

파브리신병증 근거기반 진료지침

대한신장학회 파브리병연구회 진료지침위원회



발간의 말

2017년도 파브리병연구회(The Academy of Fabry Disease in the Korean Society of Nephrology)로 모여 그동안 코로나, 포스트 코로나, 의정갈등 등 격동하는 의료환경을 거치면서도 양철우 초대회장을 비롯하여 꾸준히 연구회 활동을 이어온 연구회 모든 회원들에게 감사드립니다.

연구회 정기 모임은 의료환경 변동에 따라 오프에서 온라인으로, KSN-IAC로 연계하고 있습니다. 연구활동으로 2023년도 A questionnaire survey on the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in clinical practice, 2024년도 Frequency of Fabry disease in chronic kidney disease patients including patients on renal replacement therapy in Korea, 2025년도 current treatment status of Fabry disease in South Korea: a longitudinal National health insurance service data-based study 등 결실을 맺었고, 파브리병 genotype과 phenotype에 대한 다기관 연구 역시 잘 진행되리라 기대합니다. 또한 연구회와 별도로 파브리병 기초연구를 진행 중인 여러 교수들에게 깊은 경의를 표합니다.

2021년도 협동연구에서 파브리신병증 진료지침이 선정되어 지침 진행에서 선도해 준 김현정 교수와 김수현 교수에게 감사드립니다. 파브리병은 극희귀질환이면서 치료제가 잘 개발되어 있어 조기진단과 조기치료로 질환의 진행을 예방할 수 있습니다. 그러므로 소아청소년과, 내과, 신장내과 등 임상진료에서 파브리병에 대한 경각심을 고취하고, 의심될 때 진단 및 치료, 관리에 대하여 짚고 나갈 수 있는 계기가 되길 바랍니다.

진료지침이 나올 때까지 격변하는 의료환경에도 불구하고 수고해 주신 연구회 지침위원회 위원 모두에게 다시 한번 감사드리며 파브리신병증 진료지침으로 파브리병 환자들에게 더 좋은 진료 환경이 되길 바랍니다.

대한신장학회 산하 파브리병연구회 진료지침위원회 위원장

권영주

감사의 글

본 진료지침 개발 과정에서 환자와 의료진의 관점을 균형 있게 반영하기 위하여 다양한 설문조사를 수행하였습니다.

먼저 파브리코리아 환우회(Fabry Korea)의 협조로 파브리병 환자 대상 설문조사를 진행하여, 진단 및 치료 과정에서의 환자 경험과 요구를 파악하였습니다. 아울러 대한신장학회 및 여러 유관학회의 도움을 받아 만성콩팥병 환자와 의사를 대상으로도 설문조사를 시행하여 진료 현장의 실태와 의견을 수렴하였습니다.

설문조사 수행에 아낌없는 지원과 협조를 보내주신 파브리코리아 환우회, 대한신장학회 그리고 유관학회 관계자 여러분께 깊은 감사의 뜻을 포함합니다.

위원회 구성

위원장: 권영주

위원: 고은실, 김수현, 박삼엘, 배은희, 이은영, 정경환, 정병하, 조은정, 최수정, 한승석, 강희경, 이범희, 김지현, 홍그루, 박형두

주: 이 진료지침은 파브리신병증의 진단 및 치료와 예후에 대한 진료, 연구, 교육에 실제로 참고할 수 있도록 현재까지 의학적 근거를 학회의 전문가들이 모여 검토한 후 근거를 기반으로 하여 의견을 정리한 것이다. 파브리 병은 희귀질환으로 각 환자 진료에서 최선의 선택은 여러 여건에 따라 다른 선택이 있을 수 있으므로 실제 임상에서 이루어지는 환자의 치료 결과에 대한 책임은 치료 담당자에게 직접 귀속되며 본 위원회는 그 책임에 귀속되지 않음을 밝힌다. 이 진료지침은 대한신장학회에서 연구비를 받아 파브리병연구회에서 제작하였으며 이들의 허락없이 수정, 변형, 무단 전제할 수 없다.

목차

CHAPTER 1 진료지침 개발 방법론	1
1. 권고안 요약표.....	2
2. 서론 및 역학.....	4
3. 진료지침의 목적.....	5
4. 대상 인구집단.....	6
5. 목표 사용자와 의료환경.....	6
6. 진료지침 개발집단.....	6
7. 핵심질문의 개발.....	9
8. 진료지침 개발 방법론.....	11
9. 이해상충 관리, 기준과 방안.....	15
10. 진료지침 개발의 재정지원과 독립성.....	15
11. 외부검토.....	15
12. 관련학회 공식적 지지선언(endorsement) 요청.....	16
13. 진료지침의 갱신 계획.....	16
CHAPTER 2 선별검사 및 진단	17
핵심질문 1 원인 미상 만성콩팥병 남자의 α -Gal A 선별검사.....	18
핵심질문 2 원인 미상 만성콩팥병 여자의 α -Gal A 및 Lyso-Gb3 선별검사.....	26
핵심질문 3 새로운 GLA 변이 발견 시 콩팥생검.....	34

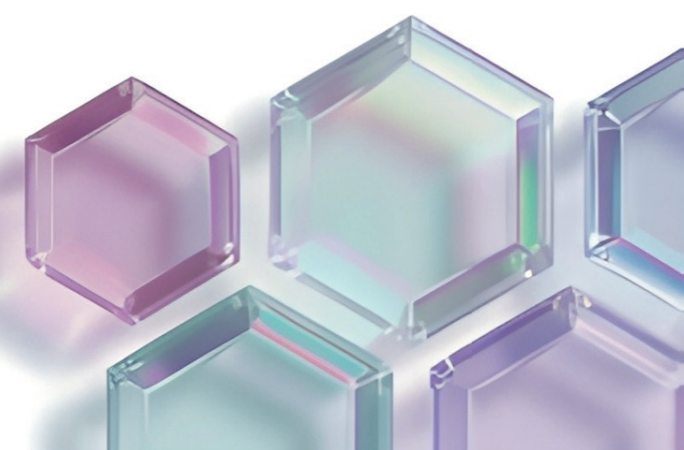
CHAPTER 3 치료 I: 일반적 치료	45
핵심질문 4 파브리신병증의 효소대체치료.....	46
핵심질문 5 순응 변이 동반 시 샤페론 치료(Migalastat).....	60
핵심질문 6 파브리신병증의 ARB/ACEi 병용.	70
CHAPTER 4 치료 II: 치료임상 상황별 효소대체치료	79
핵심질문 7 단백뇨 정도에 따른 효소대체치료	80
핵심질문 8 콩팥기능 저하 시 효소대체치료	88
핵심질문 9 투석 중 파브리병 환자의 효소대체치료.	96
CHAPTER 5 모니터링 및 다장기 평가	103
핵심질문 10 파브리신병증의 심장·신경계 주기적 검사.	104
핵심질문 11 혈액 Lyso-Gb3를 이용한 치료 모니터링.	116
참고문헌	122
부록	129
부록1. 파브리신병증 치료를 위한 알고리즘.....	130
부록2. 핵심질문별 PICO.	131
부록3. 검색식.....	135
부록4. 문헌 검색의 결과.	142
부록5. 배제논문과 배제이유.....	146
부록6. 외부검토 의견 및 조치사항.	148
부록7. 진료지침 개발을 위한 설문조사 결과.....	151

주요 약어

Abbreviation	Full name
ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio
ACEi	Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD5D	CKD stage 5 on Dialysis
CKD5T	CKD stage 5 treated by kidney transplantation
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNS	Central Nervous System
CT	Computed Tomography
DBS	Dried Blood Spot
ECG/EKG	Electrocardiogram
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ERT	Enzyme Replacement Therapy
FD	Fabry Disease
FOS	Fabry Outcome Survey
GLA	α -galactosidase A gene
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gb3 / GL3	Globotriaosylceramide
IVSD	Interventricular Septal Diameter
IQR	Interquartile Range
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KQ	Key Question
LVPWT	Left Ventricular Posterior Wall Thickness
LVMi	Left Ventricular Mass Index
lyso-Gb3 / lyso-GL3	Globotriaosylsphingosine
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PIPOH	Population, Intervention, Professionals/patients, Outcomes, Healthcare setting
PPV	Positive Predictive Value
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, version 2
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions
RoB 2	Cochrane Risk of Bias 2.0
RR	Rate Ratio
RRT	Renal Replacement Therapy
SEM	Standard Error of the Mean
SMD	Standardized Mean Difference
UPCR	Urine Protein-to-Creatinine Ratio
α -Gal A	α -galactosidase A

CHAPTER 1

진료지침 개발 방법론



1. 권고안 요약표

표 1. 근거수준과 의미(Certainty of Evidence (GRADE))

근거수준	정의
높음 (High)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도 (Moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음 (Low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음 (Very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

GRADE, Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

표 2. 권고등급과 의미(Recommendation Strength (GRADE))

권고등급	정의
강하게 권고함 (Strong recommendation)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고한다.
조건부 권고함 (Conditional recommendation)	해당 치료의 사용은 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
시행을 권고하지 않음 (Against recommendation)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행을 권고하지 않는다.
권고 보류 (Inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실하거나, 또는 변이가 커서 중재 시행 여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의의 판단을 따르도록 한다.
전문가 합의 권고* (Expert consensus)	임상적 근거 문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.

각 권고는 권고등급과 근거수준의 조합으로 표시. * 전문가 의견에 근거한 합의문의 경우 권고등급 및 근거수준을 표시하지 않음.

표 3. 권고문 요약표

주제	권고안	권고등급	근거수준	
선별검사 및 진단				
1	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 남자에서 파브리신병증 선별검사를 위해 α -Gal A 검사를 권고한다.	DO	Strong	Very low
2	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자에서 파브리신병증 선별검사를 위해 α -Gal A 검사는 진단적 가치가 낮아 lyso-Gb3 검사를 권고한다.	DO	Conditional	Very low
3	파브리신병증 선별검사서 양성으로 나온 환자에서 새로운 GLA 유전자 변이가 발견되면 해당 변이의 병원성과 파브리신병증을 확진하기 위해 콩팥생검을 고려한다.	DO	Conditional	Very low
치료 I: 일반적 치료				
4	파브리병으로 진단된 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 사용을 권고한다.	DO	Strong	Low
5	파브리신병증 환자에서 순응 변이(amenable mutation)가 동반될 경우 샤페론 치료(chaperone therapy, migalastat)를 권고한다.	DO	Conditional	Very low
6	파브리신병증 환자에서 단백뇨가 있으면 안지오텐신수용체 차단제(ARB) 혹은 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEi)를 파브리신병증 진행 둔화를 위해 권고한다.	DO	Conditional	Very low
치료 II: 임상 상황별 효소대체치료				
7-1.	미세알부민뇨~단백뇨가 1g 미만인 파브리신병증 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 사용을 권고한다.	DO	Strong	Very low
7-2.	단백뇨 1g 이상을 동반한 파브리신병증 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 사용을 권고한다.	DO	Strong	Very low
8	콩팥기능 저하가 있는 파브리신병증 환자에서 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 효소대체치료를 권고한다.	DO	Strong	Very low
9	투석 중인 파브리신병 환자에서 심장의 침범이 확인될 경우 효소대체치료를 권고한다.	DO	Conditional	Very low
모니터링 및 다장기 평가				
10	파브리신병증 환자에서 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 주기적으로 할 것을 권고한다.	DO	Strong	Very low
11	파브리신병증 환자에서 치료 모니터링을 위해 혈액 lyso-Gb3 검사는 권고하지 않는다.	DO NOT	Conditional	Very low

파브리신병증의 치료 결정을 위한 임상 알고리즘은 부록1에 제시하였다.

2. 서론 및 역학

파브리병(Fabry disease)은 X염색체 장완(Xq22.1)에 위치한 GLA 유전자의 돌연변이에 의해 알파갈락토시다아제 A(α -galactosidase A, α -Gal A) 효소가 결핍되어 발생한다. α -Gal A 효소의 결핍은 전구물질인 globotriaosylceramide(Gb3 또는 GL3)와 그 대사산물인 globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3 또는 lyso-GL3)이 다양한 세포와 장기에 축적되어 증상을 유발한다.

파브리병은 전형적인 파브리병(classical Fabry disease)과 지발형 파브리병(late onset Fabry disease 혹은 변이형 파브리병 variant Fabry disease)으로 나뉜다. 전형적인 파브리병 남자는 α -Gal A 효소 활성이 매우 낮거나 결여되어 있어 증상이 더 일찍 발현되고 심한 증상을 보인다. 전형적인 증상 및 징후로 말단지각이상(acroparesthesia) 및 통증, 나이테 각막(cornea verticillata), 혈관각화증(angiokeratomas), 발한감소증, 설사 및 복통 등이 있다. 주로 콩팥, 심장, 뇌 등의 주요장기에 침범하여 단백뇨, 만성콩팥병, 심비대, 심부전, 뇌경색 등의 질환을 일으키며 치료하지 않을 경우 40~50대에 사망하게 된다. 지발형 파브리병은 정상인에 비해 α -Gal A 효소 활성이 감소해 있으나 전형적인 증상은 나타나지 않고, 단백뇨증, 심비대, 심근경색 등의 단일 장기를 침범하는 경우가 흔하고 나이가 들어서 증상이 나타나며 생존연령은 증상에 따라 다양하다.

여자의 경우도 증상이 발생할 수 있으며 같은 유전자 변이여도 증상이 다양하게 발현할 수 있는데 이는 X염색체의 불활성화가 비균형적으로 이루어지기 때문이다(skewed X-chromosome inactivation).

환자의 약 70-80%에서 가족력을 보이며, 전형적인 파브리병은 남자 40,000명당 1명에서 발생하는 것으로 알려져 있다 [1]. 최근 해외에서 신생아를 대상으로 시행한 파브리병 선별검사 연구에서는 현재까지 보고된 것보다 높은 유병률을 보였다 [2,3]. 2024년도부터 국내에서도 신생아를 대상으로 파브리병 선별검사를 시행하고 있어 향후 환자 유병률 변동을 보일 것으로 예측된다. 파브리병은 조기진단 후 효소대체치료(enzyme replacement therapy, ERT)를 시작하면 병의 진행을 억제할 수 있다고 알려져 있어 조기진단을 위한 노력이 필요하다.

신장내과 전문의는 전형적인 파브리병보다 지발형 파브리병 환자를 접할 가능성이 더 높다. 지발형 파브리병에서 콩팥생검을 시행하지 않았다면, 질환을 염두에 두지 않는 한 진단이 지연되거나 누락될 위험이 크다. 따라서 신장내과 환자군의 고위험군을 대상으로 체계적 선별검사 도입을 적극 검토하고, 파브리병의 조기 진단 및 치료 개입에 주도적으로 나설 필요가 있다.

3. 진료지침의 목적

3-1. 지침 개발 목적

파브리병 효소대체치료 진료지침에 의하면 전형적인 파브리병 남자 환자에서 진단 즉시 치료 시작을 권고하고, 소아는 과거에 유의한 증상이 발현되는 시점 또는 증상이 없더라도 10-13세부터 치료하도록 권고하였는데, 현재는 7-10세 또는 5-7세부터 치료 시작을 권고하는 나라도 있다 [1]. 파브리병 여자 환자에서 치료 시작은 국가마다 차이가 있다. 국내에 진단받은 환자 수는 정확하지 않으나 이 중 2021년 기준 390명가량이 효소대체치료 및 샤페론 치료를 받고 있다. 따라서 국내에서 신장내과 전문의가 파브리신병증 환자를 치료할 기회가 매우 적고 진단 및 치료에 있어 어려움을 겪을 가능성이 많다. 따라서 이 진료지침은 근거에 기반한 표준화된 진단과 치료법을 제시하여 파브리신병증의 치료에 참여하는 임상들이 편리하게 사용할 수 있도록 제공함으로써 더욱 안전하고 효과적인 의사결정을 하는데 도움을 주고자 한다. 또한 수련 과정에 있는 전공의, 전임의 및 교육 담당 의사들의 교육 자료로도 활용하고자 한다.

3-2. 지침 개발 범위

PIPOH	서술
Population	Patients with Fabry disease or suspected Fabry nephropathy (including undiagnosed CKD patients of both sexes; patients with renal replacement therapy; those with proteinuria; those with amenable mutations or renal impairment)
Intervention	- Diagnostic testing: α -Gal A enzyme assay, lyso-Gb3 testing, kidney biopsy, GLA genetic testing - Treatment: Enzyme replacement therapy (ERT), chaperone therapy (migalastat), ARB/ACEi - Monitoring: Periodic assessment for cardiac/neurological involvement, lyso-Gb3 for monitoring
Professionals/patients	Nephrologist/Fabry disease, chronic kidney disease
Outcomes	Diagnostic yield, confirmation of Fabry disease, slowing progression of Fabry nephropathy, reduction in proteinuria, preservation of kidney function, appropriate treatment monitoring, prevention of organ involvement
Healthcare setting	Tertiary care hospitals or specialized nephrology/genetic/metabolic disease clinics

4. 대상 인구집단

파브리병을 진단받아서 약물치료 중이거나 혹은 치료 없이 추적중인 환자와, 파브리병으로 의심이 되는 만성콩팥병 환자를 대상으로 한다. 또한 이 진료지침은 파브리신병증 관련 임상가와 환자 및 관련 대상자에게 적용된다.

5. 목표 사용자와 의료환경

파브리신병증의 진단, 치료 및 합병증 예방을 위해 신장내과 전문의뿐만 아니라 파브리병을 전문적으로 다룰 수 있는 의료 전문가들을 위한 국내 진료지침의 필요성이 대두되었다. 따라서, 의학적 근거를 바탕으로 국내 실정을 고려하여 파브리신병증의 전문가와 방법론 전문가들이 모여 파브리신병증 진료지침을 작성하였다. 파브리신병증을 진단하는 의료 전문가로 신장내과, 순환기내과, 신경과, 소아청소년과, 진단검사의학과, 유전학 전문가들이 모여서 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다. 본 진료지침은 만성콩팥병을 진료하는 일차 의료기관에서부터 상급종합병원에서 파브리신병증 환자를 선별검사하고 치료와 모니터링하는 진료를 돕고자 하였다.

6. 진료지침 개발집단

6-1. 운영위원회

	이름	부서	기관	학회	담당역할
1	권영주	신장내과	고대구로병원	대한신장학회	위원장
2	김수현	신장내과	중앙대학교광명병원	대한신장학회	간사
3	최수정	신장내과	순천향대학교 부천병원	대한신장학회	위원
4	김현정	방법론전문가	고려대학교	대한근거기반의학회	방법론지원

6-2. 개발실무위원회

	성함	소속	학회명	전문영역	비고
1	고은실	여의도성모병원	파브리병연구회	신장내과	
2	권영주	고대구로병원	파브리병연구회	신장내과	
3	김수현	중앙대학교광명병원	파브리병연구회	신장내과	
4	박삼엘	순천향대학교 천안병원	파브리병연구회	신장내과	
5	배은희	전남대학교병원	파브리병연구회	신장내과	
6	이은영	순천향대학교 천안병원	파브리병연구회	신장내과	
7	정경환	경희의료원	파브리병연구회	신장내과	
8	정병하	서울성모병원	파브리병연구회	신장내과	
9	조은정	고대구로병원	파브리병연구회	신장내과	
10	최수정	순천향대학교 부천병원	파브리병연구회	신장내과	
11	한승석	서울대학교병원	파브리병연구회	신장내과	
12	김현정	고려대학교	대한근거기반의학회	보건학	
13	이범희	서울아산병원	대한의학유전학회	소아청소년과	
14	김지현	분당서울대학교병원	대한소아신장학회	소아청소년과	
15	강희경	서울대학교병원	대한신장학회	소아청소년과	
16	홍그루	연세대학교 세브란스병원	대한심장학회	순환기내과	
17	박형두	삼성서울병원	대한진단검사의학회	진단검사의학과	

진료지침을 위한 관련학회에 전문가 추천을 위한 이메일을 보내서 답변을 받았고, 전문가 추천 위원은 아래와 같다.

날짜	학회명	답변
6/9	대한신장학회	김수현(중앙대학교광명병원 신장내과) /강희경(서울대학교병원 소아청소년과)
6/9	대한의학유전학회	이범희(서울아산병원 의학유전학센터)
6/9	대한소아신장학회	김지현(분당서울대학교병원 소아청소년과)
6/9	대한투석협회	답없음.
6/9	대한심장학회	홍그루(연세대학교 세브란스병원 순환기내과)
6/9	대한신경과학회	답없음.
6/9	대한진단검사의학회	박형두(삼성서울병원 진단검사의학과)
6/9	대한병리학회	답없음.
6/11	대한내과의사회	답없음.

진료지침 개발의 전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 파브리신병증 연구회에서 대한신장학회에서 받은 연구비를 이용하여 진료지침개발위원회를 발족하여 위원장 (고려의대 권영주 교수)을 임명하였다. 진료지침개발 위원회는 위원장이 파브리신병증 연구회와 관련된 관련학회에 전문가를 추천받아 신장내과, 소아청소년과, 순환기내과, 진단검사의학과, 유전학 전문의로 구성된 개발실무위원회와 운영위원회를 구성하였다. 개발실무위원회는 총 17명의 위원으로 구성하였고, 문헌 검색, 체계적 문헌 연구 및 진료지침 개발 방법론 수립 등을 위해 방법론 전문가 1인이 포함되었다.

진료지침개발위원회는 진료지침개발 계획 단계 및 각 진행과정에서 단계별로 방법론 전문가로부터 여러 차례 교육을 받았다.

개발 실무 위원에서 핵심질문을 11개 항목, 전체 12개 문항으로 구분하였다. 2-3달 간격으로 전체 위원이 참석하는 개발위원회를 개최하였고 협업을 통해 결정된 핵심질문에 맞게 문헌 검색, 비판적 검토, 메타분석, 근거수준 결정 등이 이루어졌다. 각 위원이 작성한 개별 주제에 대한 권고문 초안에 대해 위원회에서 검토를 시행하고, 상호 교차 검증과정을 거쳤다. 최종 권고문과 권고 등급은 전체 위원이 참석한 회의에서 투표를 통하여 모든 위원의 동의하에 결정되었다.

7. 핵심질문의 개발

7-1. 핵심질문 개발 방법

본 진료지침에서는 다음의 체계적 절차를 통해 핵심질문을 개발하였다.

(1) 핵심질문 후보의 도출

핵심질문 후보의 도출은 개발위원회 위원들의 브레인스토밍(brainstorming)을 통해 파브리신병증의 진단, 치료, 모니터링 과정에서 임상 현장의 의사결정에 핵심적인 질문들을 자유롭게 제안하였다. 이 과정에서 각 위원의 전문 분야(신장내과, 소아청소년과, 순환기내과, 진단검사의학과, 유전학)에서의 임상 경험을 바탕으로 다학제적 관점의 질문들이 도출되었다.

(2) PICO 구조화

도출된 핵심질문 후보는 PICO(Population, Intervention, Comparison, Outcome) 형식으로 구조화하였다. PICO 형식은 핵심질문을 명확하고 답변 가능한(answerable) 형태로 전환하여 체계적 문헌 검색과 근거 평가의 기반을 제공한다. 각 핵심질문에 대해 대상 인구집단(P), 중재 또는 진단 검사(I), 비교군(C), 핵심 결과 변수(O)를 명시하였다. 진단 관련 질문(핵심질문 1, 2, 3)에서는 진단검사의 민감도, 특이도, 진단적 가치 등이 주요 결과 변수로 설정되었고, 치료 관련 질문(핵심질문 4~9)에서는 콩팥기능 보존, 단백질뇨 감소, 사망률 등이 핵심 결과 변수로 설정되었다. 각 핵심질문의 세부 PICO는 부록2에 제시하였다.

(3) 핵심질문의 우선순위 선정 및 확정

구조화된 핵심질문 후보에 대해 개발위원회에서 임상적 중요성, 근거의 가용성 등의 기준을 고려하여 우선순위를 평가하고 최종 핵심질문을 확정하였다. 이러한 평가와 논의를 거쳐 최종적으로 11개 항목, 총 12개 문항의 핵심질문이 확정되었다. 확정된 핵심질문은 크게 세 가지 영역으로 분류된다. 파브리신병증의 선별검사 및 진단(핵심질문 1~3), 파브리신병증의 치료(핵심질문 4~9), 파브리신병증의 모니터링 및 다장기 평가(핵심질문 10~11)이다.

(4) 핵심질문별 역할 배분

각 핵심질문에 대해 주 담당 위원(primary reviewer)과 팀원(secondary reviewer), 조장(team leader)을 지정하여 역할을 분담하였다. 주 담당 위원과 팀원은 해당 핵심질문에 대한 문헌 검색, 선별, 비뿔림 위험 평가, 근거표 작성 및 권고문 초안 작성을 수행하였고, 조장은 관련 핵심질문 그룹 내의 일관성 유지와 진행 상황 관리를 담당하였다. 모든 핵심질문에 대한 권고문 개발 방법은 신규 개발(de novo) 방법으로 수행되었다.

7-2. 결정된 핵심질문 목록과 권고문 개발 방법

	문장형 핵심질문	주담당	팀원	조장	권고문 개발방법
선별검사 및 진단					
1	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 남자에서 α-Gal A 검사가 파브리신 병증 진단에 도움이 되는가?	조은정	배은희	고은실	De novo
2	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자에서 파브리신병증 진단을 위해 α-Gal A 검사는 진단적 가치가 있는가? 다른 진단도구인 lyso-Gb3 검사는 진단적 가치가 있는가?	배은희	고은실	고은실	De novo
3	원인이 밝혀지지 않은 만성콩팥병 환자의 선별검사에서 새로운 GLA 유전자 변이가 발견된 경우 파브리신병증을 확진하기 위해 콩팥생검을 꼭 해야 하는가?	고은실	조은정	고은실	De novo
치료 I: 일반적 치료					
4	파브리병으로 진단된 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?	정병하	김수현	김수현	De novo
5	파브리신병증 환자에서 순응 변이(amenable mutation)가 동반될 경우 샤페론 치료(chaperone therapy, migalastat)가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?	권영주	이은영	김수현	De novo
6	파브리신병증으로 진단된 환자에서 고식적 치료(ARB/ACEi)를 추가하는 것은 파브리신병증의 악화 둔화에 효과적인가?	김수현	박삼엘	김수현	De novo
치료 II: 임상 상황별 효소대체치료					
7	7-1. 미세알부민뇨~단백뇨 1g 미만인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선에 효과적인가? 7-2. 단백질 1g 이상 있는 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선에 효과적인가?	박삼엘	정병하	김수현	De novo
8	8-1. eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² 미만인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가? 8-2. eGFR 60-90 ml/min per 1.73 m ² 이상인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?	정경환	권영주	김수현	De novo
9	투석 중인 파브리병 환자에서 효소대체치료를 하면 콩팥 외 침범결과를 호전시킬 수 있을까?	이은영	정경환	김수현	De novo
모니터링 및 다장기 평가					
10	파브리병 환자의 콩팥 이외, 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 해야하는가?	최수정	한승석	최수정	De novo
11	파브리신병증 환자에서 혈액 lyso-Gb3 검사는 치료 모니터링에 도움이 되는가?	한승석	최수정	최수정	De novo

8. 진료지침 개발 방법론

본 진료지침은 근거기반 진료지침(evidence-based clinical practice guideline) 개발의 표준적인 절차에 따라 체계적으로 개발되었다. 개발 단계는 크게 기획 단계, 개발 과정, 검토 및 확산 단계로 구분되며, 각 단계에서 방법론 전문가의 자문을 받아 방법론적 엄밀성을 확보하고자 하였다. 이하에서는 핵심질문의 선정, 근거 검색, 근거의 평가 및 종합, 권고 등급 및 근거수준 결정, 권고문 작성, 합의안 도출의 과정을 기술한다.

8-1. 개발 방법의 결정

본 진료지침 개발 시점에서 파브리신병증에 특화된 근거기반 진료지침은 국내외적으로 확인되지 않았다. 기존에 발표된 파브리신 관련 지침들은 주로 전문가 합의(expert consensus) 형태로 개발된 것이어서 체계적 문헌 고찰에 기반한 근거기반 진료지침으로 보기 어려웠다. 이에 본 위원회는 모든 핵심질문에 대해 신규 개발(de novo) 방법을 채택하여, 체계적 문헌 검색부터 근거의 질 평가, 메타분석, GRADE 방법론에 의한 근거수준 및 권고등급 결정에 이르는 전 과정을 독자적으로 수행하였다.

8-2. 근거의 검색과 선정

문헌 검색은 실무위원회에서 선정한 각 핵심질문의 키워드를 중심으로 중요 국내외 문헌 검색 데이터베이스, Ovid-Medline, Embase, Cochrane library, Koreamed, KMbase 등을 검색하였다. 전자 데이터베이스 검색 외에 참고문헌 목록 검토(reference list checking) 등의 수기 검색(hand searching)을 병행하여 검색 결과를 보완하였다. 또한 출간 직전까지 업데이트 검색(update search)을 수행하여 최신 문헌의 반영 여부를 확인하였다. 각 핵심질문별 상세 검색식은 부록3에 제시하였다.

검색은 PICO 중 P와 I만을 활용하여 유사한 핵심질문을 연계하여 검색의 민감도를 높이는 전략으로 방법론 전문가의 도움을 받아 체계적으로 검색전략을 구성하였다. 핵심질문 1, 2, 3, 11과, 핵심질문 4, 6, 7, 8, 9는 각각 색인 단어가 같아서 함께 검색하였다. 최종 검색된 논문은 핵심질문에 따라 문헌선별기준을 마련하고 1차 선택/배제, 2차 선택/배제를 개별 문헌당 2인이 독립적으로 검토하여 객관성을 높였다. 1차 선별은 문헌의 제목 및 초록을 검토하고, 2차 선별은 1차 선택된 문헌의 원문을 검토하고, 배제 시 배제 사유를 기재하였다. 두 단계의 선별 과정 중 모두 검토자 사이에 이견이 있는 경우는 합의과정을 거쳤으며 근거 검색 결과는 부록4, 배제 사유에 대해서는 부록5에 따로 정리하였다.

출간 직전까지 수행한 업데이트 검색을 통해 추가로 확인된 문헌들은 기존에 포함된 핵심 근거와 연구 설계, 효과 방향 및 크기 측면에서 일관된 결과를 보고하였으며, 새로운 상충 근거는 확인되지 않았다. 이에 실무위원회는 기존에 수행한 근거 합성 결과 및 권고안의 방향과 근거 수준을 수정할 필요는 없다는 데 합의하였다.

8-3. 근거의 질 평가 및 비뚤림 위험 평가

원문 검토까지 거쳐서 핵심질문을 포함하고 있다고 선택된 논문의 질 평가는 무작위 대조군 연구는 Cochrane의 Risk of Bias(ROB 2.0)로 코호트 연구와 환자 대조군 연구 등의 비무작위 연구는 ROBINS-I 도구를 이용하였다. 진단평가법 연구는 QUADAS(Quality assessment of diagnostic accuracy studies) 2.0 도구를 이용하여 평가하였고, 비뚤림 위험 평가는 2인씩 평가하였다. 평가자간 의견이 다른 경우 토의를 통하여 조율하였다.

8-4. 근거표 작성

최종 선정된 연구로부터 각 핵심질문과 관련된 주요 자료를 체계적으로 추출하여 근거표(evidence table)를 작성하였다. 근거표에는 저자, 출판연도, 연구 설계, 대상 환자의 특성(인구학적 정보, 질병 중증도, 유전형 등), 중재 및 비교군의 내용, 주요 결과 변수와 그 측정치, 추적 관찰 기간, 비뚤림 위험 평가 결과 등이 포함되었다. 근거표는 각 핵심질문별로 별도로 작성되었으며, GRADE 근거 요약표(Summary of Findings table) 형식을 참고하여 결과 변수별로 효과 추정치, 신뢰구간, 근거수준 등을 함께 제시하였다. 근거표 작성은 담당 위원이 수행하였으며, 작성된 근거표는 조장 및 운영위원회의 교차 검토를 거쳐 정확성과 일관성을 확인하였다.

8-5. 메타분석

각 핵심질문별로 추출된 자료를 검토하여, 양적 합성(quantitative synthesis)이 가능한 경우 메타분석(meta-analysis)을 수행하였다. 양적 합성이 적절하지 않은 경우, 즉 포함된 연구 수가 극히 적거나 연구 간 대상 환자, 중재, 결과 변수의 임상적 이질성(clinical heterogeneity)이 지나치게 큰 경우에는 질적 서술(narrative synthesis)로 대체하였다. 메타분석에서의 효과 측정치(effect measure)는 결과 변수의 특성에 따라 선택하였다. 이분형 변수(dichotomous outcome)에 대해서는 위험비(risk ratio, RR), 오즈비(odds ratio, OR), 위험차(risk difference, RD) 등을 사용하였고, 연속형 변수(continuous outcome)에 대해서는 평균차(mean difference, MD) 또는 표준화 평균차(standardized mean difference, SMD)를 사용하였다. 모든 효과 추정치는 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 함께 제시하였다. 포함된 연구 간의 통계적 이질성(statistical heterogeneity)은 Cochran Q 검정과 I^2 통계량을 이용하여 평가하였다. I^2 값이 50% 이상으로 이질성이 상당하다고 판단되는 경우에는 변량효과 모형(random-effects model)을 적용하였으며, 이질성이 낮은 경우에는 고정효과 모형(fixed-effect model)을 적용하였다. 이질성의 원인을 탐색하기 위해 임상적으로 의미 있는 하위집단 변수(예: 성별, 유전형, 질병 중증도, 치료 기간 등)에 따른 소그룹 분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 메타분석은 Review Manager 5.4(Cochrane Collaboration)

또는 R 통계 프로그램(meta 패키지)을 사용하여 수행하였으며, 분석 결과는 숲 그림(forest plot)으로 시각화하여 각 핵심질문의 근거 합성 결과에 제시하였다.

8-6. 근거수준과 권고등급 정리

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE) 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였다. 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 '높음/중등도/낮음/매우 낮음' 중 하나로 결정하였다. 근거수준의 각 의미는 [표 1] 과 같다. 초기 근거수준은 연구 설계에 따라 결정되며, 무작위 대조시험(RCT)은 '높음'에서, 관찰 연구는 '낮음'에서 출발한다. 이후 5가지 등급 하향(downgrading) 요인, 즉 비뚤림 위험(risk of bias), 비일관성(inconsistency), 비직접성(indirectness), 비정밀성(imprecision), 출판 비뚤림(publication bias)을 평가하여 근거수준을 하향 조정하였다. 반대로 큰 효과 크기(large effect), 용량-반응 관계(dose-response gradient), 교란변수의 잔류 효과(residual confounding) 등 3가지 등급 상향(upgrading) 요인이 확인되는 경우에는 근거수준을 상향 조정하였다. 개별 핵심질문에 대한 전체 근거수준(overall certainty of evidence)은 핵심 결과 변수(critical outcome)들의 근거수준 중 가장 낮은 수준으로 결정하였다.

권고등급은 강한 권고(strong recommendation), 조건부 권고(conditional recommendation), 권고하지 않음(against recommendation), 권고보류(inconclusive) 4단계로 구분하였다 (표 2). 권고등급을 결정할 때에는 다음의 4가지 핵심 요소를 종합적으로 고려하였다. 첫째, 근거수준(certainty of evidence): 근거의 질이 높을수록 강한 권고를 뒷받침한다. 둘째, 이득과 위해의 균형(balance of benefits and harms): 중재의 기대 이득이 위해보다 명확히 클수록 강한 권고가 가능하다. 셋째, 가치와 선호도(values and preferences): 환자의 가치관과 선호도에 따른 변동 가능성을 고려하였다. 넷째, 자원 및 비용(resources and costs): 국내 의료 환경에서의 임상 적용 가능성, 의료 자원의 가용성 및 비용-효과성을 함께 검토하였다.

기존의 연구가 빈약하여 수용개작 및 신규 직접 개발이 불가능한 핵심 질문에 관해서는 위원회의 임상 경험과 전문적 판단에 근거하여 전문가 합의 권고(expert consensus)로 표현하였다. 전문가 합의 권고에는 별도의 근거수준 및 권고등급을 표시하지 않았으며, 이를 통해 체계적 근거에 기반한 권고와 명확히 구분하였다.

8-7. 권고안 도출

권고문의 임상 실행 가능성을 높이기 위해, 권고문 도출 과정에서 실무위원들은 근거 합성 결과와 함께 임상 현장에서의 장애 요인(barriers) 및 촉진 요인(facilitators), 극복 방안 등을 추가로 검토하였다. 이러한 논의를 바탕으로 권고문 초안을 작성하였으며, 초안은 우선 운영위원회에서 사전 검토한 후 전

체 개발위원회에 상정하였다. 최종 권고문과 권고등급은 전체 위원이 참석한 회의에서 수정 델파이법(modified Delphi method)에 준하는 공식 투표를 통해 결정하였다. 투표는 2단계로 진행되었다. 1단계에서는 권고의 방향(시행 권고/비시행 권고/보류)에 대해 투표하였고, 방향이 확정된 후 2단계에서 권고의 강도(강한 권고/조건부 권고 등)에 대해 투표하였다. 사전에 합의된 기준에 따라 참석 위원의 70% 이상이 찬성하면 해당 권고안을 채택하는 것으로 하였다. 찬성률이 70%에 미달하는 경우에는 추가 논의 후 재투표를 실시하도록 하였으나, 본 지침 개발 과정에서 재투표가 필요한 사항은 발생하지 않았다.

각 투표의 결과는 다음과 같다.

방향(투표자 수)					등급(투표자 수)				
KQ	찬성	반대	기권	찬성률	KQ	찬성	반대	기권	찬성률
1	13	0	0	100%	1	13	0	0	100%
2	12	0	1	92%	2	12	0	1	92%
3	13	0	0	100%	3	13	0	0	100%
4	13	0	0	100%	4	13	0	0	100%
5	13	0	0	100%	5	13	0	0	100%
6	13	0	0	100%	6	13	0	0	100%
7-1	13	0	0	100%	7-1	13	0	0	100%
7-2	13	0	0	100%	7-2	13	0	0	100%
8	13	0	0	100%	8	13	0	0	100%
9	12	0	1	92%	9	12	0	1	92%
10	13	0	0	100%	10	13	0	0	100%
11	12	0	1	92%	11	12	0	1	92%

모든 핵심질문에 대한 투표 결과, 12개 권고안 전체가 92~100%의 찬성률로 채택되었으며, 반대 의견은 없었다. 이상의 체계적 절차를 거쳐 최종 11개 항목의 12개 권고안이 개발되었다.

9. 이해상충 관리, 기준과 방안

개발위원회는 재정적, 비재정적 이해상충 여부를 확인하기 위해 이해상충 공개서를 제출하도록 하였고 각 위원의 이해상충 보고와 평가 관리를 진행하였다. 기업체의 연구 지원이나 자문 활동이 보고된 경우, 운영위원회가 이를 검토하여 세부 내용을 확인했다. 금액이 기준을 초과하거나 권고문의 내용에 영향을 줄 수 있다고 판단되면, 해당 위원의 의견은 권고문의 방향과 강도를 결정하는 과정에서 제외하는 것을 원칙으로 했다. 이 원칙은 개발의 시작부터 끝까지 일관되게 적용되었다.

10. 진료지침 개발의 재정지원과 독립성

이 진료지침은 대한신장학회의 연구비를 받아 개발되었으며, 주요 지출 항목은 방법론 전문가에게 지급된 자문료와 연구 코디네이터 인건비였다. 위원장, 간사, 개발위원 및 외부 자문위원에게는 자문료가 지급되지 않았다. 재정지원은 진료지침의 내용이나 개발 과정에 직접적 또는 잠재적인 영향을 미치지 않았다.

