>Other <input type="checkbox"/></p> <p>specify: _____</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No</p> <p>If no, check all that apply:</p> <p>Deformities <input type="checkbox"/></p> <p>Dry skin, callus <input type="checkbox"/></p> <p>Infection <input type="checkbox"/></p> <p>Fissure <input type="checkbox"/></p> <p>Other <input type="checkbox"/></p> <p>specify: _____</p>	<p style="text-align: center;">Right</p> <p>2. Ulceration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>2. Ulceration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Right</p> <p>3. Ankle Reflexes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>3. Ankle Reflexes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Right</p> <p>4. Vibration perception at great toe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>4. Vibration perception at great toe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Right</p> <p>5. Monofilament <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>5. Monofilament <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>
<p style="text-align: center;">Right</p> <p>a. Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No</p> <p>b. If no, check all that apply:</p> <p>Deformities <input type="checkbox"/></p> <p>Dry skin, callus <input type="checkbox"/></p> <p>Infection <input type="checkbox"/></p> <p>Fissure <input type="checkbox"/></p> <p>Other <input type="checkbox"/></p> <p>specify: _____</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No</p> <p>If no, check all that apply:</p> <p>Deformities <input type="checkbox"/></p> <p>Dry skin, callus <input type="checkbox"/></p> <p>Infection <input type="checkbox"/></p> <p>Fissure <input type="checkbox"/></p> <p>Other <input type="checkbox"/></p> <p>specify: _____</p>										
<p style="text-align: center;">Right</p> <p>2. Ulceration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>2. Ulceration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1</p>										
<p style="text-align: center;">Right</p> <p>3. Ankle Reflexes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>3. Ankle Reflexes <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>										
<p style="text-align: center;">Right</p> <p>4. Vibration perception at great toe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>4. Vibration perception at great toe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>										
<p style="text-align: center;">Right</p> <p>5. Monofilament <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>	<p style="text-align: center;">Left</p> <p>5. Monofilament <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1</p>										

그림 2.3 미시간 신경병증 선별도구

### 신경병증 총 증상 점수

신경병증 총 증상 점수(neuropathic total symptom score-6)는 표 2.2와 같이 통증, 이질통증, 작열감, 칼로베는 통증, 무감각증, 가시감각 6가지 항목을 빈도와 증상의 강도를 점수화하여 평가한다(Bastyr *et al* 2005).

표 2.1 신경병증 총 증상점수

문항	질문
통증	발 또는 다리에 깊고, 찌르는 듯한, 긴장감, 타는듯한, 잡아당기는 듯한, 압착되는 듯한 통증을 느낀적이 있습니까?
이질통증	발에 이불이나 옷 등이 닿을 때나 길을 때 과민하게 느끼거나 압통이 있습니까?
작열감	발 또는 다리에 화끈거리는 통증을 느낀적이 있습니까?
칼로베는 통증	발 또는 다리에 날카로움, 찌름, 전격 통증, 전기자극과 같은 통증이 2분이상 지속된 적이 있습니까?
무감각증	발 또는 다리에 저린감, 감각을 잃거나, 미취상태처럼 죽은 기분, 무감각을 느낀적이 있습니까?
가시감각	발 또는 다리에 수면감각여부, 가시감각, 저린감각을 느낀적이 있습니까?"

### 2.3.2 당뇨병성 자율신경병증 선별검사

당뇨병성 자율신경병증은 심혈관계, 발한계, 눈 등 각 장기의 검사를 정기적으로 추적검사 하도록 되어있다(Kahn 1992). 심혈관계 자율신경기능검사는 발사바 수기, RR변동, 체위변동 시 혈압변화검사를 수행하고, 발한계는 정량적 발한반응검사를 수행하고, 눈은 부교감 신경 차단 후 암순응 동공크기를 검사한다(조정구 1995).

#### 심혈관계 자율신경 기능검사

심혈관계 자율신경기능검사는 발사바 수기, RR변동, 체위변동시 혈압변화검사의 검사를 종합적으로 수행한다. 다음과 같은 기준으로 진단한다(Vinik *et al* 2003).

- 초기 심혈관계 자율신경병증 : 3가지 심박동수를 측정하는 방법 중 하나라도 경계성이나 비정상을 보이는 경우
- 확정적인 심혈관계 자율신경병증 : 3가지 심박동수를 측정하는 방법 중 2가지 이상에서 비정상을 보이는 경우

표 2.2 자율신경검사지수

문항	정상	경계성	비정상
발사바 비(heart rate response to valsalva maneuver, Valsalva ratio)	≥1.21	1.11-1.20	≤1.10
호흡동부정맥(respiratory sinus arrhythmia, maximum-minimum heart rate)	≥15	11-14	≤10
기립시 심박동 변이(lying and standing heart rate response, 30:15 ratio)	≥1.04	1.01-1.03	≤1.00
기립시 혈압반응(lying and standing blood pressure response, mmHg)	≤10	11-29	≥30
handgrip exercise(mmHg)	≥16	11-15	≤10
자율신경 점수	0	1	2

## 정량적 발한신경검사

정량적 발한신경검사(quantitative sudomotor axon test)는 결절 후 땀샘신경(postganglionic sudomotor function)의 기능을 평가하는 방법으로 자율신경계 이상들을 어느 정도 객관적으로 평가할 수 있는 방법이다. 이 검사는 전기적 자극이나 약제의 투여(acetylcholine electrophoresis)에 의해 반사적으로 땀이 분비되는 기능을 땀의 양과 잠재기(latency)를 측정하여 판단하는 것으로, 자율신경계 기능을 판단한다(Backonja 1994; Low *et al* 1983).

## 2.4 족부수분검사

### 2.4.1 족부수분검사의 원리

족부수분검사의 원리는 자율신경병증의 부정적 구성요소인 발한 기능부전을 측정하여 정상적인 임상증상을 가진 당뇨병 환자에게서 당뇨병성 말초신경병증을 진단하여 족부궤양을 예방하기 위한 검사이다.

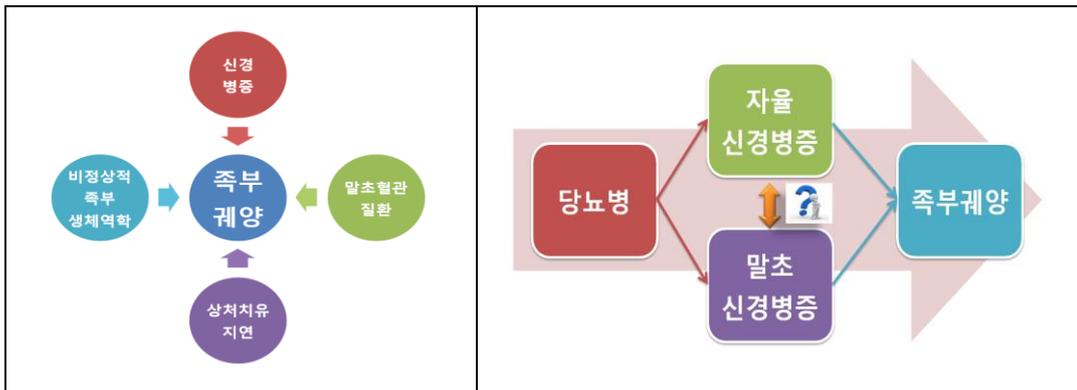


그림 2.4 족부궤양의 병리적 요인들(좌; 대한내과학회편저 2010)과 검사기전(우)

말초신경병증은 당뇨병의 주된 만성합병증으로, 족부궤양의 발병기전의 중추요소이다 (Boulton *et al* 1998; Vinik *et al* 1992). 원인은 고혈당으로 인해  $A^{\delta}$ , C 신경세포 내에서 대사장애를 일으키는 것으로 알려져 있다(Vinik *et al* 2003).

자율신경병증은 일반적으로 당뇨가 발생한 지 약 10년 이후에 시작하여 서서히 진행되며, 땀샘이 발한신경, 교감신경절후 C섬유(무수신경섬유, 0.5-2 $\mu$ m)를 자극하는 콜린성 시스템과 연관되어 있다. 자율신경계 이상 증상은 초기에는 대부분 없지만 미주신경장애로 인하여 심호흡할 때 심장박동의 변화가 감소, 상지의 다한증과 하지의 땀분비가 감소, 발 감각의 감소 등의 임상적 증상이 나타난다(대한내과학회편저 2010; Vinik *et al* 2003). 자율신경병증은 발의 무한증과 표면 혈액 흐름을 변화시켜 피부 건조와 갈라짐을 촉진시키고 족부 궤양의

위험을 증가시킨다(대한내과학회편저 2010; Tentolousris *et al*2009; Boulton *et al*1998).

#### 2.4.2 족부수분검사의 진단방법

족부수분검사는 당뇨병성 신경병증을 조기 진단하기 위한 선별검사법이다. 발 발한에 노출된 이후에 염화코발트II 화합물이 파란색에서 분홍색으로 색깔변화에 근거한 땀 생산을 측정한다(Papanas *et al* 2007c). 수분이 존재할 때, 이 염제는 물 분자를 흡수하여 색깔이 파란색에서 분홍색으로 변하는 것이다. 발한이 잘 될 경우 완전한 색깔변화에 필요한 시간은 그렇지 않은 경우에 비해 적어진다(Papanas *et al*2007a).

색깔 변화되기까지의 시간은 10초의 정확성을 가진 초단위로 측정되고, 두 개의 발에서 완전한 색깔 변화가 600초 이내이면 정상으로 판정한다. 발한 기능부전은 적어도 한 발에서 600초를 초과하여 완전히 색깔이 변하는 시간으로 정의한다(Papanas *et al* 2005). 족부수분검사의 진단 절차는 다음과 같다.

- ① 반드시 두 발을 검사함. 양말을 벗고 발을 5분 이상 건조함.
- ② 발바닥에 부착하기 바로 직전에 제품을 호일 포장에서 꺼내어 반응 패드가 균일한 파란색을 띄고 있는지 확인함.
- ③ 양 발의 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 부착 함. 만일 해당 부분에 굳은살이 있다면 작은 발가락 아래 볼록한 부분에 부착하고 10-15분을 기다림.
- ④ 시험하는 동안 발을 위로 향하게 하여 주위의 수분과 접촉하지 않도록 함.
- ⑤ 반응패드의 색이 변하는 것을 확인함.

#### 2.4.3 족부수분검사의 결과

족부수분검사의 검사 결과는 다음과 같다(신청자료).



그림 2.5 검사 결과

- 정상 - 반응패드가 완전히 분홍색으로 변하면 발의 상태를 정상으로 판정함
- 비정상 - 반응패드가 파란색을 유지하면서 변하지 않으면 피부보호기능이 손상되어 피부가 건조하고 탄력성이 부족한 것임. 이런 경우 당뇨병성 족부병증 진행에 대해 의사

와 상담을 실시해 당뇨병성 족부병증 진행을 예방함

- 비정상 - 만일 반응패드가 부분적으로 분홍색으로 변하면 발바닥의 피부탄력성이 한계가 있으므로 의사와 상담을 실시해 당뇨병성 족부병증 진행을 확인함

#### 2.4.4 족부수분검사의 현황

뉴로체크는 독일 Reihnard Zick박사가 개발하였으며, 독일 Miro사에서 제조하였다. 2004년 한국 CJ 제약사업부에서 전세계 판권을 따서 국내에서 판매하다 2006년 Tissupor Asia에서 양도 양수받았다.

족부수분검사에 사용되는 족부수분검사는 전문의약품으로 2006년 식품의약품안전청장의 허가를 받았다(제서울-727호, 2006.1.19).

동 기술의 기존 평가 현황은 다음 표 2.1과 같다.

표 2.3 족부수분검사의 평가 현황

구 분	평가 결과
2005년 제6차 의료행위전문평가위원회 (2005.7.14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 행위명 : 족부수분정성검사</li> <li>▪ 평가 결과 : 유효성 및 비용효과성에 대한 근거자료 부족으로 반려</li> </ul>
2008년 9차 신의료기술평가위원회 (2008.10.17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 행위명 : 뉴로체크</li> <li>▪ 평가 결과 : 동 기술은 안전성에는 문제가 없었지만 동 기술을 기존의검사와 비교할 때 더 나은 진단정확도를 가진 기술로 해석할 수 없었고 자가검사의 유용성 또한 확인할 수 없었다. 아울러, 발한기능부전과 말초신경병증의 발 궤양과의 관련성이 확립되지 않아 뉴로체크의 임상적 유효성을 말하기 어렵다는 의견이었음. 따라서, 동 기술을 한국인을 대상으로 잘 설계된 전향적 연구결과가 요구되는 연구단계의 기술로 함</li> </ul>

### 3. 평가 방법

---

#### 3.1 개요

동 평가에서는 크게 1) 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성과 2) 족부수분검사의 안전성 및 유효성을 평가하고자 한다.

1) 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성에 대한 평가 방법은 간략한 문헌리뷰를 수행하였고, 2) 족부수분검사의 안전성 및 유효성에 대한 평가 방법은 체계적 문헌고찰 방법으로 아래와 같이 수행하였다. 모든 평가방법은 동 기술의 평가 목적을 고려, 『족부수분검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 함)』의 심의를 거쳐 확정하였다.

#### 3.2 문헌 검색 데이터베이스

문헌은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행하였다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 3 문헌 검색 현황에 자세히 기술하였다.

##### 3.2.1 국내

국내문헌은 아래에 기술된 8개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였다. 이외에도 국가전자도서관 및 의학학술지종합정보시스템(MEDLIS) 등의 국내 문헌정보 데이터베이스가 있으나 국립중앙도서관이나 국회도서관과 한국교육학술정보원 등과 동일한 데이터베이스를 공유하고 있어 중복 검색되므로 사전에 데이터베이스별 특성을 파악하고 제외하였다. 일차 검색일은 2011년 7월 25일이었으며, 이후 데이터베이스별 특성을 파악하여 사용할 검색어를 확정하고, 2011년 8월 9일 최종 검색을 완료하였다.

- |               |   |            |
|---------------|---|------------|
| ▪ 코리아메드       | <a href="http://www.koreamed.org">http://www.koreamed.org</a>           | 1997년부터 현재 |
| ▪ 국립중앙도서관     | <a href="http://www.nl.go.kr">http://www.nl.go.kr</a>                   |            |
| ▪ 국회도서관       | <a href="http://www.nanet.go.kr">http://www.nanet.go.kr</a>             |            |
| ▪ 국가자료공동목록시스템 | <a href="http://www.nl.go.kr/kolisnet">http://www.nl.go.kr/kolisnet</a> |            |
| ▪ 한국교육학술정보원   | <a href="http://www.riss4u.net">http://www.riss4u.net</a>               |            |
| ▪ 학술데이터베이스검색  | <a href="http://kiss.kstudy.com">http://kiss.kstudy.com</a>             |            |
| ▪ 과학기술학회마을    | <a href="http://society.kisti.re.kr">http://society.kisti.re.kr</a>     |            |

- 한국의학논문데이터베이스 <http://kmbase.medric.or.kr>

### 3.2.2 국외

국외문헌은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE을 이용하였다. 검색어 선정 및 문헌검색 전략을 구축하기 위한 일차 검색은 2011년 7월 25일에 이루어졌다. 일반적으로 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)에서 체계적 문헌고찰의 문헌검색 범위를 MEDLINE과 EMBASE 및 Cochrane Library을 충족요건으로 보고 있어 일차적으로 이를 수행하였다. 이후 제1차 소위원회에서 심의되었던 검색어를 토대로 2011년 8월 9일 최종 검색을 완료하였다.

#### 일차 데이터베이스

- |           |   |            |
|-----------|---|------------|
| ▪ MEDLINE | <a href="http://ovidsp.ovid.com">http://ovidsp.ovid.com</a> | 1948년부터 현재 |
| ▪ EMBASE  | <a href="http://ovidsp.ovid.com">http://ovidsp.ovid.com</a> | 1988년부터 현재 |

#### 이차 데이터베이스

- Cochrane Library database
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects
  - The Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Health Technology Assessment Database
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en sante (AETMIS, Canada)
- Agency for Health Research Quality (AHRQ, USA)
- Alberta heritage foundation for medical research (AHFMR, Canada)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada)
- Center for Medical Technology Assessment (CMT, Sweden)
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS, USA)
- ClinicalTrials.gov (National Institute of Health (NIH, USA)
- Medical Services Advisory Committee (MSAC, Australia)
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA, UK)
- National Health Service (NHS, UK)
- NHS Centre for Reviews and Dissemination, including Database of Abstracts of Reviews and Effects (DARE); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) and Health Technology Assessment database (HTA)
- National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (HSTAT database, USA)
- National Research Register (UK)

- New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA, New Zealand)
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU, Sweden)
- National Institute for Health and clinical Excellence(NICE, UK)

### 3.3 문헌검색전략

문헌검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 보다 명확히 하여 초안을 작성한 후 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

#### 3.3.1 PICO

PICO와 그 세부내용의 선정은 충분한 의견수렴 과정을 거치기 위해 다음과 같은 방법으로 수행하였다. 우선 관련문헌 검색을 통해 PICO의 초안을 마련하여 제1차 소위원회에서 논의한 후 그 내역을 확정하였다.

##### 대상환자(patients)

- 당뇨병 환자

##### 증재검사(index test)

- 족부수분검사(상품명 : Neurocheck™, Neuropad™)

##### 표준검사(reference test)

- 당뇨병성 말초신경병증
  - 신경전도검사(Nerve Conduction Studies, NCS)
  - 임상검사(신경병증 기능부전 점수 (Neuropathy Disability Score, NDS)라고도 함; 무릎반사, 128-Hz 소리굽쇠를 이용한 진동감각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 면 조각 등을 이용한 가벼운 촉각검사, 압력지각검사, 온도지각검사 등)
- 당뇨병성 자율신경병증(Kahn 1992)
  - 심혈관계 : 심혈관계 자율신경 기능검사(발사바 수기, RR변동, 체위변동시 혈압변화검사 3가지 검사)
  - 발한계 : 정량적 발한계 반응검사
  - 눈 : 부교감 신경 차단 후 암순응 동공크기

##### 비교검사(comparator)

- 감각신경검사(quantitative sensory tests, vibration perception threshold, current perception threshold)

- 미시간 신경병증 선별도구(Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), 당뇨병성 신경병증 지표(Diabetic Neuropathy Index, DNI)
- 신경병증 총 증상 점수(Neuropathic Total Symptom Score, NTSS)
- 정량적 발한신경검사(Quantitative Sudomotor Axon Test, QSART)

### 의료결과(outcomes)

- 안전성
  - 부작용
- 유효성
  - 진단의 정확성
    - 민감도(sensitivity)
    - 특이도(specificity)
    - 양성예측도(positive predictive value)
    - 음성예측도(negative predictive value)
    - 양성우도비(positive likelihood ratio)
    - 음성우도비(negative likelihood ratio)
    - 검사정확도(accuracy of index test)
    - 진단교차비(diagnostic odds ratio)
    - 위음성률
  - 의료결과에의 영향(impact on health outcome)
    - 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법의 변화

표 3.1 진단 정확성 비교 2x2표

		표준검사	
		D+	D-
중재 검사	T+	TP	FP
	T-	FN	TN

FN, False Negative 가음성; FP, False Positive 가양성; TN, True Negative 진음성; TP, True Positive 진양성

### 3.3.2 검색어

국내외 각 데이터베이스의 특성을 고려하여 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 구분하였고, 국내외 각 데이터베이스의 특성에 따라 사용한 검색어는 부록 3 문헌 검색 현황에 자세히 기술하였다.

#### 국내

국내 문헌검색 데이터베이스는 검색기능이 논문의 제목, 발행처나 주제어 등으로 간단하여 연구문제에 맞는 문헌을 검색하는데 어려움이 있었다. 따라서 민감하지 못한 검색어 사용으로 필요한 문헌이 검색되지 않는 문제를 방지하기 위해 주 중재인 족부수분검사에 초점을 맞추어 광범위하게 실시하고, 이후 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌을 수작업으로 제외하였다.

문헌목록 과정의 어려움을 감안, 논문제목과 초록을 중심으로 검색된 문헌 중 연구대상 당뇨병 환자로 제한하여 수작업을 병용하였다. 각 데이터베이스별 사용된 검색어와 검색된

문헌수는 부록 3에 자세히 기술하였다.

