

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-30 (2022. 1.)



의료기술재평가보고서 2022

증식치료[척추부위]

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

정지영 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김희원 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업 (NECA-R-21-030)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문	i
알기 쉬운 의료기술재평가	v
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	5
1.4 관련 교과서	6
1.5 국내외 임상진료지침	6
1.6 체계적 문헌고찰 현황	7
1.7 기존 의료기술평가	7
2. 평가목적	8
II. 평가 방법	9
1. 체계적 문헌고찰	9
1.1 개요	9
1.2 핵심질문	9
1.3 문헌검색	10
1.4 문헌선정	10
1.5 비뚤림 위험 평가	11
1.6 자료추출	11
1.7 자료합성	12
1.8 근거수준 평가	12
2. 권고등급 제시	12
III. 평가결과	13
1. 문헌선정 결과	13
1.1 문헌선정 개요	13
1.2 선택문헌 특성	14
1.3 비뚤림 위험 평가결과	17
2. 분석 결과	23
2.1 안전성	23
2.2 효과성	26
2.3 GRADE 근거평가	40

IV. 결과요약 및 결론	44
1. 평가결과 요약	44
1.1 안전성	44
1.2 효과성	44
2. 결론	45
V. 참고문헌	47
VI. 부록	48
1. 의료기술재평가위원회	48
2. 소위원회	49
3. 문헌검색현황	50
4. 비돌림 위험 평가 및 자료추출 양식	54
5. 최종선택문헌	56

표 차례

표 1.1 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	6
표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세	8
표 1.3 증식치료(척추 부위) 비급여 현황	7
표 1.4 국외 급여 현황	8
표 1.5 요통의 치료 진료지침 근거수준	6
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	9
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	10
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	10
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	11
표 2.5 권고등급	11
표 3.1 선택문헌의 특성(비교연구)	15
표 3.2 선택문헌의 특성(단일군 연구)	31
표 3.3 대상군 특성(비교연구)	31
표 3.4 대상군 특성(단일군 연구)	31
표 3.5 시술 관련 안전성 및 이상반응	24
표 3.6 통증경감정도(비교연구)	27
표 3.7 통증경감정도(단일군 연구)	31
표 3.8 기능개선정도(비교연구)	34
표 3.9 기능개선정도(단일군 연구)	37
표 3.10 삶의 질(만족도) 여부(비교연구)	39
표 3.11 삶의 질 여부(단일군 연구)	40
표 3.12 결과변수의 중요도 결정	40
표 3.13 안전성에 대한 GRADE 근거 평가	41
표 3.14 효과성에 대한 GRADE 근거 평가	42

그림 차례

그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	14
그림 3.2 비둘림 위험 그래프와 평가요약표 (RCT 6편, nonRCT 1편)	21
그림 3.3 비둘림 위험 그래프와 평가요약표(단면연구 1편, 전후연구 10편)	22

요약문 (국문)

평가 배경

‘증식치료-척추 부위(Prolotherapy-spine)’는 만성적 근골격계 통증이 있는 부위의 인대나 건이 뼈에 부착하는 부위에 증식물질을 주사하여 건, 인대를 강화시켜 통증이 소실되거나 완화되는 것을 유도하는 치료로 만성통증 환자의 동통완화 목적으로 실시하는 기술이다. 동 기술은 2004년 1월1일부터 100분의100 본인부담으로 적용되었다가 2006년 1월1일자로 행위비급여로 전환되어 사용되어왔다.

건강보험심사평가원에서는 동 기술의 급여적용 타당성 검토를 위한 근거확인을 위하여 본 원에 의료기술재평가를 의뢰하였고(2021.03.23.), 이에 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인할 필요가 있는 안전으로 2021년 제6차 의료기술재평가위원회(2021.06.11.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되어 재평가를 수행하였다.

평가 방법

증식치료에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “증식치료[척추 부위]에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 “증식치료는 척추질환 환자의 통증완화와 기능개선에 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 시술 관련 부작용 및 이상반응 지표로, 효과성은 통증경감, 기능개선, 삶의 질 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 연구유형별로 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)와 RoBANS를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치 발생 시에는 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였으며, 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다.

평가 결과

증식치료[척추 부위]의 안전성과 효과성은 총 18편 무작위배정비교임상시험 6편, 비무작위배정비교임상시험 1편, 단면연구 1편, 증례연구 9편, 증례보고 1편)에 근거하여 평가하였다. 총 18편의 문헌에 포함된 분석 대상자수는 총 1,085명(비교연구의 중재군 265명, 비교군 251명, 단일군 연구 569명)이었다. 대상자들의 대부분은 요통 등의 통증이 기존의 보존적 치료에서 조절되지 못한 경우였으며, 비교중재는 스테로이드 주사, 위치료군(생리식염수 또는 국소 마취제 투여) 등이었다.

안전성

총 18편의 문헌 중 증식치료 관련 부작용 및 이상반응 여부를 보고한 연구는 총 9편이었으며, 그 외 연구들은 관련 내용을 다루지 않았다.

위치료군(placebo treatment)과 비교한 4편에서 통증, 강직, 두통, 오심 등의 사례가 보고되었으나 경미한 수준의 것으로 확인되었고, 소수 환자에서 안면신경마비, 신장암, 우울증, 생리흐름 증가 및 폐경 후 점상질출혈 등이 보고되었다. 이 중 군 간 발생여부를 비교한 1편(Ongley et al., 1987)에서 중재군과 비교군 간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 다른 1편(Klein et al., 1993)에서는 치료 1일째 발생한 과민반응(상세내용 설명없음)에 대해 일회성의 코르티코스테로이드 투약(중재군과 비교군 각각 8명과 5명)을 실시한 것으로 나타났다.

증식치료 수행횟수별로 비교한 1편의 단면연구와 단일군 연구 4편에서는 심각한 부작용 및 이상반응 발생이 없는 것으로 보고하였다.