11. 외부검토

본 진료지침은 출판 이전 단계에서 내용의 타당성, 임상적 적용 가능성 및 표현의 명확성을 확보하기 위하여 체계적인 외부 검토 절차를 거쳤다. 외부 검토는 지침 개발에 직접 참여하지 않은 전문가 집단을 대상으로 수행되었으며, 개발위원회와는 독립적으로 대한신장학회에 공식적으로 의뢰하였다.

외부 검토위원들은 지침의 목적과 범위, 권고안의 임상적 적절성, 근거 해석의 타당성, 국내 진료 현실과의 부합성 등을 중심으로 검토 의견을 제시하였다. 접수된 모든 의견은 실무위원회에서 체계적으로 검토하였으며, 합의된 사항에 대해서는 지침 원고를 수정·보완하여 최종안에 반영하였다. 의견 수렴 과정과 그에 따른 수정 내용은 문서화하여 부록6에 제시하였다.

또한, 공식 외부 검토 이후에도 실무위원회는 이메일 및 유선 연락을 통해 대한신장학회 회원 및 관련 분야 전문가들과 지속적으로 소통하며 추가 의견을 수렴하였다. 이 과정에서 제시된 임상적 쟁점 및 표현상의 개선 사항 역시 검토 절차를 거쳐 지침에 반영함으로써, 본 진료지침의 완성도와 임상 활용도를 제고하고자 하였다.

12. 관련학회 공식적 지지선언(endorsement) 요청

본 진료지침은 개발 및 검토 과정을 거친 후, 대한신장학회에 공식적인 지지 선언(endorsement)을 요청하였다. 대한신장학회는 지침의 개발 목적, 방법론적 타당성, 권고안의 임상적 적절성 및 국내 진료 현실과의 부합성을 종합적으로 검토한 후, 본 진료지침에 대한 공식적인 지지 선언을 표명하였다.

13. 진료지침의 갱신 계획

본 파브리신병증 근거 기반 진료지침의 주요 사용자는 파브리병 환자를 진료하는 신장내과 전문의를 포함한 관련 임상 의사들이다. 향후에도 파브리신병증의 진단, 치료 및 추적 관찰과 관련하여 임상적으로 중요한 핵심질문을 지속적으로 도출하고, 최신 근거에 기반하여 권고안을 개발·보완할 예정이다. 기존 권고안은 새로운 근거가 축적되거나 임상적 환경이 변화하는 경우 이를 반영하여 개정하는 것을 원칙으로 한다.

본 진료지침에서 제시한 권고안은 최신 근거의 축적 속도와 질환 특성을 고려하여, 약 5~8년 주기로 체계적인 근거 검토를 수행하고 진료지침의 갱신 여부를 검토할 예정이다. 또한 효소대체치료 및 샤페론 치료와 관련된 보험 급여 기준, 희귀질환 정책 등에서 본 진료지침이 참고 자료로 활용될 가능성을 고려하여, 기존에 확립한 방법론에 근거한 체계적인 개정 및 관리 전략을 수립하는 것이 필요하다.

아울러 본 진료지침은 파브리신병증에 대한 임상 경험이 상대적으로 제한적인 임상의들을 위한 실질적인 교육 도구로 활용될 수 있도록 하며, 향후에는 환자와 보호자를 대상으로 한 비전문가용 자료를 개발하여 환자들이 질환과 치료 선택에 대해 이해하고, 의료진과의 의사결정 과정에 적극적으로 참여할 수 있도록 지원할 예정이다.

CHAPTER 2

선별검사 및 진단



핵심질문 1.

원인 미상 만성콩팥병 남자의 α -Gal A 선별검사

α -Gal A Screening in Males with CKD of Unknown Etiology

원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 남자 환자에서 α -Gal A 효소 검사가 파브리신병증 진단에 도움이 되는가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 남자에서 파브리신병증 선별검사를 위해 α -Gal A 검사를 권고한다.	DO Strong	Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 투석을 받기 전단계의 만성콩팥병 환자는 파브리신병증이 진단될 경우 치료를 통해 병의 진행을 억제할 수 있고, 투석을 받는 환자의 경우도 콩팥 외 주요 장기 치료와 가계도 분석을 통해 새로운 환자를 조기 발견할 수 있다. 따라서, 만성콩팥병의 특별한 원인이 밝혀지지 않는 남자 환자의 경우, 파브리신병증에 대한 선별검사로 비침습적인 검사인 α -Gal A 효소 검사를 시행해볼 것을 권한다.
- 하지만, α -Gal A 검사의 파브리신병증 진단에 대한 양성예측률은 낮게 확인되어 선별검사진행 시 환자에게 이에 대해 설명할 것을 권한다.
- 만성콩팥병 남자 환자에서 기저 질환(예를 들면, 고혈압이나 당뇨) 또는 다른 원인 질환으로 콩팥기능 저하가 의심되는 경우라도 파브리병의 임상 증상이 동반될 경우에는 α -Gal A 검사를 진행할 수 있다.

1) 근거요약

만성콩팥병 남자 환자에서, α -Gal A 검사가 파브리신병증 진단에 도움이 되는지에 대한 문헌 검색에서 총 25개의 논문을 찾았다. 대부분의 연구는 유지 투석을 받는 환자를 대상으로 하였으며 [4-22], 투석을 받지 않는 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 연구가 2개 [23,24], 투석 환자와 투석을 받지 않는 환자를 모두 포함한 연구가 2개 [25,26] 그리고 신장이식을 받은 환자를 대상으로 한 연구 [27]와 파브리병 고위험군을 대상으로 한 연구 [28]가 각각 1개씩 포함되었다.

대부분의 연구에서는 만성콩팥병의 원인과 상관없이 연구에 동의하는 모든 만성콩팥병 환자를 등록하였으며, 국내 연구 포함 4개의 연구에서만 원인을 알 수 없는 만성콩팥병 환자를 대상으로 하였다 [4,23,27]. Porsch 등의 연구에서는 만성콩팥병의 원인이 뚜렷한 환자는 제외하였으나 당뇨와 같은 기저 질환이 있는 경우에는 설명되지 않는 통증 등 파브리병을 의심할 만한 증상이 동반될 때 환자를 포함하였으며, Maruyama 등의 연구는 신장내과에 내원한 파브리병이 의심되는 환자를 대상으로 하였다 [18,28].

모든 연구에서 선별검사로, α -Gal A 검사를 실시하였고, α -Gal A 활성도가 감소된 경우 GLA 유전자 검사를 통해 파브리병을 진단하였는데, Wallin 등과 Porsch 등이 보고한 연구에서는 유전자 검사를 시행하지 않고 서로 다른 검체로 α -Gal A 활성도를 반복 측정하여 파브리병 여부를 결정하였다 [14,18].

또한, α -Gal A 검사는 연구마다 다른 검체(dried blood spot (DBS), serum 혹은 plasma, leukocyte, whole blood)를 이용하여 측정되었다. 대부분의 연구에서 DBS 검사만 시행한 후 유전자 검사를 진행하였지만 [4,5,7,8,10,11,13,14,18,23,24,27], 일부 연구에서는 같은 종류의 검체를 이용하여 효소활성도를 반복적으로 측정하거나, 서로 다른 검체를 이용하여 효소활성도를 재검한 후 유전자 검사 대상자를 선별하였다. 예를 들어, Kalkan 등의 연구에서는 plasma 효소 활성도를 반복 측정하였으며, Nishino 등과 Fujii 등은 DBS 효소활성도를 반복하여 측정하였다 [10,12,13]. 반면, Ichinose 등의 연구에서는 plasma 검사 후 leukocyte로 재검하였고, Kotanko 등은 DBS 검사 후 leukocyte로 재검하여 유전자 검사를 할 대상자를 결정하였다 [16,20]. 이들 연구에서 효소 검사의 반복은 유전자 검사 대상자 수를 줄여주었다.

전체 25개 연구에는 25,200명의 만성콩팥병 남자 환자가 포함되었으며, 이들 중 α -Gal A 검사 결과 양성인 환자는 452명, 파브리신병증이 진단된 환자는 60명으로 분석된 연구에서 만성콩팥병 남자 환자의 파브리병 유병률은 0.238%로 확인되었다.

메타분석을 통해 파브리신병증 진단에 대한 α -Gal A 검사의 양성예측률을 확인하였는데, 파브리신병증 유병률이 0%보다 크고 1% 미만인 연구 19개를 대상으로 하였을 때 양성예측률은 0.15 (0.11; 0.20)였다. 다음으로 α -Gal A 검사 양성인 환자가 20명 이상인 경우, 즉 GLA 유전자 검사를 진행한 검체 수가 20개 이상인 연구 6개를 다시 분석하였을 때, α -Gal A 검사의 양성예측률은 0.05 (0.03; 0.09)로 확인되었다 [5,8,10,11,13,24] 최종 메타분석시 대상 연구를 제한한 이유는 α -Gal A 효소 검사가 양성인 경우만 GLA 유전자 검사가 시행되었기 때문이며, 최종 분석에서 GLA 유전자 검사를 시행하지 않은 Wallin 등과 Porsch 등이 보고한 연구는 제외되었다.

결론적으로, 기존 연구들은 대부분 투석을 받는 환자를 대상으로 진행하였고, 대상 환자의 만성콩팥병의 원인을 확인할 수 없는 경우가 많았으며, α -Gal A 검사에서 양성인 경우만 GLA 유전자 검사를 진행하여 파브리신병증 진단에 대한 α -Gal A 검사의 민감도와 특이도는 확인할 수 없었다. 또한, 연구마다 α -Gal A 검사를 시행한 검체와 방법, 선별기준점(cut-off value)이 다르게 설정되어 연구 해석에 주의가 필요하며, α -Gal A 검사의 양성예측률에 대한 메타분석 결과에서도 검사 권고에 대한 근거수준은 매우 낮다.

그럼에도 투석을 받기 전단계의 만성콩팥병 환자는 파브리신병증이 진단될 경우 치료를 통해 병의 진행을 억제할 수 있고, 투석을 받는 환자의 경우도 콩팥 외 주요 장기 치료와 가계도 분석을 통해 새로운 환자를 조기 발견할 수 있다는 이득이 있다. 따라서, 만성콩팥병의 특별한 원인이 밝혀지지 않는 남자 환자의 경우, 파브리신병증을 감별하기 위해서는 콩팥생검보다 비침습적인 α -Gal A 검사를 선별검사로 시행해 볼 것을 권하며, 이는 특히 단일콩팥 등의 이유로 콩팥생검이 어려운 경우 유용하게 사용될 수 있다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

α -Gal A 검사는 검사 자체로 인한 위해는 없으나 검사를 위해 채혈이 필요하다. 또한, 검사의 결과가 양성으로 나왔을 경우 재검 또는 유전자 검사 등 추가 검사를 하게 되어 이로 인한 비용이 들게 된다 [24]. 위양성으로 확인될 경우 환자는 추가 검사에 대한 비용뿐 아니라 검사 진행 과정에서 정신적 스트레스를 받을 수 있으며, 검사 결과 위음성의 경우도 배제할 수 없다 [23,28]. 하지만, 파브리신병증 진단을 위한 선별검사로써 α -Gal A 검사에 대한 위해를 보고한 적절한 연구는 없다. 다만, 기존 연구들의 메타분석에서 α -Gal A 검사의 양성예측률은 0.05 (95% CI 0.03; 0.09) 로 낮게 확인되어 선별검사 진행 시 환자에게 이에 대해 설명할 것을 권한다.

(2) 환자의 가치와 선호도

파브리신병증은 드문 질병이지만, 진단이 될 경우 콩팥기능의 저하 또는 다른 전신 질환의 진행을 막기 위한 효소대체치료가 가능한 질병이다. 하지만, 환자는 유전 질환의 진단을 원치 않거나 다른 가족에게 알리지 않고 싶어할 수도 있다. 실제 본 지침을 만들기 위해 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 설문에서 유전성 신질환 여부를 알고 싶다고 답한 환자의 비율은 24.2%로 낮았다. 만성콩팥병의 원인을 알기 위한 추가적인 검사와 관련하여 전신질환 검사에 대해서는 부정적인 응답이 72.7%로 높았으나 혈액 혹은 초음파로 가능한 검사에 대해서는 각각 60.6%, 57.6%로 부정적인 답변이 낮아져서 적극적인 검사는 원하지 않아도 비침습적 검사에 대해서는 부정적 답변이 적다는 것을 알 수 있다. 또한, 유전자 검사를 받겠다는 응답은 34.4%로 낮은 반면, 유전성 신질환의 가능성이 있을 때 혈액 검사를 진행하겠다고 답한 환자의 비율은 54.5%로 높아져 유전자 검사 전 선별검사를 진행하는 것에 대한 선호도를 반영한다고 볼 수 있다.

파브리신병의 조기 진단은 환자 자신뿐 아니라 다른 가족의 질병 진행을 막을 수 있기에 여러 이득과 위해

를 환자 또는 가족과 함께 논의하고 선택하는 공동의사결정 과정을 통해서 환자의 가치와 선호도를 반영해야 한다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

환자가 파브리신병증에 대한 선별검사로 α -Gal A 검사를 시행할 경우 검체 채취 및 보관, 효소 검사를 시행하는 기관으로의 이동 과정에 대한 방안을 마련할 필요가 있다. 또한, 유전 질환 상담에 대한 방안도 마련되어야 한다.

(4) 자원

만성콩팥병 남자 환자에서 파브리신병증의 유병률은 연구마다 다양하여 0-1.69%로 확인되며, 전체 연구를 종합했을 때의 유병률(0.238%)로 보면, 약 420명의 환자에 대해 파브리신병증 검사를 진행했을 때 한 명의 환자를 진단할 수 있다. 2025년 현재 병원급 의료기관에서 α -Gal A 검사의 수가는 약 13만 원이며, GLA 유전자 검사의 수가는 약 62.5만 원이다. 따라서, 한 명의 파브리신병증 환자를 진단하기 위해 선별검사(α -Gal A)로 소요되는 사회적 의료비용은 약 5460만 원으로 추산되며, α -Gal A 검사에서 양성인 경우 GLA 유전자 검사를 진행하게 되고 선별검사의 양성예측률은 위 분석 결과 0.05 (95% CI 0.03; 0.09) 로 파브리신병증 환자를 진단하기까지 실제 소요되는 의료 비용은 더 증가될 것이다.

(5) 기타 고려사항

α -Gal A 검사를 위해 어떤 검체를 사용할지, 양성인 경우 효소 검사로 재검을 진행할지, 또는 바로 유전자 검사를 진행할지 여부에 대해서는 각 기관 및 자원 등의 여건을 고려해야 한다. 또한, 검사 결과 음성이 나오더라도 위음성 가능성을 배제할 수 없으므로, 임상적으로 파브리병을 의심할 만한 소견이 보인다면 콩팥생검 등 추가적인 검사가 필요하다.

근거 세부자료

1) 연구요약

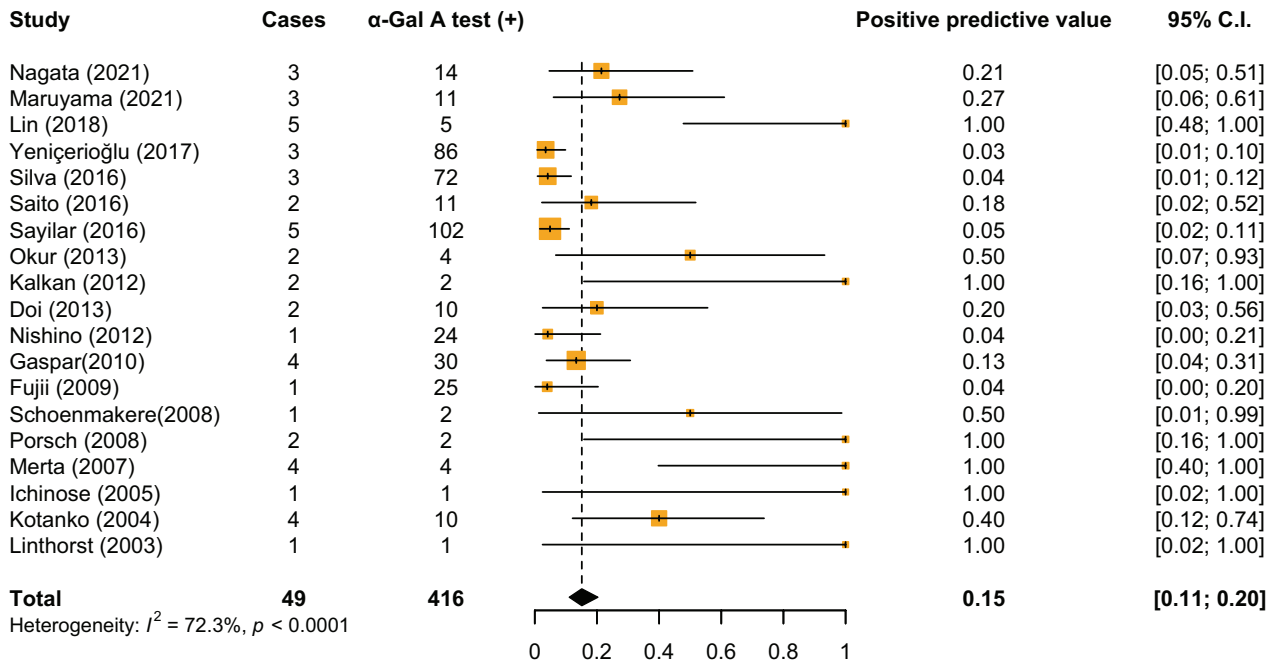
Author (year)	Region	Population	Screening method	Age	N ,male	α-Gal A test +, N (male)	FD diagnosis*	FD prevalence (%)
Cho (2024)	South Korea	CKD5D/CKD5T/CKD	DBS test	46.8 ± 9.5	405	4	0	0
Nagata (2021)	Japan	CKD5D/CKD	Plasma	60.9 ± 16.1	2122	14	3	0.14
Maruyama (2021)	Japan	High risk	Plasma	64 (51-73)	1771	11	3	0.17
Lin (2018)	Northern Taiwan	CKD	DBS test	20-85	1012	5	5	0.49
Yeniçerioğlu (2017)	Turkey	CKD	DBS test	59.3 ± 15.9	783	86	3	0.38
Trachoo (2017)	Thailand	CKD5D	DBS test	20-60	81	1	0	0
Silva (2016)	Brazil	CKD5D	DBS test	52 (18-91)	2583	72	3	0.12
Saito (2016)	Japan	CKD5D	Plasma, leukocyte	>18	5408	11	2	0.04
Sayilar (2016)	Turkey	CKD5D	DBS test	60.2 ± 14.2	847	102	5	0.59
Okur (2013)	Turkey	CKD5D	DBS test	56.73 ± 14.83	615	4	2	0.33
Doi (2013)	Japan	CKD5D	Plasma	63.4 ± 13.0	1080	10	2	0.19
Kalkan (2012)	Turkey	CKD5D	Plasma	60.6 ± 14.9	808	2	2	0.25
Nishino (2012)	Japan	CKD5D	DBS test	> 18	557	24	1	0.18
Wallin (2011)	UK	CKD5D	DBS test	> 18	155	8	0	0
Gaspar (2010)	Spain	CKD5D	DBS test	66.2 (20.7-91.1)	543	30	4	0.74
Fujii (2009)	Japan	CKD5D	DBS test	62 ± 12	625	25	1	0.16
Schoenmakere (2008)	Belgium	CKD5T	DBS test	> 18	278	2	1	0.36
Porsch (2008)	Brazil	CKD5D	DBS test	59.1 ± 14.2	558	2	2	0.36
Merta (2007)	Czech	CKD5D	DBS test, plasma	> 18	1521	4	4	0.26
Bekri (2005)	France	CKD5D	Leukocyte	23-89	59	3	1	1.69
Ichinose (2005)	Japan	CKD5D	Plasma, leukocyte	59 ± 12	450	1	1	0.22
Tanaka (2005)	Japan	CKD5D	Plasma	19-95	401	14	4	1.00
Kotanko (2004)	Austria	CKD5D	DBS test, leukocyte	61.8 ± 14.5	1516	10	4	0.26
Linthorst (2003)	Netherlands	CKD5D	Whole blood	> 18	508	1	1	0.20
Nakao (2003)	Japan	CKD5D	Plasma	30-68	514	6	6	1.17

CKD, chronic kidney disease; CKD5D, chronic kidney disease stage 5 on Dialysis; CKD5T, Chronic Kidney Disease stage 5 treated by kidney transplantation; DBS, dried blood spot; FD, Fabry disease, *FD diagnosis: number of patients with confirmed Fabry disease, based primarily on GLA gene mutation analysis, and/or a combination of markedly reduced α-galactosidase A activity and compatible clinical features, according to each study's diagnostic criteria.

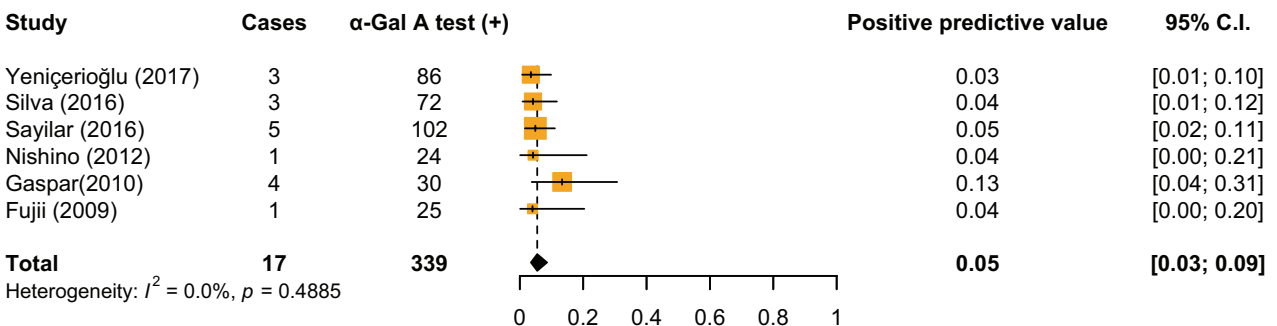
2) 근거수준 및 메타분석

(1) Forest plot of positive predictive value of α -galactosidase A enzyme test

1-1. Studies with FD prevalence in range >0 to <1.0%



1-2. Studies with sample size ≥ 20 for GLA gene testing



3) 질 평가(QUADAS 2.0)

Risk of Bias Assessment (QUADAS-2)

	Risk of Bias				Applicability			Overall
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow & Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Overall
Cho (2024)	+	+	X	X	+	+	+	X
Maruyama (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+
Nagata (2021)	X	+	X	X	X	+	+	X
Lin (2018)	X	+	X	X	+	+	+	X
Trachoo (2017)	X	+	X	X	+	+	+	X
Yeniçeriöglü (2017)	X	+	+	+	X	+	+	X
Saito (2016)	X	+	+	+	X	X	X	X
Sayılar (2016)	X	+	+	+	X	+	+	X
Silva (2016)	+	+	X	X	X	+	+	X
Doi (2013)	X	+	X	X	X	+	+	X
Okur (2013)	X	+	X	X	X	+	+	X
Kalkan (2012)	+	+	X	X	X	+	+	X
Nishino (2012)	X	+	+	+	X	X	+	X
Wallin (2011)	X	+	?	?	X	+	?	X
Gaspar (2010)	+	+	X	X	+	+	+	X
Fujii (2009)	X	+	X	X	X	+	+	X
Porsch (2008)	X	+	?	?	+	+	?	X
Schoenmakere (2008)	+	+	X	X	+	+	+	X
Merta (2007)	+	+	X	+	+	+	+	X
Bekri (2005)	X	+	X	X	X	+	+	X
Ichinose (2005)	X	+	X	X	X	+	+	X
Tanaka (2005)	+	+	X	X	X	+	+	X
Kotanko (2004)	+	+	+	+	X	X	X	X
Linthorst (2003)	X	+	X	X	X	+	+	X
Nakao (2003)	+	+	X	X	X	+	+	X

+ Low

? Unclear

X High

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with [comparison]	Risk with [intervention]			
Positive predictive value of α -Gal A test in male Fabry patients (included small sample size < 20)	-	-	PPV 0.15 (0.11 to 0.20)	(19 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a
Positive predictive value of GLA gene test in male Fabry patients (excluded small sample size < 20)	-	-	PPV 0.05 (0.03 to 0.09)	(6 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a

a. Downgraded one level for serious inconsistency: positive predictive value estimates varied substantially across studies, reflecting differences in screening population characteristics and underlying disease prevalence; uncertainty was further compounded by small sample sizes in individual studies.

CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; PPV, positive predictive value.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	큼
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	보통
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	중요 불확실성 또는 변동성이 없을 것임
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	어느 정도 비용이 필요함
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

핵심질문 2.

원인 미상 만성콩팥병 여자의 α -Gal A 및 Lyso-Gb3 선별검사

α -Gal A and Lyso-Gb3 Screening in Females with CKD of Unknown Etiology

원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자에서 파브리신병증 진단을 위해 α -Gal A 검사는 진단적 가치가 있는가? 다른 진단도구인 lyso-Gb3는 진단적 가치가 있는가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자에서 파브리신병증 선별검사를 위해 α -Gal A 검사는 진단적 가치가 낮아 다른 진단도구인 lyso-Gb3 검사를 권고한다.	DO	Conditional Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리신병증에서 여자는 남자에 비해 유병률이 낮고, lyso-Gb3 검사는 α -Gal A 검사보다 여자에서 51% 진단될 가능성이 높아 진단에 도움이 될 수 있다.
- Lyso-Gb3 검사 자체로 인한 위해는 없으나 검사를 위한 채혈이 필요하며, 국내에서 검사가 용이하지 않아 어려움이 있다. 그러나, 진단될 경우 치료약물을 사용할 수 있어 환자의 상태 호전에 도움이 될 수 있을 것이므로, 적극적인 진단 및 의심되는 경우 파브리병 전문가에게 의뢰하는 것을 고려해야 한다.

1) 근거 요약

파브리신병증은 GLA 유전자의 돌연변이로 인해 α -Gal A 활성도가 감소하면서 리소솜이 체내에 축적되면서 발생하는 질환이다. 유전자 검사는 높은 비용과 노동력을 부과하면서 환자와 의료 전문가들에게 스트레스를 준다 [28]. 따라서 원인이 밝혀지지 않은 만성콩팥병, 투석, 신장이식 환자에서 파브리병을 진단하기 위해 실시한 여러 연구에서 선별 목적으로 α -Gal A 활성도를 먼저 측정하고 활성도가 감소된 환자들을 대상으로 GLA 유전자 검사를 시행하여 파브리병을 진단하였다 [4,6-8,10,11,13,15,17,19,20,24,27].

그러나 여자에서는 X 염색체의 무작위적인 불활성화로 40-60% 환자에서 α -Gal A 활성도가 정상이거나 약간 감소되어 있다 [29,30]. 또한, 전형적인 표현형을 보이더라도, 잔여효소기능에 따라 지연되거나 좀 더 가벼운 증상을 보일 수도 있다 [29,30]. 따라서 다른 선별검사 진단도구가 필요하였고 Gb3 검사를 이용해보려 하였으나 Gb3는 측정이 힘들고 여러 과정을 거쳐야했기 때문에 2008년 Gb3의 탈아실화된 형태인 lyso-Gb3가 파브리병의 새로운 바이오마커로 등장하였다. Nowak 등이 보고한 연구에서는 GLA 유전자 변이가 확인된 18명의 여자 파브리병 환자들 중 3명의 환자에서 α -Gal A 활성도는 정상이나 lyso-Gb3는 상승된 것을 확인할 수 있었다 [30]. Ouyang 등은 lyso-Gb3를 이용하여 여자 파브리병 환자를 진단할 때 민감도가 α -Gal A 활성도를 이용할 때보다 높았다고 보고하였다. (82.4% vs. 23.5%) [31] 다른 연구들에서도 lyso-Gb3 검사가 파브리병의 진단에 유용한 바이오마커라는 사실을 뒷받침해주는 결과들이 보고되었다 [28,29,32].

메타분석결과 만성콩팥병 남자 환자는 α -Gal A 검사가 양성일 때 파브리신병증으로 진단될 가능성이 4.7%, 여자는 1.9%이다. 남자에 비해 여자는 α -Gal A 검사로 파브리신병증으로 진단될 확률이 약 절반으로 낮다. 만성콩팥병 여자에서 lyso-Gb3 검사는 α -Gal A 검사에 비해 파브리신병증 진단이 51% 더 높아지므로 lyso-Gb3가 α -Gal A 검사보다 여자에서는 진단적 가치가 더 있다.

따라서 여자에서 파브리신병증 진단을 위해서는 α -Gal A 검사가 선별검사로서 진단적 가치가 약하므로 lyso-Gb3 검사가 선별검사로 권고된다. 그러나, lyso-Gb3 검사 자체로 인한 위해는 없으나 검사를 위한 채혈이 필요하며, 국내에서 검사가 용이하지 않아 어려움이 있다. 그러나, 진단될 경우 치료약물을 사용할 수 있어 환자의 상태 호전에 도움이 될 수 있을 것이므로, 적극적인 진단 및 의심되는 경우* lyso-Gb3 검사가 가능한 파브리병 전문가에게 의뢰하는 것을 고려해야 한다.

*Conditional: 파브리병의 가족력, 파브리병의 임상 증상, 단백뇨

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

33명의 만성콩팥병 환자에게 시행한 설문조사에서 유전성 신질환의 가능성이 있다고 설명을 듣는다면 혈액검사의 시행에는 54.5%가 동의하였으나 진단의 정확성을 위해 유전자 검사를 권유할 경우 시행에 동의하는 답변은 34.4% 밖에 되지 않아 유전자 검사에 대해 부정적인 답변을 얻었다(부록7). 진단될 경

우 치료약물을 사용할 수 있어 환자의 상태 호전에 도움이 될 수 있을 것이므로 이에 대해서도 고려가 필요하다.

(2) 환자의 가치와 선호도

파브리신병증은 유전질환이다. 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 설문에서 유전성 신질환 여부를 알고 싶다고 답한 환자의 비율은 24.2%로 낮았다(부록7). 따라서 가능성이 높은 환자를 선별하여 유전질환 여부 검사를 시행할 필요가 있다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

파브리신병증은 매우 드문 질환으로 국내에서도 그 보고가 매우 낮다. 따라서 모든 의료기관에서 만성콩팥병 여자 환자를 대상으로 파브리신병증에 대한 선별검사로 유전자 검사를 시행할 수 있지는 않다. 따라서 검사를 시행할 수 있는 기관이 한정되어 있으며, 이런 질환자를 유전질환을 보는 전문가에게 의뢰하는 방향을 고려해야 한다.

(4) 자원

유전자 검사의 경우 고비용의 검사이므로 의심되는 모든 환자에게 수행은 쉽지 않으며 이 병이 매우 드문 질환인 것을 감안할 때 비용면에서 부담이 증가할 수 있다.

근거 세부자료

1) 연구요약

(1) α -Gal A test

Author (year)	Region	Population	Screening method	Age	N, female	α -Gal A test +, N (female)	FD diagnosis*	FD prevalence (%)
Cho (2024)	South Korea	CKD	Plasma	46.8 \pm 9.5	492	4	1	0.2
Maruyama (2021)	Japan	High risk	Plasma	68 (54-77)	2252	32	18	0.8
Yeniçerioğlu (2017)	Turkey	CKD	DBS test	59.3 \pm 15.9	656	64	0	-
Trachoo(2017)	Thailand	CKD5D	DBS test	20-60	61	9	0	-
Saito (2016)	Japan	CKD5D	Plasma	62.9 \pm 13.0	3139	101	0	-
Saito (2016)	Japan	CKD5D	Blood leukocytes	62.9 \pm 13.0	3139	15	0	-
Sayilar (2016)	Turkey	CKD5D	DBS test	60.2 \pm 14.2	680	28	0	-
Okur (2013)	Turkey	CKD5D	DBS test	56.7 \pm 14.8	540	8	0	-
Nishino (2012)	Japan	CKD5D	DBS test	> 18	376	31	2	0.53
Gaspar(2010)	Spain	CKD5D	DBS test	> 18	368	125	4	1.09
Fujii (2009)	Japan	CKD5D	DBS test	62 \pm 12	399	21	2	0.5
Schoenmakere (2008)	Belgium	CKD5T	DBS test	> 18	395	9	0	-
Merta (2007)	Czech	CKD5D	DBS test	> 18	1849	3	1	0.05
Bekri (2005)	France	CKD5D	Blood leukocytes	30-90	47	1	0	0
Tanaka (2005)	Japan	CKD5D	Plasma	19-95	295	1	1	0.34
Kotanko (2004)	Austria	CKD5D	DBS test	61.8 \pm 14.5	964	32	0	0

CKD, chronic kidney disease; CKD5D, chronic kidney disease stage 5 on Dialysis; CKD5T, Chronic Kidney Disease stage 5 treated by kidney transplantation; DBS, dried blood spot; FD, Fabry disease

*FD diagnosis: number of patients with confirmed Fabry disease, based primarily on GLA gene mutation analysis, and/or a combination of markedly reduced α -galactosidase A activity and compatible clinical features, according to each study's diagnostic criteria.

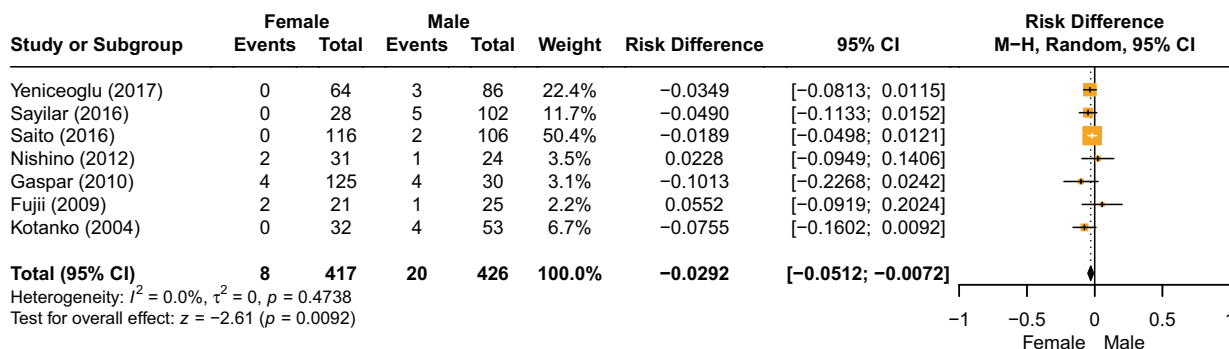
(2) Lyso-Gb3

Author (year)	Region	Population	Age	N, female (Fabry patients)	elevated lyso-Gb3	α-Gal A activity
Baydakova (2020)	Russia	Fabry disease, both asymptomatic and symptomatic	40 ± 20.6	35	26	3
Politei (2018)	Argentina	Symptomatic Fabry disease	<18	6	6	3
Ouyang (2018)	China	Symptomatic Fabry disease	>18	17	14	4
Nowak (2017)	Global	Symptomatic Fabry disease	>18	18	18	15

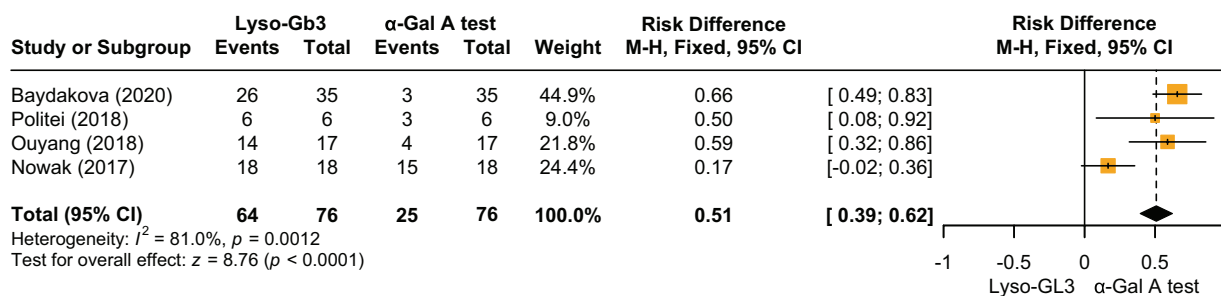
lyso-Gb3, globotriaosylsphingosine; α-Gal A, α-galactosidase A

2) 근거수준 및 메타분석

(1) Forest plots comparing diagnostic value of α-Gal A test between female and male CKD



(2) Forest plots of risk difference: Lyso-Gb3 versus α-Gal A test for female CKD



3) 질 평가(QUADAS 2)

Risk of Bias Assessment (QUADAS-2)

	Risk of Bias				Applicability			Overall
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow & Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Overall
Cho (2024)	+	+	X	X	+	+	+	X
Maruyama (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+
Baydakova (2020)	+	X	X	+	+	X	+	X
Ouyang (2018)	+	+	+	+	+	+	+	+
Politei (2018)	X	X	X	?	X	?	?	X
Nowak (2017)	+	+	+	+	+	+	+	+
Yeniçerioğlu (2017)	X	+	+	+	X	+	+	X
Saito (2016)	X	+	+	+	X	X	X	X
Sayilar (2016)	X	+	+	+	X	+	+	X
Trachoo (2016)	+	+	X	X	+	+	+	X
Okur (2013)	X	+	X	X	X	+	+	X
Nishino (2012)	X	+	+	+	X	X	+	X
Gaspar (2010)	+	+	X	X	+	+	+	X
Fujii (2009)	X	+	X	X	X	+	+	X
Schoenmakere (2008)	+	+	X	X	+	+	+	X
Merta (2007)	+	+	X	+	+	+	+	X
Bekri (2005)	X	+	X	X	X	+	+	X
Tanaka (2005)	+	+	X	X	X	+	+	X
Kotanko (2004)	+	+	+	+	X	X	X	X


+ Low

? Unclear

X High

4) 결과요약표(SoF table)


(1) Diagnostic Accuracy of α-Gal A Test for Female Fabry Disease

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Risk Difference (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	PPV with Male	PPV with Female			
PPV difference of α-Gal A test between male and female CKD patients	47 per 1,000	19 per 1,000	RD -0.0292 (-0.0512 to -0.0072)	843 (7 observational studies)	 Very low ^a

a. Downgraded one level for serious indirectness: positive predictive value in female patients was estimated by indirect comparison with male-derived diagnostic thresholds; uncertainty was compounded by heterogeneity in positive predictive value estimates across studies and small sample sizes.

CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RD, risk difference.

(2) Sensitivity Comparison of Lyso-Gb3 vs. α-Gal A Test for Female Fabry Disease

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk Difference (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Sensitivity with α-Gal A test	Sensitivity with Lyso-Gb3			
Sensitivity comparison: Lyso- Gb3 vs. α-Gal A test for female Fabry disease	329 per 1,000	839 per 1,000 (729 to 959)	RD 0.51 (0.39 to 0.62)	152 (4 observational studies)	 Very low ^a

a. Downgraded one level for serious indirectness: sensitivity estimates were compared across fundamentally different biomarker modalities — enzyme activity versus substrate metabolite — representing an indirect comparison; uncertainty was further compounded by a small total sample size of 152 participants across only four studies, raising concern for selective reporting.

CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Lyso-Gb3, globotriaosylsphingosine; RD, risk difference.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정틀

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	낮음
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	낮음
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 없을 것임
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	어느 정도의 비용이 필요함.
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

핵심질문 3.