## 국외

국외 데이터베이스는 검색어를 다양하게 사용할 수 있기 때문에 각 데이터베이스별 특성에 따라 PICO 내역을 고려하여 검색어를 선정하였으며, 부록 3에 데이터베이스에 따라 PICO 및 연구유형별로 구분하여 기술하였다. 그러나 동 과정에서 다양한 방법으로 표현되더라도 검색되는 문헌이 동일한 경우는 이를 확인하고 제외하였다.

연구유형에 따른 검색필터는 검색어 확정 후 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)이 제시한 방법을 이용하였다.

### 3.3.3 출판 형태

문헌은 각 학술지의 심의기준에 따라 동료 심사(peer-reviewed)를 거쳐 공식적으로 게재된 경우만 포함하였다. 출판 편향(publication bias)을 최소화하기 위해 회색문헌(grey literature)의 포함여부(예; 학술대회 발표 초록)도 소위원회에서 논의한 결과 회색문헌은 배제하기로 하였다. 국내의 경우 학위논문과 이를 학술지에 발표한 논문이 동시 검색될 경우 참고문헌의 접근 가용성을 고려, 학술지에 발표된 논문을 우선 선정하였다.

### 3.3.4 연구 유형

족부수분검사는 당뇨병 진단에 대한 평가이므로 해당 진단법의 표준기준과의 비교를 통해 해당진단법의 타당성을 검증하여야 한다. 연구유형은 NHMRC의 권고(How to review the evidence, NHMRC 1999)에 따라 체계적 문헌고찰(Systematic Reviews, SR), 임상시험연구(clinical controlled trials), 횡단면적연구(cross-sectional study), 진단법 평가연구를 포함하였다.

이외 비록 평가를 위한 문헌으로 선택되지는 않았으나 학술지 등에 게재된 문헌 중 의학종설, 사설, 증례 보고, 증례 연구 등은 평가 배경에 대한 근거로 활용하였다.

### 3.3.5 언어의 제한

문헌을 검색하는 과정에서는 언어를 제한하지 않았다. 비록 영어권이 아닌 나라의 학술지라도 영어로 쓰여지기도 하며, 또한 평가 자체에는 포함하지 않으나 다소 번거롭더라도 족부수분검사에 대한 국가별 관심도나 평가배경 등에 활용할 수 있는 문헌들을 전반적으로 파악하기 위함이었다.

이후 검색된 논문을 선택하는 과정에서도 언어를 제한하지 않았다.

### 3.3.6 문헌선택기준

문헌선택기준은 제1차 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다. 충분한 논의를 위해 우선 검색된 문헌을 검토하여 전체 현황을 파악한 후 초안을 작성하여 위원에게 사전 배포한 뒤 위원회를 통해 의견을 수렴하였다.

#### 선택기준(inclusion criteria)

- 당뇨병환자를 대상으로 한 연구
- 족부수분검사를 수행된 연구
- 적절한 의료결과(outcome)가 하나 이상 보고된 연구

#### 배제기준(exclusion criteria)

- 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)
- 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)
- 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구

### 3.3.7 문헌선택과정

본 평가목적에 적합한 문헌을 선택하기 위한 방법은 두 가지로 구분하여 기술하였다. 이 과정은 문헌검색이 완료된 시점에서 자료추출 수행하는 기간까지 반복적으로 지속되었다. 문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 72건(국내 17건, 국외 55)이었다.

#### 중복검색된 문헌 색인

문헌선택에서 첫번째 과정은 각 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복여부를 색인하는 일이었다. 데이터베이스별로 소장된 학술지 및 문헌 등이 중복되며, 경우에 따라서는 동일 데이터베이스 내에서도 중복 검색되기 때문이다.

국내 데이터베이스는 KoreaMed를 제외하고는 초록을 별도 저장하는 기능이 없으며, Korea-Med도 단지 텍스트 파일로만 저장되므로 중복검색된 문헌을 색인하기 위해서는 제목, 저자, 출판년도, 잡지명, 권(호), 페이지로 구분하여 엑셀 프로그램을 이용, 일일이 검색된 문헌을 입력하였고 또한 각 문헌의 정보를 찾아 영문을 국문으로 변환하였다. 국회도서관의 경우는 저자 등의 문헌 정보를 텍스트나 엑셀 프로그램으로 다운로드 할 수 있는 기능이 추가되었지만 수록지명에 잡지명, 권(호), 페이지가 한꺼번에 입력되어 있어 분리하여 입력하였다. 이외의 데이터베이스는 모두 검색된 문헌을 인쇄한 후 일일이 입력하였다.

저자의 기재 순서나 출판년도, 권(호) 등의 기본 정보의 오류는 여전히 발견되었다. 학위논문은 이후 동일한 제목이나 내용으로 국내 학술지에 출판된 경우 중복으로 색인하였다. 국내 8건 데이터베이스에서 검색된 총 17건 문헌 중 중복으로 색인된 문헌은 12건(70.6%)이

었다.

국의 데이터베이스는 Reference Manager(RM) 프로그램을 이용하여 우선 중복여부를 조사하였다. RM 프로그램에서 'batch duplicate search' 기능을 이용하여 제목, 제1저자, 출판년도, 권, 첫페이지로 선택조건을 주고 중복을 색인하였다. 대부분 이를 통해 중복 문헌이 색인되나 Ovid-MEDLINE이나 Ovid-EMEBASE에서 동일한 논문이라도 제목을 기술한 방법이 다소 다르거나 제1저자의 이름이 중간이름(middle name)까지 표기된 경우 중복으로 색인되지 않아 제목과 저자를 알파벳 순으로 정렬하여 일부 수작업을 병행하였다. 또한 극히 일부의 경우 이긴 하나 출판년도가 잘못 입력된 경우도 있어 중복여부 색인은 자료추출 전 단계까지 지속되었다. 중복으로 제외된 문헌은 총 검색문헌 55건 중 22건(40.0%)이었다.

따라서 국내외 총 검색된 문헌 72건(국내 17건, 국외 55건) 중 단순하게 중복 색인된 문헌은 총 34건(53.2%)이었다(국내 12건; 70.6% 국외 22건; 40.0%).

#### **문헌선택기준에 따른 추출과정**

문헌선택기준에 따른 추출과정은 크게 2단계로 구분할 수 있으나 사실 세부적으로는 자료추출이 완료되는 시점까지 수 차례 반복적으로 진행되었다.

첫 번째 단계에서는 중복검색이 제거된 문헌 총 38건(국내 5건, 국외 33건)을 1차적으로 초록(abstract)을 중심으로 2명의 평가자(evaluators)가 각각 독립적으로 수행하였다. 초록의 내용만으로 문헌선택이 애매한 경우는 웹사이트를 통해 그 문헌의 정보를 얻거나 전문(full text)을 찾는 방법을 택하였으며, 웹사이트를 통해 쉽게 전문을 접할 수 없는 경우 전문을 찾을 때까지 결정을 보류하였다. 초록을 이용한 1차 문헌선택에서 21건이 배제되었다(국내 3건, 국외 18건). 이 중 평가자간 이견을 보이는 경우는 3건(14.3%)이었으나 모두 평가자 회의를 통해 합의 하에 조정하였다.

두 번째 단계에서는 초록과 전문을 중심으로 총 17건(국내 2건, 국외 15건)의 문헌을 다시 2명의 평가자가 독립적으로 문헌 선택기준에 따라 수행하였다. 총 4건의 문헌(국외 4건)이 배제되었다(23.5%). 이 중 평가자간 이견을 보이는 경우는 없었다.

상기 과정을 종합하면, 중복 제거된 총 38개의 문헌 중 25개가 배제되고 13개의 문헌이 선택되었다. 이를 세분하면, 국내의 경우 총 5개 중 2개의 문헌이 선택되고 국외는 총 33개의 문헌 중 11개가 선택되었다.

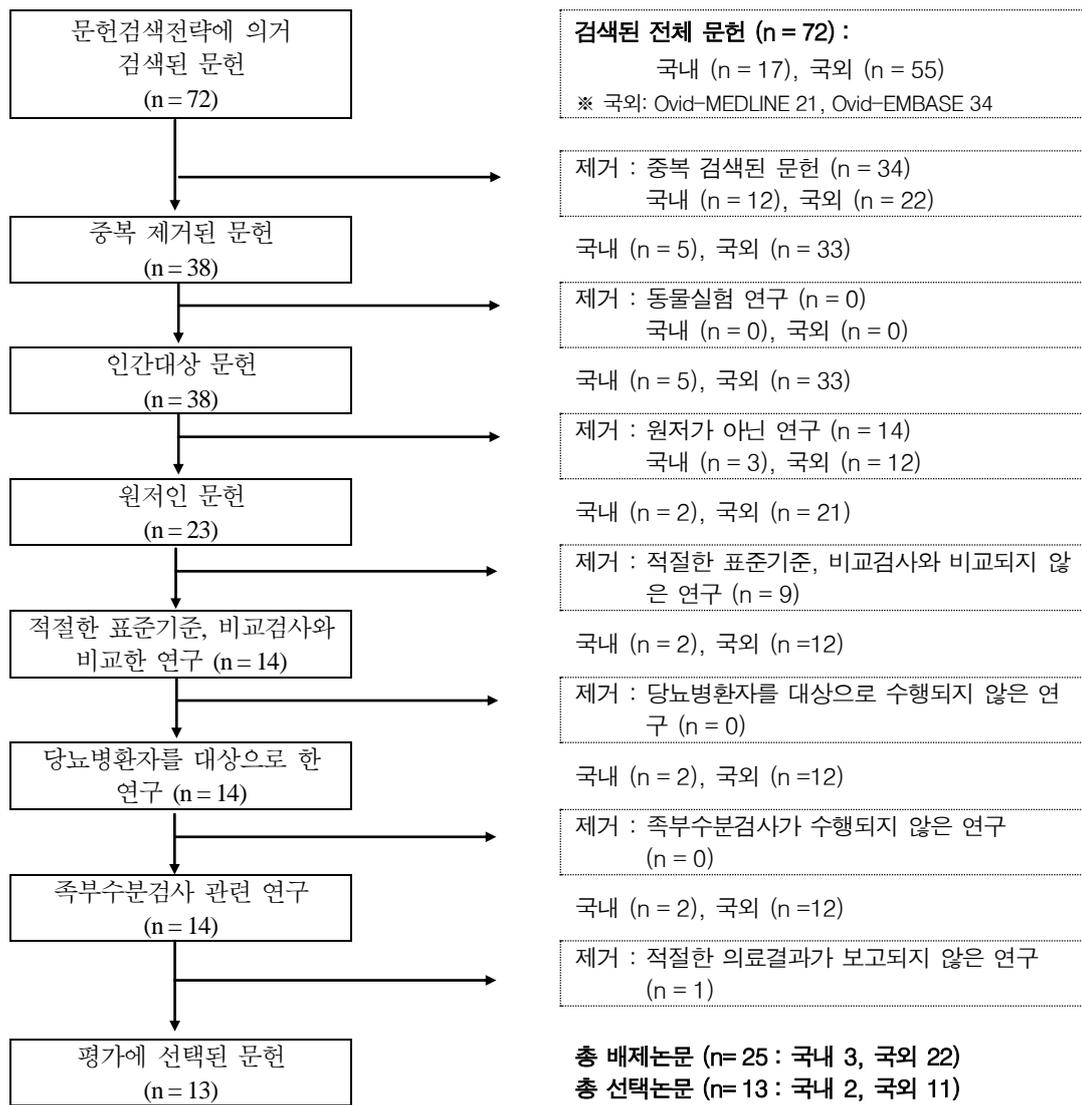


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 족부수분검사 평가에 선택된 문헌

### 3.4 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가 도구는 영국 Scottish Intercollegiate Guidelines Network(이하 SIGN)의 ‘Methodology Checklist(2004년 3월)’를 채택하였다. 논문을 방법론적 측면에서 평가하는 도구는 다양하나 각 질 평가 도구들의 평가 기준 및 내용을 종합 분석한 the Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ)의 ‘Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence(2002)’을 참고하여 질 평가 도구를 일부 수정, 보완하여 그 내용을 소위원회에서 확정하였다.

SIGN의 질 평가 도구는 연구 유형(type of study designs)에 따라 4가지 종류 즉, 체계적 문헌 고찰, 무작위 임상시험, 코호트 연구 및 환자-대조군 연구로 구분되어 있다. 이를 평가에 활용하기 위해 번역하여 사용하였다. 연구 유형별 질 평가 도구는 부록 4에 그 내용을 제시하

였다.

### 3.4.1 질 평가 도구

SIGN의 질 평가 도구는 연구 유형(type of study designs)에 따라 부록 4에 그 내용을 제시하였다. 그 이유는 이전 간암에 실시하는 고주파열치료에 대한 의료기술(시범)평가 보고서(2004)에서 자세히 언급하였으므로 생략하였다.

### 3.4.2 질 평가 판정

문헌의 질 평가는 2명의 평가자가 각각 독립적으로 수행하고 판정 결과 회의를 통해 이견을 조정하였다.

질 평가 판정은 모두 13편의 문헌에서 시행되었다. 13개의 진단법평가연구를 평가하였다. 근거의 수준에 따라 1개의 문헌에 2‘++’를 부여하였다(Papanas *et al* 2007a). 5개의 문헌은 2‘+’로 평가되었다(Papanas *et al* 2011; Tentolouris *et al* 2008; Liatis *et al* 2007; 김현정 등 2006; 손태서 등 2005). 나머지 7개의 문헌은 2‘-’로 평가되었다(Tentolouris *et al* 2011; Kamenov *et al* 2010; Freitas *et al* 2009; Spallone *et al* 2009; Paoanas *et al* 2008; Quattrini *et al* 2008; Papanas *et al* 2007b). SIGN의 질 평가 판정기준은 표 3.2와 같다.

표 3.2 질 평가 판정 기준

---

++	거의 모든 또는 모든 기준이 충족됨. 연구나 검토의 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 확신될 경우
+	몇 가지 기준이 충족됨. 부적절하거나 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 생각되는 경우
-	거의 모든 또는 모든 기준이 충족되지 않음. 이 연구의 결론은 바뀔 것으로 생각되는 경우

---

### 3.4.3 근거의 수준

문헌의 질 평가 결과에 따른 근거의 수준은 SIGN의 자료를 그대로 사용하되, 이전 간암에 실시하는 고주파 열치료에서 사용된 연구 유형 및 영국 SIGN의 정보팀 의견을 수렴하여 비무작위 임상시험은 1‘+’ 이하에서, 진단법 평가연구는 환자-대조군 및 코호트 연구와 동일하게 추가하였으며, 기타 연구는 3등급 비분석적 연구에 포함하였다. 근거의 수준은 표 3.3과 같다.

표 3.3 근거의 수준

1++	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위 임상시험으로 수행된 높은 질의 메타분석과 체계적 문헌고찰</li> <li>치우침(bias)의 위험이 매우 낮은 무작위 임상시험</li> </ul>
1+	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 잘 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰</li> <li>치우침(bias)의 위험이 낮은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험</li> </ul>
1-	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰</li> <li>치우침(bias)의 위험이 높은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험</li> </ul>
2++	<ul style="list-style-type: none"> <li>환자-대조군 또는 코호트 연구 및 비교 연구로 수행된 높은 질의 체계적 문헌 고찰</li> <li>혼동(confounding)이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 낮거나 인과 관계에 대한 높은 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트 연구 및 비교 연구</li> </ul>
2+	<ul style="list-style-type: none"> <li>혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 낮거나 인과 관계에 대한 보통의 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트 연구 및 비교 연구</li> </ul>
2-	<ul style="list-style-type: none"> <li>혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 높거나 인과 관계가 없는 상당한 위험을 환자-대조군 또는 코호트 연구 및 비교 연구</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>비분석적 연구 (예: 전후 연구, 증례 연구, 증례 보고)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>전문가 의견</li> </ul>

#### 3.4.4 권고의 등급

본 평가에 사용될 근거의 수준에 따른 권고의 등급은 표 3.4와 같다.

표 3.4 권고의 등급

A	<ul style="list-style-type: none"> <li>메타분석 및 체계적 문헌고찰 또는 1++의 무작위 임상시험 연구가 최소 하나 이상이고, 표적 모집단에 직접 적용 가능한 경우</li> <li>주로 1+의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>2++의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우</li> <li>1++나 1+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>2+의 연구로 수정된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우</li> <li>2++의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>근거의 수준 3 또는 4에 해당되거나</li> <li>2+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우</li> </ul>

#### 3.4.5 연구단계 의료기술 등급

신의의료기술평가위원회에서는 임상문헌이 부족한 연구단계의 의료기술 중 잠재적 발전가능성 및 대체기술 여부 등을 고려하여 아래와 같이 3등급으로 분류한다.

표 3.5 조기기술 및 연구단계 의료기술 등급 부여 기준

분류	의료기술
I 등급	임상도입시 잠재적 이익이 크지 않은 경우
II 등급	II-a등급 대체기술은 존재하나, 임상도입시 잠재적 이익이 큰 의료기술로 임상지원이 필요하다고 판단되는 경우
	II-b등급 대체기술이 없는 의료기술, 또는 희귀질환 치료(검사)방법으로 남용의 소지가 없는 의료기술로 임상지원이나 시급한 임상도입이 필요하다고 판단되는 경우

### 3.5 자료 추출

평가에 포함된 문헌이 일 유형으로만 한정되지 않아 자료 추출과정은 여러 차례 반복하였다. 평가에 필요한 모든 자료를 추출하기 위하여 기본 서식을 작성하여 시범적으로 수행하였다. 제1차 소위원회 개최 후 메일을 통해 위원들에 의견을 반영하여 최종 자료 추출 과정을 수행하였다.

족부수분검사는 결정된 문헌에 기술된 공통된 내용과 결과에 영향을 주는 연구 대상의 특성 및 필수적으로 추출되어야 하는 유효성에 대한 자료를 추출하였다. 1차 자료 추출은 2명의 평가자가 각각 중복하여 분석하였으며, 이후 연구자 회의를 통해 나타난 문제점을 토의하고 재차 자료 추출 과정을 수행하였다.

자료추출 과정에서 나타난 문제점은 진단법 평가연구에서 2×2표가 명확히 표로 기술되지 않은 경우가 있었다. 이러한 자료는 문헌에서 기술된 자료만을 자료 추출 시 포함하였다.

2×2표가 그려진 경우, 동 검사의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 양성우도비, 음성우도비, 검사의 정확도, 진단 교차비로 진단의 정확성은 구하였고, 신뢰구간은 Yates continuity correction을 이용하여 구하였다(<http://statpages.org/ctab2x2.html>).

### 3.6 위원회 운영

#### 3.6.1 신의료기술평가위원회

##### 평가대상여부 심의

2011년 4월 12일 재신청 접수된 족부수분검사는 제6차 신의료기술평가위원회(2011.6.17)에서 평가대상여부를 심의하였다. 동 위원회에서는 족부수분검사를 현재 건강보험요양급여비용에 등재되지 않은 기술이므로 평가해야 할 신의료기술대상으로 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 평가하도록 심의하였다.

### 소위원회 검토결과 최종심의

소위원회의 심의를 거친 족부수분검사는 안전성·유효성 평가에 대한 검토 결과는 제11차 신의료기술평가위원회(2011.11.25)에 상정되어 최종 심의하였다.

#### 3.6.2 소위원회

족부수분검사를 심의하기 위해 소위원회 위원은 신의료기술평가위원회 심의결정에 따라 내분비대사내과, 가정의학과, 예방의학과, 의학통계학과 전문의 총 5인으로 구성되었다.

소위원회는 모두 3회 개최되었으며, 위원들은 평가계획서 작성부터 PICO 형식에 의한 검색어 선정, 선택 및 배제기준 등 모든 부분에 참여하여 객관적이 전문가 자문을 수행하였다. 또한 선택된 문헌에 근거한 평가결과를 토대로 족부수분검사의 안전성·유효성에 대한 소위원회의 검토결과를 작성하여 신의료기술평가위원회에 상정하였다.

위원회 운영에 대한 세부사항은 부록 1 신의료기술평가위원회 및 부록 2 소위원회에 자세히 기술하였다.