효과성

동 시술의 효과성은 통증경감 정도, 기능개선여부, 삶의 질 지표로 평가하였다.

통증경감 정도는 총 16편의 연구에서 VAS, NRS, 통증그리드 및 다이어그램, 통증감소율 등의 다양한 지표로 보고하였다. 위치료군과 비교한 연구는 6편이었으며, 전 편에서 양 군 모두에서 통증경감을 확인하였다(3편: 통계적으로 유의함, 2편: 통계적으로 유의하지 않음, 1편: p값 제시되지 않음). 두 군 비교 시 1편의 연구에서는 중재군의 통증경감 정도가 유의하게 큰 것으로 보고되었으며, 이 외 5편의 연구에서는 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 스테로이드 주사와 비교한 1편에서는 모든 군 내 유의한 변화를 보였으나, 군 간 비교 시에는 유의한 차이가 없었다. 증식치료 10회와 3.5회 시행군을 비교한 1편의 단면연구에서는 중재군에서만 유의한 경감효과를 보였다. 단일군 연구 8편 전편에서 증식치료 전에 비해 치료 후 통증경감 효과가 있는 것으로 보고하였다.

기능개선여부는 Oswestry Disability Index (ODI), Roland-Moris를 비롯한 장애점수, 기능제한 일수, 장애감소율 등으로 다양한 지표로 총 12편의 비교연구 결과로 평가하였다. 스테로이드 주사와

비교한 1편은 양 군 모두에서 유의한 개선을 보고하였으나, 군 간 비교 시에는 유의한 차이가 없었다. 위치료군과 비교한 5편의 문헌 중 3편은 양 군 모두 군 내 기능이 유의하게 개선되었으나, 군 간 비교 시에는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 다른 1편(Ongley et al., 1987)은 양 군 모두 장애정도가 감소한 것으로 나타났으나(p값 제시없음), 군 간 비교 시 중재군에서 더 유의한 효과를 보고하였다. 동 연구에서 시술 후 6개월 시점에서 장애정도가 50% 이상 감소했다고 응답한 비율과 장애점수가 0인 대상자 수는 중재군에서 월등하게 높은 것으로 나타났다. 나머지 1편(Dechow et al., 1999)의 연구는 군 내, 군 간 모두 장애 정도에 대한 설문 상 유의한 차이를 보이지 않았고, 요추굴곡평가는 하향 추세를 보이지만 통계적으로 유의미한 수준은 아닌 것으로 나타났다. 단일군 연구 6편에서는 시술 전에 비하여 증식치료 후 기능이 개선된 것으로 보고하였다.

삶의 질에 관련해서는 시술 관련 환자만족도에 대해 증식치료와 위치료군을 비교한 2편의 비교연구에서는 군 간 유의한 차이가 없었고, 단일군 연구 1편에서는 시술 전에 비해 1년 후 삶의 질이 향상되었다.

결론 및 제언

소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 결론을 제시하였다.

척추 부위 질환을 가진 환자를 대상으로 한 증식치료는 중재시술에서 보고된 시술 관련 부작용 및 이상반응이 일시적이고 경미한 수준으로 비교중재와 비교 시에도 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 소수 보고된 사례도 동 시술과 직접적인 관련성이 있는 것으로 보기 어렵다는 점 등을 들어 동 시술은 타 보존적 치료와 유사한 수준의 안전성을 가진 것으로 평가하였다. 효과성은 주요 지표인 통증경감, 기능개선에 있어 증식치료 수행 후 유의한 개선을 보고하거나 증상개선의 경향을 확인할 수 있다는 점에서 동 시술은 기존의 보존적 치료에 반응하지 않는 척추질환 환자의 통증경감 및 기능개선에 효과가 있을 수 있음을 시사한다고 보았다. 그러나 스테로이드 주사 및 위치료군과의 비교에서 군 간 유의한 차이를 보이지 않으며, 평가에 포함된 근거의 대부분이 중등도 비플립 위험이 있는 연구들로부터 도출된 낮은(low) 근거수준이라는 점을 감안할 때 증식치료의 효과에 대하여 결론을 내리기에 근거가 부족하다는 의견이었다. 그리고 증식치료의 시행방법이 연구별로 상이하여 시술방법의 표준화에 대한 향후 추가 연구가 필요하다는 의견을 제시하였다.

2022년 제1차 의료기술재평가위원회(2022.01.14.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “증식치료[척추 부위]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

척추 부위 질환을 가진 환자에서 증식치료는 안전하지만 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 부족하여 증식치료[척추부위]를 근거 불충분으로 심의하였다(권고등급: 불충분)

주요어

척추질환, 증식치료, 프로로치료, 인대강화치료, 재생치료

Spinal disease, Prolotherapy, Proliferation therapy, Sclerotherapy, Dextrose injection

알기 쉬운 의료기술재평가

척추질환 환자에서 증식치료가 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

허리와 골반의 통증은 성인의 약 50~80% 정도가 평생 한 번 이상 경험할 정도로 빈번하게 발생한다. 이 중 대부분은 3개월 이내 통증이 줄어들지만, 나머지 10%의 환자들은 중증으로 발전하여 의학적 치료가 필요하다. 수술을 받아야 할 만큼 증상이 진행하기 전에 환자 상태에 맞게 약물치료나 운동치료, 필요한 경우 신경차단술이나 주사치료 등이 이루어진다.