새로운 GLA 변이 발견 시 콩팥생검

Kidney Biopsy for Novel GLA Variants

원인이 밝혀지지 않은 만성콩팥병 환자의 선별검사서 새로운 GLA 유전자 변이가 발견된 경우 파브리신병증을 확진하기 위해 콩팥생검을 해야 하는가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
파브리신병증 선별검사서 양성으로 나온 환자에서 새로운 GLA 유전자 변이가 발견되면 해당 변이의 병원성과 파브리신병증을 확진하기 위해 콩팥생검을 고려한다.	DO	Conditional Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 간접적으로 해당 변이의 병원성을 증명하기 위해서는 임상적, 생화학적, 조직병리학적 근거와 가족력 조사도 발견된 GLA 유전자 변이의 병원성을 예측하는 데에 도움을 준다.
- 임상적 근거로는 파브리병의 전형적인 임상 증상, 징후인 말단지각이상, 나이테 각막, 혈관각화증이 있는지 평가하고 파브리병의 콩팥, 심장, 신경계 등 장기 침범 근거를 평가한다.
- 생화학적 근거로는 혈장과 소변의 lyso-Gb3 증가 소견을 확인하는 것인데 현재 이들의 바이오마커로서의 역할은 명확한 추가적인 근거가 필요하다.
- 이미 투석을 받고 있는 말기 콩팥병 환자의 경우 콩팥생검으로 인한 출혈의 위험도가 상당히 높고 콩팥생검을 통한 확진의 정확도가 낮을 수 있어 다른 진단적 대안을 고려할 수 있다.

1) 근거 요약

진단 검사 기술의 발전과 파브리병의 고위험군에 대한 적극적인 선별검사의 결과로, 이전에 보고되지 않은 새로운 GLA 유전자 변이가 발견되고 있다. 지금까지 보고된 35개의 파브리병 선별검사 결과를 분석하였을 때 새로운 GLA 유전자 변이가 확인된 유병률은 0.041%였다. 그러나, 대부분 한 가계에 국한되어 있어 유전형과 표현형 상관관계(genotype-phenotype correlation)를 명확히 해석하기 어렵다. 따라서 새로 발견된 GLA 유전자 변이가 실제 병원성(pathogenicity)을 갖는 유전자인지 확실히 밝히기 어려운 경우가 많다 [33,34]

새로운 GLA 유전자 변이가 발견되었을 때, 해당 변이가 병원성을 갖는지 아니면 양성 다형성(benign polymorphism)인지를 밝히는 가장 좋은 방법은 생체 외 GLA 변이 발현 분석(in vitro GLA mutation expression assay)이다 [35]. 그러나, 이는 일부 전문 연구실에서만 진행 가능하여 매우 제한적 검사이다. 따라서, 간접적으로 해당 변이의 병원성을 증명하기 위해서는 임상적, 생화학적, 조직병리학적 근거와 가족력 조사도 발견된 GLA 유전자 변이의 병원성을 예측하는 데에 도움을 준다. 임상적 근거로는 파브리병의 전형적인 임상 증상과 징후인 말단지각이상, 나이테 각막, 혈관각화증이 있는지 평가하고, 파브리병의 콩팥, 심장, 뇌 등 장기 침범 여부를 반드시 평가해야 한다 [36]. 생화학적 근거로는 혈장과 소변의 Gb3나 lyso-Gb3 증가 소견을 확인하는 것인데 현재 이들의 바이오마커로서의 역할은 근거가 더 필요하다. 임상적, 생화학적 정보로도 새로 발견된 GLA 유전자 변이의 병원성 판단이 모호할 때, 특히 임상 징후가 비특이적이거나 효소대체치료 시작 시기를 결정해야 할 때, 조직병리학적 근거를 갖기 위해 콩팥생검을 시행할 수 있다. 이를 통해 조직 내 lyso-Gb3 축적을 확인하는 것은 새로 발견된 GLA 유전자 변이의 병원성을 판단하는데 도움이 된다. 단, 아미오다론(amiodarone)이나 클로로퀸(chloroquine)과 같은 약제 원인을 배제해야 한다 [36]. 지금까지의 새로운 GLA 유전자 변이에 관한 19개의 증례 보고 중, 13개의 증례에서 콩팥생검을 시행하였으며, 1례에서는 생물정보학 도구(bioinformatics tool)를 함께 사용하기도 하였다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

출혈성 경향이 높은 환자나 말기 콩팥병 환자의 경우 콩팥생검으로 인한 출혈의 위험도와 적합한 조직이 획득될지를 평가하여 검사 진행 여부를 결정해야 한다. 예를 들어, 투석 환자의 경우 콩팥생검으로 인한 출혈의 위험성이 높고, 조직 검체 내에 lyso-Gb3의 축적을 확인하기 어려울 수 있다.

(2) 환자의 가치와 선호도

환자가 전형적인 파브리병 양상을 보이고, 환자 가족 중에 같은 유전자 변이의 병원성이 증명된 구성원이 있다면 콩팥생검을 보류할 수 있다 [37]. 콩팥생검을 통해 얻는 진단적 이득과 위해를 재고하고 환자 또는 가족과 함께 논의하는 공동의사결정 과정을 거쳐 환자의 가치와 선호도를 검사 진행 여부에 반영한다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

콩팥생검 결과에서 전형적인 파브리신병증 소견이 보이지 않더라도 해당 유전자 변이의 병원성을 완벽하게 배제할 수 없다. 심장 변이형(cardiac variant)의 가능성, 유전형과 표현형 상관관계의 다양성 등을 고려할 때 다른 장기 침범 유무에 대한 평가가 반드시 필요하며 병원성 확인을 위한 임상적, 생화학적, 조직병리학적 근거를 찾아야 한다 [38]. 필요 시, 심장 내막 조직검사도 고려될 수 있으며 해당 환자의 임상 경과에 대한 전향적 추적이 함께 요구된다.

(4) 자원

새로 발견된 GLA 유전자 변이가 실제로 양성 다형성을 가질 경우, 이를 병원성을 갖는 변이로 오인하게 되면 정확한 진단의 기회를 놓치고, 파브리병의 효소대체치료를 막대한 의료비가 불필요하게 소요될 수 있다 [39].

(5) 기타 고려사항

미국 의학유전학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)의 권고안에 따라, 인구 및 각종 데이터(population data, computational & predictive data, functional data) 등의 항목을 바탕으로 새로 발견된 유전자 변이의 병원성을 평가할 수 있다 [40]. 새로운 GLA 유전자 변이가 발견되면 인구 데이터베이스에 등록된 정상 인구집단에 존재하는 지 확인한다. 정상 인구집단에서 해당 변이가 발견되지 않으면, 발견된 유전자 변이는 병원성이 있을 가능성이 있다. 이전에 발견되었으나 병원성이 아직 확실하게 평가되지 않은 GLA 유전자 변이 정보를 다음의 질환 데이터베이스 등에서 확인할 수 있다 [41]. 각각의 데이터베이스는 일정한 주기로 업데이트 되기 때문에 일정 간격을 두고 데이터베이스에 새로 등재되는지 여부를 확인한다.

Fabry-Database(<http://fabry-database.org/>)

dbFGP(<http://www.dbfgp.org/dbFgp/fabry/index.html>)

Clinvar(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

HGMD(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

또한, 새로운 유전자 변이의 병원성 평가 목적으로 개발된 컴퓨터 이용 예측 알고리즘들이 있으며, 각 각의 알고리즘은 진화 보존(evolutionary conservation), 물리화학적 성향(physicochemical property), 구조적 안정성(structural stability) 등의 서로 다른 근거를 활용하여 평가한다 [42].

근거 세부자료

1) 연구요약

(1) Novel GLA gene mutation in Chronic kidney disease

Author (year)	Region	Population	Screening patients (N)	Fabry patients (N)	Novel GLA gene (N)
Sezer (2021)	Turkey	High risk	510	15	1
Nagata (2021)	Japan	CKD	2122	3	1
Maruyama (2021)	Japan	High risk	5691	22	4
Sodre (2021)	Brazil	CKD5D	75059	408	0
Yoshida S (2020)	Japan	High risk	18135	224	26
Alhemyadi (2020)	Saudi	CKD5D	619	3	0
Nakagawa (2019)	Japan	High risk	2325	6	1
Moiseev (2019)	Russia	CKD5D	5,572	20	5
Veloso VSP (2018)	Brazil	CKD5D	108	1	1
Lin (2018)	Taiwan	CKD	1012	6	0
Namazova-Baranova (2017)	Russia	High risk	9000	32	14
Yeniçerioğlu (2017)	Turkey	CKD	1453	3	0
Silva (2016)	Brazil	CKD5D	2583	3	1
Sayilar (2016)	Turkey	CKD5D	1527	5	0
Saito (2016)	Japan	CKD5D	8547	2	0
Trachoo(2016)	Thailand	CKD5D	142	0	0
Turkmen (2016)	Turkey	CKD	313	3	2
Herrera (2014)	Spain	CKD5D	3650	11	1
Okur (2013)	Turkey	CKD5D	1136	2	1
Doi (2013)	Japan	CKD5D	1080	2	0
Nishino (2012)	Japan	CKD5D	933	3	2
Kalkan (2012)	Turkey	CKD5D	808	2	0
Wallin (2011)	UK	CKD5D	155	0	0
Gaspar(2010)	Spain	CKD5D	911	8	2
Fujii (2009)	Japan	CKD5D	1024	3	0
Porsch (2008)	Brazil	CKD5D	558	2	0
Terryn (2008)	Belgium	CKD5D	922	3	0
Andrade (2008)	Canada	CKD5D	499	0	0
Merta (2007)	Czech	CKD5D	3370	5	0
Ichinose (2005)	Japan	CKD5D	450	1	0
Tanaka (2005)	Japan	CKD5D	696	5	0
Bekri (2005)	France	CKD5D	106	1	0
Kotanko (2004)	Austria	CKD5D	2480	4	0
Nakao (2003)	Japan	CKD5D	514	6	1
Linthorst (2003)	Netherlands	CKD5D	508	1	0

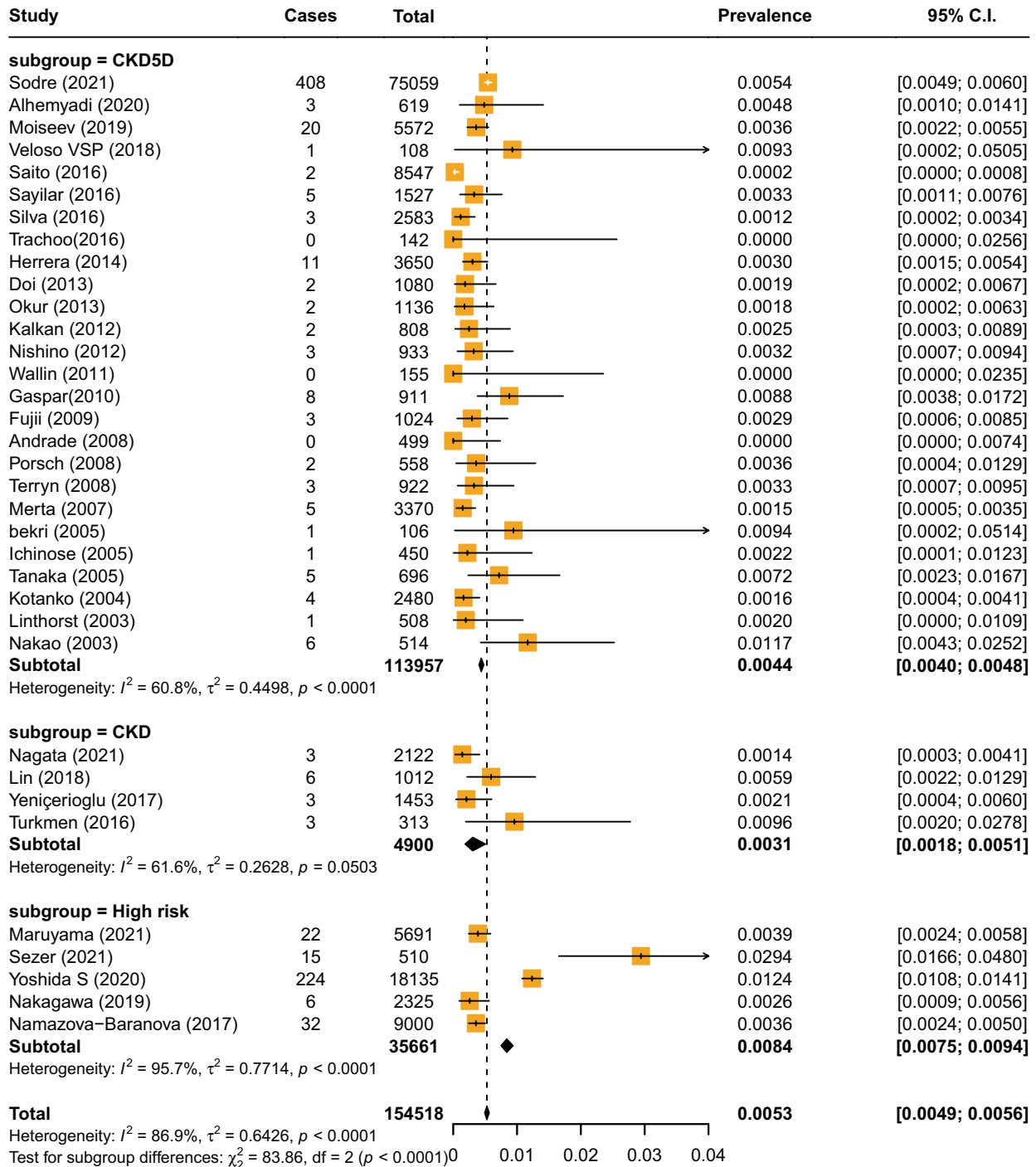
CKD; chronic kidney disease, CKD5D; chronic kidney disease stage 5 with dialysis

(2) Case reports with novel GLA gene mutation

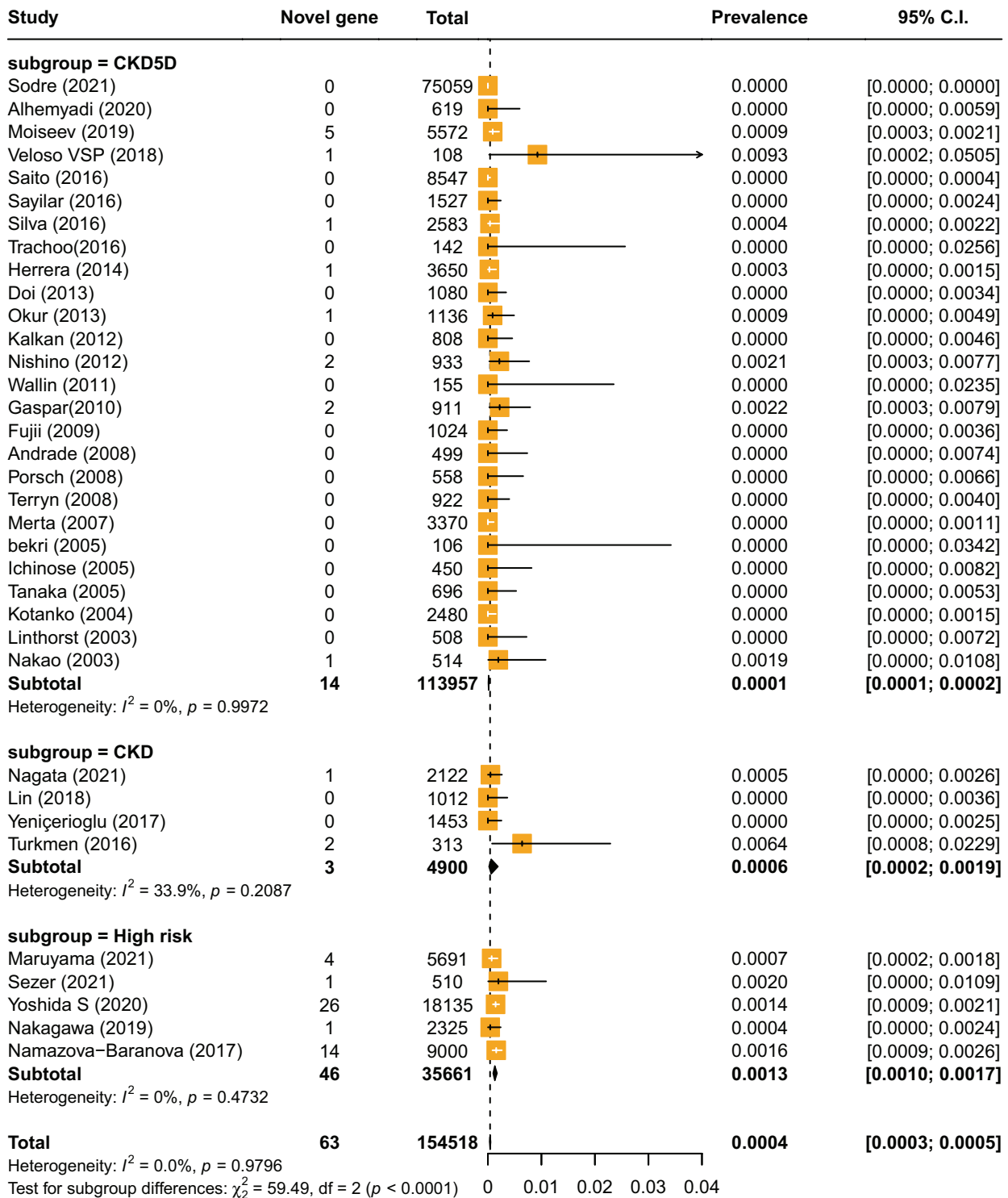
Author(year)	Region	Type of novel GLA gene	Proband-renal biopsy	Remarks
S. Greillier (2020)	France	c.610 T > C	Yes	
P. Li (2019)	China	c.280T>C (Cys94Arg),	Yes	
A. Čerkauskaitė (2019)	Germany	c.270C>G (p.Cys90Trp)	Yes	
V. S. P. Veloso (2018)	Brazil	p.G35V	Yes	
Y. Wu (2018)	China	c.782G>T transversion (p.G261V)	Yes	with bioinformatics
K. Koulousios (2017)	Greece	c.835C>T, c.280T>A, c.924A>C and c.511G>A	Yes	
J. H. Kim (2017)	South Korea	L206 P (c.617T>C (p.Leu206 Pro))	Yes	
B. Csányi (2017)	Hungary	c.717A>G; p.Ile239Met	Yes	
Y. Chong (2016)	South Korea	c.263A > G (p.Tyr88Cys)	Yes	
M. Lenders (2016)	Germany	p.A143T/ c.427G > A	No	(comparison with classic FD pts)
H. Peng (2016)	China	p.E66Q	No	
H. Wakakuri (2016)	Japan	K391E	No	
G. Duro (2014)	Italy	N249K	No	
P. Colomba (2012)	Italy	c.614delC	No	
N. Maki (2004)	Japan	R220X	Yes	
J. K. Lee (2000)	South Korea	Y86X, R342X, D266N, 296del2, 802del4	No	
A. S. O. Tang (2021)	Malaysia	c.610 T>C (p.Trp204Arg), c.548-5T>A	Yes	
C. Filoni (2010)	Italy	c155G>A (p.C52Y), c548G>C (p.G183A), c647A>G (p.Y216C)	Yes	
D. Rosenthal (2004)	USA	M42L	Yes	

2) 근거수준 및 메타분석

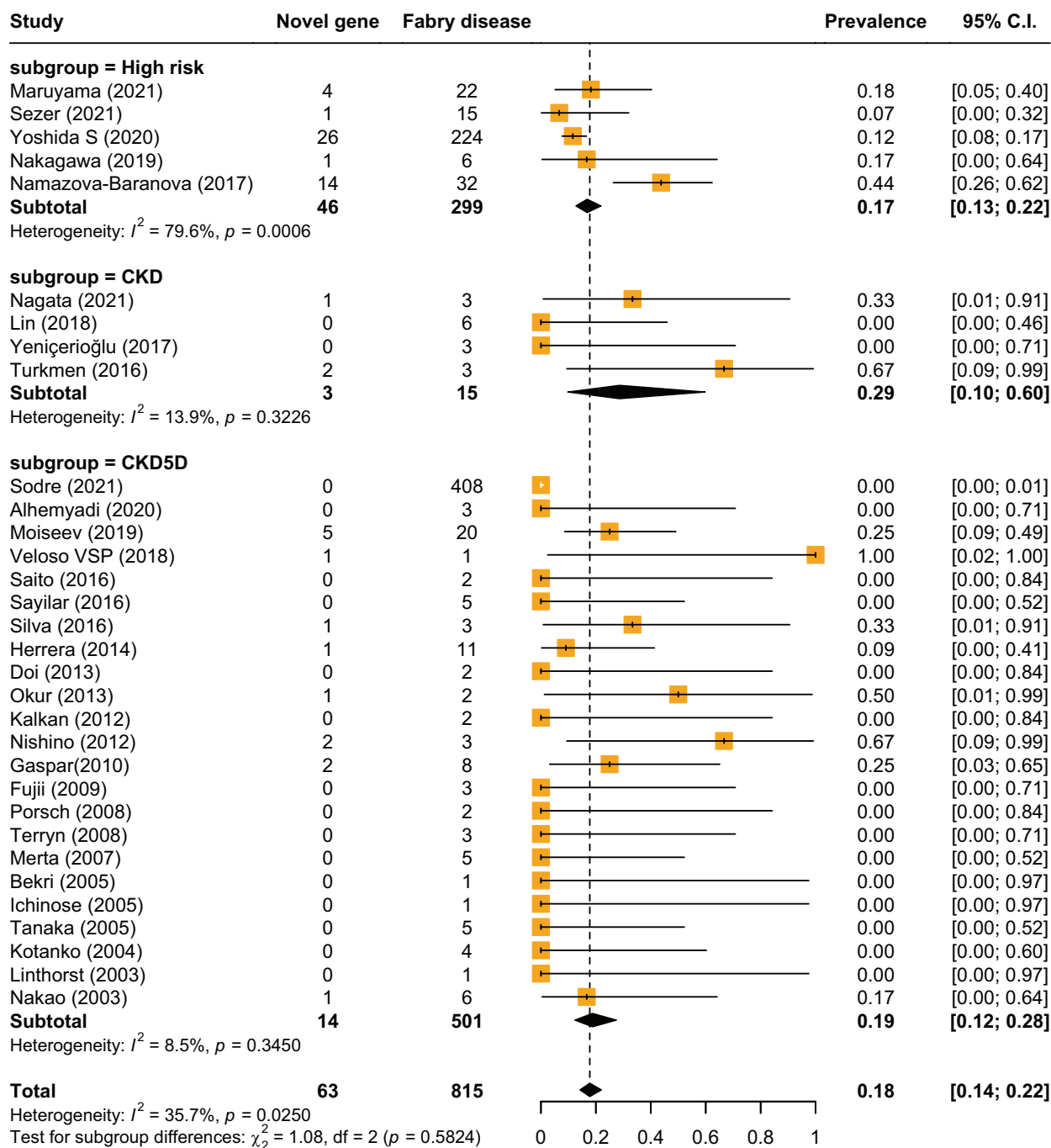
(1) Forest plots of the prevalence of Fabry disease in patients with CKD and other high-risk groups



(2) Forest plot of the prevalence of Fabry disease associated with novel GLA variants in CKD and high-risk populations



(3) Forest plot of the prevalence of novel GLA variants in patients with Fabry disease across different risk groups



3) 질 평가(QUADAS-2)

	Risk of Bias				Applicability			Overall
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow & Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Overall
Tang (2021)	+	+	?	+	X	+	+	X
Greillier (2020)	+	+	+	+	X	+	+	X
Li (2019)	+	+	+	+	X	+	+	X
Čerkauskaitė (2019)	+	+	?	+	X	+	+	X
Veloso (2018)	+	+	?	+	X	+	+	X
Wu (2018)	+	+	+	+	X	+	+	X
Csányi (2017)	+	+	+	+	X	+	+	X
Kim (2017)	+	+	?	+	X	+	+	X
Koulousios (2017)	+	+	+	+	X	+	+	X
Chong (2016)	+	+	?	+	X	+	+	X
Peng (2016)	+	?	?	+	X	+	+	X
Wakakuri (2016)	+	?	?	+	X	+	+	X
Duro (2014)	+	?	?	+	X	+	+	X
Colomba (2012)	+	?	?	+	X	+	+	X
Filoni (2010)	+	+	+	+	X	+	+	X
Rosenthal (2004)	+	+	?	+	X	+	+	X
Lee (2000)	+	+	?	+	X	+	+	X

+ Low
 ? Unclear
 X High

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk Difference (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with	Risk with Work up Novel gene			
Prevalence of Novel gene in Fabry disease	-	-	prevalence 0.18 (0.14 to 0.22)	815 (32 observational studies)	⊕○○○○ Very low ^a

a. Downgraded one level for serious inconsistency: prevalence estimates varied substantially across studies, reflecting heterogeneity in screening populations (chronic kidney disease cohorts, high-risk families, and general population), genetic testing platforms, and variant classification criteria; methodological variability across observational study designs further contributed to uncertainty.

CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	다양함
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	보통
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 없을 것임
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	어느 정도 비용이 필요함
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

CHAPTER 3

치료 I: 일반적 치료



핵심질문 4.

파브리신병증의 효소대체치료

Enzyme Replacement Therapy for Fabry Nephropathy

파브리병으로 진단된 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
파브리병으로 진단된 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 사용을 권고한다.	DO	Strong
		Low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리병 환자에서 효소대체치료가 파브리신병증의 진행에 효과적인지는 아직 대규모 전향적 무작위 연구에서 증명되지는 않았으나, 관찰 연구를 포함한 코호트 연구에서 사구체여과율의 감소와 말기 콩팥병의 빈도 측면에서 유의하게 효과를 보이는 것으로 확인된다.

1) 근거요약

효소대체치료의 파브리신병증에 대한 치료 효과를 연구한 문헌은 총 35개였고, 이중 4개는 전향적 무작위배정 연구, 나머지 31개는 관찰연구를 포함한 코호트 연구였다. 무작위 배정 연구 중 2개는 아갈시다아제 베타 [43,44], 한 개는 아갈시다아제 알파 [45]의 효과에 대한 연구였으며, 1개의 연구는 아갈시다아제 베타와 아갈시다아제 알파를 비교한 연구였다 [46]. 아갈시다아제 베타 치료는 위약대조군과 비교하여 콩팥 내피세포내 Gb3의 침착을 위약대조군과 비교하여 감소시키고 [43], 아갈시다아제 베타를 35개월(중앙값 18.5개월) 동안 치료한 경우 위약군과 비교하여 혈청 크레아티닌의 33%이상 증가, 혹은 투석이나 이식이 필요한 상황발생에 대한 위험도가 0.47배로 낮아지는 결과를 보였다 [44]. 아갈시다아제 알파 치료의 경우도 콩팥생검 결과에서 메산지움 확장을 보인 사구체의 비율이 위약대조군과 비교하여 감소되었고(12.5% vs. 16.5%, $P = 0.01$), 이눌린 청소율로 측정된 콩팥 기능의 감소도 작았다(2.1 ml/min vs. 16.1 ml/min, $P = 0.02$) [45]. 아갈시다아제 알파와 베타 간 비교 연구는 한 개가 있었고 사구체여과율(eGFR)의 변화는 두 군간 유의한 차이는 없었다 [46]. 이와 같이 지금까지 보고된 4개의 전향적 무작위 배정 연구들에서 효소대체치료는 콩팥 기능의 감소를 줄이고, 콩팥생검 소견의 호전 등, 파브리신병증 진행에 대하여 억제 효과를 보이기는 했으나, 표본 크기가 작고, 추적 관찰 기간이 짧아, 통계적으로 의미 있는 결과가 도출되지는 않았다. 이를 보완하기 위해 31개의 코호트 관찰 연구 결과를 분석한 결과, 사구체여과율의 변화는 효소대체치료군($N=780$)에서 평균 변화값은 -1.99 (95% CI -2.85 ; -1.14)인데 반하여 [47-58], 효소대체치료를 시행하지 않은 대조군($N=359$) [59,60]에서 -5.14 (95% CI -9.67 ; -0.61)로서 콩팥 기능의 감소 정도가 낮았으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 파브리신병증의 빈도와 진행이 빠른 전형적 남자 파브리병 환자가 50% 이상 포함된 21개의 관찰 연구 결과만을 분석한 결과에서도 효소대체치료군($N=553$)의 사구체여과율 평균 변화값은 -2.39 (95% CI -3.48 ; -1.30) [49-51,53,55-59,61-67] 로서 대조군 ($N=304$) (-7.24 (95% CI; -13.68 ; -0.80))과 비교하여 통계적으로 유의하게 콩팥 기능의 감소 정도가 낮았다 [59,60] ($P = 0.020$). 파브리병 환자에서의 말기 콩팥병 발생 빈도를 보고한 12개의 문헌을 분석한 결과에서도 효소대체치료군에서는 발생빈도가 0.066 (95% CI 0.045 ; 0.097) 으로서 대조군(0.278 (95% CI 0.252 ; 0.306))과 비교하여 낮았다 [56,60,68-76]. 결론적으로 파브리병 환자에서 효소대체치료가 파브리신병증의 진행에 효과적인지는 아직 대규모 전향적 무작위 연구에서 증명되지는 않았으나, 관찰 연구를 포함한 코호트 연구에서 사구체여과율의 감소와 말기 콩팥병의 빈도 측면에서 유의하게 효과를 보이는 것으로 확인된다.

2) 권고 고려사항

(1) 치료의 이득과 위해

파브리신병증 환자에서의 효소대체치료의 유효성이 대규모 연구에서 증명된 것은 아니나, 효소대체치료제의 종류와 관계없이 콩팥 기능의 보존 및 말기 콩팥병의 예방 측면에서 대부분의 연구 결과가 일관되게 유리한 결과를 보였다. 그러나 효소대체치료는 매우 고가의 치료제로 많은 보건 사회적 비용이 요구되고, 의료 급여 지원이 되지 않는 경우 환자에게 막대한 경제적 부담이 될 수 있다. 또한 주사 치료의 경우 평생

동안 2주 간격으로 병원을 방문하여 주사를 맞아야 하는 불편감이 있어 삶의 질 저하를 야기할 수 있고, 실제 많은 환자들이 파브리병 진단 이후 주사 치료로 인하여 생활 패턴 및 직장 생활에 영향을 준다는 점을 매우 중요하게 생각하는 것으로 나타났다. 따라서 파브리신병증에 대한 효소대체치료를 결정하기 전 유전자 변이 결과를 비롯하여, 사구체여과율 및 단백뇨를 포함한 콩팥 상태에 대한 면밀한 검토 후 이득이 예상되는 환자에서 주사 치료를 시작하는 것이 바람직하다.

(2) 환자의 가치와 선호도

25명의 파브리병 환자를 대상으로 한 설문조사 결과 현재 치료를 받는 환자는 76%였으며 평균 5-10년 정도 치료를 받았다. 효소대체치료에 대해 '매우 불만족' 혹은 '불만족'이라고 답한 환자는 8.7%로서 대부분의 환자들이 효소대체치료에 만족하거나 큰 불만이 없는 것으로 나타났다. 또한 급여 인정을 받지 못하면 효소대체치료의 급여 인정을 위해 노력하겠다는 응답이 92%로 대다수였고, 급여가 인정되지 않더라도 효소대체치료를 받겠다는 환자 또한 56%로 나타나서 치료에 대한 환자의 선호도 및 요구도가 매우 높은 것을 확인할 수 있다. 따라서 치료제 사용시 이러한 환자의 치료에 대한 선호도와 치료에 의한 이득을 상호간에 충분히 고려하여 결정하는 것이 바람직하다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

설문 조사 결과 효소대체치료와 관련하여 생활 패턴의 변화 및 직장 생활에의 영향을 매우 중요시하는 것으로 나타났고, 이러한 이유로 대다수의 환자들(96%)이 경구 약제의 복용을 원했다. 다만 경구 약제인 미갈라스타트(Migalastat)의 경우 순응 변이(amenable mutation)를 보이는 환자에서만 효과를 기대할 수 있어 효소대체치료와 비교하여 사용 범주가 제한될 수 있고, 따라서 주사 치료에서 경구 약제로의 변경 전 환자 상태에 대한 충분한 검토가 필요할 것이다.

(4) 자원

파브리병으로 진단된 환자의 효소대체치료에 대한 선호도는 매우 높으나, 매우 고가의 약제임을 고려할 때 많은 보건 사회적 비용 지출이 요구된다. 따라서 치료에 의한 이득이 예상되는 환자에서 우선적으로 사용을 고려해야 한다.

(5) 기타 고려사항

없음

근거 세부자료

1) 연구요약

(1) RCT study

Author(year)	Design	Region	N (male)	Drug
Vedder (2007)	RCT	Global	34(18)	agalsidase alfa vs beta
Banikazemi (2007)	RCT	Global	82(75)	agalsidase beta
Schiffmann (2001)	RCT	Global	26(26)	agalsidase alfa
Eng (2001)	RCT	Global	58(56)	agalsidase beta

RCT: randomized controlled trial

(2) eGFR slope

Author (year)	Design	Region	N	Drug	Age	Male (%)
Wanner (2020)	Cohort	Global	86	Agalsidase beta	47.2 ± 11.5	0
Madsen (2019)	Cohort	Denmark	52	Agalsidase alfa or beta	39 (15–71)	38
Ramaswami (2019), FOS	Cohort	Global	152	Agalsidase alfa	34.4 (18.0–66.8)	59
Krämer (2018)	Cohort	Germany	37	Agalsidase beta	42 ± 13	78
Arends (2017)	Cohort	Europe	293	Agalsidase alfa or beta	46 (18 ± 79)	55
Kim (2016)	Cohort	Korea	19	Agalsidase alfa or beta	35.5 (8.4–48.1)	79
Germain (2015)	Cohort	Global	57	Agalsidase beta	40.0 (26.8–73.8)	96
Warnock (2015)	RCT	Global	13	Agalsidase beta	42.8 (36.1–47.5)	63
Rombach (2013)	Cohort	Dutch	57	Agalsidase alfa or beta	M: 37.3 ± 12.9 F: 46.6 ± 12.8	41
Feriozzi (2009), FOS	Cohort	Global	165	Agalsidase alfa	M: 37.3 (18.4–68.0) F: 49.6 (18.4–70.9)	70
West (2009)	Cohort	Global	85	Agalsidase alfa/none	34.4 ± 9.0	100
Tahir (2007)	Cohort	USA	11	Agalsidase beta	37.1 (18.3–56.7)	73
Germain (2007)	Cohort	Global	10	Agalsidase beta	31.1 (17–62)	97
Breunig (2006)	Cohort	Germany	25	Agalsidase alfa or beta	43 ± 9.5	76
Politei (2014)	Cohort	Argentina	6	Agalsidase beta	>18	67
Pisani (2013)	Cohort	Italy	10	Agalsidase beta	44.3 ± 5.2	70
West (2009)	Cohort	Global	108	None	34.4 ± 9.0	100
Branton (2002)	Cohort	USA	105	None	50 ± 8	100
Schiffmann (2009)	Cohort	Global	447	None	41.0 (5.0–77.1)	62

ERT, enzyme replacement therapy; FOS, Fabry Outcome Survey; eGFR, estimated glomerular filtration rate

(3) End stage kidney disease in Fabry disease

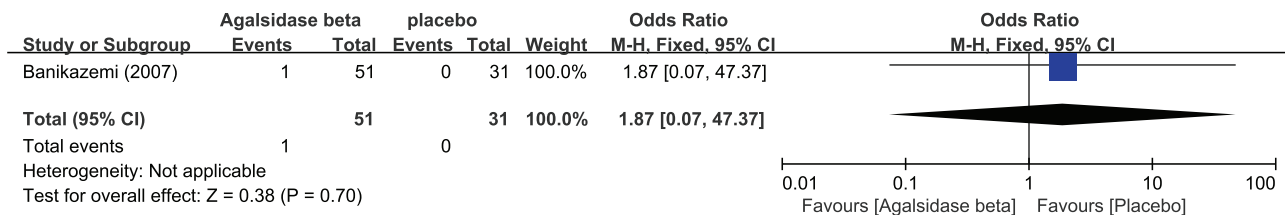
Author (year)	Region	Age	Sex	Follow up(year)	ERT	total_N	Renal_N
Ferrari (2021)	Argentina	35 ± 16.3	Total	9.5	Treated	93	10
Martins (2017)	Global	33 (1.9-83.6)	Female	-	Treated	110	1
Weidemann (2014)	Germany	46.1 ± 12.4	Total	2	Treated	38	7
Wanner (2012)	Global	-	Total	-	Untreated	462	219
Tchan (2011)	Australia	-	Total	4.4	Treated	54	4
Schiffmann (2009)	Global	41.0 (5.0-77.1)	Total	5.6	Untreated	447	57
Kovacevic-Preradovic (2008)	Switzerland	37 ± 13	Total	3	Treated	29	0
Lobo (2008)	Australia	42.8 ± 11	Total	3.8	Treated	38	2
Magage (2007)	Europe	40 ± 14	Total	-	Untreated	50	5
Jaurretche (2007)	Argentina		Total	-	Untreated	49	5
Breunig (2006)	Germany	41.4 ± 8.9	Total	-	Untreated	26	6
Miners (2002)	UK	37.2 (9.2)	Total	-	Untreated	38	6