## 4. 평가 결과

### 4.1 개요

평가결과에서는 1) 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성과 2) 족부수분검사의 안전성 및 유효성을 각각 기술하고자 한다.

#### 4.1.1. 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성

자율신경병증과 말초신경병증의 상관성에 대한 연구는 수기검색을 이용하여 관련 종설과 참고문헌의 참고문헌 등을 찾았다.

#### 4.1.2. 족부수분검사의 안전성 및 유효성

평가결과는 두 가지 방법에 의해 기술하고자 한다. 동 검사가 선별검사로서의 진단정확성과 검사결과가 의료결과에 미치는 영향을 살펴보고자 기술분석과 메타분석을 수행하였다.

평가에 이용된 문헌은 총 13편으로 국내 2편, 국외 11편이었다. 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자를 대상으로 한 연구가 12편, 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자를 대상으로 한 연구가 2편이었다.

표 4.1 족부수분검사의 안전성 및 유효성평가에 선택된 문헌

연번	저자 (출판년도)	연구유형	연구 대상		표준기준	비교검사	근거 수준
			특성	명			
1	Papanas (2011) <sup>49)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	109	NDS	-	2+
2	Tentolouris (2010) <sup>66)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제1형2형 당뇨병 환자	379	임상검사 (발케양)	VPT	2-
3	Kamenov (2010) <sup>34)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제1형2형 당뇨병 환자	264	NDS	-	2-
4	Freitas (2009) <sup>24)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	40	NDS		2-
5	Spallone (2009) <sup>58)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	51	NDS		2-
6	Papanas (2008) <sup>50)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	154	NDS	VPT	2-
7	Quattrini (2008) <sup>51)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	57	NDS		2-

연번	저자 (출판년도)	연구유형	연구 대상		표준기준	비교검사	근거 수준
			특성	명			
8	Tentolouris (2008) <sup>64)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제1형/2형 당뇨병 환자	156	NSS+NDS		2+
9	Liatis (2007) <sup>35)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	52	NSS+NDS		2+
			심혈관계 자율신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	44	DAN 검사		
10	Papanas (2007a) <sup>45)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	120	NDS		2++
11	Papanas (2007b) <sup>48)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	123	NDS		2-
12	김현정 (2006) <sup>1)</sup>	진단법 평가연구	심혈관계 자율신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	35	심혈관계 자율신경기 능검사		2+
13	손태서 (2005) <sup>5)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	124	TSS+신경 전도검사		2+

DAN, Diabetic Autonomic Neuropathy 당뇨병성 자율신경병증; DNI, diabetic neuropathy index 당뇨병성 신경병증 지표; MNSI, Michigan neuropathy screening instrument 미시간 신경병증 선별도구; NCS, Neuropathy Conduction Study 신경전도검사; NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수; NSS: Neuropathy Symptoms Score 신경병증 증상점수; VPT, Vibration Perception Threshold 진동감각역치검사; TSS, Total Symptom Score 총 증상점수

#### 4.2 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성

자율신경병증과 말초신경병증의 상관성 연구들에서는 상반된 결과를 보이고 있다. 대칭성 다발성 말초신경병증의 증상과 징후가 관찰되는 환자에서 흔히 심혈관계 자율신경병증이 동반되는데 이는 두 신경병증이 당뇨병에서 유사한 대사성 변화에 초래할 수도 있다(Vinik *et al* 1992; Greene 1988).

간략한 문헌리뷰 결과, 3편의 연구에서는 자율신경병증과 말초신경병증은 약한 상관성 ( $r=0.28-0.55$ )이 유의하게 보고되었다. 또한, 5편의 연구에서는 말초신경병증 환자에서 심혈관계 자율신경병증이 나타난 환자가 43-93%, 심혈관계 자율신경병증 환자 중 말초신경병증이 나타난 환자가 74-94%이었다.

표 4.2 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성 연구 정리(1)

연번	저자 (출판년도)	연구 대상		중재검사		결과		상관성 정도	근거 수준
		특성	명	PSN	CAN	CAN/PSN	PSN/CAN		
1	Ozer (2006)	당뇨병환자	182	SSR검사	RR변동 검사	59% (81/138)	74% (81/109)	†	3
2	하승우 (1997)	제2형 당뇨병환자	166	말초신경 전도검사	심혈관계 자율신경 기능검사	64% (63/98)	74% (63/85)	†	3
3	윤건호 (1990)	말초신경병 증의심환자 (제2형 당뇨병)	66	말초신경 전도검사	심혈관계 자율신경 기능검사	93% (50/54)	86% (50/58)	*, ‡	3
4	Tackmann (1981)	당뇨병환자	30	말초신경 전도검사	심혈관계 자율신경 기능검사	59% (16/27)	94% (16/17)	†	3
5	Bishnu (1971)	말초신경병 증환자	14	임상검사, 말초신경 전도검사	발사바비	43% (6/14)	-		3

CAN, 심혈관계 자율신경병증; PSN, 말초신경병증; VPT 진동감각역치검사

\*밀접한 상관성; †상관성이 약함; ‡ $p < .05$

표 4.3 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성 연구 정리(2)

연번	저자 (출판년도)	연구 대상		중재검사		상관성 결과	근거 수준	
		특성	명	PSN	CAN			
1	Zigler (1987)	제1형 당뇨병환자	127	운동신경전 도검사	심박동변이	R=0.28, $p < .005$	3	
				감각신경전 도검사	심박동변이			R=0.28, $p < .005$
				종아리신경 정도검사	심박동변이			R=0.40, $p < .001$
				장딴지신경 정도검사	심박동변이			R=0.33, $p < .001$
2	Young (1986)	당뇨병환자	66	말초신경전 도검사	심혈관계 자율신경기 능검사	R=0.41, $p < .001$	3	
3	Sundkvist (1981)	자율신경병 증 증상이 없는 제2형 당뇨병환자	52	진동감각 역치검사	발사바비 심호흡검사	상관성 없음 R=-0.55, $p < .05$	3	

### 4.3 족부수분검사의 안전성

족부수분검사의 안전성은 양 발을 건조시킨 후 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 뉴로체크를 붙이고 반응패드의 색 변화를 확인하는 검사로 환자에게 피부발진 등의 부작용 사례를 살펴보았다.

선택된 13편의 문헌에서는 모두 부작용 사례가 보고되지 않았다.

### 4.4 족부수분검사의 유효성

족부수분검사의 유효성은 첫째, 검사의 정확도를 통해 유용한 선별검사인지를 판단하고, 또한 이를 신경병증 환자를 진단할 수 있는지에 대해 위양성률을 평가하였다. 둘째, 족부수분검사가 당뇨병신경병증 환자에서 의료결과에 영향을 주는지에 대하여 분석하였다.

일반적으로 선별검사의 유효성은 선별검사의 정확도와 후속 치료의 효과의 타당성을 평가해야 한다. 조기진단검사의 정확도에 대한 평가는 ‘해당 진단법이 특정 질병을 가진 경우와 가지지 않은 경우를 얼마나 잘 구분할 수 있는가’에 대한 문제이다. 따라서 해당질환을 진단하는 표준기준(reference standard)과 비교하여 민감도, 특이도, 예측도 및 우도비 등을 산출하여 이를 판단한다. 본 평가에서 사용된 문헌들을 향후 다른 분석에서도 활용할 수 있도록 ‘2×2표’를 그대로 제시하였다.

후속 치료의 효과의 타당성은 다음 4가지 항목을 고려해야 한다 : 1) 선별검사를 함으로서 실질적으로 생존과 삶의 질을 동시에 향상시킬 수 있는가? 2) 검사결과에 따라 환자가 치료 방침을 따를 것인가? 3) 확진과 치료를 위한 시간과 자원이 충분한가? 4) 표적질환의 빈도와 중증도가 이러한 노력과 경비를 정당화할 수 있는가(Sackett *et al* 2000)?

#### 4.4.1 당뇨병성 신경병증 환자와 정상인의 검사결과

동 검사가 당뇨병성 신경병증 환자와 정상인에서 다른 검사결과를 가지는지를 평가하고자 하였으나, 관련 문헌을 찾을 수 없었다. 또한, 신청자에게 I 상 연구에 해당하는 원자료를 요청하였으나 관련 자료를 받을 수 없었다.

#### 4.4.2 족부수분검사의 진단정확성

##### 4.4.2.1 당뇨병성 말초신경병증

당뇨병성 말초신경병증환자에서 동 검사의 유효성은 12편(Papanas *et al* 2011; Tentolouris *et al*

2010; Kamenov *et al* 2010; Freitas *et al* 2009; Spallone *et al* 2009; Papanas *et al* 2008; Quattrini *et al* 2008; Tentolouris *et al* 2008; Liatis *et al* 2008; Papanas *et al* 2007a; Papanas *et al* 2007b; 손태서 등 2005)의 연구로 평가하였다.

## 전체

당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 족부수분검사의 진단정확성은 12편의 연구로 평가하였다.

Papanas 등(2007a)의 진단법평가연구(2'++')에서는 3차병원 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 제2형 당뇨병환자 120명(평균 이환기간 13년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS(NDS(+) $\geq$ 6; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.95(95%CI 0.90-0.98), 특이도 0.68(95%CI 0.55-0.75), 양성예측도 0.97(95%CI 0.82-0.90), 음성예측도 0.96(95%CI 0.71-0.95), 검사정확도 0.86(95%CI 0.79-0.91)이었다. 위양성률은 32%이었다.

Papanas 등(2011)의 진단법평가연구(2'+')에서는 2004년 1~6월 내분비내과 외래를 방문한 제2형 당뇨병환자(당시 평균 이환기간 4년) 중 첫 당뇨병성 말초신경병증 검사결과 음성인 환자 109명을 5년 후인 2009년 1~6월에 당뇨병성 말초신경병증 검사를 재수행하여 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 신경병증 기능부전 점수(Neuropathy Disability Score, 이하 NDS, NDS(+) $\geq$ 6; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.83(95%CI 0.53-0.97), 특이도 0.70(95%CI 0.66-0.72), 양성예측도 0.26(95%CI 0.16-0.30), 음성예측도 0.97(95%CI 0.92-1.00), 검사정확도 0.72(95%CI 0.65-0.75)이었다. 위양성률은 30%이었다.

Spallone 등(2009)의 진단법평가연구(2'+')에서는 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 당뇨병환자 51명을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 임상검사(VPT, CTT/WTT)와 MNSI-Q, MDNS를 수행하여 확인하여(말초신경병증 진단기준 : 2개 검사 이상 비정상인 경우), 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 검사 측정시간 10분 시, 동 검사의 민감도는 0.85(95%CI 0.67-0.96), 특이도 0.32(95%CI 0.21-0.39), 양성예측도 0.45(95%CI 0.36-0.50), 음성예측도 0.77(95%CI 0.50-0.94), 검사정확도 0.53(95%CI 0.39-0.61)이었고, 위양성률은 68%이었다. 검사 측정시간 15분 시, 동 검사의 민감도는 0.80(95%CI 0.61-0.93), 특이도 0.61(95%CI 0.49-0.70), 양성예측도 0.57(95%CI 0.43-0.66), 음성예측도 0.83

(95%CI 0.66-0.94), 검사정확도 0.69(95%CI 0.54-0.79)이었고, 위양성률은 39%이었다. 검사 측정시간 18분 시, 동 검사의 민감도는 0.60, 특이도 0.74, 양성예측도 0.67, 음성예측도 0.76이었고, 위양성률은 26%이었다.

Tentolouris 등(2008)의 진단법평가연구(2'+)에서는 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 제1형당뇨병환자(7명)과 제2형 당뇨병환자(149명) 156명(평균 이환기간 14년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 동일한 날 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS+NSS를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.94(95%CI 0.88-0.97), 특이도 0.79(95%CI 0.71-0.85), 양성예측도 0.87(95%CI 0.82-0.90), 음성예측도 0.89(95%CI 0.80-0.95), 검사정확도 0.88(95%CI 0.81-0.92)이었다. 위양성률은 21%이었다.

Liatis 등(2008)의 진단법평가연구(2'+)에서는 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 당뇨병환자 117명(평균 이환기간 11년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS+NSS+VPT를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.86(95%CI 0.76-0.93), 특이도 0.67(95%CI 0.59-0.73), 양성예측도 0.66(95%CI 0.58-0.72), 음성예측도 0.87(95%CI 0.76-0.94), 검사정확도 0.75(95%CI 0.66-0.81)이었다. 위양성률은 33%이었다.

손태서 등(2005)의 진단법평가연구(2'+)에서는 5개 대학병원 내분비내과에 내원한 당뇨병환자 124명(평균 이환기간 11년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 신경전도검사와 총 증상점수(Total Symptom Score, TSS)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.86(95%CI 0.83-0.98), 특이도 0.60(95%CI 0.35-0.81), 양성예측도 0.94(95%CI 0.90-0.97), 음성예측도 0.38(95%CI 0.22-0.51), 검사정확도 0.83(95%CI 0.77-0.88)이었다. 위양성률은 40%이었다.

Tentolouris 등(2010)의 진단법평가연구(2'-)에서는 제1형 당뇨병환자(23명)와 제2형 당뇨병환자(356명)를 대상(남자환자의 평균 이환기간 10년, 여자환자의 평균 이환기간 18년)으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 신경병증 기능부전점수(Neuropathy Disability Score, 이하 NDS,  $NDS(+) \geq 6$ ; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)와 NSS로 확인하였고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.97, 특이도 0.49이었고, 위양성률은 51%이었다.

Kamenov 등(2010)의 진단법평가연구(2'-)에서는 일련의 제1형 당뇨병환자(61명)와 제2형 당뇨병환자(203명)를 대상(평균 이환기간 9년)으로 말초신경병증 여부와 발궤양 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 수정된 NDS( $NDS(+) \geq 3$ ; 진동감각역치측

정, 온도감각검사, 모노필라멘트검사, 무릎반사를 병합수행)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성 신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단 정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.76(95%CI 0.73-0.79), 특이도 0.56(95%CI 0.44-0.67), 양성예측도 0.86(95%CI 0.83-0.90), 음성예측도 0.40(95%CI 0.31-0.47), 검사정확도 0.72(95%CI 0.67-0.77)이었고, 위양성률은 44%이었다. 발케양의 위험 여부는 표준검사인 수정된 NDS(NDS(+)≥6)를 수행하여 확인하고, 동 검사를 수행하여 발 케양의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.79(95%CI 0.74-0.84), 특이도 0.43(95%CI 0.36-0.49), 양성예측도 0.63(95%CI 0.59-0.67), 음성예측도 0.63(95%CI 0.53-0.72), 검사정확도 0.63(95%CI 0.57-0.68)이었고, 위양성률은 57%이었다.

Freitas 등(2009)의 진단법평가연구(2'-)에서는 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 당뇨병환자 40명을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 1.00(95%CI 0.87-1.00), 특이도 0.44(95%CI 0.28-0.44), 양성예측도 0.69(95%CI 0.60-0.69), 음성예측도 1.00(95%CI 0.64-1.00), 검사정확도 0.75(95%CI 0.61-0.75)이었다. 위양성률은 56%이었다.

Papanas 등(2008)의 진단법평가연구(2'-)에서는 3차병원 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 제2형 당뇨병환자 154명(평균 이환기간 13년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS(NDS(+)≥6; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각 검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.98(95%CI 0.93-1.00), 특이도 0.67(95%CI 0.60-0.70), 양성예측도 0.81(95%CI 0.77-0.82), 음성예측도 0.96(95%CI 0.85-0.99), 검사정확도 0.85(95%CI 0.79-0.87)이었다. 위양성률은 33%이었다.

Quattrini 등(2008)의 진단법평가연구(2'-)에서는 NDS를 받은 환자 57명을 대상으로 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.85(95%CI 0.71-0.95), 특이도 0.40(95%CI 0.27-0.47), 양성예측도 0.56(95%CI 0.47-0.62), 음성예측도 0.75(95%CI 0.51-0.91), 검사정확도 0.61(95%CI 0.48-0.71)이었다. 위양성률은 60%이었다.

Papanas 등(2007b)의 진단법평가연구(2'-)에서는 3차병원 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 제2형 당뇨병환자 123명(평균 이환기간 12년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS(NDS(+)≥6; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크<sup>®</sup>)를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.95(95%CI 0.89-0.98), 특이도

0.63(95%CI 0.52-0.69), 양성예측도 0.83(95%CI 0.78-0.86), 음성예측도 0.87(95%CI 0.72-0.96), 검사정확도 0.84(95%CI 0.76-0.88)이었다. 위양성률은 57%이었다.

당뇨병성 말초신경병증환자에서 동 검사의 진단정확성은 12편의 연구에서 민감도 0.79-1.00, 특이도 0.32-0.79, 양성예측도 0.26-0.97, 음성예측도 0.38-1.00, 위양성률 21-68%이었다.

표 4.4 족부수분검사의 진단정확성 비교(당뇨병성 말초신경병증)

근거 수준	제1저자 (출판년도)	연구 대상수	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	위양성 률(%)
2 <sup>+</sup>	Papanas (2007a)	120	0.95	0.68	0.97	0.96	2.94	0.07	0.86	41.15	32
	Papanas (2011)	109	0.83	0.70	0.26	0.97	2.79	0.24	0.72	11.72	30
	Tentolouris (2008)	156	0.94	0.79	0.87	0.89	4.35	0.08	0.88	55.77	21
	Liatis (2008)	117	0.86	0.67	0.66	0.87	2.62	0.21	0.75	12.57	33
	손태서 (2005)	124	0.86	0.60	0.94	0.38	2.16	0.23	0.83	9.40	40
2 <sup>-</sup>	Tentolouris (2010)	379	0.97	0.49	-	-	-	-	-	-	51
	Kamenov (2010)	264	0.79	0.43	0.63	0.63	1.39	0.48	0.63	2.88	57
	Freitas (2009)	40	1.00	0.44	0.69	1.00	1.88	0.00	0.75	-	56
	Spallone (2009)	51	0.85	0.32	0.45	0.77	1.26	0.47	0.53	2.70	68
	Papanas (2008)	154	0.98	0.67	0.81	0.96	2.98	0.03	0.85	90.10	33
	Quattrini (2008)	57	0.85	0.40	0.56	0.75	1.42	0.37	0.61	3.93	60
	Papanas (2007b)	123	0.95	0.63	0.83	0.87	2.55	0.08	0.84	32.06	57

### 비교검사와의 진단정확성 비교

당뇨병성 말초신경병증 환자에서 동 검사의 진단정확성을 비교검사와 비교한 연구는 2편 (Tentolouris *et al* 2010; Papanas *et al* 2008)이었다. 비교검사는 VPT+모노필라멘트, VPT가 각 1편 씩이었다.

Tentolouris 등(2010)의 진단법평가연구(2<sup>+</sup>)에서는 제1형 당뇨병환자(23명)와 제2형 당뇨병환자(356명)를 대상(남자환자의 평균 이환기간 10년, 여자환자의 평균 이환기간 18년)으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 말초신경병증의 진단에 있어 당뇨병성신경병증 선별검사

(뉴로체크®)의 진단정확성은 신경병증 기능부전점수(Neuropathy Disability Score, 이하 NDS, NDS(+) $\geq$ 6; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)와 NSS를 표준검사로 하여 비교검사인 VPT+모노필라멘트 비교하였다. 동 검사의 민감도는 0.97, 특이도 0.49이었고, 비교검사인 VPT+모노필라멘트의 민감도는 0.85, 특이도는 0.68이었다. 각 검사의 위양성률은 51%, 32%이었다.

Papanas 등(2008)의 진단법평가연구(2<sup>+-</sup>)에서는 3차 병원 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 제2형 당뇨병환자 154명(평균 이환기간 13년)을 대상으로 말초신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 말초신경병증 여부는 표준검사인 NDS(NDS(+) $\geq$ 6; 무릎반사, 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합수행)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)와 VPT를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 비교하였다. 동 검사의 민감도는 0.98(95%CI 0.93-1.00), 특이도 0.67(95%CI 0.60-0.70), 양성예측도 0.81(95%CI 0.77-0.82), 음성예측도 0.96(95%CI 0.85-0.99), 검사정확도 0.85(0.79-0.87)이었고, 위양성률은 33%이었다. VPT의 민감도는 0.79(95%CI 0.73-0.83), 특이도 0.86(95%CI 0.77-0.92), 양성예측도 0.89(95%CI 0.82-0.94), 음성예측도 0.74(95%CI 0.67-0.80), 검사정확도 0.82(0.75-0.87)이었고, 위양성률은 14%이었다.