척추질환 환자에서 증식치료는 통증이 있는 척추 부위에 농도가 진한 포도당 등의 주사제(증식제)를 주입하여 힘줄과 인대 등을 강화하는 치료로 흔히 프롤로치료, 인대강화요법, 재생치료 등 다양한 이름으로 불리고 있다. 증식제를 힘줄과 인대의 뼈 부착 부위에 주사하게 되면 일종의 염증반응이 발생했다가 자연적으로 치유되게 되는데, 이 과정에서 손상되었던 부위가 더 단단하게 붙게 된다는 아이디어에서 착안된 기술로 1930년대부터 수행되어왔다. 현재 국내 건강보험에서는 환자가 모든 시술비용을 지불해야 하는 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

척추질환 환자에서 증식치료가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 관련 전문가들과 논의를 통해 2천여편 이상의 문헌을 검토하였고, 총 18편의 국내외 문헌을 추려 평가하였다. 문헌들에서 보고된 바에 따르면, 증식치료 후 통증, 뻣뻣함, 두통, 구역질 등의 가벼운 부작용이 발생한 것 이외에 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 그리고 효과 면에서는 증식치료가 척추질환 환자들의 통증감소와 기능개선에 도움이 된다는 내용들도 확인되지만, 시술 방식이 제각각이고 가짜 증식제를 투여했을 때와 효과가 크게 다르지 않아 아직 증식치료의 효과 여부에 대해 명확한 결론을 내릴 수 없었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 척추 부위 질환을 가진 환자를 대상으로 한 증식치료의 안전성에는 문제가 없으나, 효과성에 대하여 결론을 내리기에는 근거가 명확하지 않아 “불충분”으로 결정하였다.

1. 평가배경

‘증식치료-척추 부위(Prolotherapy-spine)’는 만성적 근골격계 통증이 있는 부위의 인대나 건이 뼈에 부착하는 부위에 증식물질을 주사하여 건, 인대를 강화시켜 통증이 소실되거나 완화되는 것을 유도하는 치료로 만성통증 환자의 동통완화 목적으로 실시하는 기술이다. 동 기술은 2004년 1월1일부터 100분의100 본인부담으로 적용되었다가 2006년 1월1일자로 행위비급여로 전환되어 사용되어왔다. 건강보험심사평가원에서는 동 기술의 급여적용 타당성 판단을 위한 근거확인을 위하여 본원에 의료기술재평가를 의뢰하였고(2021.03.23.), 이에 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인할 필요가 있는 안전으로 2021년 제6차 의료기술재평가위원회(2021.6.11.)에서 의료기술재평가 안전으로 결정되어 평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 증식치료(prolotherapy) (문상호 등, 2018)

증식치료(prolotherapy)는 고농도 포도당액 등 경화시키거나 증식시키는 물질을 주사함으로써 이완되어 있는 인대를 강화시키는 치료로 알려져 왔다. 인대의 부분 손상이 불완전하게 치유되는 경우, 그 인대가 담당하는 관절의 이완, 불안정성이 이차적으로 발생하게 되어 결국 만성 통증이 발생하는데, 이를 치료하는 방법으로서 소량의 자극성 물질을 인대 혹은 건의 골 부착부(entheses)에 주사한다. 약제를 주입하게 되면 이 부위에 염증이 발생하게 되고 이러한 염증은 조직의 증식과 성장을 촉진하여 관절내 혹은 관절 주위의 손상된 조직을 재생 혹은 복원시키는 과정을 시작하게 하는 역할을 한다. 그러므로 증식치료는 소량의 자극성 물질을 인대와 건이 뼈에 부착하는 부위에 여러 차례 주사하는 과정으로 이루어진다.

증식치료의 기전은 손상부위에 증식제를 주입하여 발생한 염증의 치유과정에서 궁극적으로 인대 혹은 건의 골부착부에서 콜라겐 구조물들의 비후 및 강화를 얻어 관절의 불안정성을 줄이고 생역학적 개선을 통하여 통증을 감소시키는 것이다. 즉 염증을 치료하기 위하여 인체 내의 재생 세포들이 동원되고 염증을 치유하는 일을 하게 되는데 이러한 과정을 통해서 병든 인대 혹은 건의 골 부착부에 재생적 치료가 첨가되도록 유도하기 위함이다. 즉 소량의 자극성 물질을 인대와 건이 뼈에 부착하는 인대 혹은 건의 골 부착부에 주사하여 초기에 염증 반응을 발생시켜서 이에 대한 치유과정이 이차적으로 유도되도록 하는데, 즉 염증

매개체들이 직접적으로 치유에 도움이 되는 성장 인자들의 분비를 자극하여 여러 세포들을 동원시키며 이 중 근골격계의 재생에서 가장 중요한 세포가 섬유원성 세포(fibroblast)이다. 이 세포는 염증을 치유할 뿐만 아니라 콜라겐을 왕성하게 생성함으로써 제대로 치유가 안 되어 늘어져 있는 인대, 건 부착부의 재생을 유도하게 되고 궁극적으로 인대, 건 부착부의 강화를 초래하여 안정성을 부여함으로써 통증을 호전하는 것이 치료 기전으로 제시되고 있다.

증식치료는 1937년 Gedney가 과도하게 움직이는 천장관절의 인대에 주사요법을 실시하고 경화요법(scleolotherapy)으로 명명한 이후 현재까지 약 90여 년 가까이 경화요법(sclerotherapy), 재생 주사 치료(regenerative injection therapy), 자극성 인대 복원술(stimulated ligament repair) 등 다양한 명칭으로 불리우며 사용되어 온 치료방법이다. 1953년 Hackett 등에 의하여 증식치료(prolotherapy)라는 명칭으로 이용되었다.

1.1.2 적응증 및 시술방법

동 시술은 만성적 근골격계 통증이 있는 부위의 인대나 건이 뼈에 부착하는 부위에 증식물질을 주사하는 시술로 현행 건강보험 상에서는 비급여로 척추 부위와 사지부위로 구분하여 비급여가 적용되고 있고, 본 평가에서는 건강보험심사평가원에서 의뢰한 척추 부위 질환에 대하여 범위를 국한하고자 한다.

시술방법은 척추에서 인대가 뼈에 붙는 접합부에 주사바늘을 이용하여 15~25%의 텍스트로즈 용액, 1% 리도케인, 생리식염수 등이 혼합된 용액을 주사하는 방법으로 수 회 반복한다. 1회 시술 시 주사횟수는 실시부위에 따라 수 회~수십 회 정도로 다양하다.