ERT, enzyme replacement therapy

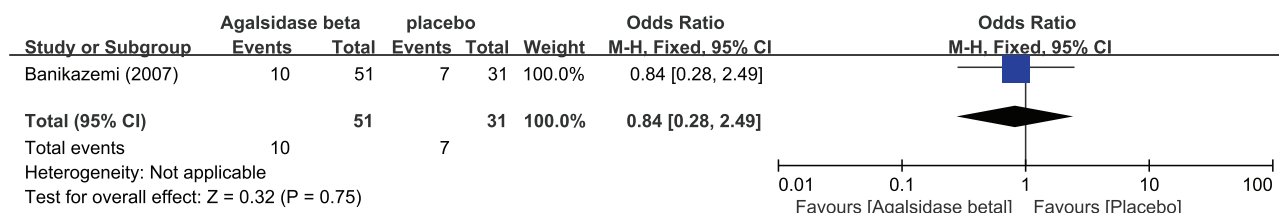
2) 근거수준 및 메타분석

(1) Agalsidase beta vs placebo

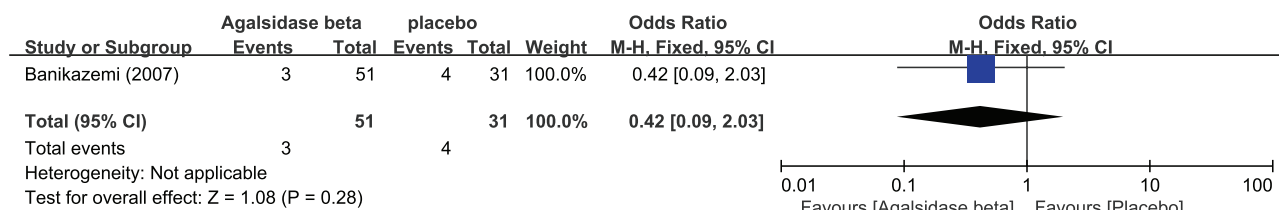
1-1. Death



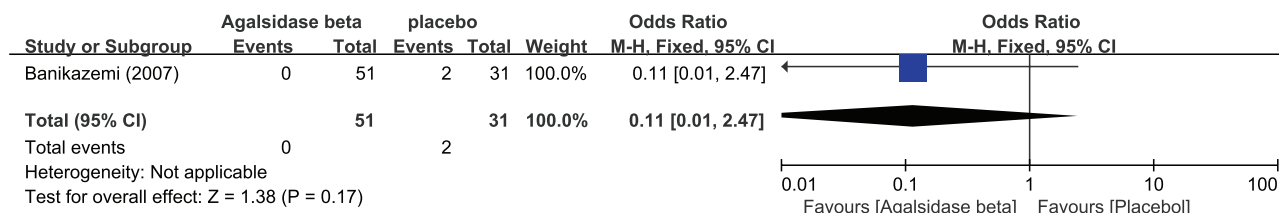
1-2. Renal outcome



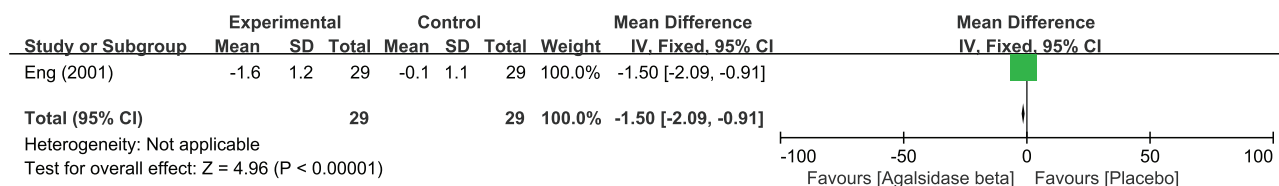
1-3. Cardiac outcome



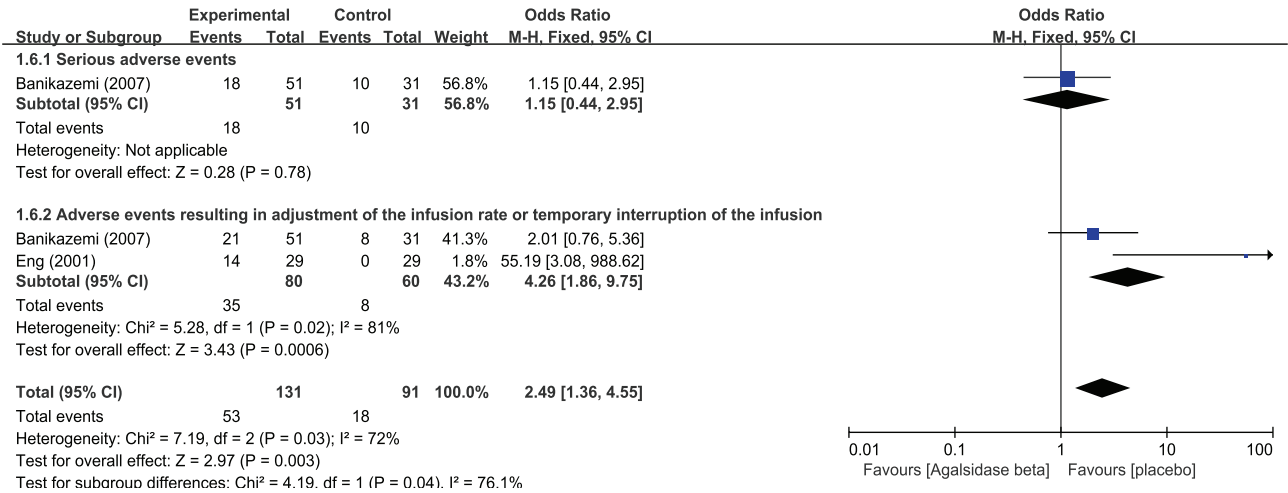
1-4. CNS outcome



1-5. Change from Baseline in Kidney Gb3

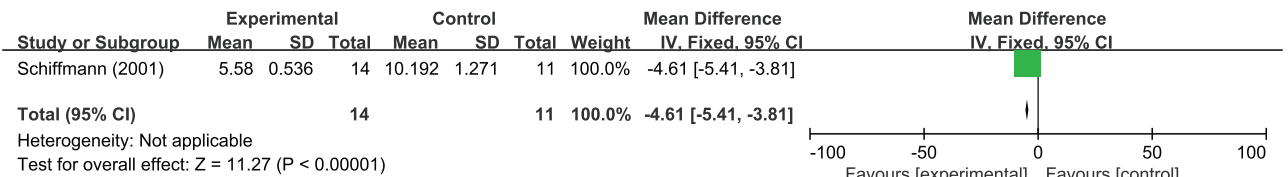


1-6. Adverse events



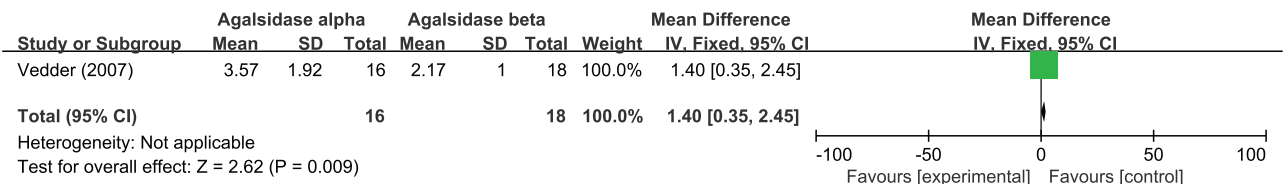
(2) Agalsidase alfa vs placebo

2-1. Plasma Gb3 (24weeks)



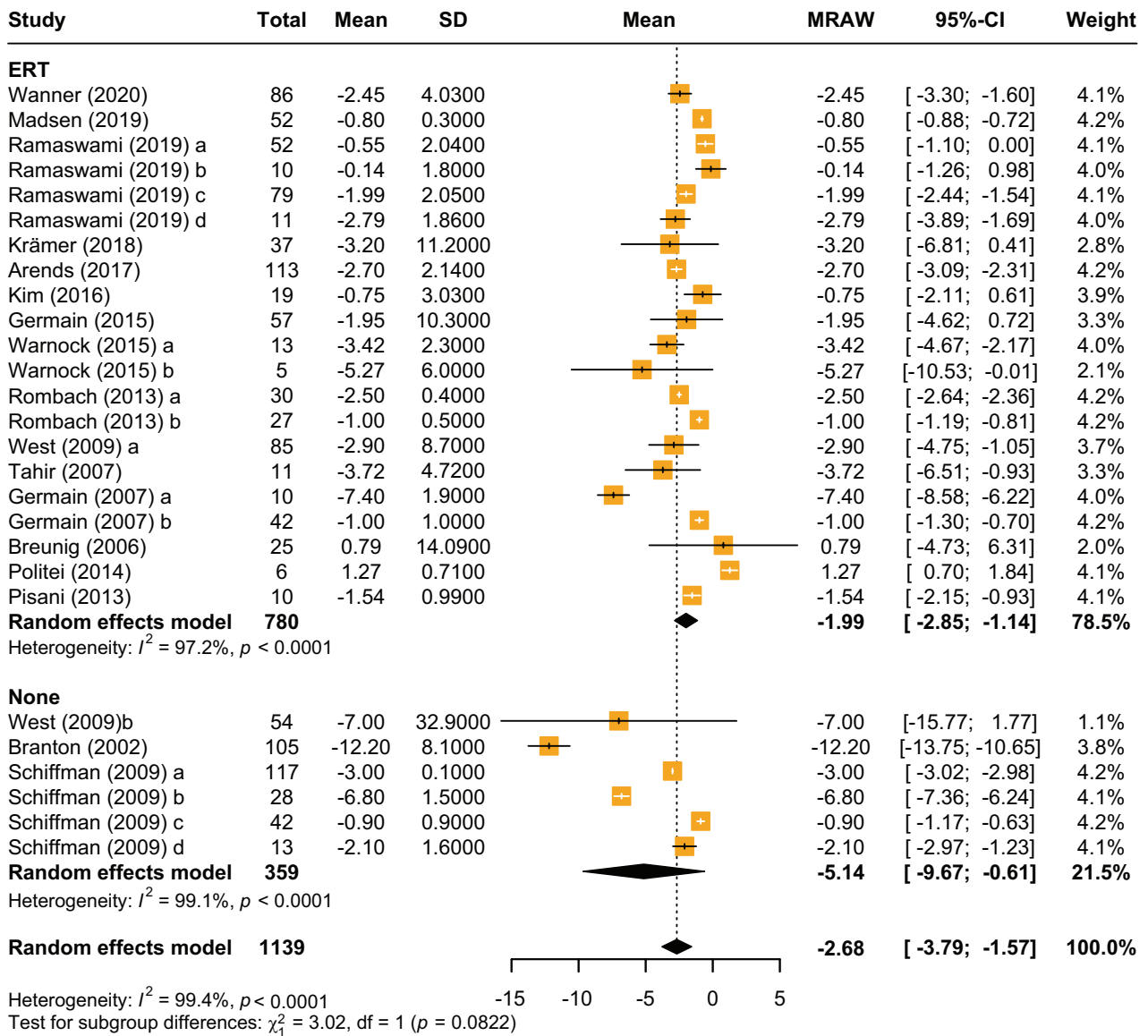
(3) Agalsidase alfa vs Agalsidase beta

3-1. Plasma Gb3 (24weeks)

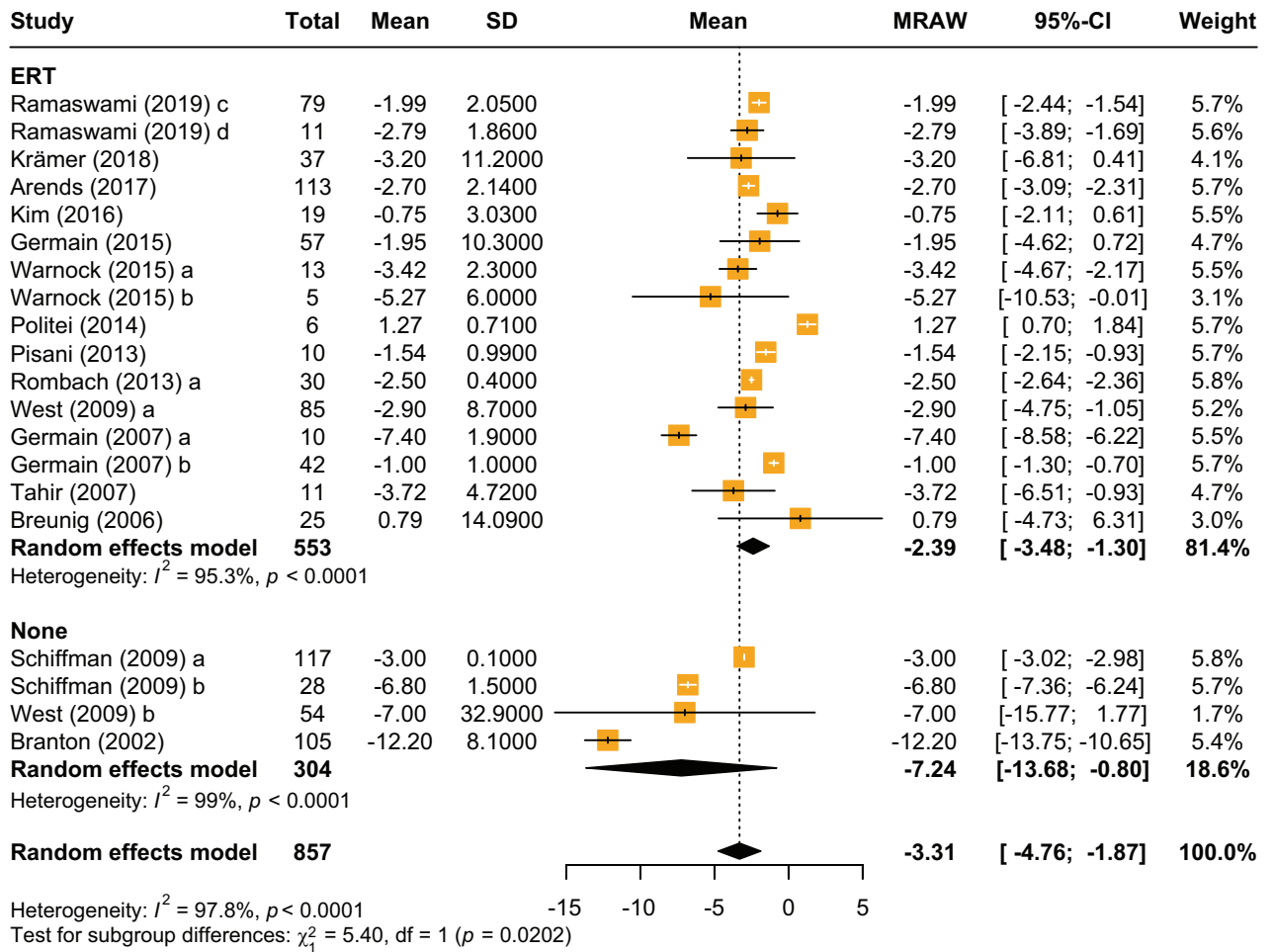


(4) eGFR slope

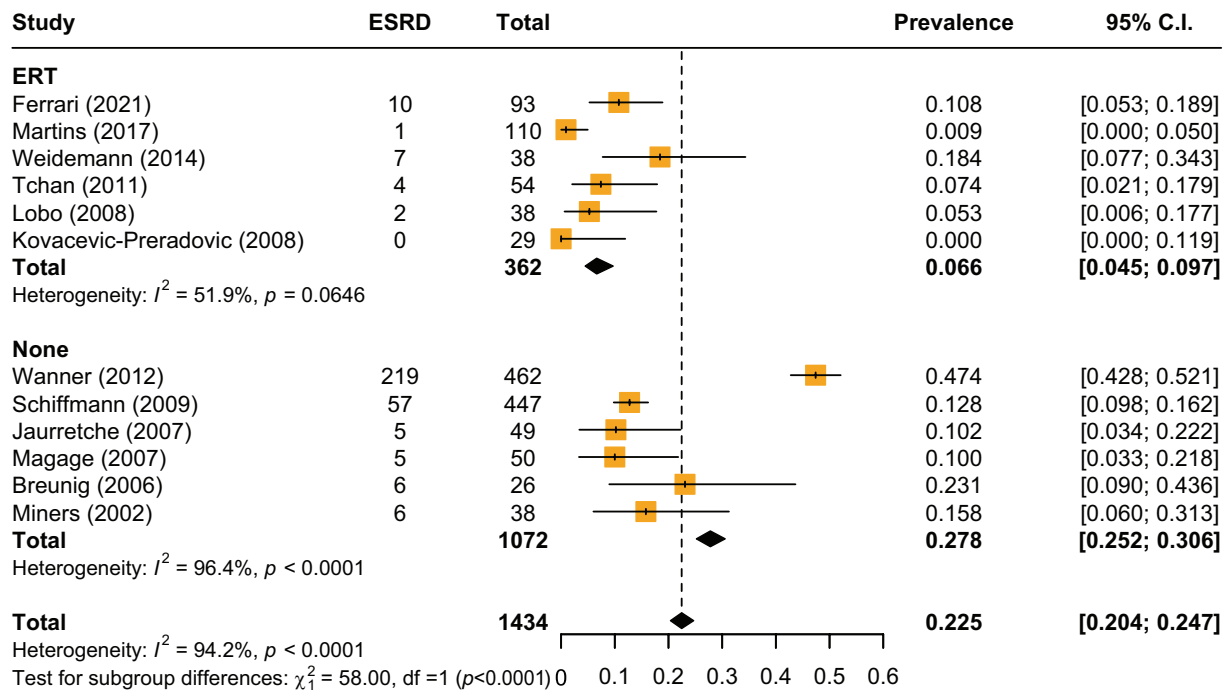
4-1. Comparison of eGFR slope in patients with Fabry disease according to the presence or absence of enzyme replacement therapy



4-2. Comparison of eGFR slope in patients with Fabry disease according to the presence or absence of enzyme replacement therapy in studies with over 50% male participants



4-3. Prevalence of End-stage kidney disease in Fabry diseases according to enzyme replacement therapy



3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

	Risk of Bias Assessment (ROBINS-I)							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
FERRARI (2021)	✖	!	✖	✖	✖	!	✖	✖
Wanner (2020)	✖	✖	—	+	+	+	+	✖
Madsen (2019)	✖	✖	—	—	—	+	+	✖
Ramaswami (2019)	—	+	—	—	—	—	—	—
Krämer (2018)	—	—	—	✖	+	—	—	—
Arends (2017)	—	+	—	—	—	+	—	—
Martins (2017)	!	✖	!	!	✖	!	✖	!
Kim (2016)	✖	✖	+	+	—	+	+	—
Germain (2015)	+	+	+	—	—	+	+	—
Warnock (2015)	✖	✖	—	+	+	✖	—	✖
Politei (2014)	✖	—	+	+	+	+	+	—
Weidmann (2014)	✖	✖	—	—	—	—	—	✖
Rombach (2013)	✖	✖	—	—	✖	✖	✖	✖
Piasni (2012)	✖	✖	—	+	+	+	+	—
Wanner (2012)	✖	—	+	+	+	+	+	—
Tchan (2011)	—	✖	+	+	+	—	+	—
Feriozzi (2009)	✖	✖	✖	+	—	—	—	✖
Schiffman (2009)	—	—	+	+	—	+	+	—
West (2009)	+	+	+	—	—	+	+	—
Kovacevic-Preradovic (2008)	—	—	+	+	+	+	+	—
Lobo (2008)	✖	✖	!	!	✖	✖	✖	!
Germain (2007)	✖	+	✖	+	✖	—	+	✖
Magage (2007)	✖	✖	—	+	!	✖	✖	✖
Neumann (2007)	—	✖	+	+	+	+	+	—
Tahir (2007)	✖	✖	—	+	+	+	+	✖
Breunig (2006)	✖	✖	—	+	+	+	+	✖
Branton (2002)	✖	✖	✖	✖	✖	✖	✖	✖
Miners (2002)	✖	✖	+	+	+	+	+	✖

D1: Bias due to confounding
 D2: Bias due to selection of participants
 D3: Bias in classification of interventions
 D4: Bias due to deviations from intended interventions
 D5: Bias due to missing data
 D6: Bias in measurement of outcomes
 D7: Bias in selection of the reported result

+ Low
— Moderate
✖ Serious
! Critical
? No information

Risk of Bias Assessment (RoB 2)

	Risk of Bias Domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Banikazemi (2007)						
Vedder (2007)						
Eng (2001)						
Schiffman (2001)						

D1: Bias arising from the randomization process
 D2: Bias due to deviations from intended intervention
 D3: Bias due to missing outcome data
 D4: Bias in measurement of the outcome
 D5: Bias in selection of the reported result

Low
 Some concerns
 High
 No information

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Odds ratio (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with Agalsidase			
Death	0 per 1,000	20 per 1,000	OR 1.87 (0.07 to 47.37)	82 (1 RCT)	Low ^{a,b}
Renal outcome	226 per 1,000	197 per 1,000 (76 to 421)	OR 0.84 (0.28 to 2.49)	82 (1 RCT)	Low ^{a,b}
Cardiac outcome	129 per 1,000	59 per 1,000 (13 to 231)	OR 0.42 (0.09 to 2.03)	82 (1 RCT)	Low ^{a,b}
Adverse outcome resulting in adjustment of the infusion rate or temporary interruption of the infusion	133 per 1,000	396 per 1,000 (222 to 600)	OR 4.26 (1.86 to 9.75)	82 (1 RCT)	Moderate ^b
Serious adverse outcome	323 per 1,000	354 per 1,000 (173 to 584)	OR 1.15 (0.44 to 2.95)	82 (1 RCT)	Moderate ^a
eGFR slope	-	-	not estimable	1,139 (17 observational studies)	Low

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

a. Downgraded one level for serious imprecision: confidence intervals were wide and crossed the null with a small sample size of 82 participants and optimal information size not met.

b. Downgraded one level for serious suspected publication bias: selective reporting of outcomes is plausible given the single available randomized controlled trial in this rare disease setting.

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERT, enzyme replacement therapy; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; OIS, optimal information size; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음.
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 없을 것임
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	많은 비용이 필요함
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

핵심질문 5.

순응 변이 동반 시 샤페론 치료(chaperone therapy, migalastat)

Chaperone Therapy (Migalastat) for Amenable Mutations

파브리신병증 환자에서 순응 변이(amenable mutation)가 동반될 경우 샤페론 치료(chaperone therapy, migalastat)가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
파브리신병증 환자에서 순응 변이(amenable mutation)가 동반될 경우, 샤페론 치료(chaperone therapy, migalastat)를 권고한다.	DO	Conditional Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리병 환자에서 순응 변이가 동반되었는지에 대한 확인을 시행해야 한다.
- 환자들은 주사약제보다 경구 약제를 선호하므로 순응 변이가 동반된 환자에게 샤페론 치료에 대한 설명 및 권고를 고려해야 한다.

1) 근거 요약

미갈라스타트(migalastat, Galafold™)는 약리학적 샤페론(chaperone)으로 알려져 있다. 샤페론 치료는 특정 변이 단백질의 접힘을 보정해 효소 기능을 회복하도록 돕는 치료이다. 미갈라스타트는 순응 변이(amenable mutation)를 동반한 α -Gal A 효소를 소포체에서 리소좀으로 이동할 수 있도록 돕고, 리소좀내 효소의 활성도를 증가시킨다. 미갈라스타트는 파브리병 치료에 있어 처음 개발된 경구 약제로, 순응 변이에 해당하는 유전자가 있어야 약물의 효과가 있다.

파브리병에서 샤페론 치료를 연구한 7개의 논문을 찾았으며 2개의 논문이 무작위 대조 연구였고 5개의 논문이 코호트 및 관찰 연구였다. 샤페론 치료와 효소대체치료를 비교한 논문인 Hughes 등 [77]의 연구에서 사망환자가 발생하지 않아 비교가 되지 않았고 콩팥기능 보호 효과에 대해서는 오즈비(OR) 0.62 (0.17; 2.17)로 두 군의 차이를 보이지 않았다. 심장과 신경계 질환에 대한 결과에 대해서 OR 0.31 (0.05; 2.07), 1.66 (0.06; 42.75)로 역시 두 군의 차이는 없었다. 치료와 연관된 부작용 역시 두 군의 차이가 없었다. 샤페론 치료와 위약(placebo)군을 비교한 연구는 Germain 등 [78]의 연구가 있었으며 lyso-Gb3의 수치를 비교하였고 평균 차이(Mean difference)가 -11.80 (-14.72; -8.88)로 샤페론 치료가 유의하게 수치를 낮추었다.

코호트 연구에서는 효소대체치료를 과거에 받지 않은 환자를 대상으로 샤페론 치료를 투여하였을 때 사구체여과율(eGFR, mL/min/1.73 m²)이 기저 시점 76에서 치료 12개월 시점에 72로 변화하여, 1년의 추적관찰 기간 동안 콩팥기능이 비교적 안정적으로 유지되었다는 보고가 있었다 [79]. 또한 샤페론 치료를 받은 환자를 대상으로 분석한 다른 연구에서 전형적인 파브리병 환자에서 사구체여과율의 변화가 -0.3 ± 3.76 ml/min/1.73 m²였고 비전형적인 환자와 여자에서 -0.3 ± 4.47 ml/min/1.73 m²여서 약물 사용 후 사구체여과율이 안정적이었다고 보고하였다 [80]. ATTRACT 연구에서 무작위 대조 연구가 끝난 후 30개월까지 관찰한 연장 연구에서도 콩팥기능에 대한 보고가 있었다 [81]. 샤페론 치료를 초기부터 하였던 군(그룹 1)에서는 사구체여과율의 평균 연간변화율이 -1.7 ml/min/1.73 m², 남자(N = 14) 및 여자(N = 17) 환자의 값은 -2.1 ml/min/1.73 m², -1.4 ml/min/1.73 m²이었다. 또한 효소대체치료 후 샤페론 치료로 변경한 군(그룹2)에서는 평균 연간 변화율은 초기 18개월 ERT 치료 기간과 후속 12개월 공개 라벨 샤페론 치료 기간동안 각각 -2.0 ml/min/1.73 m², -2.1 ml/min/1.73 m²였다. 그룹 1에서는 0개월에서 30개월까지, 그룹 2에서는 초기 18개월 기간(ERT)과 후속 12개월 개방 기간 동안 24시간 요단백의 유의미한 변화가 관찰되지 않았다.

FACET연구와 ATTRACT 연구 결과를 함께 분석하여 발표한 Bichet 등 [82]이 발표한 논문에는 효소대체치료를 과거 받지 않았던 환자에서는 전형적인 파브리병 환자에서 사구체여과율의 연간변화의 중앙값이 -0.9 (-4.0; 0.1) ml/min/1.73 m² 였고, 그 외 군에서는 -1.1 (-2.3; -0.7) ml/min/1.73 m² 였다. 과거 효소대체치료를 받은 환자는 다장기침범이 있는 군과 아닌 군으로 나누었으며 각각 사구체여과율의 연간변화의 중앙값이 -1.3 (-2.6; -0.4), -1.3 (-2.2; -0.5) ml/min/1.73 m² 였다.

순응 변이가 있는 총 54명의 환자(여자 26명)를 대상으로 전향적 관찰 연구결과에서는 24개월 후, 연간 사구체여과율의 변화는 남자와 여자가 각각 -4.4 및 -2.6 ml/min/1.73 m²였다 [83]. α -Gal A의 활성도 및 혈장 lyso-Gb3 값은 안정적으로 유지되었지만 일부 남자 환자에서는 시간이 지남에 따라 lyso-

Gb3가 증가하는 경우도 있었다.

이러한 연구결과를 바탕으로 파브리병 환자에서 순응 변이가 동반될 경우 치료를 위해 샤페론 치료인 미갈라스타트를 고려해 볼 수 있다. 국내에서는 2025년부터 1차 치료로 등재되었고 실험에서 순응 변이와 임상에서 순응 변이의 차이가 보고되고 있어 주요 장기마다 모니터링, 콩팥에서는 사구체여과율 변동(GFR slope) 모니터링 등이 추천된다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

파브리병의 치료로 사용하고 있는 효소대체치료요법의 경우 최소 2주에 1회, 회당 1~4시간동안 효소대체치료를 위해 병원에 방문해야 한다. 샤페론 치료의 경우 경구 약물이므로 이러한 병원 방문의 시간을 줄여 환자의 삶의 질을 높일 수 있다.

(2) 환자의 가치와 선호도

주사와 경구약물 치료에 대한 환자의 가치와 선호도를 비교하였을 때, 경구약물 치료를 선호하는 경우가 높았다. 병원 방문을 자주 하는 것보다 꾸준히 본인이 관리할 수 있는 경구약물이 더 선호될 가능성이 높다. 파브리병 환자를 대상으로 시행한 설문지에서 치료 시 환자들의 주요 관심사는 경제적인 비용, 경구 약제로 복용 가능 여부, 약물의 부작용과 생활패턴 등이라고 답변하였다. 특히 경구 약제에 대한 선호도를 조사했을 때 96%가 경구 약제를 선택하겠다고 답변하여 경구 약제에 대한 환자들의 강한 선호도를 알 수 있었다. 이러한 이유로 병원 방문 시간을 줄이면 삶의 질이 나아진다고 생각하며, 일부 환자는 경구 약물이 더 효과적이라고 생각하는 경우도 있었다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

순응 변이가 있는 환자를 확인하는 작업은 환자가 진행하기 어려우므로 담당 주치의가 관심을 가지고 환자에게 순응 변이가 있는지 확인해 주는 작업과 이 약물치료에 대한 권고를 할 가능성 혹은 의향이 있는지가 매우 중요한 방향성을 제시할 수 있다. 이는 장애 요인이면서 촉진 요인이 될 수도 있다. 따라서 파브리병을 치료하는 전문의에게 약물의 효용성과 약효, 환자의 삶의 질에 미칠 수 있는 영향 등에 대한 교육이 지속적으로 이루어져야 한다.

(4) 자원

효소대체치료와 샤페론 치료는 약물비용에 있어 큰 차이를 보이지 않고 있다.

(5) 기타 고려사항

없음

근거 세부자료

1) 연구요약

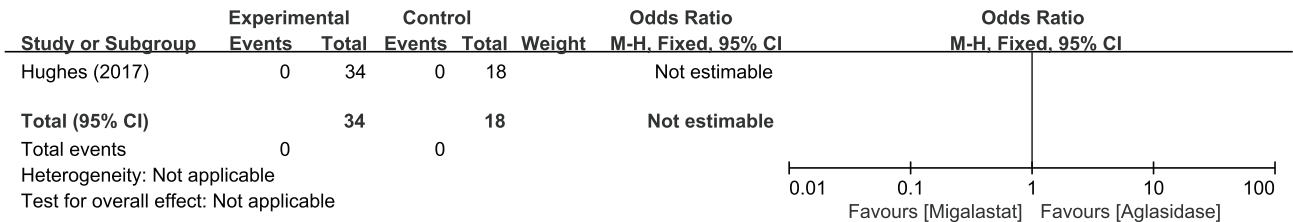
Author (year)	Design	Region	Mean Age, years	N (male)	change of eGFR	Change in 24hr urine protein
Bichet (2021)	Cohort	Global	45	42(18)	Annualized rates of change in eGFR CKD-EPI ERT-naïve Classic: -1.7 ± 3.0 Others: -1.5 ± 3.2 ERT-experienced Classic: -2.5 ± 5.1 Others: -1.1 ± 2.3	-
Lenders (2021)	Cohort	Global	45	54(28)	Loss of estimated glomerular filtration rate (24m) Female: -5.3 ± 10.8 Male: 8.9 ± 14.1	-
Feldt-Rasmussen (2020)	Cohort	Global	48.7	48(21)	Change of eGFR Migalastat: $-1.7(-2.7; -0.8)$ ERT(0-18m): $-2.0(-5.7; 1.6)$ ERT to Migalastat: $-2.1(-9.0; 4.8)$	Change in 24hr urine protein Migalastat: $-70.2(-32.4; 172.7)$ ERT(0-18m): $168.5(-226.1; 563.1)$ ERT to Migalastat: $123.1(-84.7; 331.0)$
Germain (2019)	Cohort	Global	-	-	Change of eGFR Classic type: -0.3 ± 3.76 Nonclassic and female: -0.3 ± 4.47	Change in 24hr urine protein Classic type: 271.3 ± 419.6 Nonclassic and female: 168.0 ± 494.4
Müntze (2019)	Cohort	Global	51.7	21(13)	Naïve to migalastat: 76 (IQR 69-95) → 72 (IQR 65-78) ml/minute/1.73 m ² (P = 0.006)	-
Hughes (2017)	RCT	Global	48.9 ± 1.9	57(25)	-	-
Germain (2016)	RCT	Global	43.1 ± 11.0	50(18)	-	-

CKD-EPI, CKD Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate

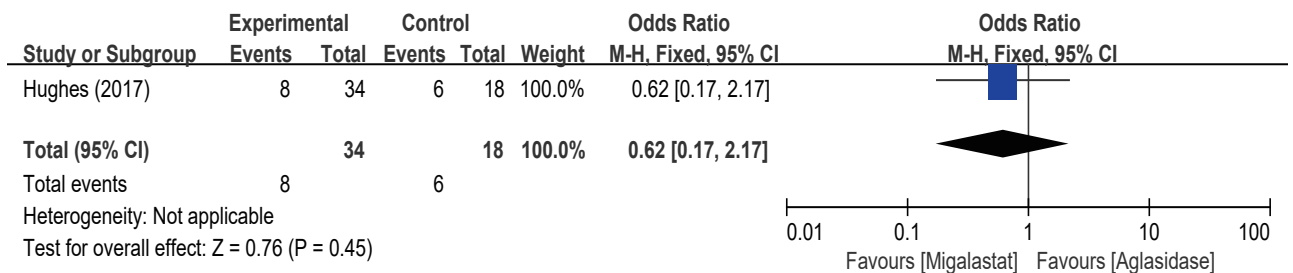
2) 근거수준 및 메타분석

(1) Forest plots, Migalastat vs Agalsidase

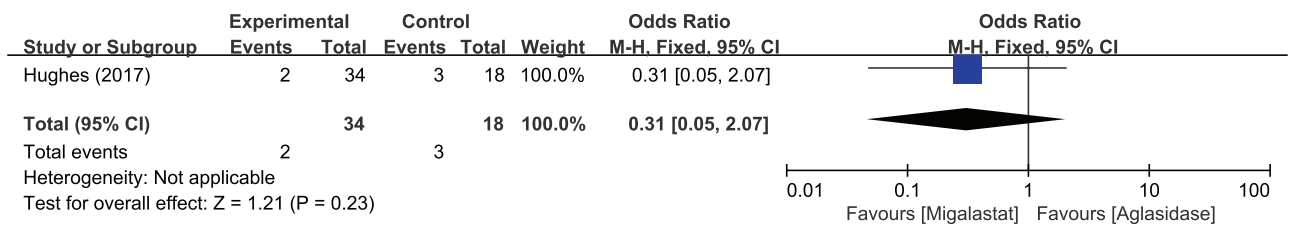
1-1. Death



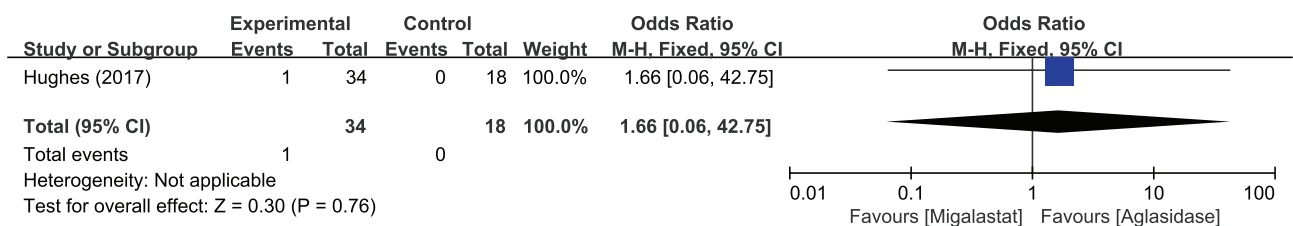
1-2. Renal outcome



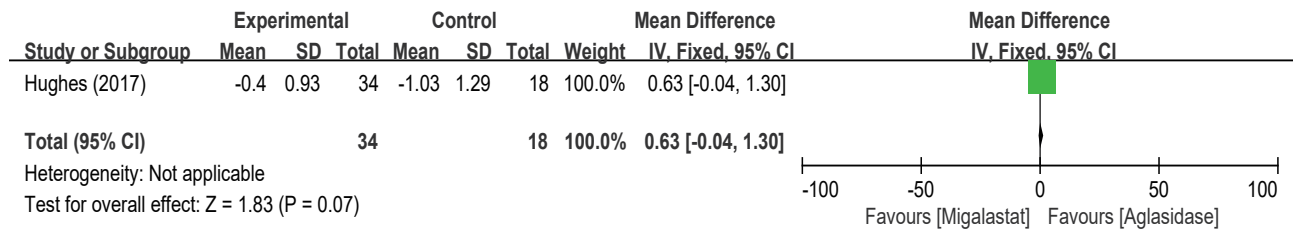
1-3. Cardiac outcome



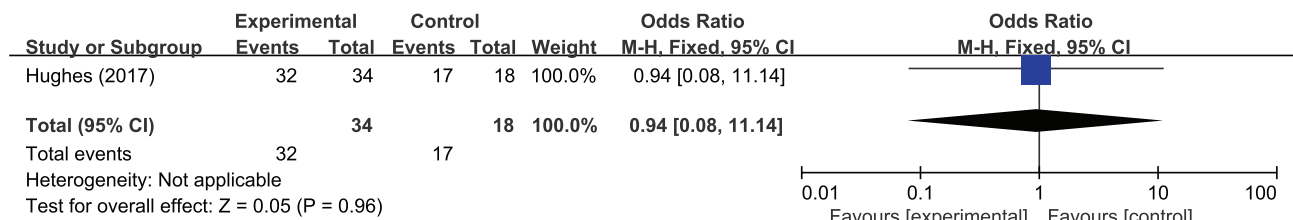
1-4. CNS outcome



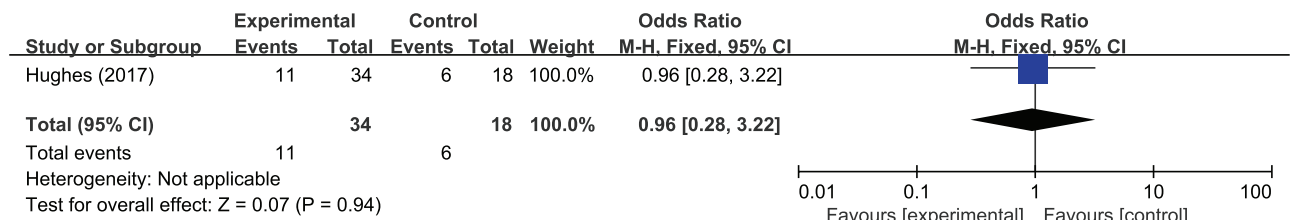
1-5. Mean (\pm SE) annualized changes from baseline in estimated GFR, CKD-EPI



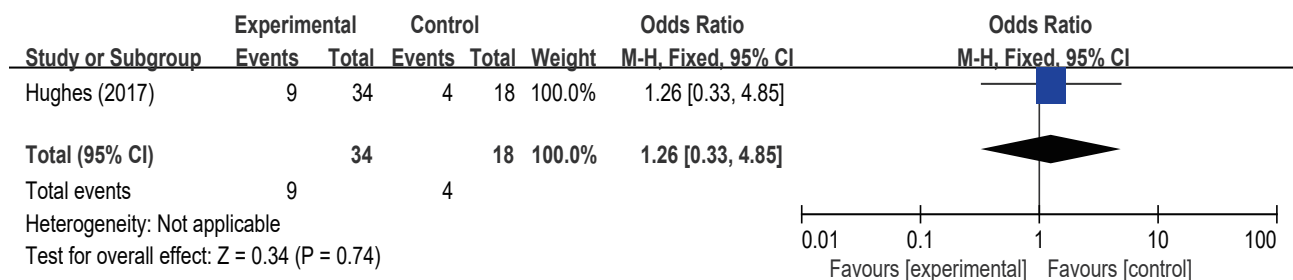
1-6. The frequency of treatment-emergent adverse event



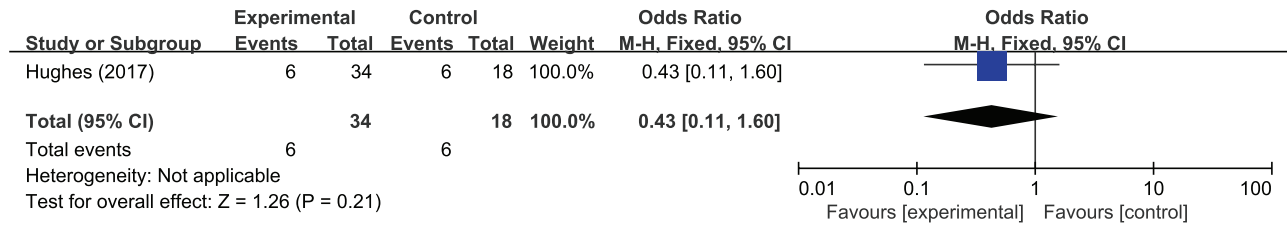
1-7. Nasopharyngitis



1-8. Headache

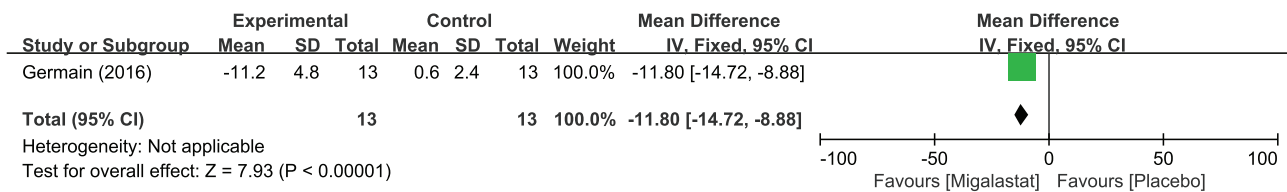


1-9. Serious side effect



(2) Forest plots, Migalastat vs Placebo

2-1. Change from Baseline in Plasma Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) Levels



3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

Risk of Bias Assessment (RoB 2)

	Risk of Bias Domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Germain (2016)						
Hughes (2017)						

D1: Bias arising from the randomization process
 D2: Bias due to deviations from intended intervention
 D3: Bias due to missing outcome data
 D4: Bias in measurement of the outcome
 D5: Bias in selection of the reported result

Low
 Some concerns
 High
 No information






Risk of Bias Assessment (ROBINS-I)

	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Bichet (2021)								
Lenders (2021)								
Feldt-Rasmussen (2020)								
Germain (2019)								
Müntze (2019)								

D1: Bias due to confounding
 D2: Bias due to selection of participants
 D3: Bias in classification of interventions
 D4: Bias due to deviations from intended interventions
 D5: Bias due to missing data
 D6: Bias in measurement of outcomes
 D7: Bias in selection of the reported result

Low
 Moderate
 Serious
 Critical
 No information

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Odds ratio (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Agalsidase	Risk with Migalastat			
Death	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	52 (1 RCT)	 Very Low ^{a,b}
Renal outcome	333 per 1,000	237 per 1,000 (78 to 520)	OR 0.62 (0.17 to 2.17)	52 (1 RCT)	 Very Low ^{a,b}
Cardiac outcome	167 per 1,000	58 per 1,000 (10 to 293)	OR 0.31 (0.05 to 2.07)	52 (1 RCT)	 Very Low ^{a,b}
CNS outcome	0 per 1,000	29 per 1,000	OR 1.66 (0.06 to 42.75)	52 (1 RCT)	 Very Low ^{a,b}
Serious adverse events	333 per 1,000	177 per 1,000 (52 to 444)	OR 0.43 (0.11 to 1.60)	52(1 RCT)	 Very Low ^{a,b}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

a. Downgraded two levels for very serious imprecision: the total sample size of 52 participants in a single randomized controlled trial was critically insufficient; zero events were observed in the death and central nervous system outcome arms, precluding odds ratio estimation; confidence intervals were extremely wide across all outcomes and the optimal information size was substantially not met.

b. Downgraded one level for serious suspected publication bias: selective outcome reporting is plausible given the single available randomized controlled trial conducted in a rare disease setting with very small sample size.