표 4.5 족부수분검사와 비교검사의 진단정확성 비교(당뇨병성 말초신경병증)

제1저자 (출판년도)	구분	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	위양성 률(%)
Tentolouris (2010)	중재 검사	0.97	0.49	-	-	-	-	-	-	51
	비교 검사*	0.85	0.68	-	-	-	-	-	-	32
Papanas (2008)	중재 검사	0.98	0.67	0.81	0.96	2.98	0.03	0.85	90.10	33
	비교 검사†	0.79	0.86	0.89	0.74	5.61	0.27	0.82	22.84	14

\*VPT+모노필라멘트; †VPT

당뇨병성신경병증 선별검사의 진단정확성을 비교검사(VPT+모노필라멘트, VPT)와 비교한 2편(근거수준 2<sup>+</sup>, 2<sup>-</sup>)의 연구에서는 동 검사의 민감도(0.97-0.98)가 비교검사보다 높았고(0.79-0.85), 동 검사의 특이도(0.49-0.67)는 비교검사보다 낮았고(0.68-0.86), 위양성률은 동 검사(33-51%)가 비교검사보다 높았다(14-32%).

#### 4.4.2.2 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증

당뇨병성 심혈관계 자율신경병증 환자에서 동 검사의 유효성은 2편(Liatis *et al* 2008; 김현정 등 2006)으로 평가하였다.

Liatis 등(2008)의 진단법평가연구(2'+)에서는 내분비내과 외래방문환자 중 일련의 당뇨병환자 117명(평균 이환기간 11년)을 대상으로 심혈관계 자율신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증 여부는 표준검사인 심혈관계 자율신경 기능검사(발사바 수기, RR변동, 체위변동시 혈압변화검사, 심호흡검사 병합수행하여 2개 검사 이상에서 비정상인 경우로 진단함)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)를 수행하여 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.59(95%CI 0.46-0.71), 특이도 0.47(95%CI 0.39-0.54), 양성예측도 0.40(95%CI 0.31-0.48), 음성예측도 0.65(95%CI 0.55-0.76), 검사정확도 0.51(95%CI 0.42-0.60)이었다. 위양성률은 53%이었다.

김현정 등(2006)의 진단법평가연구(2'+)에서는 제2형 당뇨병환자 35명(평균 이환기간 12년)을 대상으로 심혈관계 자율신경병증 여부를 진단하였다. 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증 여부는 표준검사인 심혈관계 자율신경 기능검사(발사바 수기, RR변동, 체위변동시 혈압변화검사 2가지, 심호흡검사 병합수행하여 2개 검사 이상에서 비정상인 경우로 진단함)를 수행하여 확인하고, 당뇨병성신경병증 선별검사(뉴로체크®)를 수행하여 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증의 선별검사로서의 진단정확성을 평가하였다. 동 검사의 민감도는 0.87, 특이도 0.63, 양성예측도 0.68, 음성예측도 0.83이었고, 위양성률은 37%이었다.

심혈관계 자율신경병증 의심환자에서 족부수분검사의 진단정확성은 2편의 연구에서 민감도 0.59-0.87, 특이도 .47-0.63, 양성예측도 0.40-0.68, 음성예측도 0.65-0.83, 위양성률 37-53%이었다.

표 4.6 족부수분검사의 진단정확성 비교(당뇨병성 심혈관계 자율신경병증)

제1저자 (출판년도)	연구 대상수	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	위양성 률(%)
Liatis (2008)	117	0.59	0.47	0.40	0.65	1.11	0.88	0.51	1.26	53
김현정 (2006)	35	0.89	0.59	0.70	0.83	2.16	0.19	0.74	11.43	37

#### 4.4.3 메타 분석

##### 전체

메타분석은 13편(Papanas *et al* 2011; Kamenov *et al* 2010; Freitas *et al* 2009; Spallone *et al* 2009; Papanas *et al* 2008; Tentolouris *et al* 2008; Liatis *et al* 2008; Papanas *et al* 2007a; Papanas *et al* 2007b; 김혜영 등 2006; 손태서 등 2005)의 연구를 포함하였다. 메타분석 결과는 표 4.7, 그림 4.1 다음과 같다.

표 4.7 메타분석 결과(전체)

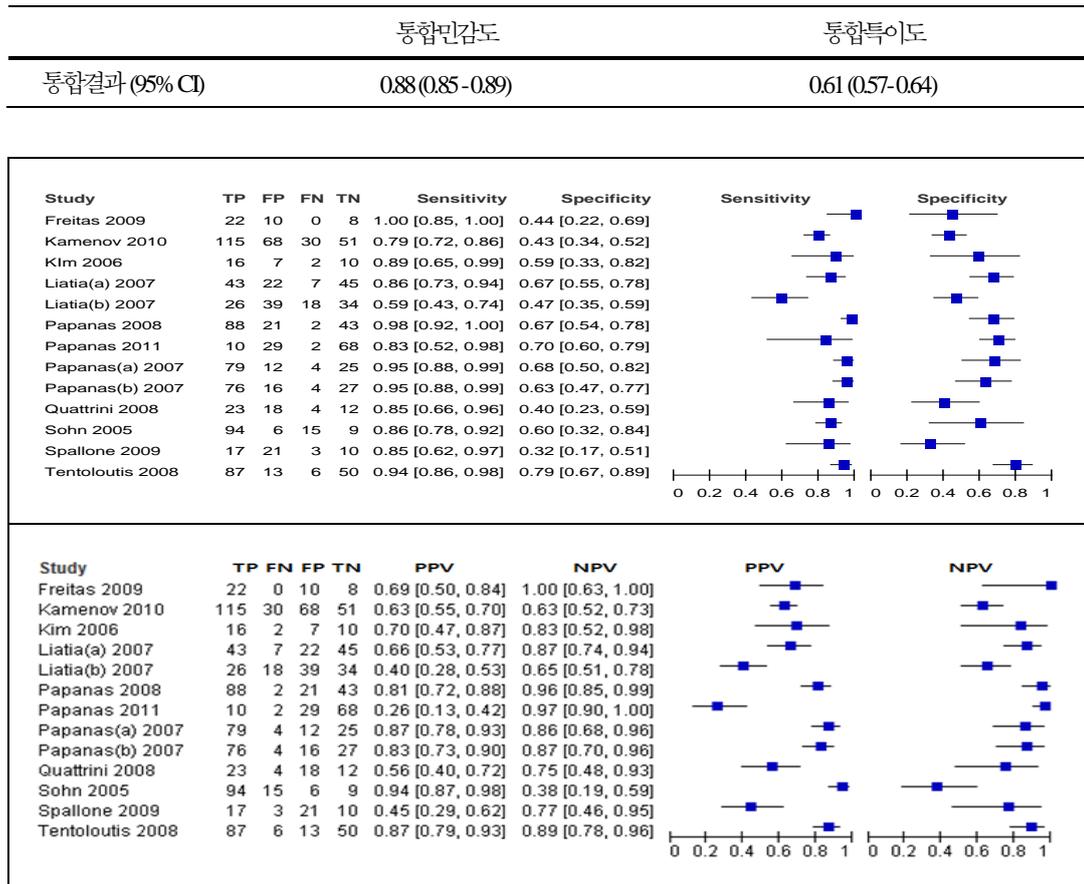


그림 4.1 메타분석 결과(전체)

### 세부군 분석

13편의 연구를 신경병증유형별로 세부군 분석하였다.

#### 신경병증유형별

신경병증유형은 말초신경병증, 심혈관계 자율신경병증, 자율신경병증으로 세부군 분석하였다. 그 결과 표 4.8, 그림 4.2와 같다.

표 4.8 세부군 분석(신경병증유형별)

구분	통합민감도	통합특이도
말초신경병증(11편)	0.88(0.86-0.90)	0.62(0.58-0.66)
심혈관계 자율신경병증(2편)	0.68(0.55-0.79)	0.49(0.38-0.60)

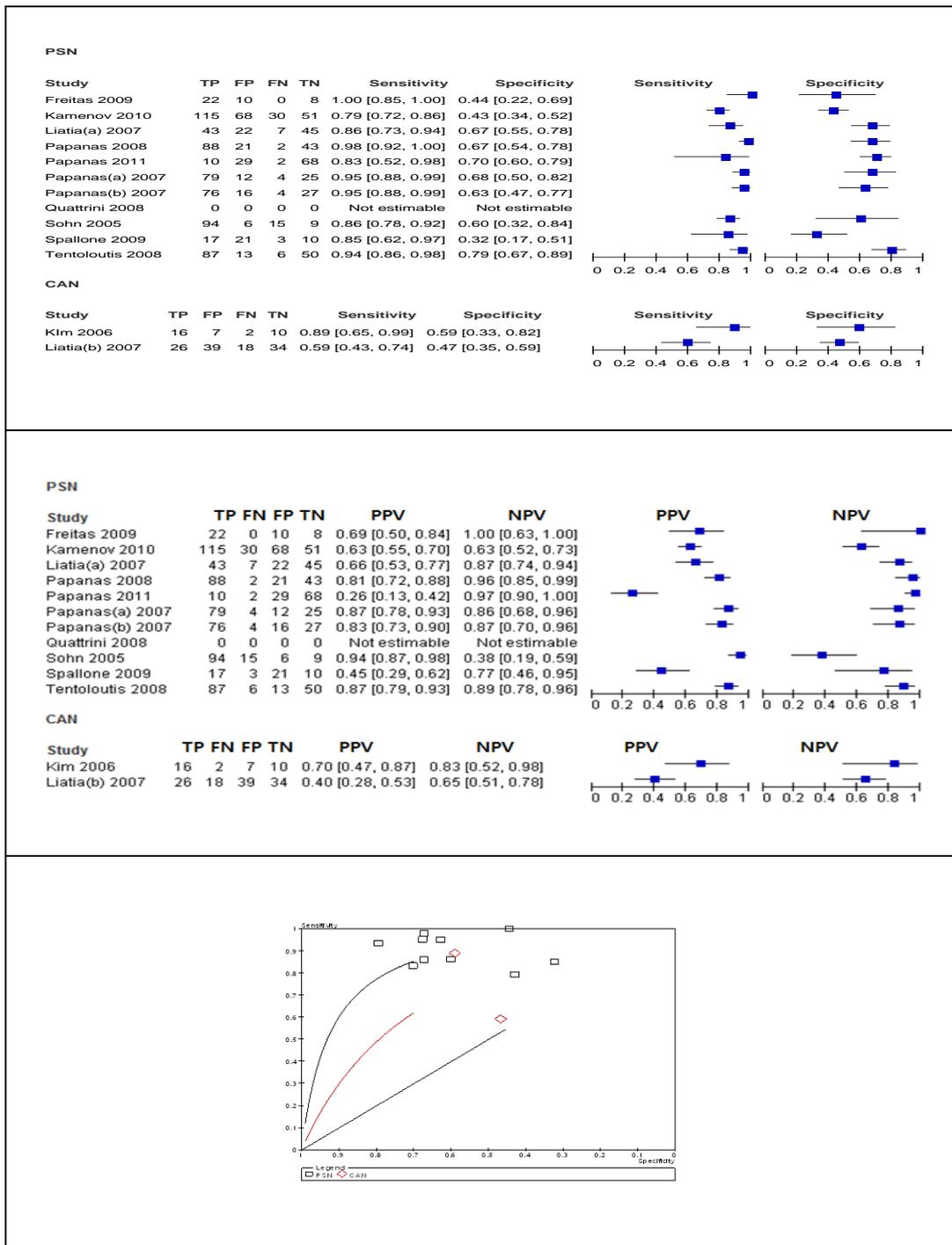


그림 4.2 Forest Plot과 SROC 모형 결과(신경병증유형별)

13편의 연구 중 11편의 연구(85%의 연구)가 말초신경병증 의심환자를 대상으로, 이 환자들을 대상으로 당뇨병유형별, 근거수준별, 유병기간별, 표준검사별로 구분하여 세부군 분석하였다.

## 근거수준별

근거수준은 2'++'과 2'+', 2'-'로 세부군 분석하였다.

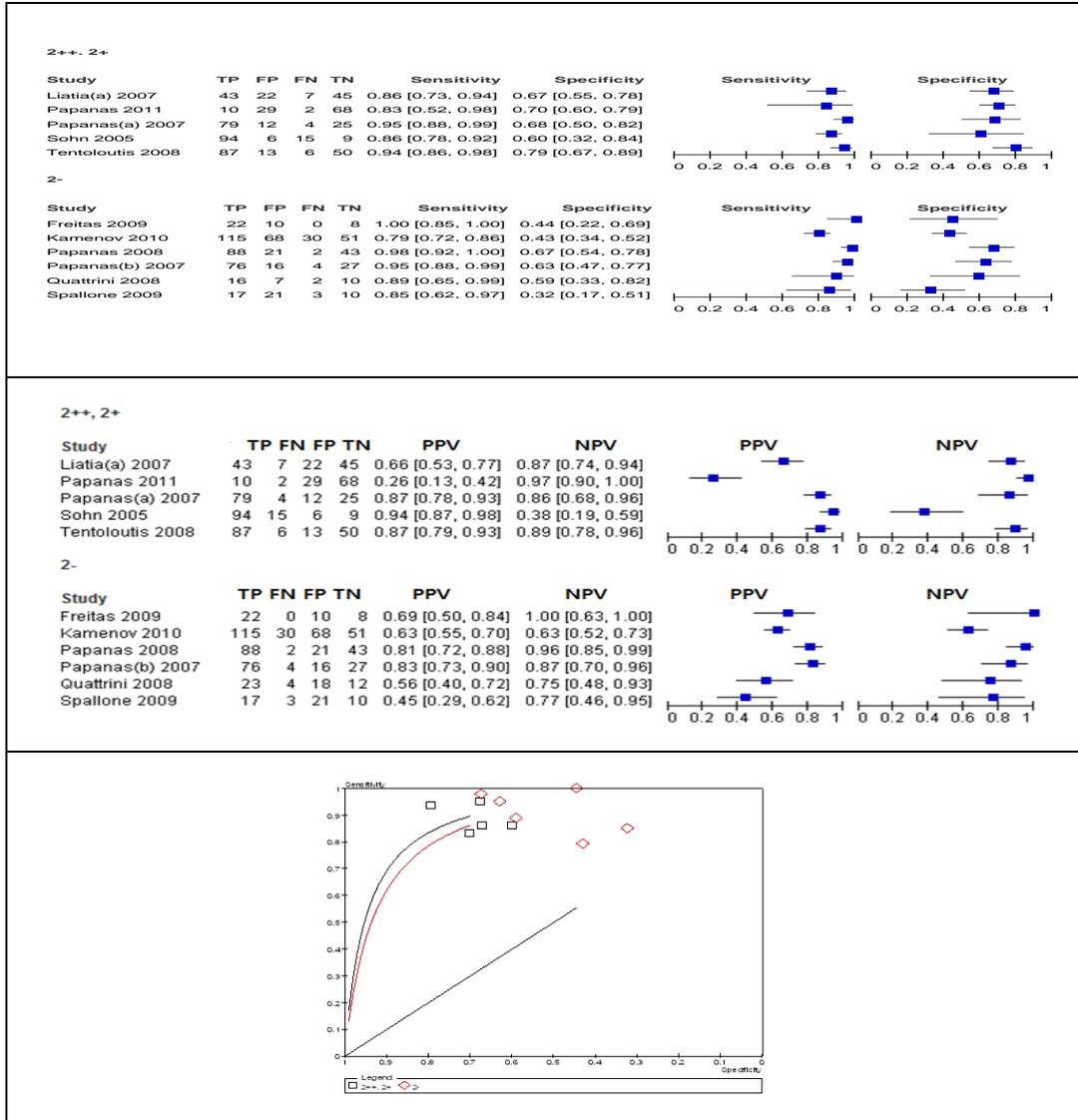


그림 4.3 Forest Plot과 SROC 모형 결과(근거수준별)

표 4.9 세부군 분석(근거수준별)

구분	통합민감도	통합특이도
2++, 2+(5편)	0.90 (0.87-0.93)	0.71 (0.65-0.76)
2-(6편)	0.87 (0.84-0.90)	0.56 (0.51-0.61)

## 유병기간별

유병기간을 당뇨병성 신경병증 발병의 위험이 높은 유병기간 10년을 기준으로(대한내과학회편저 2010; Vinik *et al* 2003), 유병기간이 10년 이상, 10년 미만으로 세부군 분석하였다.

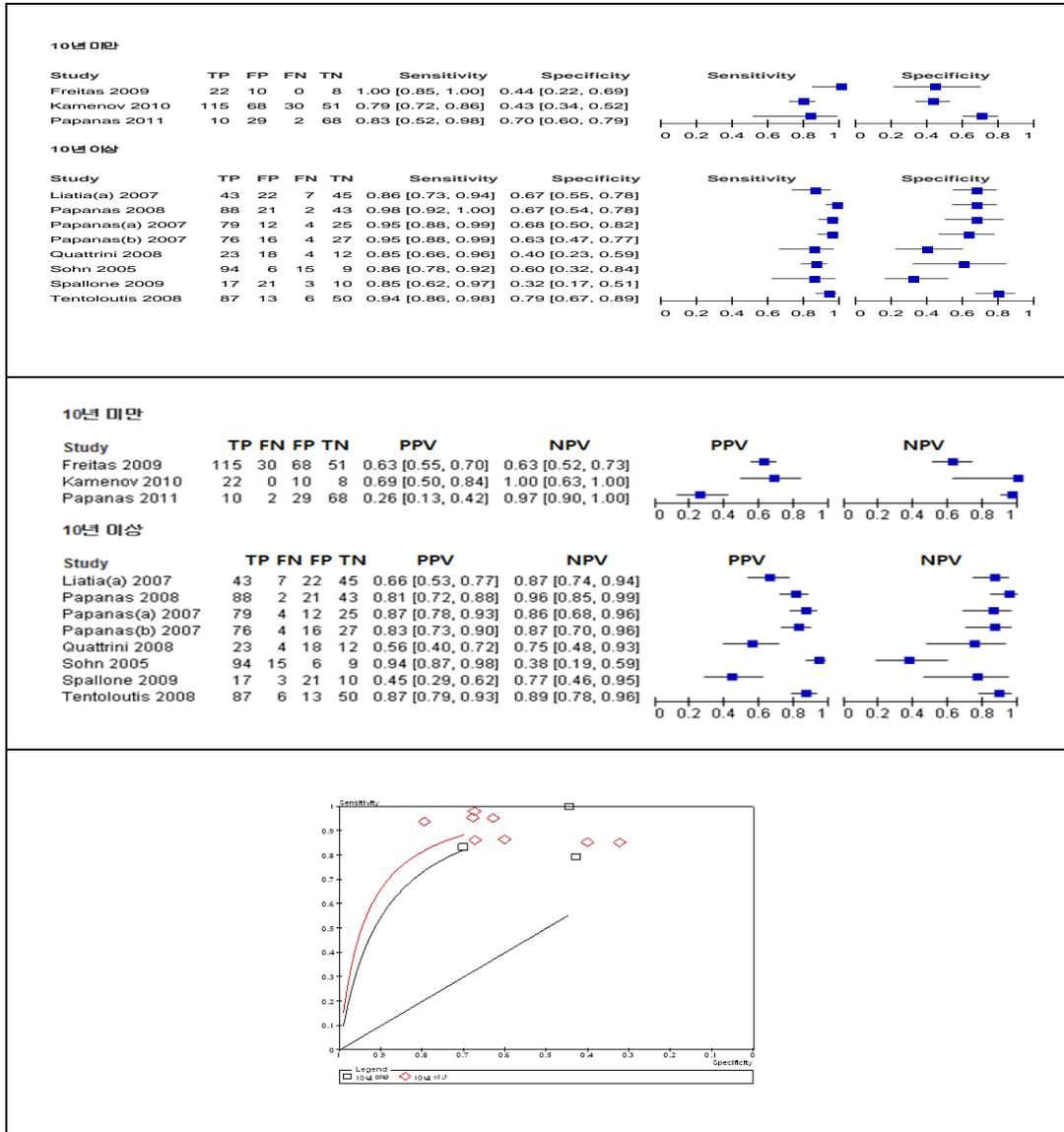


그림 4.4 Forest Plot과 SROC 모형 결과(유병기간별)

표 4.10 세부군 분석(유병기간별)

구분	통합민감도	통합특이도
<10년(3편)	0.82 (0.76-0.87)	0.54 (0.48-0.61)
≥10년(8편)	0.90 (0.87 - 0.92)	0.67 (0.62-0.71)

## 표준검사별

표준검사는 황금기준인 NCV와 NDS, 임상검사로 구분하였다.