1.1.3 현황(대한정형외과학회, 2020)

동 시술은 보편적으로 사용하는 주사용품을 이용하여 증식제를 주입한다. 주로 사용하는 증식제로는 텍스트로즈, P2G, 소디움 모루에이트 등이 있다.

텍스트로즈(dextrose)는 여러 가지 증식제 중 가장 안전하여 가장 많이 이용된다. 50% 텍스트로즈 용액을 리도케인과 섞어서 사용하거나, 25% 또는 15%로 희석하기 위해 리도케인이나 프로케인 등의 마취제와 섞어서 사용한다.

P2G (P25G)는 25% 글리세린 또는 25% 글루코스과 1~2% 페놀을 국소 마취제와 1:1로 희석하여 사용하며, 텍스트로즈보다 더 강한 증식작용을 유발한다.

소디움 모루에이트(sodium morrhuate)는 일반적으로 5%로 공급되는 소디움 모루에이트를 0.5%로 희석하여 사용한다. 가장 강한 증식을 유발하는 증식제 중 하나로 안전성 측면에서 주의가 필요하다.

현재 우리나라 임상에서는 20% 혹은 50% 텍스트로즈와 1% 혹은 2% 리도케인을 원료로 이들을 적당히 섞어서 결국 텍스트로즈가 12.5% 내외의 농도가 되도록 만들고 리도케인은 0.5에서 0.075%로 되도록 조제하여 사용하는 경우가 가장 흔한 것으로 알려져 있다(문상호 등, 2018).

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 현황

1.2.1.1. 국내 보험 및 행위등재 현황

증식치료는 2004년부터 100분의100 본인부담으로 적용되어 오다가(보건복지부고시 제2003-81호(2003.12.23.)) 2006년부터 비급여로 전환되어 사용되고 있다(보건복지부고시 제2005-89호(2005.12.22.)).

표 1.1 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2021년 2월판)

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제7장 이학요법료
서-142		증식치료 Prolotherapy
	MY143	나. 척추 부위

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세(보건복지부고시제2005-89호(2005.12.22.))

보험분류번호	서142나	보험EDI코드	MY143	급여여부	비급여
행위명(한글)	증식치료-나.척추 부위			직접비용 작성유형	
행위명(영문)	Prolotherapy			세분화행위	
정의 및 적응증	만성적 근골격계 통증이 있는 부위의 인대나 건이 뼈에 부착하는 부위에 증식물질을 주사하여 건, 인대를 강화시켜 통증이 소실되거나 완화되는 것을 유도하는 치료로 만성통증 환자의 동통완화 목적으로 실시함				
실시방법	사지관절 및 척추에서 인대가 뼈에 붙는 접합부에 주사바늘을 이용하여 15~25%의 텍스트로즈용액, 1% 리도카인, 생리식염수 등이 혼합된 용액을 주사하는 방법으로 수회 반복하며, 1회 시술 시 주사횟수는 실시 부위에 따라 수회~수십회 정도로 다양함				
세부사항	100분의100본인부담(보건복지부고시제2003-81호(2003.12.23.))에서 비급여로 전환				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.2.1.2. 국내 비급여 현황

동 기술은 등재 비급여 항목으로 연간 행위건수는 확인되지 않으나, 건강보험심사평가원의 비급여진료비 정보에 따르면 2021년 12월 기준, 1회당 평균 약 82,348원(최소 1천원~최대 100만원)인 것으로 확인되었다.

2019년 대한신경외과학회의 분석에 의하면, 2016년 7월에서 2017년 6월 30일까지 의원급을 제외한 약 49개 의료기관에서 MY143. 증식치료(척추 부위)의 비급여액은 총 3,011,215,070원에 달하며, 이 중 거의 대부분인 99.8%가 병원급의 개원가의 비용이었다.

표 1.3 증식치료(척추 부위) 비급여 현황(대한신경외과학회 분석 2019)

구분	조사기관수	비급여 총액
상급종합병원	22개소	3,614,500원
종합병원	19개소	3,012,570원
병원	8개소	3,004,588,000원

2019년 대한정형외과학회에서는 2016년 7월에서 2017년 6월 30일까지 의원급 19개소의 비급여 현황을 분석하였고, MY143. 증식치료(척추 부위)의 비급여액은 평균 103,385원(최저 10,000원~최고 200,000원)이었으며, 약 9,201회 시행된 것으로 확인되었다. 가격차의 발생은 여러 부위를 시행하는 경우 가격이 상승하며 일부에서는 증식치료 약제에 대한 비용이 추가되는 경우 가격상승 요인으로 추정된다고 제시하였다.

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

증식치료에 대한 미국의 행위분류 코드는 아래와 같으나, 실제 보험을 적용하는 데는 한계가 있는 것으로 알려졌다.

행위분류 코드(current procedural terminology code, CPT code) 상에 증식치료를 특정한 코드는 없으나, 인대나 힘줄에 대한 주사의 경우 20550에 준해 사용하기도 한다. 그러나 보험사에서 증식치료를 연구단계 수준의 기술로 받아들이는 경우 보험적용이 거부될 수 있어 제3의 보험사와 연락하여 서비스 코드를 결정하거나 청구서에 기술내용을 명확하게 표시하여 20999 코드(근골격계에 대한 목록에 없는 시술, 일반)를 사용하고 있다.

메디케어 및 메디케이드 센터(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)의 행위분류 코드(Healthcare Common Procedure Coding System, HCPCS code)에는 증식치료가 지정되어 있으나, 메디케어 목적과 맞지 않아 보장되지 않거나 유효하지 않다. 이는 사회보장법을 따르는 메디케어 보장 관리지침(Medicare Coverage Issues Manual) 상 “해당 기술의 의학적 효과성이 과학적으로 잘 통제된 연구들을 통해 확인되지 않았으므로” 합리성과 필요성을 담보할 수 없어 거부되어야 한다는 것에 따른 것이다. 환자 본인이 직접 서비스 비용지불 의사를 밝힐 경우, 시술 전에 사전통지를 수행해야 한다. 일본 후생성 진료보수 코드(접속일자: 2021.5.14.)의 기술항목에서 동 기술과 관련된 항목은 등재되어 있지 않았다.