CI: confidence interval; CNS: central nervous system; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; OIS: optimal information size; OR: odds ratio; RCT: randomized controlled trial.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정틀

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	보통
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	중요 불확실성 또는 변동성이 있을 수 있음.
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	비용 변화의 차이 거의 없음
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	잘 모르겠음.

핵심질문 6.

파브리신병증의 ARB/ACEi 병용

ARB/ACEi in Fabry Nephropathy

파브리신병증으로 진단된 환자에서 고식적 치료(ARB/ACEi)를 추가하는 것은 파브리신병증의 악화 억제에 효과적인가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
파브리신병증 환자에서 단백뇨가 있으면, 안지오텐신수용체 차단제(ARB) 혹은 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEi)를 파브리신병증 진행 둔화를 위해 권고한다.	DO	Conditional Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리병이 있는 환자의 경우 단백뇨 및 콩팥기능에 대한 평가가 주기적으로 시행되어야 한다.
- 단백뇨가 있다면 고혈압이 있는지 평가하여 고혈압 환자의 경우 ARB 혹은 ACEi를 일차적으로 고려하여야 한다.
- 단백뇨가 있으면서 고혈압이 없는 경우 ARB 혹은 ACEi의 부작용 위험을 고려하여 사용을 고려해야 한다.

1) 근거 요약

파브리병을 연구한 많은 코호트 연구에서 안지오텐신수용체 차단제(ARB) 혹은 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEi)를 효소대체치료에 병합해서 사용하는 비율은 30-45% 정도로 알려져 있으나 ARB/ACEi의 영향을 연구한 연구는 많지 않았다. 이는 파브리병이 희귀질환이며 효소대체치료가 주요한 치료이기 때문에 ARB/ACEi의 영향을 확인한 무작위 대조 연구는 찾을 수 없었다.

파브리신병증으로 진단된 환자에서 효소대체치료에 ARB/ACEi를 추가하는 치료가 도움이 되는지에 대한 문헌 검색에서 총 6개의 코호트 논문을 찾았다. 코호트 연구에서 ARB/ACEi를 복용했던 환자군과 약제를 투약하지 않은 대조군과 비교하여 콩팥기능에 미치는 영향을 알기 위해 사구체여과율의 연간변화율을 비교한 논문은 2개였다. 메타분석하였을 때 두 군의 사구체여과율의 표준화된 평균 차이 (standardized mean difference, SMD)는 0.16 (-0.18; 0.51)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 [47,84]. 단, Feriozzi 등 [84]은 eGFR 연간변화율을, Wanner 등 [47]은 효소대체치료 전후 eGFR slope 변화량을 결과지표로 사용하여 결과지표의 이질성이 존재하며, 해석에 주의가 필요하다. 한편, Schiffmann 등 [85]의 연구는 원논문의 eGFR slope가 월간 단위(ml/min/1.73 m²/month)로 보고되어 본 메타분석에서는 제외하였다.

Feriozzi 등 [86] ARB/ACEi와 효소대체치료를 병용한 관찰 연구들에서는 일관되게 단백뇨가 0.5g 이하로 유지되었고 콩팥기능 안정화를 보였다. 특히 Warnock 등 [63]은 파브리신병증 환자 24명을 대상으로 한 전향적 관찰 연구(FAACET)에서 ARB/ACEi로 단백뇨를 UPCR 0.5 g/g 이하로 유지한 18명의 사구체여과율 감소 속도가 -3.6 ml/min/1.73 m²/year로, 목표에 도달하지 못한 6명(-7.0 ml/min/1.73 m²/year)보다 유의하게 적었다(P = 0.005). Tahir 등 [65]도 6명의 중등도~중증 파브리신병증 환자에서 ARB/ACEi와 효소대체치료 병용 시 사구체여과율이 30개월 동안 안정적으로 유지되었음(-0.23 ± 1.12 ml/min/1.73 m²/year)을 보고하였다. Feriozzi 등 [86]이 보고한 또 다른 연구에서도 ARB/ACEi 사용군에서 사구체여과율 감소율이 정상혈압 환자와 유사한 수준으로 낮아지는 경향을 보였다. 파브리병 환자의 콩팥기능 악화에는 단백뇨가 중요한 예후 인자로 알려져 있다 [87].

만성콩팥병 환자에서 ARB/ACEi의 사용은 단백뇨가 있는 경우라면 투여하도록 권고하고 있다. 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 메타분석 연구에서 ARB/ACEi의 사용은 단기간 추적에서 단백뇨가 약 43% 정도 감소했고, 장기간 추적에서는 34% 정도 감소한다고 알려져 있다 [88]. 뿐만 아니라 약물을 중단할 가능성이 대조군에 비해 14% 더 낮다고 알려져 있다. 파브리신병증에 의한 만성콩팥병 환자에서 단백뇨는 흔하며 적극적인 조절이 필요하다 [89].

따라서 단백뇨가 있는 파브리신병증 환자의 경우, ARB/ACEi의 사용은 단백뇨 감소를 위해 고려될 수 있다. 파브리신병증 환자를 대상으로 한 직접근거에서는 ARB/ACEi 사용군과 미사용군 간 eGFR slope의 유의한 차이가 확인되지 않았으나, ARB/ACEi와 효소대체치료 병용 시 단백뇨 조절과 콩팥기능 안정화를 보여주는 관찰 연구들이 이를 뒷받침하며, 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 메타분석 연구의 간접근거에도 바탕을 두고 있다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

ARB/ACEi 약제는 고칼륨혈증 및 저혈압 등의 부작용이 발생할 수 있으나, 부작용의 가능성이 높지 않다. 또한, 약제의 비용이 비교적 저렴하므로 단백뇨가 있는 환자에서 처방을 고려할 수 있다.

(2) 환자의 가치와 선호도

경구약물의 지속적인 복용은 환자들에게 불편을 줄 수 있으나, 단백뇨 감소 등의 효과가 기대된다면 복용을 권할 수 있다. 파브리병 환자를 대상으로 한 설문조사에서 파브리신병증으로 인한 증상 완화를 위해 약제를 권고하면 복용하겠다는 답변이 84%였으나, 단백뇨를 줄이기 위해 고혈압약을 사용하는 데 동의하는 환자는 44%로 감소하였다. 이는 단백뇨가 환자가 주관적으로 느끼는 증상이 아니어서 동의율이 감소한 것으로 보인다. 또한, ARB/ACEi의 콩팥기능 보호 효과가 증명되지 않더라도 고혈압약(ARB/ACEi) 치료에 동의하느냐는 질문에 동의하는 환자는 26.1%로 감소하였다. 따라서 임상적인 근거 및 환자의 선호도에 따라 약물치료를 고려해야 한다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

효소대체치료는 단백뇨 악화를 예방하는 데 효과가 있으나, ARB 혹은 ACEi는 직접적인 감소 효과를 기대하기는 어렵다. 경구 약물의 지속적인 복용은 환자들에게 불편을 줄 수 있으며, 고칼륨혈증 및 저혈압 등의 부작용이 발생할 수 있다. 이러한 장애 요인에도 불구하고 ARB/ACEi는 다양한 원인의 만성콩팥병 환자를 대상으로 한 연구에서 단백뇨를 감소시키고, 고혈압을 동반한 환자의 콩팥기능을 보호한다고 알려져 있어 고려해야 한다.

소변검사를 정기적으로 시행하여 단백뇨 여부를 확인하고, 고혈압이 없는 환자에게는 충분한 설명 후 약제 사용을 권고하는 등 맞춤형 치료 접근이 필요하다. 부작용 관리를 위해 환자와 정기적인 상담을 통해 치료의 중요성을 강조하고, 다학제적 접근을 통해 환자의 치료를 최적화한다. 이를 통해 치료의 효과를 극대화하고, 환자의 삶의 질을 높일 수 있다.

(4) 자원

ARB/ACEi는 비교적 저렴하기 때문에 비용적인 면에서 효율적일 것으로 생각된다. 고혈압 환자를 대상으로 한 연구에서 ARB/ACEi의 사용은 칼슘차단에 비해 비용 효율적이라고 보고되었다 [90].

(5) 기타 고려사항

없음

근거 세부자료

1) 연구요약

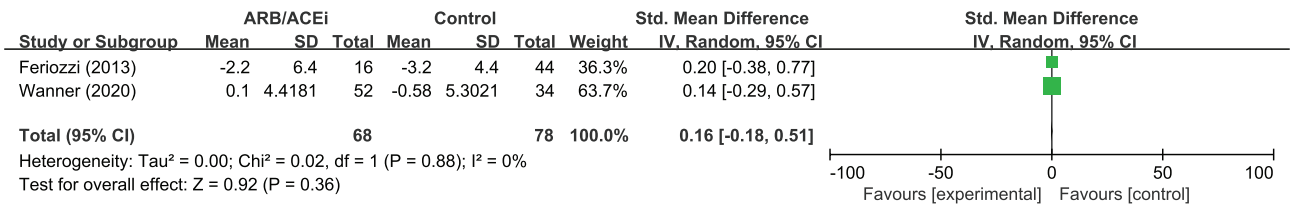
Author (year)	Design	Region	Mean Age, years	N (male)	Drug	Duration (mon), treatment	eGFR slopes with ARB/ACEi	eGFR slopes with other
Wanner (2020)	Prospective observational study	Europe, USA	47.2	86 (0)	Agalsidase beta	-	Pre-post difference 0.10 (-1.13, 1.34)	Pre-post difference -0.58 (-2.43, 1.27)
Warnock (2015)	Prospective observational study	USA, Slovenia	43.1	24 (15)	Agalsidase beta	21	-	-
Feriozzi (2014)	Retro- spective cohort(FOS)	USA	35.2	121 (121)	Agalsidase alfa	60	-1.2 ± 4.0	HTN with other agents: -2.4 ± 4.5 Normotensive: -1.6 ± 3.8
Tahir (2007)	Open- label, non- randomized, prospective	USA	39.2	11 (8)	Agalsidase beta and alfa	30	-0.23 ± 1.12	-
Schiffman (2007)	Open-label, prospective clinical trial.	USA	41.4	41 (41)	Agalsidase alfa	24	-	-
Feriozzi (2013)	Retro- spective cohort(FOS)	USA	42.6	60 (60)	Agalsidase alfa	-	-2.2 ± 6.4	-3.2 ± 4.4

UPCR, urine protein-to-creatinine ratio; ERT, enzyme replacement therapy

연구요약(계속)

Author (year)	Mean Age, years	N (male)	Drug	Annual change of proteinuria (mg/24/yr)		Primary end point
				ARB/ACEi	Other	
Wanner (2020)	47.2	86 (0)	Agalsidase beta	-	-	Patients who had ever used ARB/ACEi had a higher rate of yearly eGFR decline
Warnock (2015)	43.1	24 (15)	Agalsidase beta	-	-	UPCR maintained at or below 0.5 g/g with antiproteinuric therapy
Feriozzi (2014)	35.2	121 (121)	Agalsidase alfa	-67.7 ± 211.1	HTN with other agents : -3.6 ± 112.8 Normotensive: -25.6 ± 114.5	ARB/ACEi treatment is associated with reductions in proteinuria and in eGFR annual slope that are lower than in normotensive pts.
Tahir (2007)	39.2	11 (8)	Agalsidase beta and alfa	-	-	ARB/ACEi treatment sustained reductions in proteinuria with stabilization of kidney function
Schiffmann (2007)	41.4	41 (41)	Agalsidase alfa	-	-	ARB/ACEi medication may slow the eGFR decline.
Feriozzi (2013)	42.6	60 (60)	Agalsidase alfa	-87 ± 202 (-222.6; 48.4)	HTN with other agents: -9.9 ± 118 (-61.1; 41.3) Normotensive: 12 ± 125 (-19.6; 43.6)	ARB/ACEi treatment in hypertensive Fbary nephropathy patients on ERT is associated with proteinuria reduction

2) 근거수준 및 메타분석(Forest plots, Mean differences of ARB/ACEi vs placebo)



3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Wanner (2020)	⊗	⊗	⊖	+	+	+	+	⊗
Warnock (2015)	⊗	⊗	⊖	+	+	+	⊖	⊗
Feriozzi (2014)	⊖	⊗	⊖	+	+	+	⊗	⊗
Feriozzi (2013)	⊖	⊗	⊖	+	+	+	⊗	⊗
Schiffmann (2007)	⊗	⊗	⊖	+	+	+	+	⊗
Tahir (2007)	⊗	⊗	⊖	+	+	+	+	⊗

D1: Bias due to confounding	+	Low
D2: Bias due to selection of participants	⊖	Moderate
D3: Bias in classification of interventions	⊗	Serious
D4: Bias due to deviations from intended interventions	!	Critical
D5: Bias due to missing data	?	No information
D6: Bias in measurement of outcomes		
D7: Bias in selection of the reported result		

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effects (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no ARB/ACEi	Risk with ARB/ACEi			
eGFR slope	-	-	Std. Mean Diff 0.16 (-0.18 to 0.51)	146 (2 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very Low ^a
Antiproteinuric effect (1-4 months)	-	-	Rate ratio 0.57 (0.47 to 0.68)	677 (7 RCTs)	+ + ○ ○ ○ Low ^b
Antiproteinuric effect (5-12 months)	-	-	Rate ratio 0.66 (0.63 to 0.69)	2994 (6 RCTs)	+ + ○ ○ ○ Low ^b
Drug discontinuation	472 per 1,000	376 per 1,000 (353 to 399)	OR 0.86 (0.78 to 0.95)	2226 (7 RCTs)	+ + ○ ○ ○ Low ^b

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

a. Downgraded one level for serious indirectness: the only available evidence for renal function outcomes was derived from observational studies in non-Fabry chronic kidney disease populations; additional uncertainty arose from potential confounding inherent to the observational design and a small sample size of 146 participants with a confidence interval crossing the null.

b. Downgraded two levels for very serious indirectness: evidence for antiproteinuric effects and drug discontinuation was derived predominantly from randomized controlled trials in non-Fabry chronic kidney disease and hypertension populations; direct evidence in Fabry nephropathy is lacking.

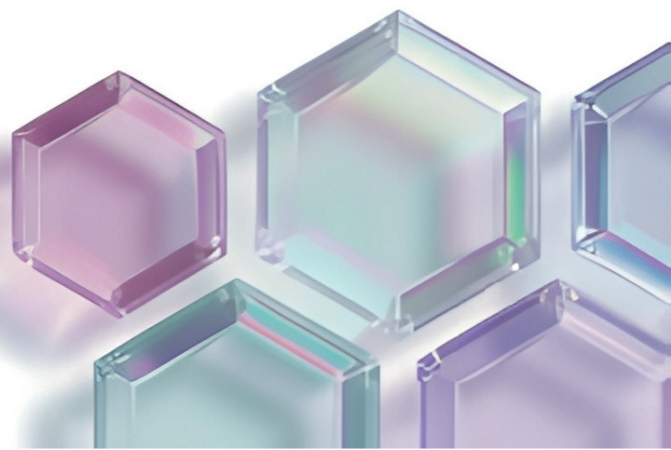
ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; CI: confidence interval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; OR: odds ratio; RCT: randomized controlled trial; SMD: standardized mean difference.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정틀

	기준(질문)	판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	중요 불확실성 또는 변동성이 있을 수 있음.
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	어느 정도의 비용이 필요함.
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	잘 모르겠음.

CHAPTER 4

치료 II: 임상 상황별 효소대체치료



핵심질문 7.

단백뇨 정도에 따른 효소대체치료

ERT According to Proteinuria Severity

1. 미세알부민뇨~단백뇨가 1g 미만인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선에 효과적인가?
2. 단백뇨 1g 이상을 동반한 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선에 효과적인가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
7-1. 미세알부민뇨~단백뇨가 1g 미만인 파브리신병증 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 사용을 권고한다.	DO Strong	Very low
7-2. 단백뇨 1g 이상을 동반한 파브리신병증 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 사용을 권고한다.	DO Strong	Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리신병증 환자에서 효소대체치료 사용이 단백뇨 양과 관련 없이 콩팥기능진행 둔화에 효과적으로 보인다. 그러나 단백뇨 양이 효소대체치료 사용 시 사망률 및 심혈관질환에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하여 추가 연구가 필요하다.

1) 근거 요약

파브리병으로 진단된 환자에서 단백뇨의 양에 따른 효소대체치료의 효과를 평가하기 위해 문헌을 검색한 결과, 총 6개의 연구가 확인되었다 [44,59,63,66,89,91]. 1개는 무작위 대조 연구였고 [44], 나머지 5개의 연구는 관찰 연구였다 [59,63,66,89,91]. 이 중 한 논문은 위험비(hazard ratio)를 [44], 또 한 논문은 오즈비(odds ratio)를 [89], 나머지 연구는 사구체여과율의 감소 속도를 분석하였다 [59,63,66,91].

오직 무작위 대조 연구에서만 하위 그룹 분석을 통해 효소대체치료와 단백뇨의 양(1g 이상 및 1g 미만) 사이의 상호 작용이 있는지 조사하였다. 해당 논문에서 단백뇨의 양과 효소대체치료 사용 사이에 상호 작용이 존재하지 않아(P for interaction = 0.54), 단백뇨의 양은 효소대체치료의 효과에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다 [44]. 한 관찰 연구에서는 사구체여과율(eGFR) 감소 속도를 4분위로 나누어, 감소 속도가 가장 낮은 1분위와 비교하여 감소 속도가 가장 높은 4분위에 속할 오즈비를 분석하였다 [89]. 단백뇨 감소 속도가 빠른 그룹은 사구체여과율 감소 속도가 빠른 그룹에 속할 가능성이 높음을 확인하였다. 그러나 이는 후향적 연구로, 단백뇨 양이 많은 군에서 효소대체치료의 효과가 떨어진다고 해석하기 보다는 단백뇨 자체가 만성콩팥병 진행의 위험 인자임을 파브리신병증에서도 보여준다고 해석해야 한다.

나머지 4개의 논문은 사구체여과율 감소 속도를 보고하였다. 효소대체치료제가 출시된 이후로 효소대체 치료를 시행하지 않았을 경우의 사구체여과율 감소 속도에 대한 데이터가 부족하여, 메타분석을 하기에 적절하지 않았다. 때문에 이전 효소대체치료를 받지 않은 환자들의 사구체여과율 감소 속도를 보여준 두 연구를 추가하여 [60,92], 총 6개의 논문을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 단백뇨는 하루 1g 혹은 1g/g (단백뇨/크레아티닌) 기준으로 구분하여 효소대체치료의 효과를 분석하였다. 그 결과 단백뇨 1g 미만에서는 사구체여과율이 효소대체치료를 받은 군에서 $-2.22 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{year}$ (-3.71; -0.73), 사용하지 않은 군에서는 $-3.38 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{year}$ (-6.89; 0.13)으로 감소하였다. 단백뇨 1g 미만에서 효소대체치료를 받은 군과 받지 않은 군 사이에 유의한 차이는 없었다 (P = 0.41).

단백뇨 1g 이상에서는 사구체여과율이 효소대체치료를 받은 군에서 $-5.53 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{year}$ (-8.07; -3.00), 사용하지 않은 군에서는 $-7.88 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{year}$ (-17.27; 1.51) 감소하였다. 단백뇨 1g 이상에서도 효소대체치료제 사용 군과 사용하지 않은 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (P = 0.31). 단백뇨 1g 미만의 경우와 1g 이상의 경우 모두에서 통계적 유의성을 보여주지는 못했지만, 이는 파브리신병증의 낮은 유병률로 인하여 샘플 수가 적었기 때문으로 생각되었다. 사구체여과율 감소 속도는 기저 단백뇨 정도와 상관없이 효소대체치료제 사용으로 약 1 – 2 ml/min/1.73 m² per year 개선되는 것으로 확인되어, 단백뇨 양과 상관없이 효소대체치료는 파브리신병증의 진행을 늦추는 데 도움이 될 것으로 보이므로 추천된다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

파브리신병증에서 효소대체치료는 단백뇨 정도와 관련 없이, 사구체여과율 감소 속도를 개선하는 것으로 보인다. 하지만 파브리병이 희귀질환으로 발생률이 매우 낮아, 통계적인 유의성은 확인하지 못하였다는 한계가 있다. 따라서 이득에 대한 근거수준을 매우 낮음으로 하였다. 단백뇨 정도에 따라 효소대체치료 시 사망률 및 심혈관질환에 미치는 효과에 대한 연구는 부족하다. 반면, 효소대체치료는 많은 시간과 비용이 소모되며, 병원 접근성 문제와 환자가 치료에 투입해야 하는 시간 및 경제적 비용으로 인한 건강 불평등이 증가할 가능성이 있다.

(2) 환자의 가치와 선호도

파브리신병증으로 진단받은 환자들을 대상으로 시행한 설문조사에 따르면, 76%의 환자들이 현재 효소대체치료를 받고 있다고 응답하였다. 92%의 환자들은 새로운 유전자 변이로 진단되어 효소대체치료를 위해 추가적인 검사가 필요할 경우, 이러한 검사들을 시행하겠다고 답변하였다. 또한, 급여 기준에 해당되지 않더라도 효소대체치료를 원하는 환자들이 56%에 달하였다. 이는 파브리신병증으로 진단받은 환자들의 치료에 대한 선호도가 매우 높음을 시사한다. 이들 중 96%는 경구 약제를 더 선호하였는데, 그 이유로 병원 방문 일수를 줄이거나 치료 중 소요되는 시간을 단축할 수 있을 것으로 기대했기 때문이라고 응답한 환자가 70%에 달하였다. 많은 환자들이 주사 치료로 인한 시간적 손실에 대한 불편함을 호소하고 있었으며, 경구 약제 투여를 통해 병원 방문을 최소화하고자 하는 환자들의 선호도를 분명히 보여주었다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

단백뇨가 1g 미만인환자와 1g 이상의 환자 모두에게 효소대체치료는 파브리병 진행을 억제하는 데 효과적이다. 특히 단백뇨가 많은 환자들은 콩팥기능 저하로 인해 더 자주 병원을 방문해야 할 수 있으며, 이는 시간적, 경제적 부담을 가중시킨다. 효소대체치료를 위해서는 2주마다 병원에 방문해야 하며, 이는 시간적, 경제적 손실이 크다. 경구 약제인 미갈라스타트(Migalastat)는 순응 변이를 가진 환자에서만 투여가 가능하다. 경구 약제 투여가 가능한 변이의 대상이 늘어나거나, 새로운 치료법이 개발될 필요가 있다.

(4) 자원

파브리신병증 효소대체치료의 가격은 매우 고가이다. 하지만 말기 콩팥병으로 진행한 환자들의 치료 비용도 무시할 수 없다. 특히, 말기 콩팥병으로 진행한 경우에도 다른 장기의 부전을 막기 위해 효소대체치료를 함께 사용하는 경우가 많아, 이로 인한 사회경제적 부담도 고려해야 한다.

(5) 기타 고려사항

없음

근거 세부자료

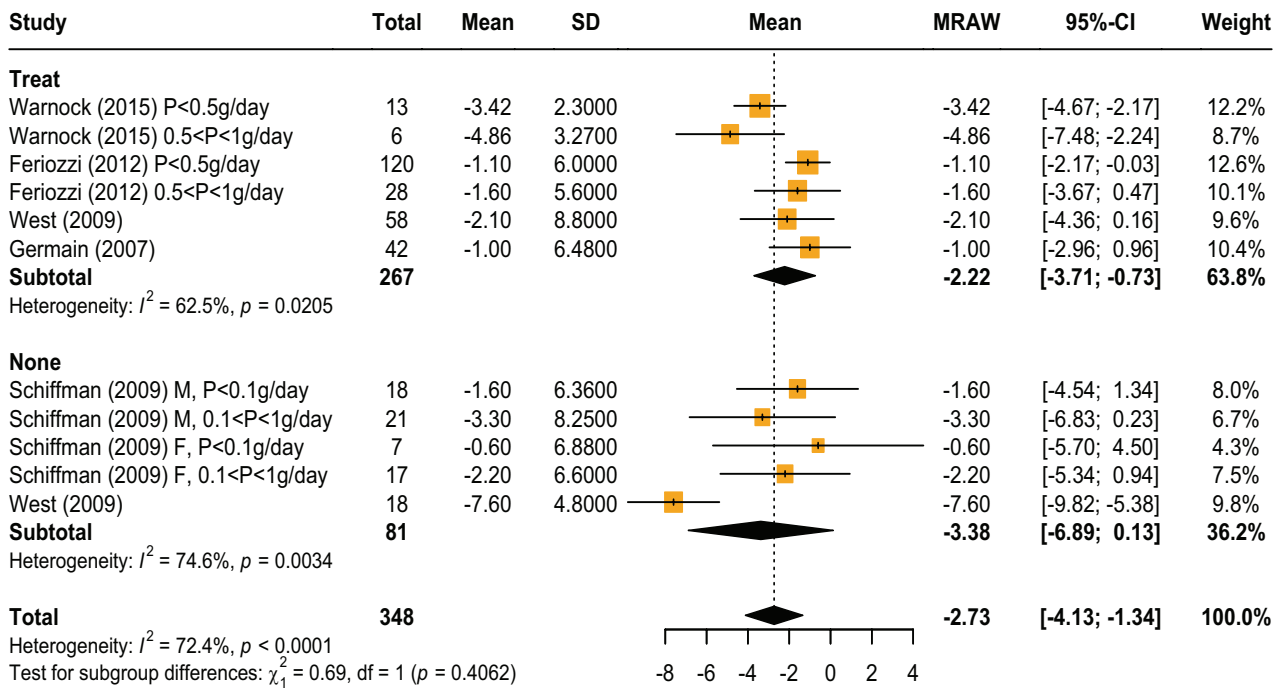
1) 연구요약

Author (year)	Design	Region	Mean age, years	N (male)	Drug	Follow-up duration	Baseline, proteinuria (g/day) or urine protein-creatinine ratio (g/g)	Outcome (eGFR slope, ml/min/1.73 m ²)
Warnock (2015)	Prospective observational study	USA	42.8 (IQR: 36.1 – 47.5) ^c	24 (15)	Agalsidase beta, 1 mg/kg/2wks	3.1 (IQR 0.3-4) years	UPCR, median (IQR): 0.7 (0.4 – 1.3) g/g	Proteinuria < 0.5 g/g: -3.42 ± 2.30, N=13 Proteinuria 0.5 – 1 g/g: -4.86 ± 3.27, N=6 Proteinuria ≥ 1 g/g: -5.27 ± 6.00, N=5
Feriozzi (2012)	Retrospective observational study (FOS)	Global	38.4 ± 12.28 (men, 34.5; women, 45.6)	208 (134)	Agalsidase alfa, 0.2 mg/kg/2wks	7.4 years (range 5.0-11.2 years)	Baseline proteinuria levels in patients who treated ≥ 5 years Male: 590.6 ± 832.3 mg/d (N=84) Female: 331.1 ± 416.2 mg/d (N=46)	Proteinuria < 0.5 g/d: -1.1 (CI: -1.7 – -0.6, N=120) Proteinuria 0.5 – 1 g/d: -1.6 (CI: -2.6 – -0.7, N=28) Proteinuria > 1 g/d: -3.9 (CI: -5.0 – -2.7, N=19)
Schiffmann (2009)	Retrospective observational study (chart review)	Global	41.0 (range: 5.0 – 77.1) ^b	447 (279)	No treatment	NA ^a	Male, eGFR ≥ 60: 0.6 ± 1.0 g/d (N=52) Male, eGFR < 60: 2.6 ± 2.3 g/d (N=25) Female, eGFR ≥ 60: 0.3 ± 0.4 g/d (N=40) Female, eGFR < 60: 1.1 ± 1.5 g/d (N=8)	Proteinuria < 0.1 g/d: Male: -1.6 (SEM=1.5, N=18) Female: -0.6 (SEM=2.6, N=7) Proteinuria ≥ 0.1 g to < 1.0 g/d: Male: -3.3 (SEM=1.8, N=21) Female: -2.2 (SEM=2.2, N=17) Proteinuria ≥ 1 g/d: Male: -6.9 (SEM=1.5, N=22) Female: -4.6 (SEM=2.3, N=5)
West (2009)	Prospective observational study (open label extension)	Global	34.2 ± 9.3 (range: 18 – 54)	108 (108)	Agalsidase alfa, 0.2 mg/kg/2wks	2.0 ± 1.0 year (median 1.6 year)	1.03 ± 1.68 g/d (N=80)	Without ERT: -7.6 ± 4.8 (N=18) With ERT: proteinuria < 1 g/d: -2.1 ± 8.8 (N=58) proteinuria ≥ 1 g/d: -6.4 ± 5.8 (N=22)
Germain (2007)	Prospective observational study (open label extension)	Global	31.1 (range: 17 – 62)	58 (56)	Agalsidase beta, 1 mg/kg/2wks	52.2 months	0.82 ± 0.97 g/d	Proteinuria ≤ 1 g/d: -1.0 (p=0.3052, SEM=1.0, N=42) Proteinuria > 1 g/d: -7.4 (p=0.0003, SEM=1.9, N=10)
Branton (2002)	Retrospective observational study (chart review)	USA	NA ^a	105 (105)	No treatment	NA ^a	NA, but considered as more than 1 g/g, because all patients were not received ERT and proteinuria was eventually developed in all patients.	-12 ± 8.1 (range: -3.3 – -33.7, N= 14)

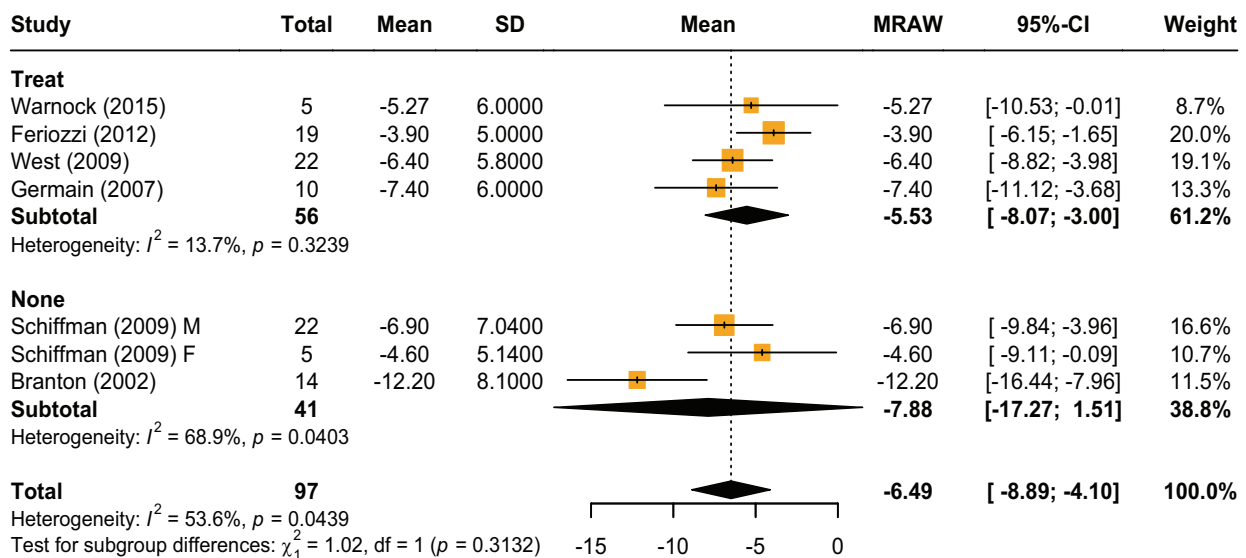
eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERT, enzyme replacement therapy; UPCR, urine protein-creatinine ratio; SEM, standard error of the mean; IQR, interquartile range; CI, confidence interval; FOS, Fabry outcome survey; NA^a, not available; N, number of patients.

2) 근거수준 및 메타분석

2-1. eGFR slope in Fabry disease patients with proteinuria of less than 1g, depending on the presence or absence of enzyme therapy



2-2. eGFR slope in Fabry disease patients with proteinuria of more than 1g, depending on the presence or absence of enzyme therapy



3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ROBINS-I for non-RCT)

Risk of Bias Assessment (ROBINS-I)

	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Warnock (2015)								
Feriozzi (2012)								
Schiffman (2009)								
West (2009)								
Germain (2007)								
Branton (2002)								

- D1: Bias due to confounding
- D2: Bias due to selection of participants
- D3: Bias in classification of interventions
- D4: Bias due to deviations from intended interventions
- D5: Bias due to missing data
- D6: Bias in measurement of outcomes
- D7: Bias in selection of the reported result

- Low
- Moderate
- Serious
- Critical
- No information

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Pooled mean with no treatment (95% CI)	Pooled mean with ERT (95% CI)			
Slope of eGFR in patients with proteinuria <1 g/day	-3.38 (-6.89 to 0.13)	-2.22 (-3.71 to -0.73)	not estimable	348 (6 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a
Slope of eGFR in patients with proteinuria ≥ 1 g/day	-7.88 (-17.27 to 1.51)	-5.53 (-8.07 to -3.00)	not estimable	97 (6 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a

a. Downgraded one level for serious imprecision: sample sizes were small, particularly in the proteinuria ≥1 g/day subgroup (97 participants across six observational studies), and confidence intervals were wide; potential confounding and selection bias inherent to observational designs and concern for selective reporting of favourable outcomes contributed additional uncertainty.

CI: confidence interval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ERT: enzyme replacement therapy; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with ERT			
Serious adverse outcome	323 per 1,000	354 per 1,000 (173 to 584)	OR 1.15 (0.44 to 2.95)	82 (1 RCT)	+ + + ○ Moderate ^a

a. Downgraded one level for serious imprecision: wide confidence interval crossing the null; small sample size; OIS not met.

CI: confidence interval; ERT: enzyme replacement therapy; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; OIS: optimal information size; OR: odds ratio; RCT: randomized controlled trial.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음.
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 없을 것임
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	많은 비용이 필요함
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

핵심질문 8.

콩팥기능 저하 시 효소대체치료

ERT with Reduced eGFR

1. eGFR <60 ml/min per 1.73 m² 미만인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?
2. eGFR 60-90 ml/min per 1.73 m² 이상인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
콩팥기능 저하가 있는 파브리신병증 환자에서 파브리신병증 진행 둔화에 효과적이므로 효소대체치료를 권고한다.	DO Strong	Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리신병증 환자에서 콩팥기능에 따른 효소대체치료의 심혈관계 합병증과 사망률에 대한 연구는 근거가 부족하다.
- 파브리신병증 환자에서 콩팥기능 저하가 있는 경우 효소대체치료는 콩팥기능 진행 둔화면에서 제한적으로 고려해 볼 수 있다.
- 파브리신병증 환자에서 콩팥기능 저하가 있는 경우 효소대체치료 효과를 보기 위한 심혈관계 합병증 검사가 필요하다.

1) 근거 요약

파브리신병증 진단 시 콩팥기능이 저하되어 있을수록 콩팥기능 악화가 가속화된다. Schiffmann 등 [60]의 연구에 따르면 남자 환자의 경우 파브리신병증 진단시 사구체여과율(eGFR)이 ≥ 60 ml/min/1.73 m² 인 경우 해마다 3 ml/min/1.73 m² 씩 감소하는 반면, 사구체여과율이 < 60 ml/min/1.73 m² 인 경우 해마다 6.8ml/min/1.73 m² 씩 감소하는 것으로 보고되었다. 성인에서 신손상이 비가역적인 경우 효소대체치료는 콩팥기능 안정화에 미치는 효과가 제한적이므로, 조기에 진단하여 치료하는 것이 중요하다.

콩팥기능에 따른 파브리신병증의 효소대체치료 효과에 대한 무작위 대조 연구는 없고 몇몇 환자-대조군 연구만 있는 실정이다. 일부 연구에서는 콩팥기능이 저하된 경우 효소대체치료에도 불구하고 콩팥기능 악화 소견이 나타났다고 보고하였다 [59,93]. 반면 다른 관찰 연구 및 메타분석 결과에서는 경미한 콩팥기능 저하를 보이는 파브리신병증 환자에서도 효소대체치료가 콩팥기능 악화 속도를 감소시켰다는 결과가 보고되었다 [44,94]

파브리신병증으로 진단된 환자에서 효소대체치료가 콩팥기능 저하 시 치료에 도움이 되는지에 대한 문헌 검색을 통한 논문 분석을 시행하였다 [50,60,61]. 사구체여과율이 60 ml/min/1.73 m² 이상인 경우 효소대체치료를 받은 군과 아닌 군의 사구체여과율 변화를 비교하였을 경우 각각 평균 1.66 ml/min/1.73 m², 1.95 ml/min/1.73 m² 로 감소하였으나 두 군간의 통계적 유의성은 보이지 않았다.