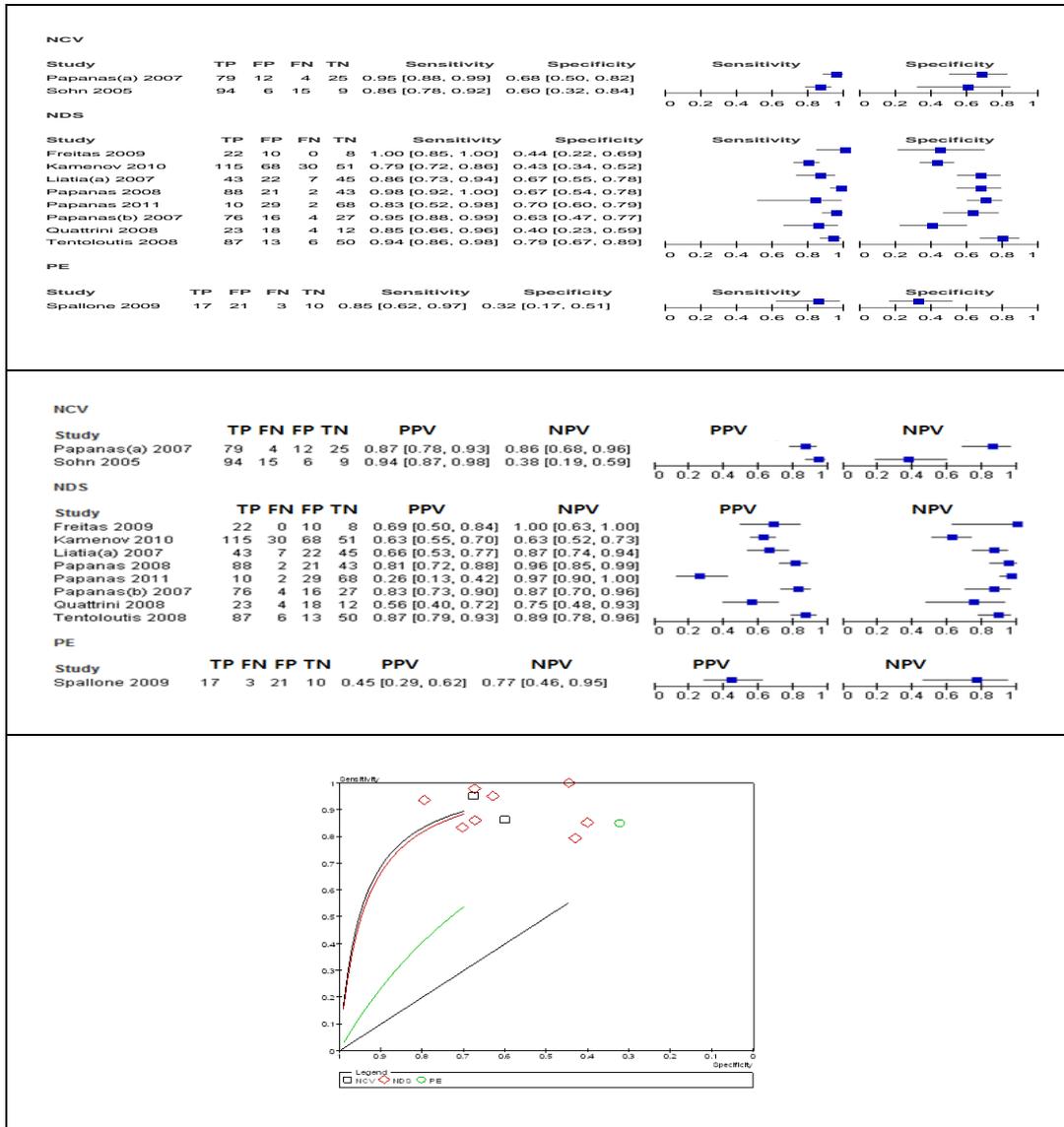


그림 4.5 Forest Plot과 SROC 모형 결과(표준검사별)

표 4.11 세부군 분석(표준검사별)

구분	통합민감도	통합특이도
NCV(2편)	0.90 (0.85-0.94)	0.65 (0.51-0.78)
NDS(8편)	0.88 (0.85-0.90)	0.64 (0.59-0.68)
임상검사(1편)	0.85 (0.67-0.96)	0.32 (0.21-0.39)

#### 4.4.7 검사가 의료결과에 미치는 영향

족부수분검사의 후속 치료 효과의 타당성을 평가하고자 하였으나, 결과를 보고한 문헌은 없었다.

그래서, 일반적으로 당뇨병 환자에게서 족부수분검사가 의료결과에 영향을 주는지를 1) 발한장애가 있다면 정말 심혈관계 자율신경병증이 증가하는지? 2) 발한장애와 심혈관계 자율신경병증이 관련이 있는지 또는 돌연사에 영향을 주는지를 분석하였다.

#### 심혈관계 자율신경병증과 사망률

심혈관계 자율신경병증과 사망률의 관련성은 Maser 등(2003)의 메타분석연구를 정리하였다. 이 연구는 연구시작시점에서 HRV 측정하여 사망을 추적관찰한 일차연구 15편을 메타분석하여 심혈관계 자율신경병증과 사망의 관련성을 평가하였다. 메타분석은 멘텔-헨젤 방법으로 측정하였다.

선택된 15편의 환자-대조군연구는 추적관찰기간이 1-16년이었고, 연구시작시점에서 심혈관계 자율신경병증을 1개 이상의 검사로 측정하였다(표 4.12).

그 결과, 14편의 연구에서 총 사망률은 심혈관계 자율신경병증군 30.4%(400/1,316)으로 정상인군(13.4%(212/1,584)) 보다 높았다. 11편의 연구에서 총 사망률은 심혈관계 자율신경병증 환자군이 정상군보다 높았다(Relative Risk 0.91-9.20). 메타분석 결과, 사망위험도는 자율신경병증 환자군이 정상군보다 2.14배 높았다(Pooled Relative Risk 2.14(95% CI 1.83-2.51),  $p < .0001$ )(그림 4.6).

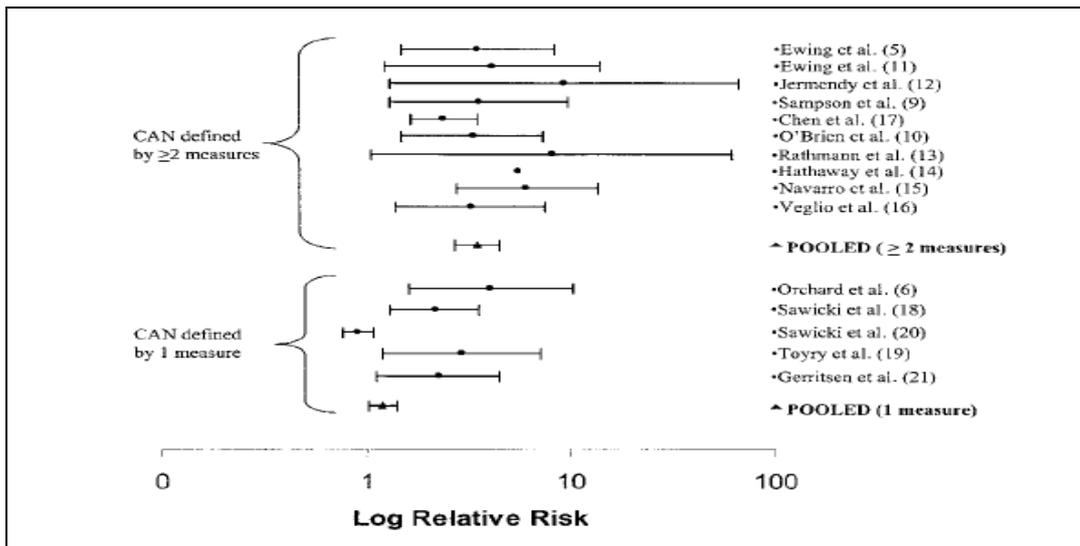


그림 4.6 심혈관계 자율신경병증과 사망률의 관련성에 대한 메타분석 결과

표 4.12 심혈관계 자율신경병증과 사망률의 관련성에 대한 연구 결과들

연번	제1저자 (출판년도)	추적관찰기간 (년)	사망률(%)	
			CAN(+)	CAN(-)
1	Ewing (1980)	5	53%(21/40)	15%(5/33)
2	Sampson (1990)	10-15	37%18/49	11%(4/38)*
3	O'Brien (1991)	5	27%(23/84)	8%(7/84)*
4	Ewing (1991)	3	31%(10/32)	8%(3/39)
5	Jermendy (1991)	5	40%(12/30)	4%(1/23)
6	Rathmann (1993)	8	23%(8/35)	3%(1/35)
7	Hathaway (1995)	2-5	31%(4/13)	0%(0/16)
8	Navarro (1996)	1-11.5	28%(101/359)	5%(6/128)
9	Veglio (2000)	5	13% (10/75)	4% (10/241)
10	Chen(2001)	7.7	29% (106/371)	12% (29/241)
11	Orchard (1996)	2	9% (8/88)	2% (9/399)
12	Sawicki (1996)	5-13	62% (16/26)	29% (17/59)
13	Tofry (1996)	10	50% (3/6)	17% (20/116)
14	Sawicki (1998)	15-16	69% (58/84)	76% (100/132)
15	Gemitsen (2001)	0.5-9.2	NA	NA
<b>총</b>			<b>30%(400/1,316)</b>	<b>13%(212/1,584)</b>

CAN, Cardiac Autonomic Neuropathy 심혈관계 자율신경병증

### 심혈관계 자율신경병증과 돌연사

심혈관계 자율신경병증과 돌연사에 대한 연구들이 있다(Mackay *et al* 1980; Sampson *et al* 1990; Rathmann *et al* 1993). 돌연사의 잠재적인 원인은 다양할지 모르나, 무증상허혈 심지어 치사 부정맥을 포함한다(Rathmann *et al* 1993). QT연장증후군에서 자율신경의 불균형은 생명을 위협하는 심혈관 부정맥과 돌연사를 쉽게 한다(Sivieri *et al* 1993). 여러가지의 동위원소를 이용한 심장근육 자율신경분포 영상은 부정맥 소인과 사망률과의 관련성이 심장내 교감신경평형실조와 관련성이 있음을 보여주었다(Kahn *et al* 1988; Stevens *et al* 1998).

Suarez등 (2001)의 연구에서는 심혈관계 자율신경병증과 돌연사가 관련성이 없었다. Rochester Diabetic Neuropathy Study에서는 당뇨병 유무에 상관없이 돌연사한 환자에서 모두 중증 심혈관질환이나 좌심실 기능장애를 지니고 있었다. 그래서 심혈관계 자율신경병증은 돌연사의 유의한 독립적인 원인이 아니었다. 그러나 심장기능상실은 일반적으로 당뇨병성 신경병증을 가진 당뇨병환자뿐 아니라, 심지어 심혈관질환이나 좌심실 기능장애를 지닌 환자에서도 확인되었다(Johnson *et al* 1997). 그러므로 심혈관계 심혈관질환이 동반되지 않은 자율신경병증과 심근병증에 대한 추후 연구가 필요하다(Vinik *et al* 2003).

## 4.5 종합 분석

### 4.5.1 자율신경병증과 말초신경병증의 상관성

자율신경병증과 말초신경병증의 상관성을 분석한 8편의 연구에서는 자율신경병증이 말초신경병증이 약한 상관성을 나타내었으나, 검사방법들의 당뇨신경병증의 병리기전의 특성상 단일검사로 설명하기 어렵기 때문에 판단된다.

### 4.5.2 족부수분검사의 안전성과 유효성

족부수분검사의 안전성은 동 검사의 부작용사례로 평가하였다.

족부수분검사의 안전성은 양 발을 건조시킨 후 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 뉴로체크를 붙이고 반응패드의 색 변화를 확인하는 검사로 환자에서 피부발진 등의 부작용 사례를 살펴보았다. 선택된 13편의 연구에서 모두 부작용 사례가 보고되지 않았다.

족부수분검사의 유효성은 검사의 정확도를 통해 유용한 선별검사인지를 신경병증 유형별로 평가하였다.

첫째, 당뇨병성 말초신경병증 의심환자를 대상으로 한 12편의 연구에서 진단정확성은 12편의 연구에서 민감도 0.79-1.00, 특이도 0.32-0.79, 양성예측도 0.26-0.97, 음성예측도 0.38-1.00, 위양성률 21-68%이었다. 근거수준이 2+ 이상인 5편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.90(95% CI 0.87-0.93), 통합특이도 0.71(95% CI 0.65-0.76)이었다.

비교검사(VPT, VPT+모노필라멘트)와 진단정확성을 비교한 2편의 연구(Tentolouris *et al* 2010; Papanas *et al* 2008)에서는 동 검사의 민감도(0.97-0.98)는 비교검사보다 높았다(0.79-0.85). 그러나, 동 검사의 특이도는(0.49-0.67) 비교검사보다 낮고(0.68-0.86), 동 검사의 위양성률(33-51%)은 비교검사(14-32%)보다 높았다.

둘째, 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증을 대상으로 한 2편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.68(95% CI 0.55-0.79), 통합특이도 0.49(95% CI 0.38-0.60)이었다.

## 5. 제 언

---

### 5.1 족부수분검사 소위원회 검토결과

족부수분검사 소위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조 제6항에 의거 “족부수분검사”에 대해 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 검토결과를 제시한다.

당뇨병성 신경병증은 임상증상에 대하여 문진, 신경학적 신체진찰과 함께 복합적 검사를 황금기준으로 권고하고 있다. 기존의 선별검사는 불편하고 시간소비적이며 고비용의 검사이므로 이에 보다 간단하고 정확하며 표준화된 선별검사가 필요하다. 신청된 동 검사는 땀생산을 염화코발트II 화합물에 의한 색깔변화로 발한기능부전을 측정하여 신경병증의 임상증상이 없는 당뇨병 환자에게서 당뇨병성 말초신경병증을 선별하는 검사이다.

족부수분검사의 안전성은 동 검사의 부작용 사례로 평가하였다.

족부수분검사는 양 발의 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 반응패드를 붙이는 외용제이고, 평가된 13편의 연구에서 환자에게 피부발진 등의 부작용 사례가 보고된 바 없어 동 검사의 안전성에 대한 문제는 없었다.

족부수분검사의 유효성은 진단정확성을 통해 유용한 선별검사인지를 신경병증 유형별로 평가하였다.

i) 당뇨병성 말초신경병증 의심환자를 대상으로 한 12편의 연구에서 진단정확성은 12편의 연구에서 민감도 0.79-1.00, 특이도 0.32-0.79, 양성예측도 0.26-0.97, 음성예측도 0.38-1.00, 위양성률 21-68%이었다. 그 중, 근거수준이 2+ 이상인 5편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.90(95% CI 0.87-0.93), 통합특이도 0.71(95% CI 0.65-0.76)이었다. 비교검사(진동감각역치검사, 진동감각역치검사+모노필라멘트)와 진단정확성을 비교한 2편의 연구(Tentolouris *et al* 2010; Papanas *et al* 2008)에서는 동 검사의 민감도(0.97-0.98)는 비교검사보다 높았다(0.79-0.85). 그러나, 동 검사의 특이도는(0.49-0.67) 비교검사보다 낮고(0.68-0.86), 동 검사의 위양성률(33-51%)은 비교검사(14-32%)보다 높았다. 소위원회에서는 동 검사의 민감도는 높으나, 특이도가 비교검사보다 낮아 이에 대한 보완이 필요하므로 단일검사로 사용하기에는 어렵다는 의견이었다.

ii) 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증을 대상으로 한 2편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.68(95% CI 0.55-0.79), 통합특이도 0.49(95% CI 0.38-0.60)이었다. 소위원회에서는 동 검사가 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증과 당뇨병성 자율신경병증의 선별능력을 평가하기에는 연구 결과가 부족하다는 의견이었다.

따라서, 소위원회에서는 동 검사가 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 선별 목적으로 안전하고 유효한 검사라는 의견이었으며, 당뇨병성 말초신경병증을 진단하기 위해서는 임상양상이나 다른 선별검사 등을 포함하여 종합적으로 해석할 필요가 있다는 의견이었다(권고등급 C).

그러나 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 판단하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : II a).

## 5.2 분과위원회 검토결과

제5분과위원회(분과위원장 : 정상철위원, 분과위원 : 홍승봉위원, 권호근위원)에서는 족부수분검사의 안전성과 유효성을 13편의 문헌을 통해 검토하였다.

동 검사는 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 선별 목적으로 안전하고 유효한 검사라는 의견이었으며, 당뇨병성 말초신경병증을 진단하기 위해서는 임상양상이나 다른 선별검사 등을 포함하여 종합적으로 해석할 필요가 있고(권고등급 C), 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 평가하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : IIa).

## 5.3 신의료기술평가위원회 심의결과

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “족부수분검사”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다.

족부수분검사에 대해 관련문헌을 통해 분석한 결과, 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 안전성에는 문제가 없으나, 기존에 말초신경병증 선별검사로 사용되던 진동감각역치검사와 비교 시, 민감도는 높고 특이도는 낮아 위양성의 가능성이 있었다. 그러나, 당뇨병성 말초신경병증의 특성상 일차의료에서 주로 이루어지는 점을 감안했을 때 신경전도검사를 수행하기 어려운 점을 고려하면 선별검사로써 의미가 있어 안전하고 유효한 검사로 심의하였다(권고등급 C). 그러나, 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 심의하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : IIa).

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회 검토결과와 함께 2011년 12월 6일 보건복지부장관에게 보고되었다.

## 6. 평가결과 공표

---

의료법 제53조제3항 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제4조에 의한 신의료기술의 안전성·유효성에 대한 평가결과는 보건복지부 고시 제2012-1호(2012년 1월 2일)로 다음과 같이 개정 고시되었다.

### 기술명

한글명 : 족부수분검사

영문명 : Sodomotor Function Indicator

### 사용목적

당뇨병 환자에서 말초신경병증을 선별

### 사용대상

당뇨병 환자

### 검사방법

건조된 양 발바닥의 엄지 발가락 아래 볼록한 부분에 반응패드(뉴로체크™)를 부착하고 10분 후 반응패드의 색 변화를 관찰함

### 안전성, 유효성 평가결과

족부수분검사는 외용제를 사용하는 검사이고, 평가된 13편의 연구에서 환자에게 피부발진 등의 부작용 사례가 보고되지 않음

족부수분검사는 기존에 말초신경병증 선별검사로 사용되던 진동감각역치검사와 비교시, 민감도는 높고 특이도는 낮음

그러나, 당뇨병성 말초신경병증의 특성상 일차의료에서 주로 이루어지는 점을 감안했을 때 신경전도검사를 수행하기 어려운 점을 고려하면 선별검사로써 의미가 있는 검사임

### 참고사항

족부수분검사는 총 12편(진단법 평가연구 12편)의 문헌적 근거에 의해 평가됨

## 부록 1 신의료기술평가위원회

---

### 1.1 개요

신의료기술평가위원회는 총 20명의 위원으로 구성되었으며, 족부수분검사 평가를 위한 신의료기술평가위원회는 총 2회 개최되었다. 신의료기술평가 위원과 활동 현황을 간략히 소개하면 다음과 같다.

### 1.2 신의료기술평가위원회

신의료기술평가위원회 위원은 엄영진 신의료기술평가위원회 위원장을 중심으로 가나다 순으로 기술하였다.