표 1.4 국외 행위등재 및 급여 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	20550 Injection(s). single tendon sheath, or ligament, aponeurosis (eg, plantar 'fascia')
		20999 Unlisted procedure, musculoskeletal system, general
	HCPCS code	M0076 Prolotherapy
일본	진료보수 점수표	확인되지 않음

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 척추관련 질환

증식치료의 대상자 대부분이 척추 부위이며, 그 중 요추부 통증 환자가 많은 것으로 알려져 있다(문상호 등, 2018). 요통의 평생 유병률은 성인에서 50~80%로 가장 흔한 근골격계 질환이다. 중등도 강도의 요통은 성인 인구에서 연간 발병률이 10~15%이고, 시점 유병률은 15~30%이며, 3개월 내 90% 이상이 회복된다. 그러나 나머지 10%의 환자들은 천천히 회복되어 의학적 치료를 필요로 한다(박기영, 2010).

요통의 원인은 매우 다양하여 흉요추부, 요추부, 요천추부에서 기원하는 하지통은 크게 방사통과 연관통으로 나누어 볼 수 있는데, 하지방사통은 수핵탈출로 인한 신경근 압박과 중심성 또는 추간공에서의 척추관 협착에 의한 신경협착이 있으며, 그 이외의 원인들은 주로 연관통의 원인이 된다(김현성 등, 2007).

1.3.2 만성요통에 대한 비수술적 치료법

대한척추외과학회에서 발표한 만성요통에 대한 비수술적 치료지침(2016)에 따르면, 만성요통에 대한 주요 비수술적 치료법은 약물치료, 물리치료, 침습적 치료 등이 있다.

이 중 약물치료의 경우, 아세트아미노펜 등의 비마약성 진통제와 일반 소염진통제를 일차 또는 이차 약제로 단기간 사용을 권고하되, 금기증, 합병증 및 부작용 등에 주의할 것을 당부하였다. 그리고 근이완제 및 항우울제는 복합치료로서 부분적 사용을 권고하였다. 일차 약제로 효과가 없는 경우, 강성 및 약성 마약성 진통제를 고려할 수 있으며, 항간질제의 사용은 권고하지 않는다.

만성요통 환자에 간섭파치료, 레이저치료, 척추보조기, 단파 심부 열치료, 초음파치료, 열치료, 견인치료, 신경전기자극 치료 등의 물리치료는 권고하지 않으며, 척추 운동치료의 경우 최대 12주까지 권고하되, 타 치료법과 병행할 것을 권장하였다.

침습적 치료로 경막외 스테로이드 주사술, 요추 내측분지 차단술, 요추 후관절 주사술, 천장관절 주사술,

경피적 고주파 신경 차단술은 증상 유발 병소가 확인되고 일차적인 보존적 치료에 증상 호전이 없을 경우 부분사용을 권고하며, 진단 목적으로 사용이 가능하다고 밝혔다. 그리고 증식치료와 통증 유발점 주사는 권고하지 않는 것으로 발표하였다. 상기 각종 비수술적 치료는 단독사용보다 복합적인 방법으로 치료를 권고하였다.

1.4 관련 교과서

정형외과학 교과서에서는 증식치료에 대하여 비수술적인 방식 중 하나로 각광받고 있으나, 작용기전과 효과를 밝혀내기 위해서는 장기적이고 추가적인 연구가 필요하다고 설명하였다(대한정형외과학회, 2020).

1.5 국내외 임상진료지침

1.5.1 국내 임상진료지침

2011년 대한임상통증학회의 「요통의 진단 및 치료 진료지침」은 총 4편의 해외 진료지침(미국 3개, 영국 1개)을 바탕으로 추가 문헌분석을 통하여 요통 관련 진단 및 치료 진료지침을 제시하였으며, 이 중 증식치료는 2개 진료지침을 바탕으로 제안하였다. 요통에 대한 증식치료가 효과가 있다는 근거가 부족하므로 권고하지 않으나, 만성요통의 통증 및 장애감소를 위해서는 도수치료, 운동 등의 타 치료와 병용하여 시행해 볼 수 있는 것으로 제시하고 있다.

표 1.5 요통의 치료 진료지침 근거수준

근거요약	근거수준
요통에 대해 증식치료는 효과가 있다는 근거가 부족하므로 권고되지 않는다	근거수준 IV, 권고수준 C*
그러나 만성 요통의 통증과 장애를 감소시키기 위해 도수치료, 운동 등 다른 치료와 병행 시행해 볼 수 있다	GPP**

* 근거수준 IV, 권고수준 C; 전문가 위원회 보고서나 공신력있는 임상적 경험과 관련한 의견에 의한 근거

** GPP, Good Practice Points; 임상진료지침 개발그룹의 임상적 경험에 근거함

1.5.2 국외 임상진료지침

2021년 개정된 미국직업환경의학학회(American College of Occupational and Environmental Medicine, ACOEM)의 「요통에 대한 침습적 치료 진료지침」에 따르면 368편의 문헌을 바탕으로 총 49개의 침습적 중재에 대한 진료지침을 제시하였고, 이 중 7편의 문헌을 통해 증식치료를 검토하였다. 그러나 문헌 간 결과가 서로 상이하고 연구의 이질성이 높아 그 효과를 입증하기에 어려움이 있다고 밝히면서 급성 및 아급성, 만성 요통 또는 신경근성 통증 등에 증식치료를 사용하는 것은 권고하지 않았다(Strongly Not Recommended, A).