사구체여과율이 60 ml/min/1.73 m² 미만으로 저하된 파브리병 환자를 대상으로 한 비교 연구에 따르면, 효소대체치료를 받은 군에서는 평균 GFR이 2.12 ml/min/1.73 m² 감소한 반면, 대조군에서는 평균 4.46 ml/min/1.73 m² 감소하여, 효소대체치료가 콩팥기능 저하의 진행을 지연시키는 데 유의한 효과를 나타냈다 [50,60,61]. 이러한 결과는 중등도 이상의 콩팥기능 저하가 있는 파브리병 환자에서도 질병 진행 둔화를 위해 효소대체치료를 고려해야 함을 시사한다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

파브리병 치료를 위한 효소대체치료 요법은 최소 2주에 1회, 회당 1~4시간 정맥 주사를 맞기 위해 병원을 방문해야 한다. 이는 환자에게 시간적, 경제적 부담을 줄 수 있다. 콩팥기능 저하가 있는 환자의 경우 콩팥기능 보호 효과가 있으므로 고려해야 한다.

(2) 환자의 가치와 선호도

파브리병 치료를 위한 효소대체치료 요법에 대한 환자의 가치와 선호도를 고려할 때, 손발 통증 완화, 피로감 감소, 기분 개선 등 파브리병의 증상 완화에 대한 고려도 필요하다. 환자들은 이러한 증상 완화가 치료 선택에 중요한 영향을 미친다. 설문 조사 결과, 많은 환자들이 효소대체치료의 효과를 긍정적으로 평가하며, 치료를 통해 증상이 개선되기를 기대하고 있다. 경구 약제를 더 선호하는 환자들도 많으며, 이는 병원 방문 횟수를 줄이고 치료의 편의성을 높이기 위함이다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

파브리신병증에서 콩팥기능이 저하가 되어 있는 환자에서 효소대체치료 요법의 치료 효과를 확인하기 위해서는 대규모의 무작위 전향적 임상 연구가 필요하나 파브리병의 매우 낮은 유병률의 상황에서는 이러한 임상연구의 진행이 쉽지 않다. 또한, 치료의 효과를 극대화하기 위해서는 심혈관계 합병증 검사를 정기적으로 시행하여 치료 효과를 모니터링하는 것이 중요하다.

(4) 자원

콩팥기능이 저하되어 있는 환자에서 고비용의 효소대체치료 요법을 권고하기 위해서는 비용대비 효과를 고려해야한다

(5) 기타 고려사항

없음

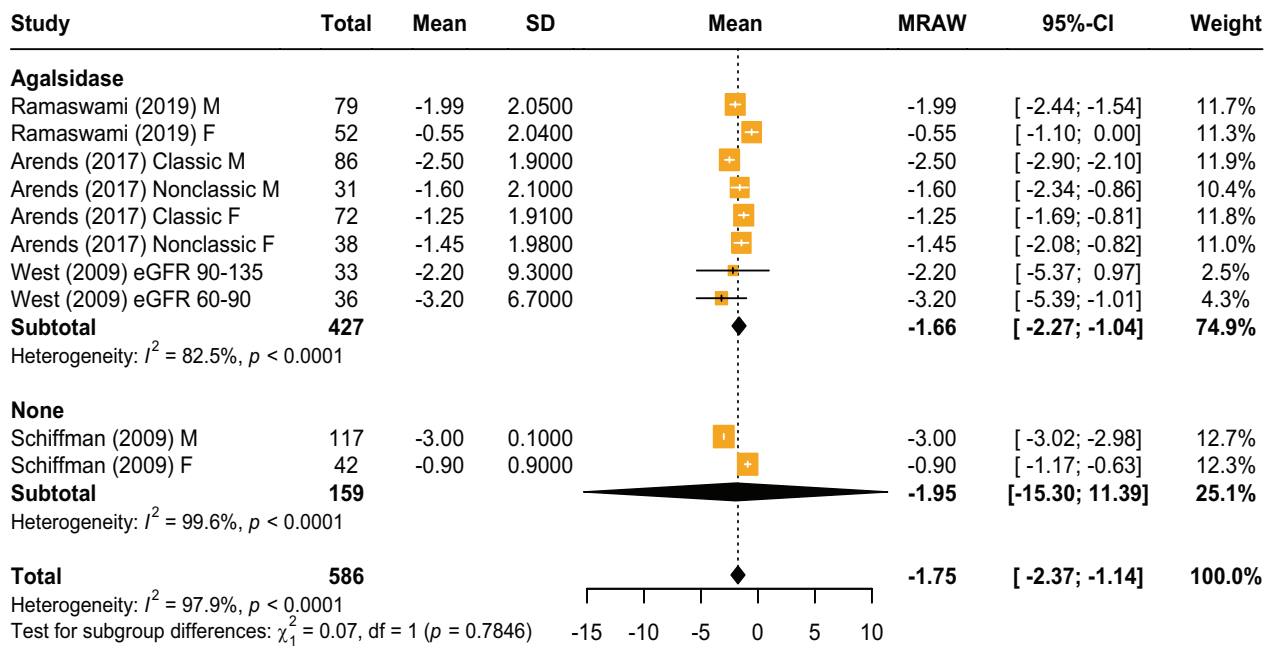
근거 세부자료

1) 연구요약

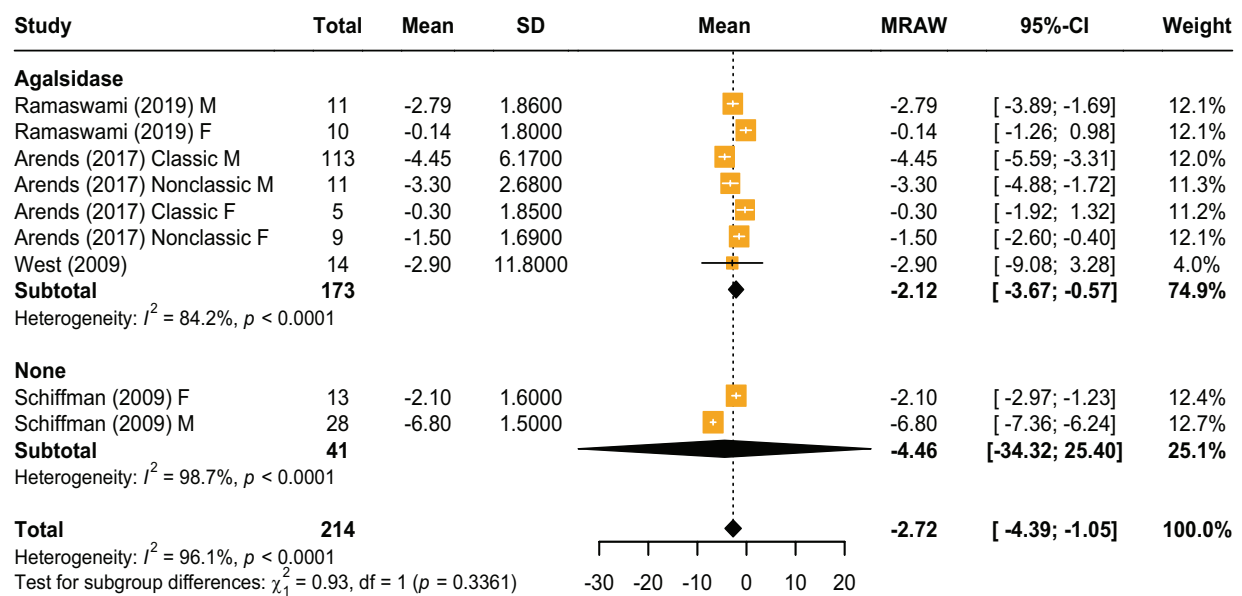
Author (year)	Design	Region	N	Drug	Age	Male (%)
Ramaswami (2019), FOS	Cohort	Global	152	Agalsidase alfa	34.4 (18.0–66.8)	59
Arends (2017)	Cohort	Europe	293	Agalsidase alfa or beta	46 (18 ± 79)	55
Schiffmann (2009) a	Cohort	Global	447	Agalsidase alfa	41.0 (5.0–77.1)	62
West (2009)	Cohort	Global	85	Agalsidase alfa/none	34.4 ± 9.0	100

2) 근거수준 및 메타분석

(1) eGFR ≥ 60, with control



(2) eGFR < 60, with control



3) 질평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ramaswami (2019)	-	+	-	-	-	-	-	-
Arends (2017)	-	+	-	-	-	+	-	-
Beck (2015)	X	X	X	+	-	-	-	X
Feriozzi (2012)	X	X	X	+	-	-	-	X
Feriozzi (2009)	X	X	X	+	-	-	-	X
Schiffman (2009)	-	-	+	+	-	+	+	-
West (2009)	+	+	+	-	-	+	+	-
Desnick (2007)	X	X	X	+	X	X	X	X

D1: Bias due to confounding
 D2: Bias due to selection of participants
 D3: Bias in classification of interventions
 D4: Bias due to deviations from intended interventions
 D5: Bias due to missing data
 D6: Bias in measurement of outcomes
 D7: Bias in selection of the reported result

+ Low
 - Moderate
 X Serious
 ! Critical
 ? No information

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Pooled mean with no treatment (95% CI)	Pooled mean with ERT (95% CI)			
Slope of eGFR in patients with eGFR≥60	-1.95 (-15.30 to 11.39)	-1.66 (-2.27 to -1.04)	not estimable	586 (3 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a
Slope of eGFR in patients with eGFR<60	-4.46 (-34.32 to 25.40)	-2.12 (-3.67 to -0.57)	not estimable	214 (4 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a

a. Downgraded one level for serious imprecision: sample sizes were small, particularly in the estimated glomerular filtration rate <60 subgroup (214 participants across four observational studies), and confidence intervals in the no-treatment arms were extremely wide; potential confounding inherent to observational designs and concern for selective reporting of favourable outcomes contributed additional uncertainty.
 CI: confidence interval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ERT: enzyme replacement therapy; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with ERT			
Serious adverse outcome	323 per 1,000	354 per 1,000 (173 to 584)	OR 1.15 (0.44 to 2.95)	82 (1 RCT)	+ + + ○ Moderate ^a

a. Downgraded one level for serious imprecision: wide confidence interval crossing the null; small sample size; OIS not met.
 CI: confidence interval; ERT: enzyme replacement therapy; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; OIS: optimal information size; OR: odds ratio; RCT: randomized controlled trial.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

	기준(질문)	판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음.
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 없을 것임
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	많은 비용이 필요함
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

핵심질문 9.

투석 중 파브리병 환자의 효소대체치료

ERT in Fabry Patients on Dialysis

투석 중인 파브리병 환자에서 효소대체치료를 하면 콩팥 외 침범결과를 호전시킬 수 있을까?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
투석 중인 파브리병 환자에서 심장의 침범이 확인 될 경우 효소대체치료를 권고한다.	DO	Conditional Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 투석 중인 파브리병 환자에서 콩팥 외 다른 기관의 침범을 확인하기 위해 각 관련과의 전문의 진료를 고려해야 한다.
- 심장 및 신경학적 합병증을 고려하여 바이오마커 및 영상 검사를 고려해야 한다.
- 투석환자에서 신경학적 합병증이 동반되는 경우, 효소대체치료의 효과에 대한 연구결과가 부족하므로 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

1) 근거 요약

파브리병 환자가 콩팥기능악화로 인해 투석을 시작하게 되면 신보호효과를 위해 효소대체치료를 할 필요는 없어진다. 그러나, 콩팥 외 다른 기관의 침범 결과를 호전시키기 위하여 효소대체치료를 지속할지 여부에 대하여 판단이 필요하다. 투석환자를 대상으로 한 2개의 논문이 검색되었다. Mignani 등의 연구는 투석환자와 이식환자를 대상으로 한 단면연구 후 전향적으로 추적한 연구로 효소대체치료가 심장 기능이나 이식 후 콩팥기능에 미치는 영향을 보고하였다 [95]. 투석 환자에서 좌심실 질량 지수(left ventricular mass index, LVMI)는 효소대체치료 중에도 증가하였으나 이식환자에서는 평균 좌심실 질량 지수가 증가하지 않고 유지되었다. 또한 신장이식 후 콩팥기능의 감소도 $-1.92 \text{ ml/min/year}$ 로 비교적 안정적인 수치를 보였다. Pisani 등도 9명의 투석환자를 대상으로 효소대체치료 후 통증은 6개월 후 완전히 소실되었으며 위장증상도 6-8개월 후 개선되었다고 보고하였다 [96]. 효소대체치료 전 2년 동안의 좌심실 질량 지수의 평균 기울기는 0.98 ± 0.01 로, 효소대체치료 시작 후 2년 동안 0.46 ± 0.96 으로 호전되었으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 따라서 두 연구 모두 투석 중인 파브리병 환자에서도 효소대체치료가 부작용 없이 효과적이었다고 보고하고 있다.

직접적인 근거를 찾지는 못하였으나 정리한 간접적인 근거에 따라 투석 중인 파브리 환자에서 콩팥 외 다른 기관의 침범이 의심될 경우 효소대체치료를 고려해야 한다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

파브리병의 치료로 사용되는 효소대체치료는 최소 2주에 1회, 회당 1~4시간동안 병원을 방문해야 한다. 효소대체치료는 환자가 소모하는 시간이 많을 뿐 아니라 비용도 높기 때문에 그 이득에 대해 신중히 고려해야 한다. 파브리병 환자의 주요 사망원인이 심장질환이기 때문에 심장질환의 주요 척도로 사용하는 좌심실 질량 지수의 호전을 기대할 수 있으므로 투석환자에서 심장 기능의 보호를 위해 효소대체치료는 고려할 수 있다.

(2) 환자의 가치와 선호도

투석 환자는 주 3회 투석을 시행해야 하므로, 효소대체치료로 인해 2주마다 병원을 추가로 방문하는 일정이 부담이 될 수도 있고 아닐 수도 있다. 파브리병 환자를 대상으로 한 설문조사에서 파브리병에서 주요하게 침범하는 것으로 알려진 심장 질환과 신경계 질환을 주로 보는 순환기내과와 신경과 진료는 각각 60%, 56%의 환자가 받고 있었다. 환자들은 콩팥 기능, 심장 기능, 뇌 기능의 악화를 늦추는 것을 매우

중요하게 생각하고 있었다. 따라서 콩팥 외 다른 기관의 침범에 대한 검사가 중요하며, 이에 대한 치료에도 지속적인 관심이 필요하다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

파브리병 환자가 투석을 시행하는 경우 투석 치료에 집중하느라 파브리병의 추적 진료와 검사에 소홀해질 수 있다. 따라서 환자에게 효소대체치료가 콩팥기능뿐 아니라 심장기능 등 콩팥 외 다른 기관의 보호 효과가 있다는 점을 강조하여 지속적인 진료를 받도록 권해야 한다.

(4) 자원

효소대체치료는 고비용으로 투석환자에게 효소대체치료를 하는 경우 콩팥 외 질환에 대한 평가를 통해 치료의 필요성을 신중히 평가해야 한다.

(5) 기타 고려사항

없음

근거 세부자료

1) 연구요약

Study in RRT Fabry patients

Author (year)	Design	Region	Age (yrs)	N (male)	Drug	Duration of treatment (months)	LVMi (g/m ²)	IVSD (cm)	LVPWT (cm)	Slope of LVMi (g/m ^{2.7}) progression for 24 months
Mignani (2008)	Cross-sectional survey study with prospective follow-up	Italy	48.2	7 (6 or 7)	Agalsidase alfa(2) or agalsidase beta(16)	45	Baseline (before ERT): 210.9, at 3 years of ERT: 251.0 (p=ns)	Baseline (before ERT): 1.55, at 3 years of ERT: 1.68 (p=ns)	Baseline (before ERT): 1.39, at 3 years of ERT: 1.46 (p=ns)	-
Pisani (2005)	Non-randomized, open-label, prospective study	Italy	71.1	6(5)	Agalsidase beta	24	-	-	-	Pre-ERT period: 0.98 ± 0.01 ERT period: 0.46 ± 0.96 (p=0.06)

IVSD, interventricular septal diameter; LVMi, left ventricular mass index; LVPWT, left ventricular posterior wall thickness; RRT, renal replacement therapy

2) 근거수준 및 메타분석

해당없음.

3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

	Risk of Bias Assessment (ROBINS-I)							Overall
	Risk of Bias Domains							
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Mignani (2008)								
Pisani (2005)								

D1: Bias due to confounding		Low
D2: Bias due to selection of participants		Moderate
D3: Bias in classification of interventions		Serious
D4: Bias due to deviations from intended interventions		Critical
D5: Bias due to missing data		No information
D6: Bias in measurement of outcomes		
D7: Bias in selection of the reported result		

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Risk Difference (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with ERT			
Left ventricular mass index	-	-	not estimable	(2 observational studies)	Very low ^a

a. Downgraded one level for serious indirectness: evidence was limited to two small observational studies with heterogeneous patient populations and enzyme replacement therapy protocols, substantially limiting generalizability; the very small number of studies and participants precluded a reliable effect estimate.
 CI: confidence interval; ERT: enzyme replacement therapy; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

기준(질문)	판단
1. 이득 원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음
2. 위해 원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준 효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치 주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	중요 불확실성 또는 변동성이 있을 수 있음
5. 효과의 비교 원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 비교 중재법이 더 선호됨
6. 수용성 해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성 해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원 자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	비용이 많이 필요함
9. 형평성 건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	없음

CHAPTER 5

모니터링 및 다장기 평가



핵심질문 10.

파브리신병증의 심장·신경계 주기적 검사

Cardiac and Neurological Surveillance in Fabry Nephropathy

파브리병 환자의 콩팥 이외, 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 해야 하는가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
파브리신병증 환자에서 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 주기적으로 할 것을 권고한다.	DO Strong	Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 파브리병 환자는 콩팥 외에 심장 및 신경계 침범에 대한 정기적인 검사가 필요하다.
- 신경계 침범: 통증 지표, 신경전도 검사, 뇌 MRI 검사 등을 실시한다.
- 심장 침범: 심전도, 심장 바이오마커, Holter 모니터링, 심장 초음파, 심장 MRI 등을 실시한다.
- 콩팥 상태: 요단백 검사와 사구체여과율(eGFR)을 확인한다.
- 다학제적 접근: 그 외 기관 침범(안과, 피부과, 이비인후과, 소화기내과, 정신건강의학과)에 대해서도 다학제적 접근이 필요하다.
- 성별과 표현형에 따른 추적 검사와 주기: 환자의 성별과 표현형과 진단시 기본 검사에 따라 적절한 추적 검사와 기간(interval)을 고려하여야 한다.

1) 근거 요약

파브리신병증에서 심장, 신경계 침범에 대한 주기적 검사에 대한 연구는 없지만, 파브리병으로 진단된 환자들의 콩팥, 심장, 신경계 침범에 대한 문헌을 조사하여 파브리병의 심장과 신경계 침범 여부를 파브리신병증과 비교하여 근거를 조사하였다.

파브리병으로 진단된 환자에서 콩팥 침범 여부를 조사한 연구는 총 21개였다 [48,64,73,97-114]. 전세계 환자를 대상으로 한 연구가 3개, 유럽 8개, 북미 3개, 남미 4개, 아시아(중국, 대만, 인도)에서 진행된 3개 연구들로, 효소대체치료 전 침범 빈도를 보고하였고, 남자보다 여성의 나이가 많았다 [64,100,110]. 콩팥 침범은 대부분 단백뇨와 사구체여과율(eGFR) 저하로 정의하였으나, 침범을 정의한 기준 단백뇨의 양과 사구체여과율의 범위(대다수 50~60ml/min/1.73 m² 미만)가 연구자마다 달랐다. Arends 등 [111]은 사구체여과율 <15ml/min/1.73 m², 투석, 이식의 경우를 만성콩팥병 5단계로 정의하였고, 일부 연구에서는 알부민뇨 [108]와 사구체 과여과 (glomerular hyperfiltration)도 콩팥 침범으로 보았다 [109]. 만성콩팥병보다는 단백뇨의 동반으로 콩팥 침범을 정의한 경우가 많았으며 [110], 여자에서는 27%, 남자에서는 39%의 환자에서 콩팥 침범을 보였다.

파브리병 환자에서 심장의 침범 여부를 조사한 문헌은 총 19개의 논문이었다 [64,73,97-113]. 대부분의 연구에서는 심전도(EKG), 심초음파를 시행하였고, 좌심실비대, 심전도 이상, 판막부전(valve insufficiency)을 기준으로 심장 침범을 정의하였다 [106]. 최근 연구들은 Holter 모니터링과 심장 MRI를 추가적으로 시행하였다. 좌심실비대로 정의할 경우, 남자의 47%, 여성의 37%에서 심장 침범이 확인되었다 [115]. 신경계 침범은 총 15개의 논문에서 언급되었다 [64,97-102,104-107,109-111,114]. 뇌 CT, 뇌 MRI, 신경전도 검사 등을 통해 평가하였으며, 말단통증, 말초신경통증, 일과성 허혈 발작(transient ischemic attacks), 뇌졸중 등의 다양한 기준으로 신경계 침범을 정의하였다 [108]. Dutra-Clarke 등은 뇌백질병변(white matter lesion)은 25%, 신경병성 통증은 77%로 보고하였다 [99]. 여자와 남자, 소아가 포함된 여부에 따라 빈도는 다르나, 신경병성 통증으로 정의하면 여자 54%, 남자 54%로 신경계 침범에 성별 차이가 없다 [116].

치료하지 않은 파브리병 환자에서 파브리신병증의 빈도가 37.9%에 비해, 심장 침범은 43.6%, 신경계 침범은 51.3%의 환자에서 나타났다. 따라서 파브리병 환자에서 심장 및 신경계 침범에 대한 주기적 검사는 필수적이다.

또한, 혈관각화증, 발한감소증 같은 피부침범 [117], 이명, 청력 이상 [118], 각막혼탁 [119], 우울증, 소화기 등 다양한 장기의 침범에 대한 증례 보고가 있어 다학제적 접근이 요구되며, 정기적인 검사가 필요하다 [35,102,120].

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

파브리병의 경과 중 기관 침범 여부를 추적할 때, 콩팥 침범, 즉 파브리신병증은 단백뇨와 사구체여과율로 정의하며, 추적 기간은 K-DOQI 가이드라인의 만성콩팥병에 준하여 시행한다. 그러나, 심장 침범의 경우는 심전도, 심장 바이오마커, Holter 모니터링, 심초음파, 심장 MRI 등 다양한 방법으로 확인할 수 있다. 정기적 추적 검사와 비용을 고려할 때, 심장 MRI는 진단적 장점에도 불구하고 고비용으로 인해 시행이 어렵다 [121]. 신경 침범을 판단하는 검사는 환자에게 설문하는 통증지표부터 신경전도 검사, 뇌 CT, 뇌 MRI 등 다양하다. 신경 침범이 의심되는 경우 해당 기관에 대한 검사를 시행하되, 기간과 비용을 고려한 최적의 검사와 정기적 검사에 대한 연구가 추후 필요하다.

(2) 환자의 가치와 선호도

파브리신병증 환자의 진단 시 다른 기관의 침범은 호발하며, 병의 경과에서 빈도가 증가하여 부정맥, 심부전, 뇌졸중 등 타 장기 침범에 따른 위해가 상대적으로 크다. 국내 파브리병 환자들을 대상으로 한 설문조사에서는 안과, 신장내과, 순환기내과, 신경과, 유전학과, 소화기내과, 이비인후과, 피부과, 소아청소년과, 호흡기내과, 정신건강의학과 순으로 외래 진료 및 추적 검사를 받고 있는 것으로 나타났다. 정기적 검사 및 다학제적 접근의 이득이 비용에 따르는 위해를 상회하므로, 환자 또는 가족과 함께 논의하고 선택하는 공동의사결정 과정을 통해 환자의 가치와 선호도를 반영해야 한다.

(3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

국내 의료진 설문조사에 따르면, 파브리신병증 환자에 대해 순환기내과, 신경과, 안과, 피부과 등과 협진하며, 심장, 콩팥, 신경, 눈, 피부, 소화기 침범 여부를 검사하고 있다. 그러나 다양한 전문과의 협진으로 인한 복잡성과 6개월 이내의 정기적 검사 유지, 증상 변화 시 즉각적인 재평가의 어려움이 장애 요인으로 작용한다.

이를 극복하기 위해 협진 시스템을 강화하고, 환자 추적 관리 시스템을 도입하여 정기적 알림과 참여를 유도해야 한다. 또한, 환자와 가족에게 증상 변화 시 즉각적 재평가의 중요성을 교육하여 자발적인 참여를 높이는 것이 중요하다. 다학제적 협진을 통해 종합적인 환자 상태 평가와 적절한 치료 계획 수립이 가능하며, 이러한 접근 방식이 환자 관리에 필수적이다.

(4) 자원

2024년 현재 병원급 의료기관에서 심장 바이오마커인 NT-proBNP, troponin I의 보험 급여 수가는 각각 49,540원, 10,660원이며, 심전도, Holter monitoring, 심초음파, 심장 MRI의 수가는 각각 9,729원, 59,436원, 138,130원, 710,640원이다. 사지 신경전도검사, 뇌 CT, 뇌 MRI는 각각 45,586원, 76,910원, 253,601원이다. 6개월마다 다학제적 추적 검사를 시행한다면, 소요되는 의료비용은 진료비(12,380원)와 검사비를 포함하여 추산할 수 있다. 각 장기에 대한 검사에 수반되는 기타 처치와 검사를 고려할 때, 이러한 의료비용은 크게 증가할 것으로 예상된다.

(5) 기타 고려사항

파브리신병증에서 타 장기의 침범여부에 대한 추적 검사와 기간(interval)에 대한 관찰 연구가 앞으로 필요하다. 국내 파브리병 환자들의 52%가 여자이고, 44%가 본인의 표현형(phenotype)을 모른다고 응답하였다. 의사들 설문에서도 변이형과 표현형을 모르는 경우가 각각 34%, 26.4%로 적지 않아 파브리병을 진단할 때는 장기 침범에 대한 다학제 접근이 중요하다 [122]. 또한, 추적 과정 중 여자 환자에게서 전형적인 표현형을 가진 경우 남자 환자의 변이형보다 신경 침범이 많았고, 심장 침범은 남자 변이형과 여자 변이형 간 차이가 없었다.

근거 세부자료

1) 연구요약

(1) Renal involvement

Study	Region	Sex	Age	Patients, N	Renal involvement
Goicoechea (2021)	Spain	Female	46.6 ± 16.5	27	3
		Male	38.9 ± 13.7	42	11
Dutra-Clarke (2021)	USA	Mixed	46.1 ± 16.3	26	13
Wang (2020)	Taiwan	Mixed	47.0 [32:56.25]	22	10
Perretta (2020)	Argentina	Mixed	35.9 ± 11.7	48	39
James (2020)	Ireland	Female	46 [25:61]	44	18
		Male	43 [32:54]	26	14
Nampoothiri (2020)	India	Mixed	23 ± 8.4	54	38
Madsen (2019)	Danish	Mixed	33 (9-67)	52	41
Beck (2018)	Global	Female	50.6 ± 16.0	218	32
		Male	40.8 ± 16.2	229	31
Arends (2018)	Europe	Female	42.5 ± 15.5	114	16
		Male	42.5 ± 15.5	162	13
Perretta (2018)	Argentina	Female	26.6 ± 16.9	22	14
Lenders (2017)	Germany	Mixed	44.5 ± 14.7	54	27
Cabrera (2017)	Argentina	Female	39.3 ± 11.2	15	13
		Male	27 ± 8.7	24	17
Rost (2016)	Global	Mixed	39.2 ± 14.9	223	98
Fledelius (2015)	Denmark	Mixed	11-60	39	22
Goker-Alpan (2015)	US	Mixed	45.1 (5-84)	29	7
Rombach (2013)	Dutch	Female	46.8 ± 12.3	27	21
		Male	38.9 ± 14.3	30	23
Motwani (2012)	UK	Female	44 ± 14	22	12
		Male	41 ± 14	44	14
Ouyang (2012)	China	Female	38.5 ± 9.6	15	6
		Male	38.5 ± 9.6	40	31
Wu (2010)	Global	Female	43.1 ± 12.6	47	16
		Male	43.1 ± 12.6	92	59
Sirrs (2010)	Canada	Mixed	43.5 ± 13.5	119	52
Lobo (2008)	Australia	Female	45.8 ± 11.2	8	4
		Male	42 ± 9.4	30	26

(2) Cardiac involvement

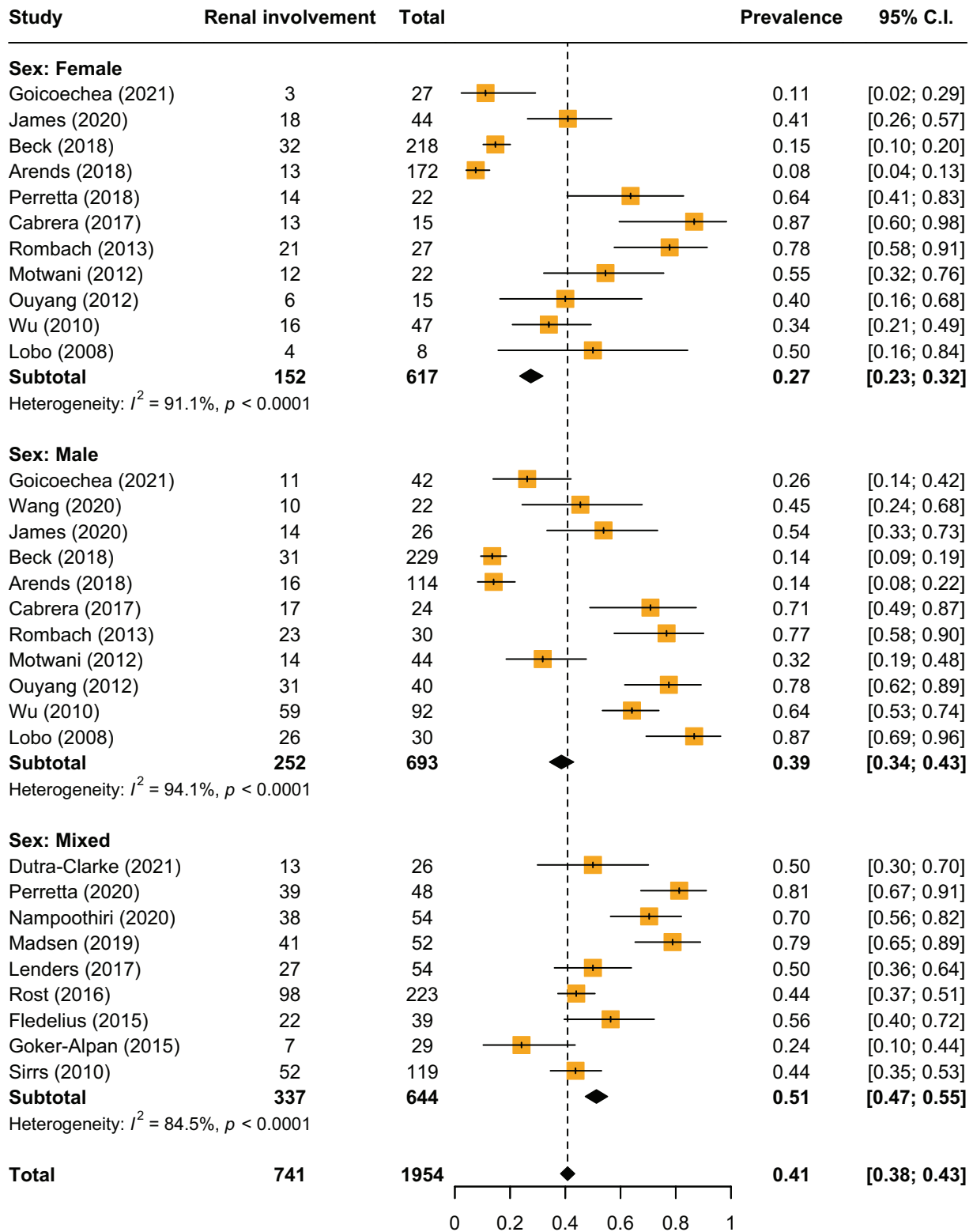
Study	Region	Sex	Age	Patients, N	Cardiac involvement
Goicoechea (2021)	Spain	Female	46.6 ± 16.5	27	4
		Male	38.9 ± 13.7	42	5
Dutra-Clarke (2021)	USA	Mixed	46.1 ± 16.3	26	19
Perretta (2020)	Argentina	Mixed	35.9 ± 11.7	48	21
James (2020)	Ireland	Female	46 [25:61]	44	18
		Male	43 [32:54]	26	18
Nampoothiri (2020)	India	Mixed	23 ± 8.4	54	34
Beck (2018)	Global	Female	50.6 ± 16.0	176	82
		Male	40.8 ± 16.2	154	61
Arends (2018)	Europe	Female	42.5 ± 15.5	109	53
		Male	45.4 ± 16.8	154	61
Perretta (2018)	Argentina	Female	26.6 ± 16.9	22	7
Lenders (2017)	Germany	Mixed	44.5 ± 14.7	54	35
Cabrera (2017)	Argentina	Female	39.3 ± 11.2	15	9
		Male	27 ± 8.7	24	11
Rost (2016)	Global	Mixed	39.2 ± 14.9	223	87
Fledelius (2015)	Denmark	Mixed	11-60	39	17
Goker-Alpan (2015)	US	Mixed	45.1 (5-84)	25	10
Rombach (2013)	Dutch	Female	46.8 ± 12.3	24	12
		Male	38.9 ± 14.3	27	11
Motwani (2012)	UK	Female	44 ± 14	22	12
		Male	41 ± 14	44	30
Ouyang (2012)	China	Female	38.5 ± 9.6	15	6
		Male	38.5 ± 9.6	40	17
Wu (2010)	Global	Female	43.1 ± 12.6	47	6
		Male	43.1 ± 12.6	92	47
Sirrs (2010)	Canada	Mixed	43.5 ± 13.5	119	53
Lobo (2008)	Australia	Female	45.8 ± 11.2	8	3
		Male	42 ± 9.4	30	21

(3) Neurologic involvement

Study	Region	Sex	Age	Patients, N	Neurologic involvement
Goicoechea (2021)	Spain	Female	46.6 ± 16.5	27	5
		Male	38.9 ± 13.7	42	2
Dutra-Clarke (2021)	USA	Mixed	46.1 ± 16.3	26	4
Perretta (2020)	Argentina	Mixed	35.9 ± 11.7	48	36
James (2020)	Ireland	Female	46 [25:61]	44	20
		Male	43 [32:54]	26	17
Nampoothiri (2020)	India	Mixed	23 ± 8.4	54	34
Arends (2018)	Europe	Female	42.5 ± 15.5	172	85
		Male	42.5 ± 15.5	114	63
Perretta (2018)	Argentina	Female	26.6 ± 16.9	22	15
Cabrera (2017)	Argentina	Female	39.3 ± 11.2	15	13
		Male	27 ± 8.7	24	24
Rost (2016)	Global	Mixed	39.2 ± 14.9	223	137
Fledelius (2015)	Denmark	Mixed	11-60	39	7
Rombach (2013)	Dutch	Female	46.8 ± 12.3	27	21
		Male	38.9 ± 14.3	22	12
Motwani (2012)	UK	Female	44 ± 14	22	14
		Male	41 ± 14	44	28
Ouyang (2012)	China	Female	38.5 ± 9.6	15	6
		Male	38.5 ± 9.6	40	13
Wu (2010)	Global	Female	43.1 ± 12.6	47	33
		Male	43.1 ± 12.6	92	58
Sirrs (2010)	Canada	Mixed	43.5 ± 13.5	119	24

2) 근거수준 및 메타분석

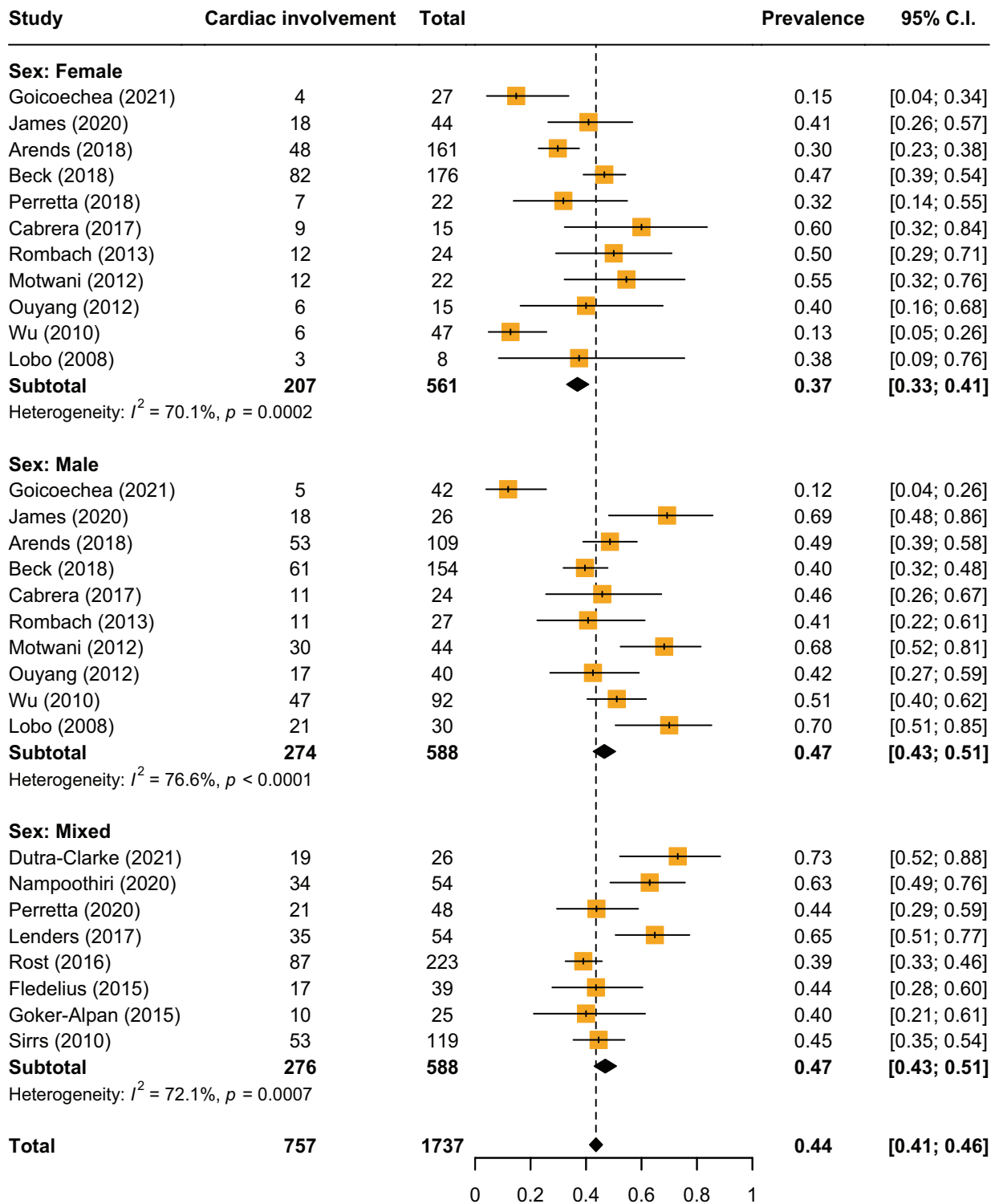
(1) Forest plots, Prevalence of Renal involvement in Fabry disease