엄영진 위원장	차의과학대학교 건강과학대학 교수 보건행정정보학과
고득영 위원	과장 보건복지부 보건의료정책실 의료자원정책과
권호근 위원	연세대학교 치과대학 교수 구강보건학과
김기현 위원	경원대학교 한의과대학 겸임교수 침구학과
김창휘 위원	순천향대학교 의과대학 교수 순천향대부천병원 소아청소년과
김철환 위원	인제대학원대학교 보건경영학과 교수 서울백병원 가정의학과
민원기 위원	울산대학교 의과대학 교수 서울아산병원 진단검사의학과
박영국 위원	경희대학교 치과대학 교수 경희대 치과병원 치과교정과
박윤희 위원	순천향대학교 의과대학 교수

	순천향대학교 예방의학과
양훈식 위원	중앙대학교 의과대학 교수 중앙대병원 이비인후과
염 욱 위원	순천향대학교 의과대학 교수 순천향대병원 흉부외과
이경환 위원	변호사 법무법인 화우
이동수 위원	서울대학교 의과대학 교수 서울대학교병원 핵의학과
이상무 위원	본부장 한국보건 의료연구원 신의료기술평가사업본부
이원표 위원	원장 위앤장 이원표 내과의원
임태환 위원	울산대학교 의과대학 교수 서울아산병원 영상의학과
정상설 위원	가톨릭대학교 의과대학 교수 서울성모병원 외과
정석희 위원	경희대학교 한의과대학 교수 한방재활의학과
최종욱 위원	원장 관악이비인후과
홍승봉 위원	성균관대학교 의과대학 교수 삼성서울병원 신경과

### 1.3 신의료기술평가위원회 활동 현황

#### 1.3.1 신의료기술평가위원회 개최

신의료기술평가위원회는 2011년 6월 17일 개최된 제6차 신의료기술평가위원회와 2011년 11월 23일 개최된 제11차 신의료기술평가위원회에서 족부수분검사에 대해 심의하였다.

### 1.3.2 2011년 제6차 신의료기술평가위원회

- 일시 : 2011년 6월 17일 금요일
- 참석위원 : 18명
- 회의내용 :  
족부수분검사는 현재 건강보험요양급여비용 목록에 등재되어 있지 않음. 동 기술에 대한 체계적 문헌고찰 방법에 의거 관련분야의 전문가들(내분비대사내과, 가정의학과, 예방의학과, 의학통계학과)이 참여하여 평가토록 심의함

### 1.3.3 2011년 제4차 신의료기술평가위원회

- 일시 : 2011년 11월 23일 금요일
- 참석위원 : 신의료기술평가위원회 14명, 소위원회 위원장
- 회의내용 : 족부수분검사의 안전성과 유효성 최종심의

## 부록 2 소위원회

---

### 2.1 개요

족부수분검사 소위원회는 내분비대사내과, 가정의학과, 예방의학과, 의학통계학과 전문의 총 5명의 위원으로 구성되었다.

### 2.2 소위원회 활동 현황

#### 2.2.1 소위원회 개회

족부수분검사 소위원회는 2011년 8월 3일부터 2011년 11월 3일까지 활동하였으며, 동 기간 중 총 3회 소위원회가 개최되었다.

#### 2.2.2 제1차 소위원회

- 일 시 : 2011년 8월 3일 수요일
- 참석위원 : 5명 참석
- 회의내용 :  
평가목적과 평가방법에 대한 심의- PICO, 검색어 및 검색전략 확정, 문헌의 질평가 도구 선정

#### 2.2.3 제2차 소위원회

- 일 시 : 2011년 9월 21일 수요일
- 참석위원 : 4명 참석
- 회의내용 :  
질평가 결과 및 최종 결과를 합성할 자료추출 형식 확정, 자료추출 과정에서 고려해야 할 임상적 정보에 대한 자문 수행

#### 2.2.4 제3차 소위원회

- 일 시 : 2011년 11월 3일 목요일
- 참석위원 : 4명 참석

- 회의내용 : 족부수분검사 평가 결과합성과 종합분석 및 제언 확정

## 부록 3 문헌 검색 현황

### 3.1 개요

즉부수분검사에 사용된 문헌 검색 현황은 아래와 같다. 문헌 검색은 국내와 국외로 구분하고 각 데이터베이스 별 색인 기능의 특성을 고려하여 이루어졌다.

### 3.2 문헌 검색 현황

#### 3.2.1 국내

국내 문헌을 검색할 수 있는 데이터베이스는 다양하긴 하나 동일한 데이터베이스를 상호 공유하는 경우가 있을 뿐 아니라 색인 기능이 미숙하여 평가 목적에 따라 조건을 둔 정확한 검색이 어려웠다. 각 검색어에 따른 검색 문헌수와 수작업과 병행된 검색결과는 아래와 같다.

데이터베이스	연번	검색어	관련 문헌	검색 문헌	비고
KoreaMed	1	neurocheck	2	3	인간대상으로
	2	neuropad	0	0	제한검색함
	소계		2		
국립중앙도서관	1	neurocheck	5	5	통합검색함
	2	neuropad	0	3	
	3	뉴로체크	4	4	
	4	뉴로패드	0	0	
	5	당뇨족부병증	0	7	
소계		5			
국회도서관	1	neurocheck	1	1	필드 : 전체
	2	neuropad	0	0	자료구분 : 전체
	3	뉴로체크	1	1	
	4	뉴로패드	0	0	
	5	당뇨족부병증	0	0	
소계		1			
국가자료공동 목록시스템	1	neurocheck	4	4	간략검색함
	2	neuropad	0	0	
	3	뉴로체크	3	3	

데이터베이스	연번	검색어	관련 문헌	검색 문헌	비고
	4	뉴로패드	0	0	
	5	당뇨족부병증	0	0	
		소계	4		
한국교육학술 정보원	1	neurocheck	2	2	검색필드 : 국내 학술지논문
	2	neuropad	0	0	
	3	뉴로체크	2	2	
	4	뉴로패드	0	0	
	5	당뇨족부병증	0	0	
		소계	2		
학술데이터베 이스검색	1	neurocheck	2	3	분야별검색 : 의 약학분야
	2	neuropad	0	0	
	3	뉴로체크	2	41	
	4	뉴로패드	1	12	
	5	당뇨족부병증	0	1,122	
		소계	2		
과학기술학 회마을	1	neurocheck	0	0	고급검색함 전체
	2	neuropad	0	0	
	3	뉴로체크	0	0	
	4	뉴로패드	0	0	
	5	당뇨족부병증	0	37	
		소계	0		
한국의학논문 데이터베이스	1	neurocheck	2	3	검색필드: 전체
	2	neuropad	0	0	
	3	뉴로체크	1	1	
	4	뉴로패드	0	0	
	5	당뇨족부병증	0	0	
		소계	2		
총계			17		

### 3.2.2 국외

국외의 경우 일차 데이터베이스만 언급하면, Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE를 이용하였다. 검색어는 제1차 소위원회에서 확정하였다.

#### Ovid-MEDLINE

구분	연번	검색어	검색문헌수
Patients	1	exp Diabetic Neuropathies/	14,871
	2	neuropathy, diabetic.mp.	57
	3	autonomic neuropathy, diabetic.mp.	5
	4	neuropathies, diabetic autonomic.mp.	0

구분	연번	검색어	검색문헌수
	5	polyneuropathy, diabetic.mp.	5
	6	exp Diabetes Complications/	90,121
	7	complications of diabetes mellitus.mp.	1103
	8	diabetes mellitus complications.mp.	51
	9	exp Diabetes Mellitus/	267,623
	10	DIABETES MELLITUS.mp.	250,019
	11	DM.mp.	21,122
	12	diabetes mellitus, maturity onset.mp.	10
	13	mody.mp.	730
	14	niddm.mp.	6,718
	15	exp Peripheral Nervous System Diseases/	107,176
	16	peripheral nervous system disorders.mp.	69
	17	neuropathy, peripheral.mp.	84
	18	Hypohidrosis.mp.	802
	19	anhidrosis.mp.	509
	20	Diabetic foot.mp.	0
	21	foot, diabetic.mp.	16
	22	diabetic feet.mp.	127
	23	foot ulcer, diabetic.mp.	3
	24	diabetic neuropath\$.mp.	12172
	25	diabetic autonomic neuropath\$.mp.	618
	26	diabetic polyneuropath\$.mp.	681
	27	diabet\$2 complication\$1.mp.	35169
	28	Peripheral nervous system disease\$1.mp.	18111
	29	peripheral nerve disease\$1.mp.	208
	30	peripheral neuropath\$3.mp.	11536
	31	pns disease\$1.mp.	27
	32	diabetes related complication\$1.mp.	493
	33	OR/1-32	411673
Intervention	34	neuropad.mp.	22
	35	indicator test.mp.	40
	36	indicator plaster neuropad.mp.	1
	37	OR/34-36	53
PI 종합	38	33 AND 37	21
<b>Ovid-MEDLINE</b>			<b>21</b>

#### Ovid-EMBASE

구분	연번	검색어	검색문헌수
Patients	1	exp Diabetic Neuropathies/	12,319
	2	neuropathy, diabetic.mp.	73
	3	autonomic neuropathy, diabetic.mp.	7
	4	neuropathies, diabetic autonomic.mp.	1

구분	연번	검색어	검색문헌수
	5	polyneuropathy, diabetic.mp.	7
	6	exp Diabetes Complications/	355,414
	7	complications of diabetes mellitus.mp.	1,113
	8	diabetes mellitus complications.mp.	62
	9	exp Diabetes Mellitus/	355,414
	10	DIABETES MELLITUS.mp.	337,193
	11	DM.mp.	25,808
	12	diabetes mellitus, maturity onset.mp.	8
	13	mody.mp.	833
	14	niddm.mp.	7,189
	15	exp Peripheral Nervous System Diseases/	32,880
	16	peripheral nervous system disorders.mp.	71
	17	neuropathy, peripheral.mp.	93
	18	Hypohidrosis.mp.	316
	19	anhidrosis.mp.	1,143
	20	Diabetic foot.mp.	0
	21	foot, diabetic.mp.	18
	22	diabetic feet.mp.	125
	23	foot ulcer, diabetic.mp.	3
	24	diabetic neuropath\$.mp.	13,290
	25	diabetic autonomic neuropath\$.mp.	540
	26	diabetic polyneuropath\$.mp.	861
	27	diabet\$2 complication\$1.mp.	6,336
	28	Peripheral nervous system disease\$1.mp.	118
	29	peripheral nerve disease\$1.mp.	164
	30	peripheral neuropath\$3.mp.	25,486
	31	pns disease\$1.mp.	38
	32	diabetes related complication\$1.mp.	596
	33	OR/1-32	407,820
Intervention	34	neuropad.mp.	35
	35	indicator test.mp.	47
	36	indicator plaster neuropad.mp.	4
	37	OR/34-36	70
PI 종합	38	33 AND 37	34
<b>Ovid-EMBASE</b>			<b>34</b>

## 부록 4 질 평가 도구

### 질 평가 점검표 1 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

Ref_ID		평가자		평가일	년 월 일
제 목					

SECTION 1: 내적 타당도					
항목	평 가 내 용	평 가 기 준		비 고	
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 설명하였다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
1.2	사용된 연구방법을 기술하였다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
1.3	문헌 검색은 관련된 모든 논문을 찾기 위해 충분했고 정밀(rigorous)하였다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
1.4	적절한 논문 선택기준이 기술되었다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
1.5	논문 검색 및 평가과정은 두 사람 이상이 독립적으로 수행하였다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
1.6	연구의 질을 평가하고 산정하였다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
1.7	선택된 문헌들은 그 결과를 조합하는데 문제가 없을 만큼 충분히 유사하다.	잘 수행됨	다루어지지 않음		
		적절하게 수행됨	보고되지 않음		
		빈약하게 수행됨	적용 불가능함		
SECTION 2: 문헌에 대한 전반적 평가					
2.1	이 연구는 치우침(bias)을 최소화하기 위해 얼마나 노력하였는가?	++	+	-	
2.2	이 연구결과를 사용하는데 고려해야 할 사항을 기재하여 주십시오. (예: 사용된 연구방법의 장·단점이나 전반적 평가 결과, ⊕ 또는 ⊖로 평가되었을 경우 연구결과를 사용하는데 우려되는 사항 등)				

## 질 평가 점검표 2 : 무작위 임상시험

Ref_ID		평가자		평가일	년 월 일
제 목					

### SECTION 1: 내적 타당도

항목	평 가 내 용	평 가 기 준		비 고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 설명하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.2	실험군과 대조군으로의 연구대상자 할당은 무작위 방법으로 실시되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.3	적절한 은폐법(concealment method)이 사용되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.4	연구대상자와 연구(조사)자에게 맹검법이 시행되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.5	연구의 시작 시점에서 실험군과 대조군은 동질적이다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.6	연구과정에서 실험군과 대조군의 차이는 단지 적용된 치료방법(treatment) 뿐이다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.7	모든 연구결과는 표준화되고 타당하며 신뢰적인 방법으로 측정되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.8	연구결과는 적절한 통계방법으로 분석되었고 p값과 신뢰구간이 기술되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.9	결과분석에서 연구대상자 또는 집단은 몇 %나 탈락되었는가?	실험군 : ( %) 대조군 : ( %) 연구대상자의 총 ( %)가 탈락됨		
1.10	모든 연구대상자는 무작위 할당된 그룹으로써 분석되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.11	연구는 한 장소 이상에서 시행되었고, 모든 장소에서의 시행된 연구결과가 비교되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	

### SECTION 2: 문헌에 대한 전반적 평가

2.1	이 연구는 치우침(bias)을 최소화하기 위해 얼마나 노력하였는가?	++	+	-
2.2	이 연구결과를 사용하는데 고려해야 할 사항을 기재하여 주십시오. (예: 사용된 연구방법의 장·단점이나 전반적 평가 결과, ⊕ 또는 ⊖로 평가되었을 경우 연구결과를 사용하는데 우려되는 사항 등)			

### 질 평가 점검표 3 : 비무작위 임상시험

Ref_ID		평가자		평가일	년 월 일
제 목					

#### SECTION 1: 내적 타당도

항목	평 가 내 용	평 가 기 준		비 고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 설명하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.2	연구의 시작 시점에서 실험군과 대조군은 동질적이다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.3	연구과정에서 실험군과 대조군의 차이는 단지 적용된 치료방법(treatment) 뿐이다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.4	중재(intervention)는 맹검법 또는 표준화된 프로토콜에 따라 시행되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.5	모든 연구결과는 표준화되고 타당하며 신뢰적인 방법으로 측정되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.6	연구결과는 적절한 통계방법으로 분석되었고, p값과 신뢰구간이 기술되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.7	결과분석에서 연구대상자 또는 집단은 몇 %나 탈락되었는가?	실험군 : ( %) 대조군 : ( %) 연구대상자의 총 ( %)가 탈락됨		
1.8	모든 연구대상자는 연구 시작시점에서 할당된 그룹으로써 분석되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.9	연구는 한 장소 이상에서 시행되었고, 모든 장소에서의 시행된 연구결과가 비교되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	

#### SECTION 2: 문헌에 대한 전반적 평가

2.1	이 연구는 치우침 또는 혼동의 위험을 최소화하기 위해 얼마나 노력하였는가?	++	+	-
2.2	이 연구결과를 사용하는데 고려해야 할 사항을 기재하여 주십시오. (예: 사용된 연구방법의 장·단점이나 전반적 평가 결과, ⊕ 또는 ⊖로 평가되었을 경우 연구결과를 사용하는데 우려되는 사항 등)			

## 질 평가 점검표 4 : 코호트 연구

Ref_ID		평가자		평가일	년 월 일
제 목					

### SECTION 1: 내적 타당도

항목	평 가 내 용	평 가 기 준		비 고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 설명하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.2	두 그룹은 기반(source)집단에서 선출되었고, 연구의 주요 요인 외 다른 요인들은 모두 비교 가능하다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.3	이 연구는 참여 요청된 대상자의 수와 각 그룹별 연구된 대상자의 수를 제시하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.4	등록시점에서 참여 대상자들의 결과를 알았을 가능성이 평가되고 분석에서 고려되었는가?	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.5	연구대상자 또는 집단은 몇 %나 탈락되었는가?	노출군 : (    %)    비노출군 : (    %) 연구대상자의 총 (    %)가 탈락됨		
1.6	전체 참여자와 추후관찰기간 중 누락된 연구대상자는 노출상태 의해 비교되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.7	연구결과는 명확하게 정의되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.8	결과의 평가는 노출군에 대해 맹검적으로 이루어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.9	맹검법이 가능하지 않은 경우, 노출상태를 아는 것이 결과의 평가에 영향을 미친다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.10	노출에 대한 평가 측정은 신뢰할만하다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.11	결과평가의 방법은 타당하고 신뢰할만하며, 이는 다른 문헌에서 그 근거가 제시되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.12	노출의 정도나 예후인자는 한번 이상 평가 되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.13	주요 잠재적 혼동요인이 명시되었고, 연구설계나 분석에서 적절히 고려되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.14	신뢰구간이 제시되었다.			

### SECTION 2: 문헌에 대한 전반적 평가

2.1	이 연구는 편중(bias)의 위험, 혼동변수를 최소화하고, 노출과 효과간의 인과관계를 확립하기 위해 얼마나 노력하였는가?	++	+	-
2.2	이 연구결과를 사용하는데 고려해야 할 사항을 기재하여 주십시오.			

## 질 평가 점검표 5 : 환자-대조군 연구

Ref_ID		평가자		평가일	년 월 일
제 목					

### SECTION 1: 내적 타당도

항목	평 가 내 용	평 가 기 준		비 고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 설명하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.2	환자군과 대조군은 비교 가능한 집단으로부터 선정되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.3	동일한 배제준거가 환자군과 대조군에서 모두 사용되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.4	각 그룹(환자군과 대조군)에서 몇 %의 연구 대상자가 이 연구에 참여하였는가?	실험군 : ( %) 대조군 : ( %) 연구대상자의 총 ( %)가 탈락됨		
1.5	참여자와 비참여자간, 그들의 유사성과 차이 점이 비교되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.6	환자군은 대조군으로부터 분명하게 정의되어 지고 구별되어진다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.7	대조군은 비환자군(non-case)이라는 점을 명확히 하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.8	결과 측정은 환자군의 결과에 영향을 줄 수 있는 주요한 노출요인과 이를 예방할 수 있는 지식을 알고 시행되었는가?	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.9	노출상태의 측정은 표준화되고, 타당하며, 신뢰할만한 방법으로 이루어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.10	주요 잠재적 혼동요인이 명시되었고, 연구설계나 분석에서 적절히 고려되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.11	신뢰구간이 제시되었다.			

### SECTION 2: 문헌에 대한 전반적 평가

2.1	이 연구는 편중(bias)의 위험, 혼동변수를 최소화하기 위해 얼마나 노력하였는가?	++	+	-
2.2	이 연구결과를 사용하는데 고려해야 할 사항을 기재하여 주십시오. (예: 사용된 연구방법의 장·단점이나 전반적 평가 결과, ⊕ 또는 ⊖로 평가되었을 경우 연구결과를 사용하는데 우려되는 사항 등)			

## 질 평가 점검표 6 : 진단법평가연구

Ref_ID		평가자		평가일	년 월 일
제 목					

### SECTION 1: 내적 타당도

항목	평 가 내 용	평 가 기 준		비 고
1.1	환자의 스펙트럼은 임상에서 검사가 수행될 환자를 대표하였다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.2	선택 준거가 명확하게 제시되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.3	표준검사는 상태를 정확하게 분별할 수 있다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.4	표준검사와 중재검사간의 간격은 두 검사간 표적상태가 변화되지 않을 만큼 합당하게 짧다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.5	전체표본, 또는 표본의 무작위 선택은 진단 표준검사를 이용하여 근거를 받아들일 수 있다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.6	중재검사의 결과에도 불구하고 환자에게 표준검사가 동일하게 주어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.7	표준검사는 중재검사와 관계없이 독립적이다 (예:중재검사는 표준검사와 구분되어 수행되었다).	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.8	중재검사는 해당 검사를 반복 수행할 수 있도록 충분히 자세하게 기술되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.9	표준검사는 이를 반복 수행할 수 있도록 충분히 자세하게 기술되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.10	중재검사 결과는 표준검사의 결과를 알지 않고 독립적으로 해석되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.11	표준검사의 결과는 중재검사 결과를 알지 않고 독립적으로 해석되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.12	설명할 수 없는 또는 중간단계의 검사결과가 보고되었다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	
1.13	이 연구에서 탈퇴된 부분에 대한 설명이 제공되어졌다.	잘 수행됨 적절하게 수행됨 빈약하게 수행됨	다루어지지 않음 보고되지 않음 적용 불가능함	

### SECTION 2: 문헌에 대한 전반적 평가

2.1	이 연구의 결론은 얼마나 신뢰할만한가?	++	+	-
2.2	이 연구결과를 사용하는데 고려해야 할 사항을 기재하여 주십시오.(예: 사용된 연구방법의 장·단점이나 전반적 평가결과, ⊕ 또는 ⊖로 평가되었을 경우 연구결과를 사용하는데 우려되는 사항 등)			

## 부록 5 선택된 문헌의 자료 추출

### 5.1 개요

본 평가에 포함된 국외문헌 11개, 국내문헌 2개 문헌의 주요 자료추출 목록은 다음과 같다. 이는 연도와 저자 순으로 구분하여 기술하였다. 또한 자료추출 내용에 대한 이해를 돕기 위해 자료추출의 기본 서식을 소개하였다. 각 문헌의 정보를 간결하고 명확히 파악하기 위해 대부분 기본 서식을 따르려고 노력하였으나 일부 문헌은 기술된 특성을 고려하여 기술하였다.