1.6 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 CENTRAL에서 관련된 문헌을 수기 검색하였다.

척추를 포함한 전신의 다양한 부위의 적응증에 증식치료를 적용한 경우를 다룬 체계적 문헌고찰은 다수 있으나, 이 중 척추 부위에 적용된 증식치료로 특정한 문헌은 1편이 확인되었다.

Dagenais 등(2007)은 3개월 이상 요통이 지속된 366명의 환자에 대한 증식치료의 효과를 검토한 5건의 연구를 분석하였다. 증식치료와 타 주사치료를 각각 수행받은 두 군을 비교한 연구(총 3편, 266명 대상) 중 2편에서 시술 전과 시술 6개월 후 통증 또는 장애 점수변화는 두 군 간 유의한 차이가 없었고, 3편 모두에서 6개월 시점에서 통증 및 장애정도가 50% 이상 개선되었다고 밝힌 환자비율 또한 군 간 유의한 차이가 없었다. 증식치료를 단독 수행한 군과 증식치료와 타 치료(도수치료, 운동 등)를 병용한 군을 비교한 연구(총 2편, 160명 대상) 중 1편에서는 병용군에서 시술 전과 6개월 후 통증 및 장애점수변화가 유의하게 높았으며, 다른 1편은 군 간 유의한 차이가 없었다. 2편 모두에서 시술 6개월 후 시점에 통증 및 장애정도가 50% 이상 개선되었다고 밝힌 환자비율은 병용군에서 유의하게 높았다. 전체적인 결론은 만성 요통 환자에 대한 증식치료의 효과에 대한 근거는 일치하지 않았다. 만성요통 치료에 증식치료를 단독으로 사용하는 것은 효과적이지 않으며, 도수치료 및 운동 등 기타 중재들과 함께 사용하는 경우 통증 및 장애를 개선할 수도 있을 것으로 보인다. 그러나 선택된 연구들의 세부 중재가 상이하고 문헌 간의 이질성이 높아 통합된 결과를 제시하기에는 어려움이 있는 것으로 정리하였다.

1.7 기존 의료기술평가

증식치료는 국내에 신의료기술평가제도가 도입되기 이전에 비급여로 등재된 기술이다. 국외의 증식치료와 관련한 의료기술평가 내용은 아래와 같다.

영국 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (2015)에서는 비특이적 요통 및 좌골신경통 관리법 중 비침습적 치료에 대하여 검토하였고, 척추 주사는 아니지만, 요통 관리법의 하나로 같은 범주에서 증식치료를 포함하여 분석하였다. 이 중 증식치료를 다룬 문헌은 4편으로 각 연구의 증식치료 술기 및 결과가 상이하였으며, NICE에서는 증식치료를 포함한 척추주사를 비특이적 요통에 사용하지 말 것을 권고하였다.

캐나다 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (2014)는 총 16편의 문헌(체계적 문헌고찰 1편, RCT 7편, 증례연구 8편)을 검토하여, 근거강도가 낮은 연구들에서 다음의 결론을 도출하였다. 즉 요통, 건병증, 골관절염 등을 포함한 근골격계 질환에서 텍스트로즈를 이용한 증식치료는 생리식염수 주입군이나 운동치료 단독 사용군에 비해, 그리고 증식치료 전과 비교하여 통증경감 및 신체적 기능향상에 효과가 있을 수 있음을 시사한다. 단, 증식치료와 코르티코스테로이드 주사를 비교한 효과에 대해서는 알 수 없다.

미국 VATAP (VA Technology Assessment Program) (2008)은 다양한 적응증의 근골격계 질환에 대한

증식치료 문헌을 검토하였다. 체계적 문헌고찰은 문헌 간 결과가 상이하여 증식치료의 효과에 대하여 결론을 내릴 수 없고, 다수의 중재연구는 정책적 결정을 내리기에는 대상수가 불충분하며, 증례연구들의 경우 선택비뚤림이 작용할 수 있어 그 결과가 양호하게 보고되었을 여지가 있다고 결론내렸다. 그리고 동 치료는 수행자의 숙련도에 의존하는 중재이므로, 향후 증식치료와 관련한 안전 프로파일을 명확히 하고, 최적의 증식제 및 그 용량, 주사일정, 적절한 환자 선택기준 등에 대한 추가적 연구가 필요하다고 덧붙였다.

2. 평가목적

동 평가는 척추질환 환자에서 증식치료의 임상적 안전성 및 효과성 평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

척추질환에서 증식치료의 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 동 기술의 평가 목적을 고려하여 「증식치료-척추 부위」 재평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행한다.

- 증식치료는 척추질환 환자의 통증완화와 기능개선에 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- 문헌검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD를 초안을 작성한 후 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	척추질환 환자
Intervention (중재법)	증식치료(prolotherapy)
Comparators (비교치료법)	placebo 치료(생리식염수 등 주사) 타 보존적 치료(약물치료, 물리치료, 운동치료, 신경차단술 등)
Outcomes (결과변수)	안전성- 시술 관련 부작용 및 이상반응 효과성- 통증경감, 기능개선, 삶의 질
Time (추적기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	제한하지 않음
Study designs (연구유형)	제한하지 않음
연도 제한	1960년대 이전 출판된 문헌 제외

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid- Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

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

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치의 경우 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 [표 2.4]와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
• 척추 부위의 근골격질환 환자를 대상으로 한 연구 • 증식치료를 수행한 연구 • 사전에 설정한 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구	• 동물실험 또는 전임상시험 • 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등), 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 연구 및 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 연구보고서 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 1960년대 이전 출판된 문헌 • 원문 확보 불가

1.5 비뚤림 위험 평가

무작위 배정 임상시험 연구(RCT)의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al., 2011). 무작위 배정 임상시험 연구에 사용되는 Cochrane의 RoB는 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가한다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

비무작위 연구(Non-randomized studies) 문헌의 비뚤림 위험 평가는 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2013). RoBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위 배정 임상시험 연구 이외의 비무작위 연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 총 8개 세부문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. 평가결과가 '낮음'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행시술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함하였다.