Heterogeneity: $I^2 = 92.3\%$, $p < 0.0001$

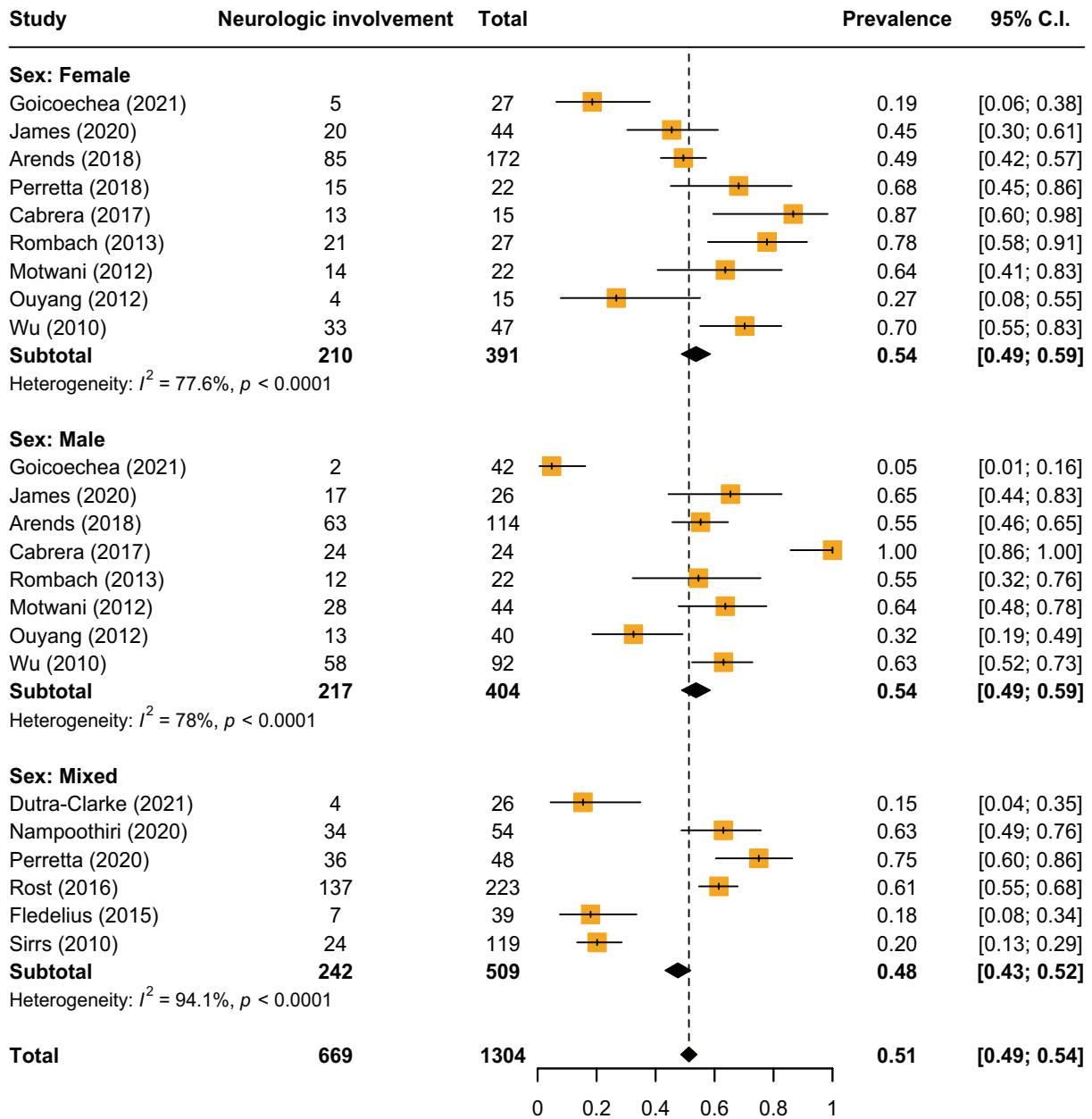
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 57.77$, $df = 2$ ($p < 0.0001$)

(2) Forest plots, Prevalence of Cardiac involvement in Fabry disease



Heterogeneity: $I^2 = 74.1\%$, $p < 0.0001$
 Test for subgroup differences: $\chi^2 = 14.99$, $df = 2$ ($p = 0.0006$)

(3) Forest plots, Prevalence of Neurologic involvement in Fabry disease



Heterogeneity: $I^2 = 85.8\%$, $p < 0.0001$
 Test for subgroup differences: $\chi^2 = 4.72$, $df = 2$ ($p = 0.0946$)

3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Dutra-Clarke (2021)	!	!	x	+	+	+	+	!
Goicoechea (2021)	!	!	x	+	+	+	+	!
James (2020)	-	+	+	+	-	-	+	-
Nampoothiri (2020)	!	!	x	x	-	-	-	x
Perretta (2020)	+	+	+	+	+	+	+	+
Wang (2020)	!	!	+	+	+	+	+	+
Madsen (2019)	!	!	!	x	+	+	+	!
Arends (2018)	-	!	!	-	+	+	+	-
Beck (2018)	-	!	+	x	x	+	+	x
Perretta (2018)	-	-	-	+	+	+	+	-
Cabrera (2017)	-	!	+	+	+	+	+	+
Lenders (2017)	!	x	x	!	x	x	+	x
Rost (2016)	!	!	x	x	-	x	x	x
Fledelius (2015)	!	!	x	x	-	-	-	x
Goker-Alpan (2015)	!	!	x	x	+	-	-	x
Rombach (2013)	!	!	x	x	x	+	+	x
Motwani (2012)	-	!	x	+	+	+	-	-
Ouyang (2012)	!	x	x	-	+	+	+	x
Sirrs (2010)	!	x	x	-	+	+	+	x
Wu (2010)	!	x	x	-	+	+	+	x
Lobo (2008)	!	!	x	-	+	+	+	x

D1: Bias due to confounding
 D2: Bias due to selection of participants
 D3: Bias in classification of interventions
 D4: Bias due to deviations from intended interventions
 D5: Bias due to missing data
 D6: Bias in measurement of outcomes
 D7: Bias in selection of the reported result

+ Low
 - Moderate
 x Serious
 ! Critical
 ? No information

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Not applicable	Prevalence			
Renal involvement	-	741/1954 (37.9%)	not estimable	1954 (21 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a
Cardiac involvement	-	757/1737 (43.6%)	not estimable	1737 (19 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a
Neurologic involvement	-	669/1304 (51.3%)	not estimable	1304 (15 observational studies)	+ ○ ○ ○ ○ Very low ^a

a. Downgraded one level for serious inconsistency: prevalence estimates varied substantially across studies, driven by heterogeneity in the definitions of organ involvement, diagnostic criteria, and imaging or laboratory thresholds applied across observational studies; this methodological variability precluded a reliable pooled estimate.

CI: confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정들

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 있음
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	무시할 수 있는 비용
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

핵심질문 11.

혈액 Lyso-Gb3를 이용한 치료 모니터링

Treatment Monitoring with Plasma Lyso-Gb3

파브리신병증 환자에서 혈액 lyso-Gb3 측정이 치료 모니터링에 도움이 되는가?

권고(Recommendation)	권고등급	근거수준
파브리신병증 환자에서 치료 모니터링을 위해 혈액 lyso-Gb3 측정은 권고하지 않는다.	DO NOT	Conditional Very low

권고안 사용에 대한 조언 및 도구

- 효소에 대한 항체 발생이 의심되는 경우, 혈액 lyso-Gb3 모니터링을 권고할 수 있다.
- 치료의 모니터링을 위해 혈액 lyso-Gb3 검사의 시행에 대해서는 향후 연구가 필요하다.
- Lyso-Gb3를 어떤 환자에서, 얼마나 자주 검사해야 하는지는 아직 명확히 알려져 있지 않다.

1) 근거 요약

파브리병에서 증가하는 Gb3는 아세틸기가 제거된 lyso-Gb3로 전환 가능하다고 알려져 있으나, 아직까지 lyso-Gb3의 구체적인 근원은 알지 못한다 [123]. Lyso-Gb3가 주목받는 이유는, 과거 연구에서 파브리병의 진단과 모니터링에 유용하다는 보고들 때문이다. 혈액 내 lyso-Gb3 농도는 전형적인 파브리병을 구분하는 데 도움을 주며, 특히 남자 환자에서 그 진단적 도움이 두드러진다 [28,124]. 또한, 파브리병의 중증도와 연관이 있다는 보고도 있다 [125].

파브리병 환자에서 파브리병의 치료 모니터링을 위해 혈액 lyso-Gb3 측정의 논문은 총 2개였으며, 효소대체치료의 반응 정도와 혈액 lyso-Gb3 농도 사이에 연관성이 있다고 보고하였다 [126,127]. 국내 증례 보고에서도 파브리신병증 환자에서 효소대체치료 이후 lyso-Gb3가 두드러지게 감소함으로써, 치료 효과를 판단하는데 도움을 줄 것으로 기대된다 [128]. 특히 효소대체치료에 대한 항체가 생긴 경우 Gb3는 감소하는 반면 lyso-Gb3는 감소가 더디거나 없는 점도 바이오마커로서의 가능성을 제시한다 [129]. 그러나 효소대체치료 이후 콩팥 기능의 변화와 lyso-Gb3의 변화 사이에 연관성이 없다는 보고도 있다 [130].

효소대체치료의 반응이 미약하거나 없는 경우는, 약물 분포의 제한, 짧은 반감기, 효소에 대한 항체 생성과 같은 면역 반응 등에 기인한다 [131]. 특히 효소에 대한 항체 생성이 있을 때 lyso-Gb3의 변화가 더딘 점을 바탕으로 lyso-Gb3를 측정해볼 수 있다. 모든 연구는 코호트 혹은 증례 보고 연구로서, 무작위배정에 의한 대조군과의 비교가 이루어져 있지 않았기에 lyso-Gb3의 치료 모니터링 효율에 대해서는 권고하기 어렵다.

2) 권고 고려사항

(1) 이득과 위해

혈액 lyso-Gb3은 치료 모니터링에 도움이 된다는 보고가 있다. 특히 효소에 대한 항체 발생이 의심되는 경우 모니터링을 고려할 수 있다. 그러나 현재의 임상 검사실에서는 곧바로 검사가 불가하고 실험실에서 따로 측정해야 하는 번거로움이 있다. 아직까지 무작위 배정 임상 시험이 없고, 어떤 환자에서 얼마나 자주 검사해야 하는지 알려져 있지 않다.

환자의 가치와 선호도

치료 모니터링을 위한 혈액 lyso-Gb3 검사의 필요성에 대해서는 추가 연구가 필요하다. 연구적 목적으로 고려하는 표지자이기에, 진행 전에 환자 또는 가족과 함께 논의하고 동의하에 진행 여부를 결정해야 한다. 설문조사에 따르면, 파브리신병증 환자 60%는 병의 악화 가능성을 확인할 수 있다면 lyso-Gb3를 측정하겠다고 답변하였다. 16%는 측정하고 싶지 않다고 하였으며, 20%는 의사의 권유가 있으면 측정하겠다고 하였고, 나머지 4%는 모른다고 답하였다.

장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

혈액 lyso-Gb3를 검사하고자 하는 경우, 연구적 목적으로만 가능하기에 각 기관의 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받은 후 진행한다.

자원

해당 사항 없음.

근거 세부자료

1) 연구요약

Author (year)	Design	Region	N (male)	Lyso-Gb3 source	Control measurements	Primary endpoint	Significant findings
Bichet (2021)	Retrospective observational study	Europe, USA, others	97	Plasma	None	eGFR	None
Maruyama (2021)	Prospective observational study	Japan	5691 (3439)	Plasma	None	FD diagnosis	Lyso-Gb3 has additive role of defining classic, late-onset, biopsy-proven FD.
Sakuraba (2018)	Retrospective observational study	Japan	63 (34)	Plasma	None	Fabry disease, renal involvement	Renal involvement in female patients ERT reduced plasma level.
Smid (2014)	Retrospective observational study	Netherlands	154	Plasma	None	Classical, sex	Classical and nonclassical males and females
Rombach (2012)	Retrospective observational study	Netherlands	46 (17)	Plasma	None	Antibody against enzyme	Presence of Ab - less decrease in lyso-Gb3
Rombach (2010)	Retrospective observational study	Netherlands	92	Plasma	Gb3	Sex	In females, lyso-Gb3 has additive role of predictability
Togawa (2010)	Retrospective observational study	Japan	18 (10)	Plasma	Gb3	Sex	In females, lyso-Gb3 has additive role of predictability

2. 근거수준 및 메타분석

해당없음.

3) 질 평가(RoB 2 for RCT/ ROBINS-I for non-RCT)

	Risk of Bias Domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Maruyama (2021)	+	+	?	?	?	+	+	+
Bichet (2020)	-	X	?	?	?	X	X	X
Sakuraba (2017)	-	X	?	?	?	-	-	-
Smid (2014)	-	X	?	?	?	-	X	-
Rombach (2012)	-	X	?	?	?	X	X	X
Rombach (2010)	-	X	+	+	?	-	+	-
Togawa (2010)	-	X	+	+	?	-	+	-

D1: Bias due to confounding
 D2: Bias due to selection of participants
 D3: Bias in classification of interventions
 D4: Bias due to deviations from intended interventions
 D5: Bias due to missing data
 D6: Bias in measurement of outcomes
 D7: Bias in selection of the reported result

Low
 Moderate
 Serious
 Critical
 No information

4) 결과요약표(SoF table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Not applicable	Not applicable			

Lyso-Gb3 as treatment monitoring biomarker

-

-

not estimable

(7 observational studies)

Very low^a

a. Downgraded one level for serious risk of bias: evidence was limited to seven observational studies with heterogeneous globotriaosylsphingosine measurement methods and reference thresholds; potential selection bias from preferential reporting of treatment-responsive patients and concern for selective publication of favourable findings contributed additional uncertainty.

CI: confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Lyso-Gb3: globotriaosylsphingosine.

5) 권고결정을 위한 근거기반 의사결정틀

기준(질문)		판단
1. 이득	원하는 효과의 크기는 어느 정도인가?	작음
2. 위해	원하지 않는 효과의 크기는 어느 정도인가?	경미함
3. 근거수준	효과와 관련된 근거의 확신도는 전반적으로 어떠한가?	매우 낮음
4. 가치	주요 결과에 대한 가치판단에 중요한 불확실성이나 변동성이 존재하는가?	아마도 중요 불확실성 또는 변동성이 있음
5. 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과를 모두 고려했을 때, 해당 중재법이 비교 중재법보다 더 선호되는가?	아마도 해당 중재법이 더 선호됨
6. 수용성	해당 중재법은 주요 이해관계자들에게 수용될 수 있는가?	아마도 수용될 수 있음
7. 수행 가능성	해당 중재법은 수행될 수 있는가?	아마도 수행될 수 있음
8. 필요 자원	자원(비용)은 얼마나 많이 필요한가?	무시할 수 있는 비용
9. 형평성	건강불평등에 미치는 영향은 어떠한가?	아마도 건강불평등이 증가함

참고문헌

1. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539-548.
2. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009;30:1397-1405.
3. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:450-456.
4. Trachoo O, Jittorntam P, Pibalyart S, et al. Screening of Fabry disease in patients with end-stage renal disease of unknown etiology: the first Thailand study. *J Biomed Res* 2016;31:17-24.
5. Silva CA, Barreto FC, Dos Reis MA, Moura Junior JA, Cruz CM. Targeted Screening of Fabry Disease in Male Hemodialysis Patients in Brazil Highlights Importance of Family Screening. *Nephron* 2016;134:221-230.
6. Saito O, Kusano E, Akimoto T, et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol* 2016;20:284-293.
7. Okur I, Ezgu F, Biberoglu G, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. *Gene* 2013;527:42-47.
8. Sayilar EI, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol* 2016;85:165-172.
9. Doi K, Noiri E, Ishizu T, et al. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of alpha-galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *J Hum Genet* 2012;57:575-579.
10. Fujii H, Kono K, Goto S, et al. Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with Fabry disease. *Am J Nephrol* 2009;30:527-535.
11. Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D, et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Med Genet* 2010;11:19.
12. Kalkan Ucar S, Sozmen E, Duman S, Basci A, Coker M. Alpha-galactosidase A activity levels in Turkish male hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2012;16:560-565.
13. Nishino T, Obata Y, Furusu A, et al. Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail* 2012;34:566-570.
14. Wallin EF, Clatworthy MR, Pritchard NR. Fabry disease: results of the first UK hemodialysis screening study. *Clin Nephrol* 2011;75:506-510.
15. Bekri S, Enica A, Ghafari T, et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c33-38.
16. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:228-232.
17. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:179-186.
18. Porsch DB, Nunes AC, Milani V, et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail* 2008;30:825-830.
19. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005;64:281-287.

20. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1323-1329.
21. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1581-1584.
22. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003;64:801-807.
23. Lin CJ, Chien YH, Lai TS, et al. Results of Fabry Disease Screening in Male Pre-End Stage Renal Disease Patients with Unknown Etiology Found Through the Platform of a Chronic Kidney Disease Education Program in a Northern Taiwan Medical Center. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1636-1645.
24. Yenicierioglu Y, Akdam H, Dursun B, et al. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *Ren Fail* 2017;39:104-111.
25. Nagata A, Nasu M, Kaida Y, et al. Screening of Fabry disease in patients with chronic kidney disease in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2021;37:115-125.
26. Cho E, Park JT, Yoo TH, et al. Frequency of Fabry disease in chronic kidney disease patients including patients on renal replacement therapy in Korea. *Kidney Res Clin Pract* 2024;43:71-81.
27. De Schoenmakere G, Poppe B, Wuyts B, et al. Two-tier approach for the detection of alpha-galactosidase A deficiency in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4044-4048.
28. Maruyama H, Taguchi A, Mikame M, et al. Plasma Globotriaosylsphingosine and alpha-Galactosidase A Activity as a Combined Screening Biomarker for Fabry Disease in a Large Japanese Cohort. *Curr Issues Mol Biol* 2021;43:389-404.
29. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, et al. alpha-Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin Chim Acta* 2020;501:27-32.
30. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab* 2017;120:57-61.
31. Ouyang Y, Chen B, Pan X, et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med* 2018;15:3733-3742.
32. Politei J, Alberton V, Amoreo O, et al. Clinical parameters, LysoGb3, podocyturia, and kidney biopsy in children with Fabry disease: is a correlation possible? *Pediatr Nephrol* 2018;33:2095-2101.
33. Germain DP, Levade T, Hachulla E, et al. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clin Genet* 2022;101:390-402.
34. Ezgu F, Alpsoy E, Bicik Bahcebasi Z, et al. Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:90.
35. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-427.
36. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet* 2014;51:1-9.
37. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2016;117:104-113.
38. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1631-1641.
39. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:284-293.

40. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
41. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:505-517.
42. Patel RY, Shah N, Jackson AR, et al. ClinGen Pathogenicity Calculator: a configurable system for assessing pathogenicity of genetic variants. *Genome Med* 2017;9:3.
43. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
44. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.
45. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749.
46. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007;2:e598.
47. Wanner C, Feldt-Rasmussen U, Jovanovic A, et al. Cardiomyopathy and kidney function in agalsidase beta-treated female Fabry patients: a pre-treatment vs. post-treatment analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:825-834.
48. Madsen CV, Granqvist H, Petersen JH, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1525-1533.
49. Ramaswami U, Beck M, Hughes D, et al. Cardio- Renal Outcomes With Long- Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy: A 10- Year Fabry Outcome Survey (FOS) Analysis. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3705-3715.
50. Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: A 5-year randomized controlled trial. *Mol Genet Metab* 2019;127:86-94.
51. Kramer J, Lenders M, Canaan-Kuhl S, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1362-1372.
52. Arends M, Wijburg FA, Wanner C, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2017;121:157-161.
53. Kim JH, Lee BH, Hyang Cho J, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. *J Hum Genet* 2016;61:923-929.
54. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. A 10-year study documenting the long-term effectiveness of agalsidase-beta treatment in 52 adult patients with classic Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015;114:S45-S46.
55. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353-358.
56. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006;69:1216-1221.
57. Politei J, Schenone A, Cabrera G, Amartino H, Szlago M. Fabry disease and enzyme replacement therapy: 10years of experience with agalsidase beta. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;111:S87.
58. Pisani A, Visciano B, Capuano I, Mancini A, Riccio E. [Fabry's disease: a comparison of the effectiveness of two different enzyme replacement therapies]. *G Ital Nefrol* 2013;30.
59. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1132-1139.

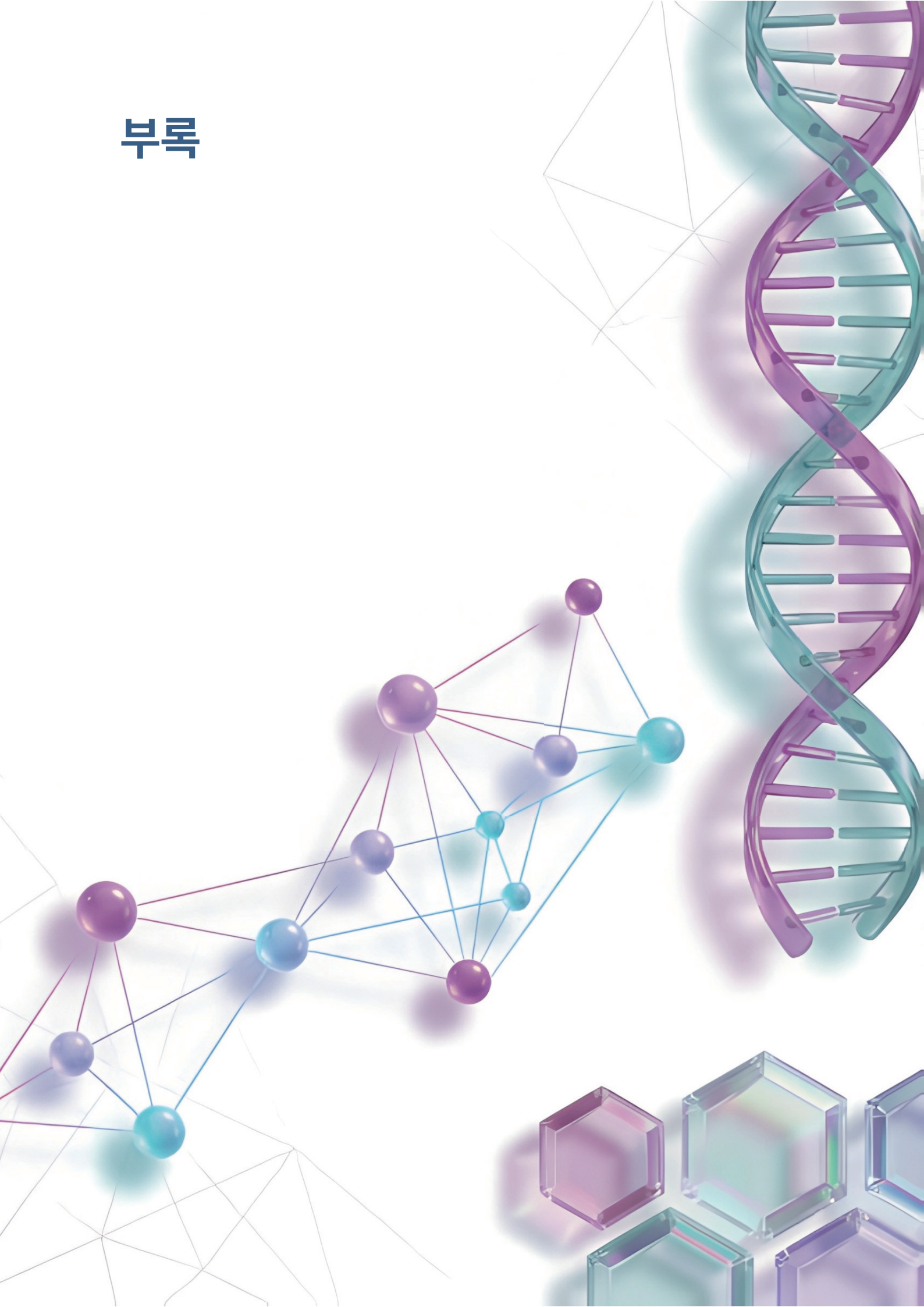
60. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-2111.
61. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One* 2017;12:e0182379.
62. Warnock DG, Banikazemi M, Desnick RJ, et al. Male Fabry patients treated with enzyme replacement therapy: renal progression rates reflect averaged urine protein to creatinine ratios [abstract SP017]. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(Suppl 3):iii386.
63. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015;52:860-866.
64. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:47.
65. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609-2617.
66. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547-1557.
67. Germain DP. Fabry disease: the need to stratify patient populations to better understand the outcome of enzyme replacement therapy. *Clin Ther* 2007;29 Suppl A:S17-18.
68. Ferrari G, Reisin R, Kisinovsky I, et al. Major cardiovascular adverse events in Fabry disease patients receiving agalsidase alfa. *Medicina (B Aires)* 2021;81:173-179.
69. Martins AM, Varas C, Molt F, Lemay R, Politei JM. Natural history data from 182 female patients with Fabry disease in Latin America: A Fabry Registry analysis of disease burden. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017;120:S91-S92.
70. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. P24—Prognostic Indicators of Renal Disease Progression: Natural History Data From the Fabry Registry. *Clinical Therapeutics* 2012;34:e27.
71. Tchan MC, Devine K, Ellaway CJ, Sillence DO. Fabry disease in NSW. *Twin Research and Human Genetics* 2011;14:380.
72. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Attenhofer Jost CH, et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:729-735.
73. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J* 2008;38:407-414.
74. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:790-799.
75. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002;11:127-133.
76. Weidemann F, Kramer J, Duning T, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:837-849.
77. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-296.
78. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-555.
79. Müntze J, Gensler D, Maniuc O, et al. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease:

- Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1224-1233.
80. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med* 2019;21:1987-1997.
 81. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab* 2020;131:219-228.
 82. Bichet DG, Torra R, Wallace E, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep* 2021;28:100786.
 83. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:272-281.
 84. Feriozzi S, Perrin A, West M, et al. Angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors (ARB/ACE) slow the progression of nephropathy in males with Fabry disease [abstract]. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(Suppl 1):i320.
 85. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1576-1583.
 86. Feriozzi S, Perrin A, West M, et al. Angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors (ARB/ACE) slow the progression of nephropathy in males with Fabry disease [abstract]. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(Suppl 3):iii339.
 87. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220-2228.
 88. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
 89. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042-1049.
 90. AlRuthia Y, Alotaibi F, Jamal A, et al. Cost Effectiveness of ACEIs/ARBs versus Amlodipine Monotherapies: A Single-Center Retrospective Chart Review. *Healthcare (Basel)* 2021;9.
 91. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, et al. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60-69.
 92. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 2:S139-143.
 93. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015;3:21-27.
 94. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:341-352.
 95. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1628-1635.
 96. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2005;46:120-127.
 97. Nampoothiri S, Yesodharan D, Bhattacharjee A, et al. Fabry disease in India: A multicenter study of the clinical and mutation spectrum in 54 patients. *JIMD Rep* 2020;56:82-94.

98. Perretta F, Antongiovanni N, Jaurretche S. Variables Associated with Glomerular Hyperfiltration in Fabry Disease Patients. *Nephro-Urology Monthly* 2020;12:1-5.
99. Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep* 2021;26:100700.
100. Goicoechea M, Gomez-Preciado F, Benito S, et al. Predictors of outcome in a Spanish cohort of patients with Fabry disease on enzyme replacement therapy. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021. DOI:10.1016/j.nefro.2021.01.002.
101. Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016;86:1880-1886.
102. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen AK, Madsen CV, Feldt-Rasmussen U. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol* 2015;93:258-264.
103. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, et al. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naive or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. *JIMD Rep* 2015;23:7-15.
104. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012;107:197-202.
105. Ouyang Y, Pan X, Wang Z, et al. Characteristics of clinical manifestations in Chinese Fabry patients [abstract SAP329]. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(Suppl 2):ii426.
106. Wu JC, Ho CY, Skali H, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J* 2010;31:1088-1097.
107. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab* 2010;99:367-373.
108. Lenders M, Schmitz B, Stypmann J, et al. Renal function predicts long-term outcome on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:2090-2097.
109. Perretta F, Antongiovanni N, Jaurretche S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. *ScientificWorldJournal* 2018;2018:6515613.
110. Cabrera G, Politei J, Antongiovanni N, Amartino H, Gadytef. Effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Long term experience in Argentina. *Mol Genet Metab Rep* 2017;11:65-68.
111. Arends M, Korver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:141-149.
112. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Rep* 2018;14:31-35.
113. Wang WT, Sung SH, Liao JN, Hsu TR, Niu DM, Yu WC. Cardiac manifestations in patients with classical or cardiac subtype of Fabry disease. *J Chin Med Assoc* 2020;83:825-829.
114. James S, Sheerin A, Grabowsky L, et al. Genotype/phenotype landscape of adult Fabry disease in Republic of Ireland. *Ulster Medical Journal* 2020;89:60-61.
115. Lee D, Park S, Yu H, et al. Current treatment status of fabry disease in South Korea: a longitudinal National health insurance service data-based study. *Orphanet J Rare Dis* 2025;20:355.
116. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarenghi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand* 2012;126:77-97.
117. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007;157:331-337.

118. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91:210-214.
119. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007;130:143-150.
120. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.
121. Umer M, Kalra DK. Cardiac MRI in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1075639.
122. Choi SJ, Kim SH, Lee MS, et al. A questionnaire survey on the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in clinical practice. *Kidney Res Clin Pract* 2023;42:628-638.
123. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, et al. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841:811-825.
124. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:262-268.
125. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:741-748.
126. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:843-849.
127. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;100:257-261.
128. Jang H, Joo KW, Han SS. Monitoring globotriaosylsphingosine in a Korean male patient with Fabry disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38:250-252.
129. Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One* 2012;7:e47805.
130. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, et al. Assessment of plasma lyso-Gb(3) for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med* 2021;23:192-201.
131. Li X, Ren X, Zhang Y, Ding L, Huo M, Li Q. Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. *Front Pharmacol* 2022;13:1025740.

부록



부록1. 파브리신병증 치료를 위한 알고리즘

Evidence-Based Clinical Algorithm for Fabry Nephropathy

SCREENING

CKD of unknown etiology

Male patients
 α-Gal A enzyme activity

Female patients
 Prefer lyso-Gb3 over α-Gal A

Screening positive

DIAGNOSIS CONFIRMATION

GLA gene sequencing
 Confirm FD and classify variant

Pathogenic / likely pathogenic variant
 → Fabry nephropathy confirmed

Novel GLA variant
 Consider kidney biopsy + clinical/biochemical/pedigree evaluation to support pathogenicity

TREATMENT

Disease-specific therapy

- Enzyme replacement therapy (ERT)**
 - Slows eGFR decline and reduces ESKD incidence vs no ERT
 - Recommended regardless of proteinuria level (<1 g/day or ≥1 g/day) and in reduced eGFR
- Pharmacologic chaperone (migalastat)**
 - Option for amenable GLA variants

Adjunctive therapy

- ARB or ACEi**
 - For Fabry nephropathy with proteinuria

Patients on dialysis with cardiac involvement

- Consider ERT to improve
- Stabilize extra-renal manifestations

MONITORING

Regular multisystem monitoring

- Kidney:** proteinuria, eGFR monitoring
- Cardiac:** ECG, echo, cardiac MRI
- Neuro:** brain MRI, pain assessment

lyso-Gb3 monitoring

- Not recommended for routine treatment monitoring

부록2. 핵심질문별 PICO

핵심질문 1

원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 남자에서 α -Gal A 효소 검사가 파브리신병증 진단에 도움이 되는가?

권고적용군 (Population)	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 남자
중재/실행지표 (Intervention)	α -galactosidase A 효소 검사
참조표준 (Reference standard)	GLA gene 검사
결과물 (Outcome)	파브리신병증 진단

핵심질문 2

원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자에서 파브리신병증 진단을 위해 α -Gal A test는 진단적 가치가 있는가? 다른 진단도구인 lyso-Gb3는 진단적 가치가 있는가?

2-1

권고적용군 (Population)	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자
중재/실행지표 (Intervention)	α -Gal A test in Female
참조표준 (Reference standard)	α -Gal A test in Male
결과물 (Outcome)	파브리병 진단

2-2

권고적용군 (Population)	원인을 진단받지 않은 만성콩팥병 여자
중재/실행지표 (Intervention)	lyso-Gb3 검사 in female
참조표준 (Reference standard)	α -Gal A test in female
결과물 (Outcome)	파브리병 진단

핵심질문 3

원인이 밝혀지지 않은 만성콩팥병 환자의 선별 검사에서 새로운 GLA 유전변이가 발견된 경우 파브리신 병증을 확진하기 위해 콩팥생검을 꼭 해야하는가?

권고적용군 (Population)	만성콩팥병 선별 검사를 통해 새로운 GLA 유전변이가 발견된 환자
중재/실행지표 (Intervention)	콩팥생검
참조표준 (Reference standard)	콩팥생검을 시행하지 않음
결과물 (Outcome)	파브리신병증 확진

핵심질문 4

파브리병으로 진단된 환자에서 효소대체치료는 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

권고적용군 (Population)	파브리신병증으로 진단된 환자
중재/실행지표 (Intervention)	효소대체치료
참조표준 (Reference standard)	효소대체치료 하지 않음
결과물 (Outcome)	파브리신병증 진행

핵심질문 5

파브리신병증 환자에서 순응 변이 (amenable mutation)가 동반될 경우 샤페론 치료 (chaperone therapy, migalastat)가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

권고적용군 (Population)	파브리신병증
중재/실행지표 (Intervention)	샤페론 치료 (chaperone therapy, migalastat)
참조표준 (Reference standard)	효소대체치료
결과물 (Outcome)	파브리신병증 진행

핵심질문 6

파브리신병증으로 진단된 환자에서 고식적 치료(ARB/ACEi)를 추가하는 것은 파브리신병증의 악화 억제에 효과적인가?

권고적용군 (Population)	파브리신병증 환자
중재/실행지표 (Intervention)	ARB/ACEi 약물치료
참조표준 (Reference standard)	ARB/ACEi 약물치료하지 않음
결과물 (Outcome)	파브리신병증 진행

핵심질문 7

7-1. 미세알부민뇨~단백뇨 1g 미만인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선에 효과적인가?

7-2. 단백질뇨 1g 이상인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선에 효과적인가?

권고적용군 (Population)	미세알부민뇨~단백뇨 1g 미만인 파브리신병증 환자 / 단백질뇨가 1g 이상인 파브리신병증 환자
중재/실행지표 (Intervention)	효소대체치료
참조표준 (Reference standard)	효소대체치료 하지 않음
결과물 (Outcome)	파브리신병증 진행

핵심질문 8

8-1. eGFR <60 ml/min per 1.73 m² 미만인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

8-2. eGFR 60~90 ml/min per 1.73 m² 이상인 파브리신병증 환자에게 효소대체치료가 파브리신병증의 진행 둔화에 효과적인가?

권고적용군 (Population)	eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² 인 파브리신병증 환자 / eGFR 60~90 ml/min per 1.73 m ² 인 파브리신병증 환자
중재/실행지표 (Intervention)	효소대체치료
참조표준 (Reference standard)	효소대체치료 하지 않음
결과물 (Outcome)	파브리신병증 진행

핵심질문 9

투석 중인 파브리병 환자에서 효소대체치료를 하면 콩팥 외 침범결과를 호전시킬 수 있을까?

권고적용군 (Population)	투석 중인 파브리병 환자 (Dialysis patients with Fabry disease)
중재/실행지표 (Intervention)	효소대체치료 (ERT, enzyme replacement therapy)
참조표준 (Reference standard)	없음 (none)
결과물 (Outcome)	심장 결과 (Cardiac outcome), 중추신경계 결과 (CNS outcome)

핵심질문 10

파브리병 환자의 콩팥 이외, 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 해야하는가?

권고적용군 (Population)	파브리병 환자 (Fabry disease)
중재/실행지표 (Intervention)	EKG, 심초음파, Holter monitoring, 심장 MRI, 신경전도검사, 뇌 MRI, 요단백, 사구체여과율(eGFR)
참조표준 (Reference standard)	콩팥 검사만 시행 (요단백, creatinine, eGFR)
결과물 (Outcome)	심장 침범 (arrhythmia, LVH, valve insufficiency, myopathy)/ 신경 침범 (hypohidrosis, peripheral neuropathy, TIA, stroke)

핵심질문 11

파브리신병증 환자에서 혈액 lyso-Gb3 측정은 치료 모니터링에 도움이 되는가?