연번	저자 (출판년도)	연구유형	연구 대상		표준기준	비교검사	근거 수준
			특성	명			
1	Papanas (2011) <sup>49)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	109	NDS	-	2+
2	Tentolouris (2010) <sup>60)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제1형/2형 당뇨병 환자	379	임상검사 (발케양)	VPT	2-
3	Kamenov (2010) <sup>34)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제1형/2형 당뇨병 환자	264	NDS	-	2-
4	Freitas (2009) <sup>24)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	40	NDS		2-
5	Spallone (2009) <sup>58)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	51	NDS		2-
6	Papanas (2008) <sup>50)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	154	NDS	VPT	2-
7	Quattrini (2008) <sup>51)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	57	NDS		2-
8	Tentolouris (2008) <sup>64)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제1형/2형 당뇨병 환자	156	NSS+NDS		2+
9	Liatis (2007) <sup>35)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	52	NSS+NDS		2+
			심혈관계 자율신경병증이 의심되는 당뇨병 환자	44	DAN 검사		
10	Papanas (2007a) <sup>45)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	120	NDS		2++
11	Papanas (2007b) <sup>48)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	123	NDS		2-
12	김현정 (2006) <sup>1)</sup>	진단법 평가연구	심혈관계 자율신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	35	심혈관계 자율신경기 능검사		2+

연번	저자 (출판년도)	연구유형	연구 대상		표준기준	비교검사	근거 수준
			특성	명			
13	손태서 (2005) <sup>5)</sup>	진단법 평가연구	말초신경병증이 의심되는 제2형 당뇨병 환자	124	TSS+신경 전도검사		2+

DAN, Diabetic Autonomic Neuropathy 당뇨병성 자율신경병증; DNI, diabetic neuropathy index 당뇨병성 신경병증 지표; MNSI, Michigan neuropathy screening instrument 미시간 신경병증 선별도구; NCS, Neuropathy Conduction Study 신경전도검사; NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수; NSS: Neuropathy Symptoms Score 신경병증 증상점수; VPT, Vibration Perception Threshold 진동감각역치검사; TSS, Total Symptom Score 총 증상점수

## 5.2 자료 추출

### 5.2.1 기본서식

선택문헌에 대한 자료추출은 연구대상에 대한 구분 없이 필요한 내용이 모두 포함될 수 있게 기본서식을 마련하였다.

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 제1저자 (출판년도)</li> <li>▪ 연구유형</li> <li>▪ 연구기간</li> <li>▪ 연구기관</li> <li>▪ 연구장소</li> <li>▪ 탈락률 명(%)</li> <li>▪ 질평가 결과 ( )</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자= 명 남/녀= / 명</li> <li>▪ 평균 ( - 세)</li> <li>▪ 평균이환기간 년(범위)</li> <li>▪ 대상 특성 제1형/2형 당뇨병(명)</li> <li>▪ 신경병증 특성</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 검사명 검사시간 검사자</li> <li>▪ 표준검사 검사명 진단기준</li> <li>▪ 비교검사 검사명 진단기준</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 시술 후 합병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성</li> <li>▪ 위양성률</li> <li>▪ 의료결과에의 영향</li> </ul>																														
<table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">비교 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td>T-</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							표준검사				표준검사				D+	D-			D+	D-	뉴로 체크	T+			비교 검사	T+			T-			T-		
		표준검사				표준검사																												
		D+	D-			D+	D-																											
뉴로 체크	T+			비교 검사	T+																													
	T-				T-																													
<table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th>민감도</th> <th>특이도</th> <th>양성예측도</th> <th>음성예측도</th> <th>양성우도비</th> <th>음성우도비</th> <th>검사정확도</th> <th>진단교차비</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>뉴로체크 (95%CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>비교검사 (95%CI)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비	뉴로체크 (95%CI)								비교검사 (95%CI)													
민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비																											
뉴로체크 (95%CI)																																		
비교검사 (95%CI)																																		

5.2.2 자료추출 내용

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Papanas N. (2011)</li> <li>▪ 진단법 평가연구</li> <li>▪ 2004.1~6 2009.1~6</li> <li>▪ 단일기관</li> <li>▪ 그리스</li> <li>▪ 탈락률 0명(0%)</li> <li>▪ 질평가 결과 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자= 109명 남/녀= 55/54명</li> <li>▪ 평균 57세 (±6세)</li> <li>▪ 평균이환기간 4년(±1)</li> <li>▪ 대상 특성 제2형 당뇨병 (109명)</li> <li>▪ 5년전 NDS(-)</li> <li>▪ 신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 Nuero-pad 10분 의사</li> <li>▪ 표준검사 NDS* ≥6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NDS</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>10</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T-</td> <td>2</td> <td>68</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 위양성률(%) 30</li> </ul>			NDS				D+	D-	뉴로 체크	T+	10	29		T-	2	68
		NDS																		
		D+	D-																	
뉴로 체크	T+	10	29																	
	T-	2	68																	

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크	0.83	0.70	0.26	0.97	2.79	0.24	0.72	11.72
(95%CI)	(0.53-0.97)	(0.66-0.72)	(0.16-0.30)	(0.92-1.00)	(1.56-3.44)	(0.04-0.71)	(0.65-0.75)	(2.19-83.07)

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수

\* 무릎반사, 128Hz 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합 수행

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tentolouris N. (2010)</li> <li>▪ 진단법 평가연구</li> <li>▪ 단일기관</li> <li>▪ 그리스</li> <li>▪ 탈락률 0명(0%)</li> <li>▪ 질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자= 379명 남/녀= 214/165명</li> <li>▪ 평균 60±11세 63±10세</li> <li>▪ 평균이환기간 10년(5-16), 18년(10-25)</li> <li>▪ 대상 특성 제1형/2형 당뇨병 (23/356)</li> <li>▪ 신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 Nuero-pad 10분 의사</li> <li>▪ 표준검사 NDS*+NSS ≥6</li> <li>▪ 비교검사 VPT+모노 필라멘트 검사</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Neuropad</th> <th>VPT+모노필라멘트</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>민감도</td> <td>0.97</td> <td>0.85</td> </tr> <tr> <td>특이도</td> <td>0.49</td> <td>0.68</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 위양성률(%) Neuropad : 51 VPT+모노필라멘트 : 32</li> </ul>		Neuropad	VPT+모노필라멘트	민감도	0.97	0.85	특이도	0.49	0.68
	Neuropad	VPT+모노필라멘트											
민감도	0.97	0.85											
특이도	0.49	0.68											

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수; NSS, Neropathy Syntom Score 신경병증 증상점수; VPT,

Vibration perception threshold 진동감각역치검사

\* 무릎반사, 128Hz 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합 수행

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kamenov Z.A. (2010)</li> <li>▪ 진단법 평가연구</li> <li>▪ 단일기관</li> <li>▪ 그리스</li> <li>▪ 탈락률 0명(0%)</li> <li>▪ 질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자=264명 남/녀= 126/138명</li> <li>▪ 평균 55세 (±12)</li> <li>▪ 평균이환기간 9년(±7)</li> <li>▪ 대상 특성 제1형/2형 당뇨병 (61/203)</li> <li>▪ 신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>▪ 표준검사 수정 NDS* 신경병증 ≥3</li> <li>▪ 발괘양 위 험도≥6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성(신경병증<sup>†</sup>)</li> <li>▪ 진단정확성(발괘양<sup>‡</sup>)</li> <li>▪ 위양성률(%) 신경병증 : 44 발괘양 : 57</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NDS</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NDS</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>158</td> <td>25</td> <td rowspan="2">뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>115</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>49</td> <td>32</td> <td>T-</td> <td>30</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table>			NDS				NDS				D+	D-			D+	D-	뉴로 체크	T+	158	25	뉴로 체크	T+	115	68	T-	49	32	T-	30	51
		NDS				NDS																												
		D+	D-			D+	D-																											
뉴로 체크	T+	158	25	뉴로 체크	T+	115	68																											
	T-	49	32		T-	30	51																											

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크 <sup>†</sup>	0.76	0.56	0.86	0.40	1.74	0.42	0.72	4.13
(95%CI)	(0.73-0.79)	(0.44-0.67)	(0.83-0.90)	(0.31-0.47)	(1.31-2.43)	(0.31-0.61)	(0.67-0.77)	(2.14-7.99)
뉴로체크 <sup>‡</sup>	0.79	0.43	0.63	0.63	1.39	0.48	0.63	2.88
(95%CI)	(0.74-0.84)	(0.36-0.49)	(0.59-0.67)	(0.53-0.72)	(1.16-1.65)	(0.32-0.72)	(0.57-0.68)	(1.62-5.13)

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수

\*진동감각역치검사(정상≥6/8=0점, 비정상≤5/8=1점), 온도감각검사(정상=0점, 비정상=1점), 모노필라멘트검사(정상=0점, 비정상=1점), 무릎반사를 병합 수행함(정상=0점, 비정상=1점); <sup>†</sup>신경병증 진단, <sup>‡</sup>발괘양의 위험 진단

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Freitas C. (2009)</li> <li>▪ 진단법 평가연구</li> <li>▪ 단일기관</li> <li>▪ 포르투갈</li> <li>▪ 탈락률 0명(0%)</li> <li>▪ 질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자=40명</li> <li>▪ 대상 특성 당뇨병(40)</li> <li>▪ 신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>▪ 표준검사 NDS ≥6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성</li> <li>▪ 위양성률(%) 56</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NDS</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>22</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>			NDS				D+	D-	뉴로 체크	T+	22	10	T-	0	8
		NDS																	
		D+	D-																
뉴로 체크	T+	22	10																
	T-	0	8																

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크	1.00	0.44	0.69	1.00	1.88	0.00	0.75	-
(95%CI)	(0.87-1.00)	(0.28-0.44)	(0.60-0.69)	(0.64-1.00)	(1.21-1.80)	(0.00-0.46)	(0.61-0.75)	-

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																																
<ul style="list-style-type: none"> <li>Spallone V. (2009)</li> <li>진단법 평가연구</li> <li>단일기관</li> <li>이탈리아</li> <li>탈락률 0명(0%)</li> <li>질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상 환자= 51명 남/녀= 29/22명 평균 45세 (±14세) 평균이환기간 14년(±11)</li> <li>대상 특성 제1형/2형 당뇨병(51)</li> <li>신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 Nueropad 10/15/18분 의사</li> <li>표준검사 임상검사 (VPT CTT/WTT) +MNSI-Q, MDNS 2개 검사 이상 비정 상인 경우</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확성(10분*)</li> <li>진단정확성(15분†)</li> <li>민감도 : 0.60</li> <li>특이도 : 0.74</li> <li>양성예측도 : 0.67</li> <li>음성예측도 : 0.76</li> <li>양성우도비 : 2.31</li> <li>음성우도비 : 0.54</li> <li>위양성률(%) 10분 : 68 15분 : 39 18분 : 26</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">임상검사등</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">임상검사등</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>17</td> <td>21</td> <td>뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>16</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T-</td> <td>3</td> <td>10</td> <td></td> <td>T-</td> <td>4</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table>			임상검사등				임상검사등				D+	D-			D+	D-	뉴로 체크	T+	17	21	뉴로 체크	T+	16	12		T-	3	10		T-	4	19
						임상검사등				임상검사등																										
		D+	D-			D+	D-																													
뉴로 체크	T+	17	21	뉴로 체크	T+	16	12																													
	T-	3	10		T-	4	19																													
<p>(18분)</p>																																				

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크*	0.85 (0.67-0.96)	0.32 (0.21-0.39)	0.45 (0.36-0.50)	0.77 (0.50-0.94)	1.26 (0.85-1.68)	0.47 (0.11-0.56)	0.53 (0.39-0.61)	2.70 (0.55-14.83)
뉴로체크†	0.80 (0.61-0.93)	0.61 (0.49-0.70)	0.57 (0.43-0.66)	0.83 (0.66-0.94)	2.07 (1.19-3.05)	0.33 (0.10-0.81)	0.69 (0.54-0.79)	6.33 (1.47-29.53)

CTT, Cold Thermal perception Thresholds 냉각각 역치측정; WTT, Warm Thermal perception Thresholds 온감각 역치측정; VPT, Vibration Perception Thresholds 진동감각 역치측정; MDNS, the Michigan Diabetic Neuropathy Score 미시간 당뇨병성 신경병증 점수; MNSI-Q, Michigan Neuropathy Screening Instruments Questionnaire 미시간 당뇨병성 선별 도구 설문지  
\* 10분; † 15분

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																																
					<ul style="list-style-type: none"> <li>Papanas (2008)</li> <li>진단법 평가연구</li> <li>단일기관</li> <li>그리스</li> <li>탈락률 0명(0%)</li> <li>질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상 환자= 154명 남/녀= 76/78명 평균 64세 (±7세) 평균이환기간 13년(±4)</li> <li>대상 특성 2형 당뇨병 (154)</li> <li>신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>표준검사 NDS* ≥6</li> <li>비교검사 VPT &gt;25Volts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확성</li> <li>위양성률(%) 뉴로체크 : 33 VPT : 14</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NDS</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NDS</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>뉴로 체크</td> <td>T+</td> <td>88</td> <td>21</td> <td>VPT</td> <td>T+</td> <td>71</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T-</td> <td>2</td> <td>43</td> <td></td> <td>T-</td> <td>19</td> <td>55</td> </tr> </tbody> </table>			NDS				NDS				D+	D-			D+	D-	뉴로 체크	T+	88	21	VPT	T+	71	9		T-	2
		NDS				NDS																														
		D+	D-			D+	D-																													
뉴로 체크	T+	88	21	VPT	T+	71	9																													
	T-	2	43		T-	19	55																													

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크	0.98 (0.93-1.00)	0.67 (0.60-0.70)	0.81 (0.77-0.82)	0.96 (0.85-0.99)	2.98 (2.32-3.29)	0.03 (0.00-0.12)	0.85 (0.79-0.87)	90.10 (18.96-586.11)
VPT	0.79 (0.73-0.83)	0.86 (0.77-0.92)	0.89 (0.82-0.94)	0.74 (0.67-0.80)	5.61 (3.17-10.84)	0.27 (0.18-0.36)	0.82 (0.75-0.87)	22.84 (8.92-60.36)

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성
------	-------	------	-----	-----

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수; VPT, Vibration Perception Threshold 진동감각역치검사  
 \* 무릎반사(정상=0, 1=중강 있음, 2=각면에 없음), 128Hz 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합 수행(각 검사마다 정상=0, 비정상 =1)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Quattrini C. (2008)</li> <li>진단법 평가연구</li> <li>단일기관</li> <li>U.K.</li> <li>탈락률 0명(0%)</li> <li>질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상 환자=57명 남/녀= 20/37명 평균 56세 (±1세)</li> <li>대상 특성 제1형/2형 당뇨병(20/37)</li> <li>신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>표준검사 NDS* ≥6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확성</li> <li>위양성률(%) 60</li> </ul>
---	---	--	---

		NDS	
		D+	D-
뉴로 체크	T+	23	18
	T-	4	12

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크 (95%CI)	0.85 (0.71-0.95)	0.40 (0.27-0.49)	0.56 (0.47-0.62)	0.75 (0.51-0.91)	1.42 (0.98-1.85)	0.37 (0.11-1.06)	0.61 (0.48-0.71)	3.93 (0.92-17.16)

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수  
 \* Neurotip™를 이용한 통증감각검사, 128-Hz 소리굽쇠를 이용한 진동감각검사, 냉/온막대를 이용한 등(dorsal) 온도감각검사, 건 반사 망치(tendon hammer)를 이용한 무릎반사를 병합 수행(각각 정상=0, 비정상=1, 0-10)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Tentolouris L. (2008)</li> <li>진단법 평가연구</li> <li>단일기관</li> <li>그리스</li> <li>탈락률 0명(0%)</li> <li>질평가 결과 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상 환자=156 남/녀= 82/74명 평균 60세 (±16세) 평균이환기간 14년(5-20)</li> <li>대상 특성 제1형/2형 당뇨병(7/149)</li> <li>신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 Nueropad 10분 의사/자가</li> <li>표준검사 NSS+NDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확성</li> <li>위양성률(%) 21</li> </ul>
--	---	---	---

		NSS+NDS	
		D+	D-
뉴로 체크	T+	87	13
	T-	6	50

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크 (95%CI)	0.94 (0.88-0.97)	0.79 (0.71-0.85)	0.87 (0.82-0.90)	0.89 (0.80-0.95)	4.353 (3.06-6.29)	0.08 (0.04-0.17)	0.88 (0.81-0.92)	55.77 (18.22-181.34)

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수; NSS, Neropathy Symptom Score 신경병증 증상점수  
 \* 무릎반사, 128Hz 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합 수행

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																															
<ul style="list-style-type: none"> <li>Liatis S. (2007)</li> <li>진단법 평가연구</li> <li>단일기관</li> <li>그리스</li> <li>탈락률 0명(0%)</li> <li>질평가 결과 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상 환자= 117명 평균 61세 (±11세) 평균이환기간 11년(±7)</li> <li>대상 특성 제1형/2형 당뇨병(9/108)</li> <li>신경병증 특성 말초신경병증 심혈관계자율 신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>표준검사 말초신경 병증 : NSS, VPT, NDS*, 2개 검사 이상 비정상인 경우</li> <li>심혈관계 자율신경 병증 : 심혈관계 자율신경 기능검사<sup>†</sup> (CANscore) 2개 검사 이상 비정상인 경우</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확성</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NSS,NDS,VPT</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">CANscore</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>뉴로</td> <td>T+</td> <td>43</td> <td>22</td> <td>뉴로</td> <td>T+</td> <td>26</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>체크</td> <td>T-</td> <td>7</td> <td>45</td> <td>체크</td> <td>T-</td> <td>18</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>위양성률(%) 말초신경병증 : 33 심혈관계자율신경병증 : 53</li> </ul>			NSS,NDS,VPT				CANscore				D+	D-			D+	D-	뉴로	T+	43	22	뉴로	T+	26	39	체크	T-	7	45	체크	T-	18	34
		NSS,NDS,VPT				CANscore																													
		D+	D-			D+	D-																												
뉴로	T+	43	22	뉴로	T+	26	39																												
체크	T-	7	45	체크	T-	18	34																												

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크*	0.86 (0.76-0.93)	0.67 (0.59-0.73)	0.66 (0.58-0.72)	0.87 (0.76-0.94)	2.62 (1.86-3.40)	0.21 (0.09-0.41)	0.75 (0.66-0.81)	12.57 (4.49-36.58)
뉴로체크 <sup>†</sup>	0.59 (0.46-0.71)	0.47 (0.39-0.54)	0.40 (0.31-0.48)	0.65 (0.55-0.76)	1.11 (0.76-1.54)	0.88 (0.54-1.38)	0.51 (0.42-0.60)	1.26 (0.55-2.88)