1.7 자료합성

최종 선정된 문헌들은 구체적 중재방법이 상이하여 양적 분석(quantitative analysis)이 불가하여 질적 검토(qualitative review)를 수행하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(WHO, 2012). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 한다.

2. 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 권고 등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급

권고등급	설명
권고함	임상적 안전성과 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성과 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성과 효과성 등에 대한 활용가능한 자료가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내·외 데이터베이스를 통해 총 3,007편(국외 2,708편, 국내 299편)이 검색되었으며, 각 DB별 중복검색된 문헌을 제거한 총 2,239편을 대상으로 제목·초록 검토 및 상세사항 확인이 필요한 경우 원문(full text)을 검토하였다.

소위원회에서는 중재기술 및 비교군 설정, 결과지표의 적절성 등에 대하여 추가 논의를 거쳤고, 이 결정사항에 따라 선택배제 여부를 결정하였다.

증식치료의 구체적 술기와 관련하여 ‘인대나 건이 뼈에 부착하는 부위에 증식물질을 주사’하는 방식으로 적용되지 않은 연구, 즉 intraarticular, faset joint capsule, intradiscal의 방식으로 수행된 연구들은 제외하기로 하였다. 그리고 증식제의 사용에 있어서 고농도의 포도당이 아닌 5% 포도당을 이용한 연구들(Maniquis-Smigel et al., 2017; Solmaz et al., 2019)의 경우도 ‘증식치료’가 아닌 ‘중재’로 제외하기로 하였다. Yelland (2004)와 같이 병합중재를 비교한 형태(증식치료+운동 vs 식염수 주입+운동)로 동일 선상의 비교가 가능한 경우는 적절한 중재 및 비교자로서 평가에 포함하는 것이 타당하다는 의견이었다.

Yelland (2006)는 기존 코호트 대상자(Yelland 2004)를 활용하여 기대하는 통증감소율 수준을 평가한 것으로 결과지표의 적절성 측면에서 우리 평가목적과 부합하지 않아 제외하기로 하였다. 그리고 Wilnsin (2005)의 RCT 교차연구의 경우, 문헌에서 제시한 교차지점인 6주의 시점이 세정기간(wash-out period)로서는 불충분한 기간이며, 첫 번째 시술의 누적효과(cumulative effect)가 결과해석의 교란(confounding)을 유발할 수 있다는 지적이 있었다. 또한 타 기관에서 증식치료를 수행 후 합병증이 발생하여 내원한 환자의 사례를 소개한 2개 연구(Clifton, 2018; Yun, 2011)는 타 기관에서 수행한 증식치료의 구체적인 내용을 확인할 수 없어 동 평가의 안전성, 효과성의 검토에 포함하는 것이 적절치 않다는 의견으로 ‘결과지표의 부적절함’을 사유로 추가 제외하기로 하였다.

문헌의 선택배제 여부와 관련한 소위원회의 또 다른 주요 결정사항은 다음과 같다. 동 시술의 안전성 여부에 대한 평가를 위하여 증례 수준까지 검토하기로 하였다. 그리고 문헌검색단계에서 연도를 제한하지는 않았으나, 증식치료에 대한 구체적인 명칭 및 술기에 대한 본격 논의가 시작된 1960년대의 문헌들을 검토해본 결과, 문헌의 틀이나 기술하는 형식, 결과해석 등의 문제를 고려하여 제외하기로 결정하였다.

이상의 내용들을 바탕으로 선택배제를 수행한 결과, 최종적으로 총 18편(국내 4편, 국외 14편)의 문헌이 선정되었다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 [그림 3.1]에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 연구유형 및 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 별첨에 수록하였다.

1.2 선택문헌 특성

최종 선택된 문헌은 척추 부위 통증에 대해 증식치료를 수행한 18편으로 연구설계로는 비교연구가 총 8편, 증례수준으로 전후비교를 한 연구가 10편이었다.

비교연구는 무작위배정임상시험연구 6편, 비무작위배정임상시험연구 1편, 단면연구 1편이 확인되었다. 단일군 연구는 환자군에 대한 증식치료 전후 결과를 제시한 증례연구가 9편, 증례보고가 1편이었다.

대상자의 대부분은 요통 등의 통증에 대하여 기존의 보존적 치료에서 효과를 보지 못한 경우였으며, 비교중재는 스테로이드 주사, 위치요군(생리식염수 또는 국소 마취제 투여) 등이 확인되었다.

연구국가는 미국 5편, 한국 4편, 캐나다와 호주가 각 3편, 영국 2편, 인도 1편이었다.

선택문헌의 특성은 [표 3.1], [표 3.2]와 같으며, 대상군의 주요 특성은 [표 3.3], [표 3.4]에 제시하였다.