권고적용군 (Population)	파브리신병증 환자
중재/실행지표 (Intervention)	혈액 lyso-Gb3 측정
참조표준 (Reference standard)	혈액 lyso-Gb3 측정 안함
결과물 (Outcome)	치료 모니터링

부록3. 검색식

핵심질문 1, 2, 3, 11 | 검색일: 2021년 8월 21일

MEDLINE

1. ("Fabry Disease"[Mesh])	3,807
2. fabry[TIAB] OR "fabry's"[TIAB] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "alpha Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "GLA Deficiency"[TIAB] OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[TIAB]	8,619
3. 1 OR 2	9,009
4. "alpha-Galactosidase"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh:NoExp] OR "Genetic Carrier Screening"[Mesh] OR "Genotype"[Mesh] OR "Mutation"[Mesh:NoExp] OR "pathogenicity"[Subheading] OR "globotriaosyl lysosphingolipid"[Supplementary Concept] OR "Biopsy"[Mesh:NoExp] OR "Biopsy, Needle"[Mesh]	1,291,118
5. "alpha Galactosidase"[TIAB] OR "alpha-D-Galactosidase"[TIAB] OR "alpha D Galactosidase"[TIAB] OR "Melibiase"[TIAB] OR "alpha-Galactosidases"[TIAB] OR "alpha Galactosidases"[TIAB] OR "alpha-D-Galactopyranosidase"[TIAB] OR "alpha D Galactopyranosidase"[TIAB] OR "alpha-Galactisidase"[TIAB] OR "Beano"[TIAB] OR "Genetic"[TIAB] OR "Heterozygote"[TIAB] OR "Genotypes"[TIAB] OR "Genogroup"[TIAB] OR "Genogroups"[TIAB] OR "Genotype"[TIAB] OR "Haplotypes"[TIAB] OR "Hemizygote"[TIAB] OR "Heterozygote"[TIAB] OR "Homozygote"[TIAB] OR "Mutation"[TIAB] OR "Mutations"[TIAB] OR "GLA gene"[TIAB] OR "globotriaosyl lysosphingolipid"[TIAB] OR "pathogenicity"[TIAB] OR "lysoGb3"[TIAB] OR "lyso-GL-3"[TIAB] OR "lyso-globotriaosylsphingosine"[TIAB] OR "lyso-Gb3"[TIAB] OR "Gb3 lysosphingolipid"[TIAB] OR "Biopsy"[TIAB] OR "Biopsies"[TIAB] OR "Biomarkers"[TIAB] OR "Biomarker"[TIAB]	2,311,525
6. 4 OR 5	2,863,061
7. 3 AND 6	3,357
7 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]	2,786

EMBASE

1. 'fabry disease'/exp	8,276
2. fabry:ab,ti OR 'fabrys':ab,ti OR 'alpha-galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'alpha galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'gla deficiency':ab,ti OR 'hereditary dystopic lipidosis':ab,ti	9,152
3. 1 OR 2	10,845

4. 'alpha galactosidase'/exp OR 'genetic screening'/de OR 'heterozygote detection'/exp OR 'genetic analysis'/de OR 'genotype'/exp OR 'mutation'/de OR 'pathogenicity'/exp OR 'biopsy'/de OR 'biopsy needle'/exp	1,333,492
5. 'alpha galactosidase':ab,ti OR 'alpha-d-galactosidase':ab,ti OR 'alpha d galactosidase':ab,ti OR 'melibiase':ab,ti OR 'alpha-galactosidases':ab,ti OR 'alpha galactosidases':ab,ti OR 'alpha-d-galactopyranosidase':ab,ti OR 'alpha d galactopyranosidase':ab,ti OR 'alpha-galactisidase':ab,ti OR 'beano':ab,ti OR 'genetic':ab,ti OR 'genotypes':ab,ti OR 'genogroup':ab,ti OR 'genogroups':ab,ti OR 'genotype':ab,ti OR 'haplotypes':ab,ti OR 'hemizygote':ab,ti OR 'heterozygote':ab,ti OR 'homozygote':ab,ti OR 'mutation':ab,ti OR 'mutations':ab,ti OR 'gla gene':ab,ti OR 'globotriaosyl lysosphingolipid':ab,ti OR 'pathogenicity':ab,ti OR 'lysogb3':ab,ti OR 'lyso-gl-3':ab,ti OR 'lyso-globotriaosylsphingosine':ab,ti OR 'lyso-gb3':ab,ti OR 'gb3 lysosphingolipid':ab,ti OR 'biopsy':ab,ti OR 'biopsies':ab,ti OR 'biomarkers':ab,ti OR 'biomarker':ab,ti	3,087,148
6. 4 OR 5	3,524,950
7. 3 AND 6	5,312
8. 7 NOT ('conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	4,357
9. 8 NOT ('animal cell'/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'cell culture'/de OR 'in vitro study'/de OR 'mouse model'/de OR 'nonhuman'/de OR 'practice guideline'/de OR 'systematic review'/de)	3,718
Cochrane	
1. MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	75
2. (fabry OR "fabry's" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "GLA Deficiency" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"):ab,ti,kw	244
3. 1 OR 2	244
4. "alpha Galactosidase" OR "alpha-D-Galactosidase" OR "alpha D Galactosidase" OR "Melibiase" OR "alpha-Galactosidases" OR "alpha Galactosidases" OR "alpha-D-Galactopyranosidase" OR "alpha D Galactopyranosidase" OR "alpha-Galactisidase" OR "Beano" OR "Genetic" OR "Heterozygote" OR "Genotypes" OR "Genogroup" OR "Genogroups" OR "Genotype" OR "Haplotypes" OR "Hemizygote" OR "Heterozygote" OR "Homozygote" OR "Mutation" OR "Mutations" OR "GLA gene" OR "globotriaosyl lysosphingolipid" OR "pathogenicity" OR "lysoGb3" OR "lyso-GL-3" OR "lyso-globotriaosylsphingosine" OR "lyso-Gb3" OR "Gb3 lysosphingolipid" OR "Biopsy" OR "Biopsies" OR "Biomarkers" OR "Biomarker"	108,353
5. MeSH descriptor: [alpha-Galactosidase] explode all trees	50
6. MeSH descriptor: [Genetic Testing] this term only	395
7. MeSH descriptor: [Genetic Carrier Screening] explode all trees	54

8. MeSH descriptor: [Genotype] explode all trees	4,618
9. MeSH descriptor: [Mutation] this term only	1,427
10. MeSH descriptor: [Biopsy] this term only	3,300
11. MeSH descriptor: [Biopsy, Needle] explode all trees	1,240
12. 4-11/OR	108,398
13. 3 AND 12	152
14. 12/Trials	151
KoreaMed	
파브리	47
KMBASE	
파브리	79

핵심질문 4, 6, 7, 8, 9 검색일: 2021년 8월 21일	
MEDLINE	
1. ("Fabry Disease"[Mesh])	3,807
2. fabry[TIAB] OR "fabry's"[TIAB] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "alpha Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "GLA Deficiency"[TIAB] OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[TIAB]	8,619
3. 1 OR 2	9,009
4. Enzymotherapy[TIAB] OR Enzymotherapies[TIAB] OR Enzyme[TIAB] OR Fabrazyme[TIAB] OR "Agalsidase beta"[TIAB] OR "Agalsidase alpha"[TIAB] OR "recombinant alpha-galactosidase A"[TIAB] OR "Replagal"[TIAB]	819,571
5. "Enzyme Therapy"[Mesh] OR "agalsidase beta"[Supplementary Concept] OR "agalsidase alfa"[Supplementary Concept]	3,572
6. 4 OR 5	820,577
7. 3 AND 6	2,173
8. 7 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]	1,717
9. 8 NOT (animal[Filter])	1,549
EMBASE	
1. 'fabry disease'/exp	8,276
2. fabry:ab,ti OR 'fabrys':ab,ti OR 'alpha-galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'alpha galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'gla deficiency':ab,ti OR 'hereditary dystopic lipidosis':ab,ti	9,152
3. 1 OR 2	10,845

4. enzymotherapy:ab,ti OR enzymotherapies:ab,ti OR enzyme:ab,ti OR fabrazyme:ab,ti OR 'agalsidase beta':ab,ti OR 'agalsidase alpha':ab,ti OR 'recombinant alpha-galactosidase a':ab,ti OR 'replagal':ab,ti	937,306
5. 'agalsidase beta'/exp OR 'enzyme therapy'/exp OR 'agalsidase alfa'/exp	13,278
6. 4 OR 5	940,875
7. 3 AND 6	4,385
8. 7 NOT ('animal cell'/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'cell culture'/de OR 'human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de OR 'systematic review'/de)	3,068
9. 8 NOT ('conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	2,511
Cochrane	
1. MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	75
2. (fabry OR "fabry's" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "GLA Deficiency" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"):ab,ti,kw	244
3. 1 OR 2	244
4. (Enzymotherapy OR Enzymotherapies OR Enzyme OR Fabrazyme OR "Agalsidase beta" OR "Agalsidase alpha" OR "recombinant alpha-galactosidase A" OR "Replagal"):ab,ti,kw	34,224
5. MeSH descriptor: [Enzyme Therapy] explode all trees	107
6. 4 OR 5	34,224
7. 3 AND 6	165
8. 7/Trials	164
KoreaMed	
파브리	47
KMBASE	
파브리	79

핵심질문 10 검색일: 2021년 8월 21일	
MEDLINE	
1. ("Fabry Disease"[Mesh])	3,807
2. fabry[TIAB] OR "fabry's"[TIAB] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "alpha Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "GLA Deficiency"[TIAB] OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[TIAB]	8,619
3. 1 OR 2	9,009

4. "Proteinurias"[TIAB] OR "creatinine"[TIAB] OR "Albuminurias"[TIAB] OR "estimated glomerular filtration"[TIAB] OR "albuminuria"[TIAB] OR "proteinura"[TIAB] OR "Renal Function"[TIAB] OR "Kidney Function"[TIAB] OR "Glomerular Filtration Rates"[TIAB] OR "Glomerular Filtration Rate"[TIAB]	229,043
5. (((("Kidney Function Tests"[Mesh:NoExp]) OR "Glomerular Filtration Rate"[Mesh]) OR "Creatinine"[Mesh]) OR "Proteinuria"[Mesh:NoExp]) OR "Albuminuria"[Mesh]	141,350
6. 4 OR 5	281,852
7. 3 AND 6	507
8. 7 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]	444
9. 8 NOT (animal[Filter])	439
EMBASE	
1. 'fabry disease'/exp	8,276
2. fabry:ab,ti OR 'fabrys':ab,ti OR 'alpha-galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'alpha galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'gla deficiency':ab,ti OR 'hereditary dystopic lipidosi':ab,ti	9,152
3. 1 OR 2	10,845
4. 'proteinurias':ab,ti OR 'creatinine':ab,ti OR 'albuminurias':ab,ti OR 'estimated glomerular filtration':ab,ti OR 'albuminuria':ab,ti OR 'proteinura':ab,ti OR 'renal function':ab,ti OR 'kidney function':ab,ti OR 'glomerular filtration rates':ab,ti OR 'glomerular filtration rate':ab,ti	360,857
5. 'proteinuria'/exp OR 'kidney function test'/de OR 'glomerulus filtration rate'/exp OR 'creatinine'/exp	396,122
6. 4 OR 5	544,201
7. 3 AND 6	1,459
8. 7 NOT ('animal cell'/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'human cell'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de OR 'systematic review'/de)	1,243
9. 8 NOT ('editorial'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	1,132
Cochrane	
1. MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	75
2. (fabry OR "fabry's" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "GLA Deficiency" OR "Hereditary Dystopic Lipidosi"):ab,ti,kw	244
3. 1 OR 2	244
4. ("Proteinurias" OR "creatinine" OR "Albuminurias" OR "estimated glomerular filtration" OR "albuminuria" OR "proteinura" OR "Renal Function" OR "Kidney Function" OR "Glomerular Filtration Rates" OR "Glomerular Filtration Rate"):ab,ti,kw	45,619
5. MeSH descriptor: [Kidney Function Tests] this term only	1,237

6. MeSH descriptor: [Glomerular Filtration Rate] explode all trees	2,854
7. MeSH descriptor: [Creatinine] explode all trees	3,982
8. MeSH descriptor: [Proteinuria] this term only	1,054
9. MeSH descriptor: [Albuminuria] explode all trees	1,333
10. 4-9/OR	45,879
11. 3 AND 10	92
12. 11/Trials	92
KoreaMed	
파브리	47
KMBASE	
파브리	79

핵심질문 5 | 검색일: 2021년 8월 21일

MEDLINE

1. ("Fabry Disease"[Mesh])	3,807
2. fabry[TIAB] OR "fabry's"[TIAB] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "alpha Galactosidase A Deficiency"[TIAB] OR "GLA Deficiency"[TIAB] OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[TIAB]	8,619
3. 1 OR 2	9,009
4. "migalastat"[Supplementary Concept]	118
5. chaperon[TIAB] OR Migalastat[TIAB] OR Galafold[TIAB]	878
6. 4 OR 5	957
7. 6 AND 3	124
8. 7 NOT "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms]	93
9. 8 NOT (animal[Filter])	78

EMBASE

1. 'fabry disease'/exp	8,276
2. fabry:ab,ti OR 'fabrys':ab,ti OR 'alpha-galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'alpha galactosidase a deficiency':ab,ti OR 'gla deficiency':ab,ti OR 'hereditary dystopic lipidosis':ab,ti	9,152
3. 1 OR 2	10,845
4. 'migalastat'/exp	389
5. chaperon:ab,ti OR Migalastat:ab,ti OR Galafold:ab,ti	1,367

6. 4 OR 5	1,578
7. 3 AND 6	350
8. 7 NOT ('conference review'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	264
9. 7 NOT ('animal cell'/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'human cell'/de OR 'human tissue'/de OR 'in vitro study'/de OR 'nonhuman'/de)	136
Cochrane	
1. MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	75
2. (fabry OR "fabry's" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "GLA Deficiency" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"):ab,ti,kw	244
3. 1 OR 2	244
4. (chaperon OR Migalastat OR Galafold):ab,ti,kw	222
5. 3 AND 4	58
6. 5/Trials	58
KoreaMed	
파브리	47
KMBASE	
파브리	79

부록4. 문헌 검색의 결과

Figure 1. (PICO 1,2,3,11)

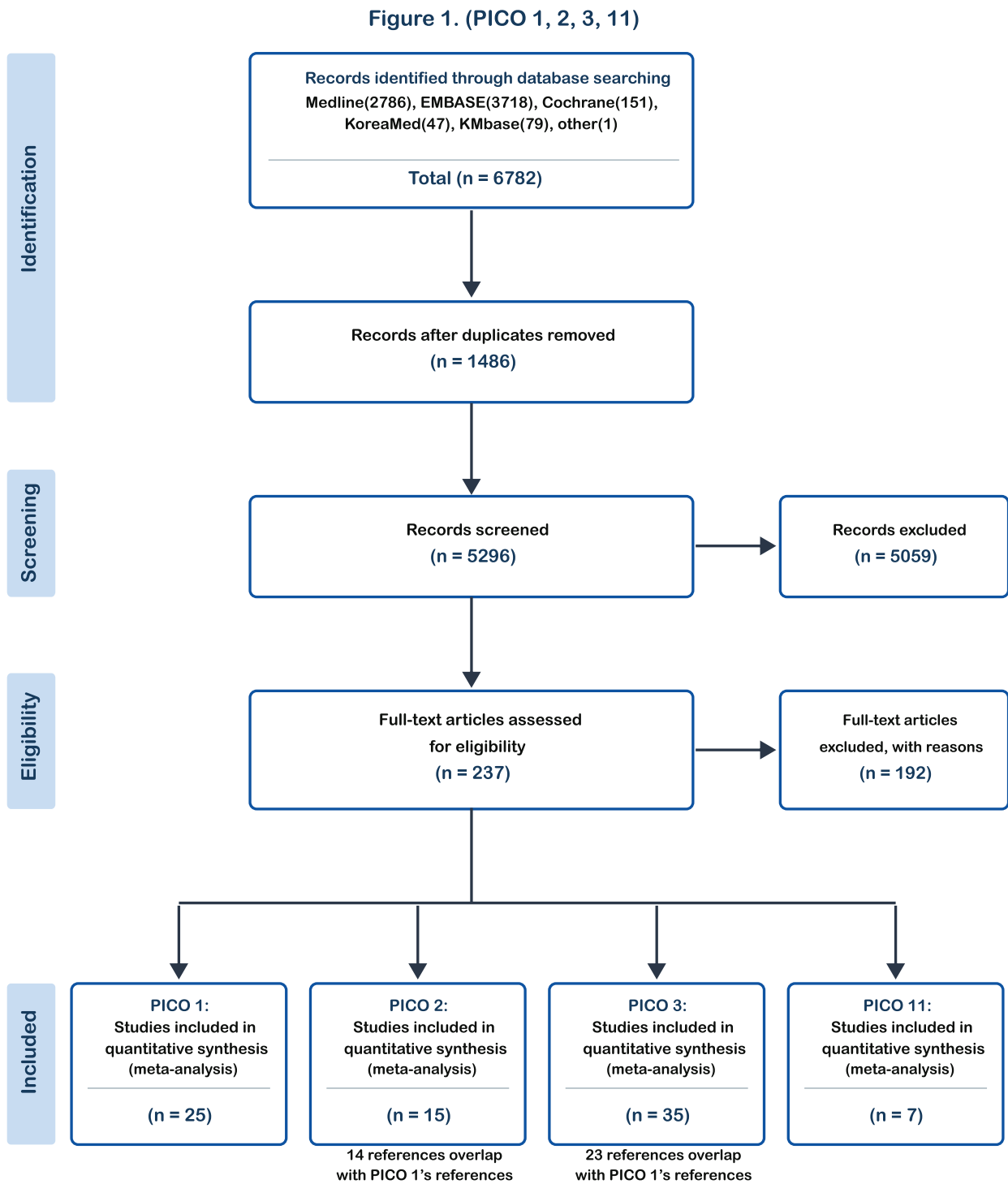


Figure 2. (PICO 4,6,7,8,9)

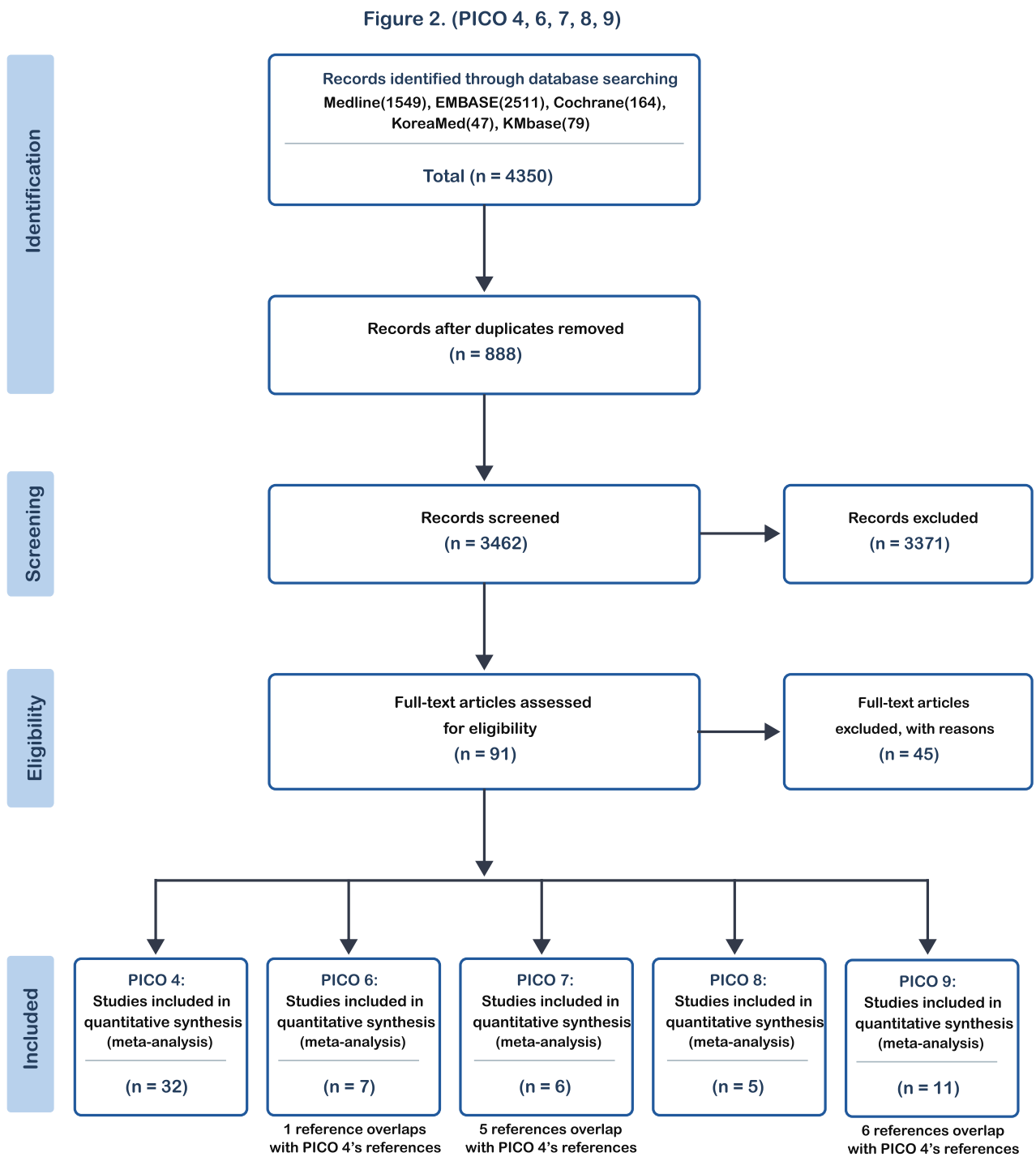


Figure 3. (PICO 5)

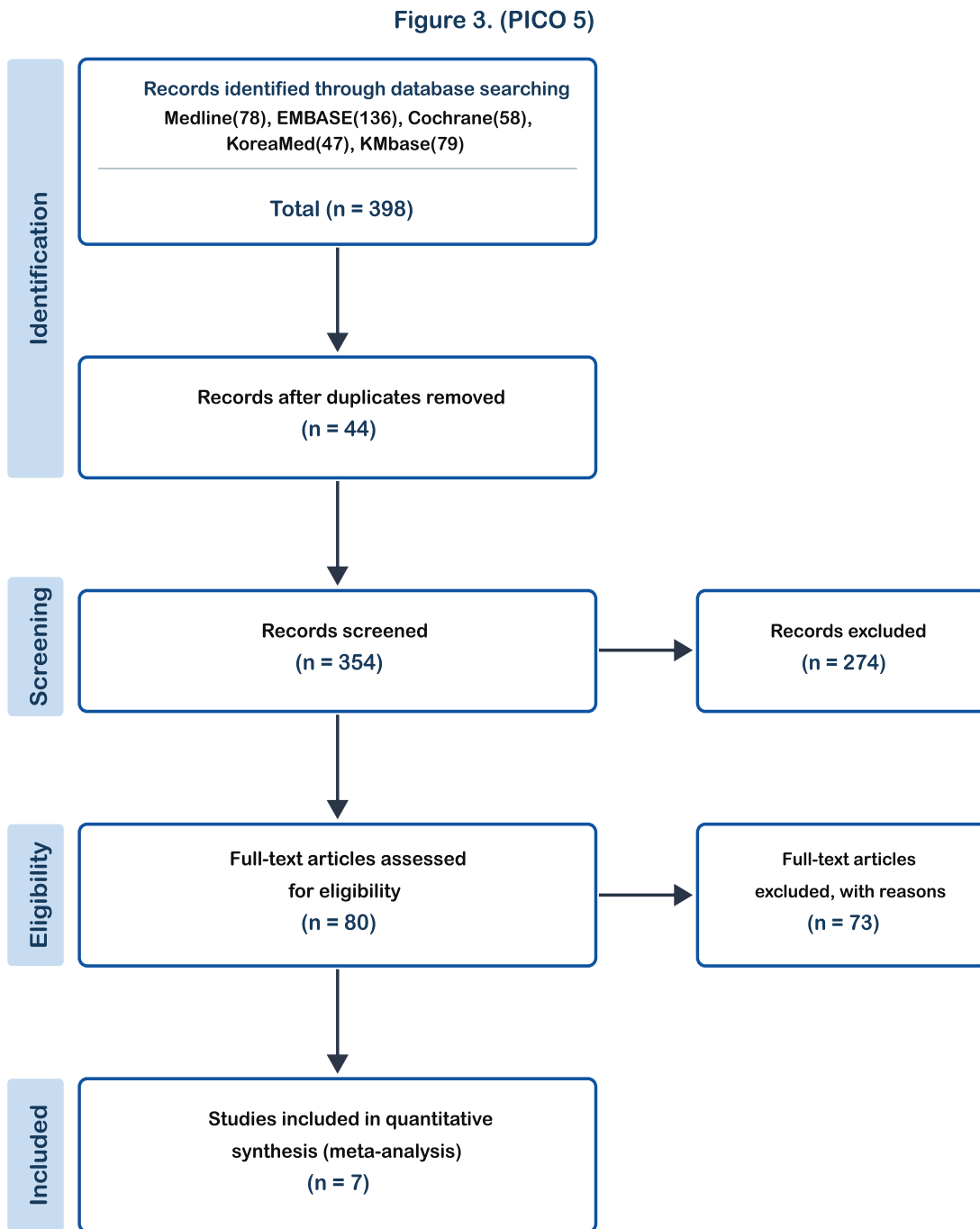
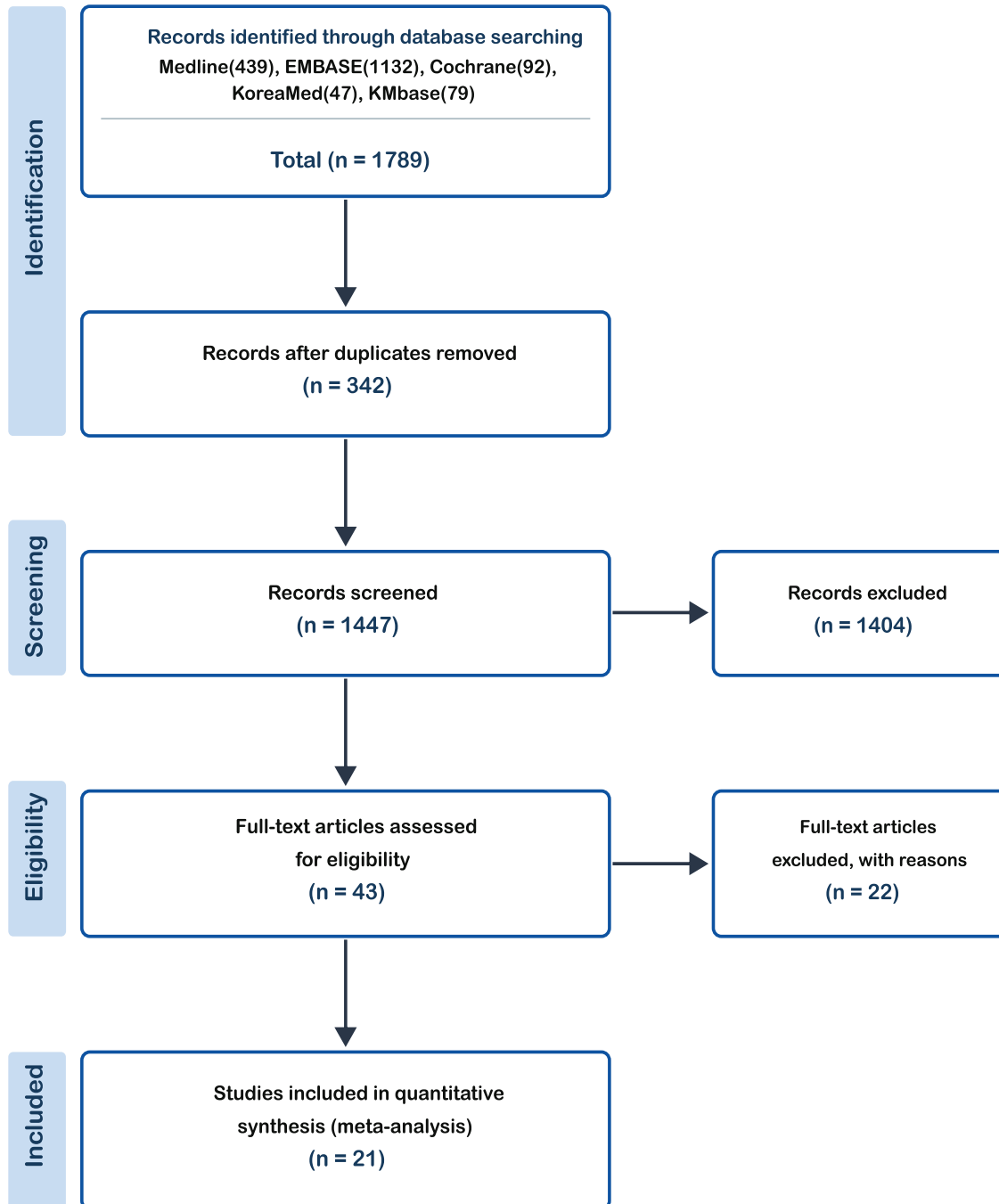


Figure 4. (PICO 10)

Figure 4. (PICO 10)



부록5. 배제논문과 배제이유

표. PICO 1, 2, 3, 11의 배제사유		
목록	배제사유	N
1	P: 핵심질문의 관심환자를 대상으로 하지 않은 경우	125
2	I: 핵심질문 관련 중재가 시행되지 않은 경우	48
3	C: 핵심질문 관련 비교중재가 시행되지 않은 경우	6
4	O: 적절한 결과 (생존율, 사망률 등)가 보고되지 않은 경우	1
5	영어 또는 한국어가 아닌 경우	2
6	중복으로 게재된 경우 (즉, 동일 내용으로 다른 저널에 게재 혹은 출판형태만 차이가 있는 경우)	7
7	원문확보가 불가능한 경우	0
8	인간대상이 아닌 경우	2
9	기타	1
총 배제한 논문의 수		192

표. PICO 4, 6, 7, 8, 9의 배제사유		
목록	배제사유	N
1	P: 핵심질문의 관심환자를 대상으로 하지 않은 경우	2
2	I: 핵심질문 관련 중재가 시행되지 않은 경우	29
3	C: 핵심질문 관련 비교중재가 시행되지 않은 경우	2
4	O: 적절한 결과 (생존율, 사망률 등)가 보고되지 않은 경우	0
5	영어 또는 한국어가 아닌 경우	1
6	중복으로 게재된 경우 (즉, 동일 내용으로 다른 저널에 게재 혹은 출판형태만 차이가 있는 경우)	6
7	원문확보가 불가능한 경우	5
8	인간대상이 아닌 경우	0
9	기타	0
총 배제한 논문의 수		45

표. PICO 5의 배제사유		
목록	배제사유	N
1	P: 핵심질문의 관심환자를 대상으로 하지 않은 경우	4
2	I: 핵심질문 관련 중재가 시행되지 않은 경우	8
3	C: 핵심질문 관련 비교중재가 시행되지 않은 경우	0
4	O: 적절한 결과 (생존율, 사망률 등)가 보고되지 않은 경우	7
5	영어 또는 한국어가 아닌 경우	0
6	중복으로 게재된 경우 (즉, 동일 내용으로 다른 저널에 게재 혹은 출판형태만 차이가 있는 경우)	25
7	원문확보가 불가능한 경우	29
8	인간대상이 아닌 경우	0
9	기타	0
총 배제한 논문의 수		73

표. PICO 10의 배제사유		
목록	배제사유	N
1	P: 핵심질문의 관심환자를 대상으로 하지 않은 경우	5
2	I: 핵심질문 관련 중재가 시행되지 않은 경우	8
3	C: 핵심질문 관련 비교중재가 시행되지 않은 경우	6
4	O: 적절한 결과 (생존율, 사망률 등)가 보고되지 않은 경우	0
5	영어 또는 한국어가 아닌 경우	0
6	중복으로 게재된 경우 (즉, 동일 내용으로 다른 저널에 게재 혹은 출판형태만 차이가 있는 경우)	0
7	원문확보가 불가능한 경우	0
8	인간대상이 아닌 경우	2
9	기타	1
총 배제한 논문의 수		22

부록6. 외부검토 의견 및 조치사항

외부 진료지침 검토		
분야(영역)	검토의견	조치사항
권고안 요약표 (page 2)	표1 - 낮음과 매우낮음 아래에는 표 line이 그려져 있지 않습니다. 표2와 마찬가지로 line을 그리는 것이 좋겠습니다.	표의 라인을 모두 추가하였습니다.
전체	유전자명(Gene symbol)은 일반적으로 이탤릭체(italic)로 표기하므로, 권고안 전체적으로 GLA 유전자는 이탤릭체(GLA)로 표기하실 것을 고려해 주세요.	GLA 유전자를 이탤릭체로 표기하였습니다.
Page 4	"알파갈락토시다아제"만 이탤릭체로 쓰여 있는데 의도하지 않으셨다면 수정 부탁드립니다.	수정하였습니다.
Page 2	권 고하지 않음(against recommendation) ⇒ 띄어쓰기 교정 부탁드립니다.	수정하였습니다.
핵심질문 1 & 2	2 여자는 "여자 환자"로 표현, 1 남자는 "남자"로 표현 ⇒ 표현을 통일할 것을 권유 드립니다.	여자, 남자로 수정하였습니다.
핵심질문 4 (Page 47)	파브리병 환자에서의 말기 신부전 발생 빈도를 보고한 12개의 문헌을 분석한 결과에서도 효소대체치료군에서는 발생빈도가 0.66 (95% CI 0.045; 0.097) 으로서 대조군(0.278 (95% CI 0.252; 0.306)과 비교하여 낮았다 ⇒ 0.066 (95% CI 0.045; 0.097) 로 수정이 필요한 지 확인 부탁드립니다.	0.066 이 맞으며 이로 수정하였습니다.
핵심질문 6 (Page 70)	"안지오텐신전환 효소억제제(ACEi)" ⇒ "안지오텐신 전환효소 억제제(ACEi)" 로 띄어쓰기 통일 부탁드립니다.	수정하였습니다.
핵심질문 10	"파브리신병증 환자에서 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 주기적으로 권고한다." ⇒ "파브리신병증 환자에서 심장, 신경계 침범에 대한 검사를 주기적으로 할 것을 권고한다." 로 수정 권유 드립니다.	수정하였습니다.
전체	최신 의학용어지침에 따라 신장을 콩팥으로 변경 (신생검→콩팥생검, 말기 신부전→말기 콩팥병, 신기능→콩팥기능 등) 및 영문으로만 기술된 용어(ex> p35, in vitro GLA mutation expression assay) 등에 대한 기술 형식의 전반적인 수정이 필요해 보입니다 (단 신장내과는 그대로 유지).	수정하였습니다.
전체	파브리병, 파브리신병증이 서로 혼재하여 쓰이고 있어 문맥에 맞게 정리해볼 필요가 있어 보입니다. (예를 들어 핵심질문 2 본문에서 대부분의 파브리병은 파브리신병증으로 변경할 필요가 있어 보입니다)	핵심질문내에서 파브리병을 파브리신병증으로 수정하였습니다.

전체	약제명이 상품명으로 기재된 경우가 있어 전반적으로 수정 요하겠습니다. (ex> p61 갈라폴드)	미갈라스타트로 모두 수정하였습니다.
전체	진료지침 서두에 제시된 표 대로 권고 등급을 변경하는 것이 어떨까 합니다. (A, B, D, I, *)	진료지침 서두에 제시한 표 내용을 수정하였습니다. 현재 진료지침 표기는 GRADE 권고를 유지하고 있습니다.
서론 및 역학(p6)	다양한 세포와 장기에 축적되어서 증상을 유발하여 다양한 증세를 보인다. (p4) 또한 이 진료지침은 우리나라 파브리신병증 관련 임상, 환자 및 관련 대상자에게 적용된다(p6) → 문맥이 어색하여 수정하는 것이 어떨까 합니다. 다양한 세포와 장기에 축적되어 증상을 유발한다(p4) 파브리신병증 관련 임상, 환자 및 관련 대상자에게(p6)	수정하였습니다.
핵심질문 1, 2, 3	핵심질문 1, 2, 3는 진단에 관한 KQ로 근거의 질 평가 방법론을 통일하는 것이 어떨지요? (1은 QUADAS, 2/3은 ROB/ROBINS로 진행)	QUADAS-2 로 모두 통일했습니다.
핵심질문 6	권고문과 본문에서 단백뇨/알부민뇨가 혼용되어 있어 통일하는 것이 어떨까 합니다. 또한 치료의 기준이 되는 단백뇨의 양과, 목표 기준을 추가로 제시해주는 것이 도움이 될 것 같습니다. ARB/ACEi, 안지오텐신수용체차단제 혹은 안지오텐신전환 효소억제제 용어가 혼재되어 기술되어 진료지침 기술에 맞게 통일하는 것이 좋겠습니다.	알부민뇨가 주요하다고 판단하나 임상연구에서 단백뇨를 사용한 경우가 많아서 단백뇨로 통일하였습니다. 첫번째 사용시에만 함께 표기하고 이후에는 ARB/ACEi로 통일하였습니다.
핵심질문 7	사망률/신기능진행 억제/심혈관질환(핵심질문) 문맥을 고려할 때 의미가 모호하여 용어를 수정하는 것이 좋겠습니다. (Ex> 사망률 개선/콩팥 예후 개선/심혈관 예후 개선) 단백뇨의 양(1g 이상 및 1g 이하) 사이의 상호작용이 있는지 조사하였다 (p81). → 1g 이상 및 1g 미만 일지 확인 요하며, 이후 본문의 아래 문단에서도 1이 어느 군에 속하는지 명확한 기술 요하겠습니다. 본문에 심혈관질환에 관련된 연구에 대한 내용이 빠져 있어 짧게라도 언급해주는 것이 어떨까 합니다.	사망률 개선/파브리신병증 진행 둔화/심혈관 예후 개선으로 문구를 수정하였습니다. 1g 이상 및 1g 미만 으로 수정하였습니다. 1g 이하로 표기된 부분은 모두 미만으로 수정하였습니다. "단백뇨 정도에 따라 효소대체치료를 시 사망률 및 심혈관질환에 미치는 효과에 대한 연구는 부족하다." 라고 표기했습니다.

핵심질문 10

검사의 주기에 관련된 연구는 없는 것으로 보입니다. 다만 타 진료지침 혹은 연구 등을 참고하여 전문가 의견으로 추적 관찰 기간에 대한 의견을 제시해주는 내용이 포함되면 좋겠습니다.

좋은 의견에 감사드립니다. 저희 역시 주기에 대한 조연을 위해 근거파악을 하였으나 이번에는 주기 자체를 제시하기 어렵다고 의견을 모았습니다. 주신 의견을 바탕으로 추후 업데이트를 고려하겠습니다.

부록7. 진료지침 개발을 위한 설문조사 결과

본 진료지침 개발 과정에서 환자의 가치와 선호도 및 임상 현황 파악을 위해 2023년 8월 만성콩팥병 환자(n=33), 파브리병 환자(n=25), 신장내과 전문의(n=27)를 대상으로 Google Forms 온라인 설문조사를 시행하였다. 본문에서 인용한 주요 결과를 아래에 제시한다.

표 1. 신장내과 전문의 설문 주요 결과 (n=27)

항목	결과
진단 및 검사 권유	
원인 미상 CKD에서 신조직검사 권유 (예)	85.2% (23/27)
원인 미상 CKD에서 파브리병 검사 권유 (예)	51.9% (14/27)
원인 미상 CKD에서 유전자검사 권유 (예)	40.7% (11/27)
치료	
효소대체치료(ERT) 효과 있다고 생각 (효과적이다)	81.5% (22/27)
파브리병 환자에서 ARB/ACEi 신기능보호 효과 있다 (예)	92.3% (24/26)
단백뇨 있을 때 ERT + ARB/ACEi 병용 권고	100% (27/27)
경구약제(Migalastat) 권유 (vs 주사약제)	81.5% (22/27)
모니터링	
치료 모니터링 시 임상 상태를 가장 중요하게 봄	69.2% (18/26)

* 항목별 유효 응답 수가 상이할 수 있으며, 결과는 유효 응답 기준으로 산출함. CKD, chronic kidney disease; ARB, angiotensin receptor blocker; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ERT, enzyme replacement therapy.

표 2. 만성콩팥병 환자 설문 주요 결과 (n=33)

항목	결과
유전질환 진단 수용도	
유전성 신질환 여부를 알고 싶다 (예)	24.2% (8/33)
유전신질환 가능성이 있다는 설명 후 혈액검사 진행 동의 (예)	54.5% (18/33)
유전자검사 동의 (예)	34.4% (11/32)
만성콩팥병 원인 확인을 위한 검사 수용도	
전신질환 검사 동의 (예)	27.3% (9/33)
추가 혈액검사 동의 (예)	39.4% (13/33)
초음파검사 동의 (예)	42.4% (14/33)

* 항목별 유효 응답 수가 상이할 수 있으며, 결과는 유효 응답 기준으로 산출함.

표 3. 파브리병 환자 설문 주요 결과 (n=25)

항목	결과
치료 현황 및 수용도	
현재 효소대체치료(ERT) 중 (예)	76.0% (19/25)
치료 불만족 (매우 불만족 또는 불만족)	8.7% (2/23)
새로운 유전자 변이 진단 시 추가 검사 동의 (예)	92.0% (23/25)
급여 인정받지 못해도 ERT 급여 인정을 위해 노력 (예)	92.0% (23/25)
비급여 상황에서도 ERT 원함 (예)	56.0% (14/25)
약제 선호도	
경구약제(Migalastat) 선호 (vs 주사약제)	96.0% (24/25)
ARB/ACEi 및 복합 약제 수용도	
파브리신병증 증상 완화를 위한 약제 복용 의향 (예)	84.0% (21/25)
단백뇨 감소를 위한 ARB/ACEi 추가 동의 (예)	44.0% (11/25)
ARB/ACEi 효과 미증명 시에도 치료 동의 (예)	26.1% (6/23)
질병 인식 및 다학제 진료	
본인의 유전형(표현형)을 모른다	44.0% (11/25)
순환기내과 진료 받는 환자	60.0% (15/25)
신경과 진료 받는 환자	56.0% (14/25)

* 항목별 유효 응답 수가 상이할 수 있으며, 결과는 유효 응답 기준으로 산출함. ERT, enzyme replacement therapy; ARB, angiotensin receptor blocker; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

파브리신병증 근거기반 진료지침

발행일: 2026.3.10

발행인: 권영주

발행처: 대한신장학회 파브리병 연구회

편집: 대한신장학회 파브리병 연구회

주소: (06022) 서울시 강남구 압구정로 30길 23 미승빌딩 301호



대한신장학회
THE KOREAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

파브리병연구회 진료지침위원회