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수; NSS, Nerupathy Symtom Score 신경병증 증상점수; VPT, Vibration Perception Threshold 진동감각역치검사

\* 무릎반사, 128Hz 소리 굽쇠를 이용한 진동지각검사, 핀을 이용한 통증검사, 가벼운 터치검사, 온도감각검사를 병합 수행 (≥5 비정상); <sup>†</sup> 발사바 수기, RR변동, 체위변동시 혈압변화검사(30:15 ratio), 심호흡검사(각 정상=0, 보더라인=1, 비정상=2)

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성	유효성																															
<ul style="list-style-type: none"> <li>Papanas (2007a)</li> <li>진단법 평가연구</li> <li>단일기관</li> <li>그리스</li> <li>탈락률 0명(0%)</li> <li>질평가 결과 (++)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상 환자= 120명 남/녀= 58/62명 평균 67세 (±6세) 평균이환기간 13년(±3)</li> <li>대상 특성 2형 당뇨병 (120명)</li> <li>신경병증 특성 말초신경병증 의심/ 확진 환자</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>표준검사 NCS* +NDS<sup>†</sup></li> <li>비교검사 검사명 진단기준</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확성(의심환자<sup>†</sup>)</li> <li>진단정확성(확진환자<sup>§</sup>)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NCS+NDS</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">NCS+NDS</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>뉴로</td> <td>T+</td> <td>79</td> <td>12</td> <td>비교</td> <td>T+</td> <td>78</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>체크</td> <td>T-</td> <td>4</td> <td>25</td> <td>검사</td> <td>T-</td> <td>0</td> <td>29</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>위양성률(%) 의심환자 : 32 확진환자 : 31</li> </ul>			NCS+NDS				NCS+NDS				D+	D-			D+	D-	뉴로	T+	79	12	비교	T+	78	13	체크	T-	4	25	검사	T-	0	29
		NCS+NDS				NCS+NDS																													
		D+	D-			D+	D-																												
뉴로	T+	79	12	비교	T+	78	13																												
체크	T-	4	25	검사	T-	0	29																												

연구설계	연구대상/		연구도구	안전성		유효성		
	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크 <sup>†</sup>	0.95 (95%CI) (0.90-0.98)	0.68 (0.55-0.75)	0.97 (0.82-0.90)	0.96 (0.71-0.95)	2.94 (2.01-3.87)	0.07 (0.02-0.19)	0.86 (0.79-0.91)	41.15 (1090-171.35)
뉴로체크 <sup>§</sup>	1.00 (95%CI) (0.95-1.00)	0.69 (0.60-0.69)	0.86 (0.82-0.86)	1.00 (0.87-1.00)	3.23 (2.40-3.23)	0.00 (0.00-0.08)	0.89 -	- (0.83-0.89)

NCS, Nerve Conduction Study; NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수

\* 0-14점, NCS≥3점 비정상, 신경전도장애는 Moderate(NCS=3~5점), Severe(NCS≥6점); † 무릎반사(0=정상, 1=증강 있음, 2=각면에 없음), 128Hz 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사(각 검사마다 0=정상, 1=비정상)를 병합 수행(≥6 비정상)

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Papanas (2007b)</li> <li>▪ 진단법 평가연구</li> <li>▪ 단일기관</li> <li>▪ 그리스</li> <li>▪ 탈락률 0명(0%)</li> <li>▪ 질평가 결과 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자=123명 남/녀=59/64명 평균 64세 (±8세) 평균이환기간 12년(±6)</li> <li>▪ 대상 특성 제2형 당뇨병 (123)</li> <li>▪ 신경병증 특성 말초신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>▪ 표준검사 NDS* ≥6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성</li> <li>▪ 위양성률(%) 57</li> </ul>
--	--	--	---

		NDS	
		D+	D-
뉴로	T+	76	16
체크	T-	4	27

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크	0.95 (95%CI) (0.89-0.98)	0.63 (0.52-0.69)	0.83 (0.78-0.86)	0.87 (0.72-0.96)	2.55 (1.86-3.16)	0.08 (0.03-0.21)	0.84 (0.76-0.88)	32.06 (8.92-126.83)

NDS, Neuropathy Disability Score 신경병증 기능부전 점수

\* 무릎반사, 128Hz 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사를 병합 수행

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 김현정 (2006)</li> <li>▪ 진단법 평가연구</li> <li>▪ 단일기관</li> <li>▪ 한국</li> <li>▪ 탈락률 0명(0%)</li> <li>▪ 질평가 결과 (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 연구대상 환자=35명 남/녀=10/25명 평균 55세 (±15세) 평균이환기간 12년(±9)</li> <li>▪ 대상 특성 제2형 당뇨병 (35명)</li> <li>▪ 신경병증 특성 심혈관계 자율신경병증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 중재검사 Nueropad 10분 의사</li> <li>▪ 표준검사 -심혈관계 자율신경 기능검사* -안저검사 및 형광 안저검사 (25명만)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확성</li> <li>민감도 0.87</li> <li>특이도 0.63</li> <li>양성예측도 0.68</li> <li>음성예측도 0.83</li> <li>▪ 위양성률(%) 37</li> </ul>
--	---	--	---

		DAN	
		D+	D-
뉴로	T+	16	7
체크	T-	2	10

연구설계	연구대상/	연구도구	안전성				유효성	
------	-------	------	-----	--	--	--	-----	--

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크 (95%CI)	0.89 (0.71-0.98)	0.59 (0.40-0.68)	0.70 (0.56-0.77)	0.83 (0.56-0.97)	2.16 (1.18-3.10)	0.19 (0.03-0.73)	0.74 (0.56-0.84)	11.43 (3.69-21.90)

\* 심박동수 측정방법(발사바 수기, RR 변동, 체위변동시 혈압변화검사), 체위변동시 혈압 반응검사, 악력운동(handgrip exercise)

- 손태서 (2005)
- 진단법 평가연구
- 5개기관
- 한국
- 탈락률 0명(0%)
- 질평가 결과 (+)
- 연구대상 환자=124명  
남/녀=45/79명  
평균 55세 (±9세)  
평균이환기간 11년(±6)
- 대상 특성 제1형/2형 당뇨병(3/121)
- 신경병증 특성 말초신경병증
- 증재검사 Nueropad 10분 의사
- 표준검사 신경전도 검사+TSS\*
- 진단정확성
- 위양성률(%) 40

		NCV+TSS	
		D+	D-
뉴로	T+	94	6
체크	T-	15	9

	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	양성우도비	음성우도비	검사정확도	진단교차비
뉴로체크 (95%CI)	0.86 (0.83-0.89)	0.60 (0.35-0.81)	0.94 (0.90-0.97)	0.38 (0.22-0.51)	2.16 (1.27-4.75)	0.23 (0.13-0.50)	0.83 (0.77-0.88)	9.40 (2.57-35.63)

TSS, Total Symptom Score 총 증상점수

\*통증, 작열감, 이상감각, 무감각을 증상의 빈도(간헐적, 종종, 지속적)와 강도(0,±,+,++)로 점수를 부여함(총점 0-14.4점; 간헐적 -0:0, ±:1, +:2, ++:3. 종종 -0:0, ±:1.3, +:2.3, ++:3.3, 지속적 -0:0, ±:1.6, +:2.6, ++:3.6)

## 6. 배제된 문헌의 목록과 사유

---

### 6.1 개요

평가에 포함되지 않은 문헌들과 그 배제사유는 다음과 같다. 제1저자를 기준으로 가나다(알파벳) 순으로 기술하였다. 중복 검색된 문헌을 제외한 총 38개 문헌 중 배제기준에 의해 선택 제외된 총 25개 문헌(국내 3, 국외 22)의 목록을 제시하였다.

### 6.2. 배제된 문헌 목록과 사유

#### 6.2.1 국내문헌

1. 김현정. 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계 자율신경병증의 진단에 있어 colour change plaster (neurocheck) 검사의 유용성에 관한 연구. 원광대학교. 2002  
배제사유 : 원저가 아닌 연구
2. 양선미. 당뇨병성 말초신경병증의 진단에서 color change plaster(neuroche-ck) 검사의 유용성. 가천의과대학교. 2006  
배제사유 : 원저가 아닌 연구
3. 보건복지가족부, 신의료기술평가위원회, 건강보험심사평가원. 뉴로체크. 2009  
배제사유 : 원저가 아닌 연구

#### 6.2.2 국외문헌

1. Bilen H, Atmaca A, Akcay G. Neuropad indicator test for diagnosis of sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Advances in Therapy* 2007; 24: 1020-1027.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구
2. Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Maysen P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus-results of two independent investigations. *Mycoses* 2007; 50 Suppl 2: 14-19.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병환자를 대상으로 하지 않은 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
3. Fadavi HT. Comparison of established and new markers of neuropathy between south asians and Europeans with diabetes. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2010; Conference: 259-260.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구

4. Jirkovska A, Boucek P. Examination of tactile disorders in diabetic patients and cooperation with a neurologist. *Vnitřní Lekarství* 2007; 53: 489-494.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
5. Kamenov ZAC. Erectile dysfunction in diabetic men is linked more to microangiopathic complications and neuropathy than to macroangiopathic disturbances. *Journal of Men's Health and Gender* 2007; 4: 64-73.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
6. Manigoda MM. The factors that influence the outcome of NEUROPAD test in patients with diabetes mellitus. *European Journal of Neurology* 2010; Conference: September.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
7. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, Piperidou H, Maltezos E. Use of the new indicator test for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2007; 115: 58-61.  
배제사유 : 적절한 의료결과가 하나이상 보고되지 않은 연구
8. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, Monastiriotis C, Maltezos E. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2005; 113: 195-198.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구
9. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotis C, Maltezos E. Reproducibility of the new indicator test for sudomotor function in patients with type 2 diabetes mellitus: short communication. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2005; 113: 577-581.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
10. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. Association between foot temperature and sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Science & Technology* 2010; 4: 803-807.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
11. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Journal of Diabetes & its Complications* 2011; 25: 44-51.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
12. Papanas NP. Evaluation of a new foam to increase skin hydration of the foot in type 2 diabetes: A pilot study. *International Wound Journal* 2011; 8: 297-300.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
13. Papanas NZ. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2011; 25: 44-51.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
14. Schnell OM. Early detection of diabetic foot with Neuropad. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2008; 17: 203-210.

배제사유 : 원저가 아닌 연구, 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구

15. Shen J, Cao Y, Han YJ, Luo XR, Xie CH, Li JM, Xue YM. Sweat function evaluation for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University* 2007; 27: 1210-1212.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구
16. Tavakoli MQ. Neuropad and corneal confocal microscopy: New indicators for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2010; Conference: September.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
17. Temelkova NC, V. Application of NEUROPAD in clinical practice. *Endocrinologia* 2005; 10: 201-207.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
18. Tentolouris NL. The association between sudomotor dysfunction assessed by the indicator plaster Neuropad with foot ulceration in diabetes. *Diabetologia* 2009; Conference: S450-S451.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
19. Tesic DSP. Association between the abnormal test of sudomotor function (Neuropad) and markers of increased cardiovascular risk and the chronic complications of diabetes. *Diabetologia* 2009; Conference: S79.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
20. Tesic DSP. The prognostic value of sudomotor function for the development of cardiovascular disease and retinopathy: A 3-year follow up of diabetic patients. *Diabetologia* 2010; Conference: September.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구, 원저가 아닌 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구
21. The Neuropad test is an effective screening tool for diabetic neuropathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 479.  
배제사유 : 원저가 아닌 연구
22. Zick RS. Early detection of peripheral diabetic neuropathy - Measurement of perspiration in the diabetic foot. *Klinikerzt* 2003; 32: 288-290.  
배제사유 : 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병신경병증 선별검사를 수행하지 않은 연구

## 참고문헌

---

1. 김현정, 임운혁, 오효정, 김병수, 김하영, 박병현, 조정구. 제2형 당뇨병 환자에서 심혈관계 자율신경병증의 진단에 있어 Colour Change Plaster(NeuroCheck) 검사의 유용성에 관한 연구. **대한내과학회지** 2006; 71: 166-172.
2. 김현정. 당뇨병성 신경병증에서 전기진단검사 및 정량적 감각신경 검사. **임상당뇨병** 2000; 0: 138-142.
3. 김호봉, 박영한, 배성수. 근전도와 신경전도 검사의 임상적 응용. **대한물리치료학회지** 1998; 10: 199-212.
4. 대한내과학회편저. 해리슨내과학. MIP. 2010
5. 손태서, 손현식, 유재명, 차봉수, 민경완, 백세현. 제2형 당뇨병환자의 말초신경병증 진단검사법으로 뉴로체크의 유용성. **당뇨병** 2005; 29: 247-253.
6. 윤건호, 강무일, 홍관수, 차봉연, 이광우, 손호형, 강성구, 문정립, 강세운, 윤진성, 허원, 김재호. 당뇨병성 말초신경병증 증상을 호소한 환자에서 자율신경병증의 평가. **당뇨병** 1990; 14: 191-202.
7. 정춘희, 이준영, 박이병, 안철우, 최경목, 손현식, 백세현, 민경완, 박석원, 오지영, 박정현, 김대중, 김재용, 김현정, 이선희, 최인정, 김화영. 우리나라 당뇨병성 족부질환의 현황: 건강보험자료 분석결과. **당뇨병** 2006; 30: 372-376.
8. 조정구. 당뇨병성 자율신경병증. **당뇨병** 1995; 19: 245-250.
9. 최현영, 도현진, 오승원, 임열리, 최재경, 조희경, 권력중, 조동영. 당뇨병성 신경병증에 대한 선별검사로서 Michigan Neuropathy Screening Instrument의 유효성과 당뇨병성 신경병증의 위험인자. **가정의학회지** 2007; 28: 610-615.
10. 하승우, 이현정, 한정훈, 정상원, 남직화, 신병호, 구성모, 김정국, 권삼, 김보완. 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 말초신경병증과 심혈관계 자율신경병증의 관련성. **당뇨병** 1997; 21: 476-483.
11. Abraham RR, Abraham RM, Wynn V:Autonomic and electrophysiological studies in patients with signs or symptoms of diabetic neuropathy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986; 63:223-230.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-353.
13. Amstrong DG, Lavety LA, Hatkless LB. Validation of a diabetic wound classification. *Diabetes Care* 1998; 21: 855-859.
14. Backonja MM. Reflex sympathetic dystrophy/sympathetically maintained pain/causalgia: the

- syndrome of neuropathic pain with dysautonomia. *Seminars in Neurology* 1994;14:263-271.
15. Bastyr EJ 3rd, Price KL, Bril V; MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 1278-1294.
  16. Bilen H, Atmaca A, Akcay G. Neuropad indicator test for diagnosis of sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Advances in Therapy* 2007; 24: 1020-1027.
  17. Bishnu SK, Berenyi MR. Circulatory reflex response in diabetic patients with or without peripheral neuropathy. *Journal of the American Geriatrics Society* 1971; 19: 159-166.
  18. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. *Diabetes & Metabolism* 1998; 24: 55-65.
  19. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, Lee YS, Weih MJ, Hsiao LC, Lin SH, Ho LT: Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 268–273.
  20. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001; 323: 157-162.
  21. Diabetic Neuropathies : The Nerve Damage of Diabetes. Available from:URL: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheralneuropathy>
  22. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF: Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182-285.
  23. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *The Quarterly Journal of Medicine* 1980; 49: 95–108.
  24. Freitas C, Carvalho A, Melo-Rocha G, Amaral C, Pinto S, Guimaraes R, Neto H, Suascun J, Muras J, Goncalves I, Martins J, Dores J, Carvalho R, Borges F. The Neuropad test in the screening of peripheral neuropathy in diabetic patients. *Acta Medica Portuguesa* 2009; 22: 729-734.
  25. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CDA. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1793–1798.
  26. Greene D. The pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy and nephropathy. *Metabolism* 1988; 37: 25-29.
  27. Hathaway DK, El-Gebely S, Cardoso SS, Elmer DS, Gaber AO: Autonomic cardiac dysfunction in diabetic transplant recipients succumbing to sudden cardiac death. *Transplantation* 1995; 59: 634–637.
  28. How to Use the Michigan Neuropathy Screening Instrument. Available from:URL: [www.med.umich.edu/mdrtc/profs/documents/svi/MNSI\\_howto.pdf](http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/documents/svi/MNSI_howto.pdf)

29. Illa I. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *European Neurology* 1999; 41: 3-7.
30. Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length: a follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiologica* 1991; 46: 189-200.
31. Johnson BF, Nesto R, Pfeifer M, Slater W, Vinik A, Wackers F, Young L. Systolic and diastolic dysfunction in diabetic patients with neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 314A.
32. Kahn JF, Le Bozec S, Huart F, Monod H. Cardiovascular effect of simultaneous static contractions of the digit flexors and the quadriceps. *Journal of Human Ergology* 1988; 17: 151-160.
33. Kahn R. proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Autonomic nerves systemtesting. *Diabetes Care* 1992; 14: 1095-1103.
34. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2010; 118: 226-233.
35. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 1375-1380.
36. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Annals of Neurology* 1983;14:573-80
37. Mackay JD, Page MM, Cambridge J, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia* 1980; 18: 471-478.
38. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-1901.
39. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Diabetic Neuropathies: The Nerve Damage of Diabetes. Available from URI: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/>.
40. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DER: Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle & Nerve* 1996; 19: 1009-1016.
41. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJM: The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Quarterly Journal of Medicine* 1991; 79: 495-502.
42. Orchard TJ, Lloyd CE, Maser RE, Kuller LH: Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1996; 34: S165-S171.
43. Ozer FS. Autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Endocrinologist* 2006; 16: 66-68
44. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, Piperidou H, Maltezos E. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2007c; 115: 58-61.

45. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, Piperidou H, Maltezos E. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *Journal of Diabetes & its Complications* 2007a; 21: 353-358.
46. Papanas N, Maltezos E, Edmonds M. The diabetic foot: a plea for the elementary? *Acta Diabetologica* 2006; 43: 152-153.
47. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, Monastiriotes C, Maltezos E. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2005; 113: 195-198.
48. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotes C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 2007b; 33: 257-258.
49. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2011; 119: 122-125
50. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, Maltezos E. A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008; 116: 135-138.
51. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S. Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2008; 30: 655-659.
52. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 820-824.
53. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM, 2nd ed. Edinburgh & New York: Churchill Livingstone. 2000.
54. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *The Quarterly Journal of Medicine* 1990; 75: 635-646.
55. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M: Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 77-81.
56. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M: The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Internal Medicine Journal* 1998; 243: 49-56.
57. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study

- Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabetic medicine* 1993; 10: 920-924.
58. Spallone V, Morganti R, Siampli M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, Maiello MR. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 686-692.
  59. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 566-579.
  60. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98: 961-968.
  61. Suarez GA, Kottke TE, Callahan MJ, Norell JE, O'Brien PC, Dyck PJ: Is autonomic neuropathy an important cause of sudden death in diabetes mellitus? *Neurology* 2001; 56: A208.
  62. Sundkvist G. Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1981; 4: 529-534.
  63. Tackmann W, Kaeser HE, Berger W, Rüeiger AN, Violier E. Autonomic disturbances in relation to sensorimotor peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Journal of Neurology* 1981; 224: 273-281.
  64. Tentolouris N, Achtsidis V, Marinou K, Katsilambros N, Tentolouris N, Achtsidis V, Marinou K, Katsilambros N. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 236-237.
  65. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N, Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 302-305.
  66. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, Marinou K, Katsilambros N. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1112-1114.
  67. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MIJ: Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 45: 308-315, 1996
  68. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P for the Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate: QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. *Diabetes Care* 2000; 23:1381-1383.
  69. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15: 1926-1975.
  70. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
  71. Yasuda H, Sanada M, Kitada K, Terashima T, Kim H, Sakaue Y, Fujitani M, Kawai H, Maeda K, Kashiwagi A. Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging

for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 77S: S178-183.

72. Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, Prescott RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. *Diabetes* 1986; 35: 192-197.
73. Ziegler DC, I. Peripheral and autonomic nerve function in long-term insulin-dependent diabetes. *Diabetes Research* 1987; 4: 9-14.