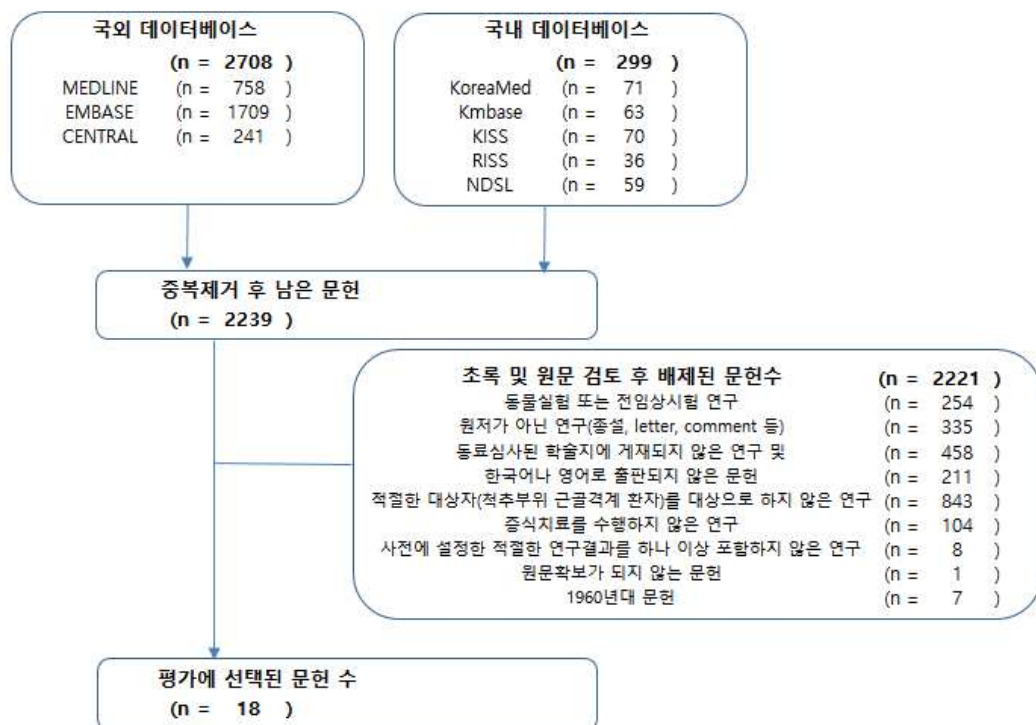


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

표 3.1 선택문헌의 특성(비교연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	적응증 (주입부위)	대상자 수	중재군	비교군	결과지표	F/U
1	Yelland (2004)	호주	RCT	6개월 이상 지속, 기존 보존적 치료에 반응하지 않는 비정형성 요통 (요골반인대)	110 ①28, 26 ②27, 29	중재군1: 증식치료+6개월 운동 중재군2: 증식치료+일상생활 (격주로 6회 주사) 20% glucose +0.2% lidocaine 10~30cc [공통] NSAIDs를 제외한 진통제, 온열, 일상생활은 장려/ 아연, 마그네슘, 베타카로틴, 피리독신, 비타민 C 등의 건강보조제를 6개월의 치료기간동안 제공	비교군1: 식염수+6개월 운동 비교군2: 식염수+일상생활 (격주로 6회 주사) normal saline	① AE ② VAS, RM장애지수 환자만족도	2.5개월 4개월, 6개월, 12개월, 24개월
2	Yelland (2000)	호주	non RCT	6개월 이상 지속, 기존 보존적 치료에 반응하지 않는 비정형성 요통 (요골반인대)	33 ①20 ②13	증식치료 (3개월간) 4~6회 15-20% glucose + 0.2% lidocaine [공통] 단순 굴곡신전운동 등은 장려/ 아연, 마그네슘, 비타민 C 등의 건강보조제를 함께 제공	식염수 주사 normal saline	① - ② VAS, 통증도표 RM장애지수 SF12	3개월
3	Dechow (1999)	영국	RCT	6개월 이상 지속된 비정형성 요통 (요천추부 인대)	74 ①36 ②38	증식치료 (주1회씩) 3회 1% lidocaine 5cc +(25% dextrose+25% glycerine +2.4% phenol) 5cc	생리식염수 (주1회씩) 3회 normal saline 5cc +1% lidocaine 5cc	① AE ② McGill 통증설문지 (VAS 포함) Margolis 통증격자 ODI	직후 1개월 3개월 6개월
4	Klein (1993)	미국	RCT	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요골반인대)	79 ①39 ②40	증식치료 (주1회씩) 6회 lidocaine 0.5% 15cc + (dextrose 25%, glycerine 25%, phenol 2.4% + 무염수) 15cc [공통] 리도케인 주사 후 도수치료→ 중재주사 / 굴곡신전운동 병행	생리식염수(주1회씩) 6회 lidocaine 0.5% 15cc + normal saline 15cc	① AE ② VAS Margolis 통증격자 RM장애지수 ROM	6개월
5	Ongley (1987)	미국	RCT	1년 이상 지속된 기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부, 장골능 등 인대)	81 ①40 ②41	증식치료+운동 (25% dextrose+25% glycerin +phenol 2.5% + 무염수) + 0.5% lidocaine	생리식염수+운동 normal saline +0~0.5% lidocaine	① AE ② VAS, 통증도표 RM장애지수	1개월 3개월 6개월

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	적응증 (주입부위)	대상자 수	중재군	비교군	결과지표	F/U
				등 인접부위)	[공통] 리도케인 주사 후 도수치료 → 중재주사 / 굴곡신전운동 병행				
6	Mathews (1987)	영국	RCT	요통 및 좌골신경통 (요천추부 인대)	22 ①16 ②6	증식치료+국소마취제 (격주) 3회 (2.5% phenol+ 25% dextrose + 30% glycerol+증류수) 4cc +0.5% procaine 6cc	국소마취제 투여 (격주) 3회 0.5% procaine 10cc	① - ② NRS	2주 1개월 3개월 6개월 12개월
						500mg 파라세타몰, 척추코르셋 등 케어 제공			
7	김희상 (2007)	한국	RCT	장골능동통증후군 (장골능 장요인대 부착점)	44 ①22 ②22	증식치료 (주1회씩) 4회 20% dextrose solution 0.8cc +1% lidocaine 0.2cc	스테로이드주사 (주1회씩) 4회 triamcinolone 5mg +1% lidocaine 0.9cc	① - ② VAS, 압통역치 ODI	30분 1주 4주 3개월
						[공통] 시술 전~효과판정시 까지 NSAIDs 중지			
8	Kim (2016)	한국	단면연구	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부 인대)	73 ①38 ②35	증식치료 (주1회씩) 10회 +보존적 치료 10주 15% dextrose solution 10~20cc	증식치료 평균 3.5회 +보존적 치료 10주 15% dextrose solution 10~20cc	① AE ② VAS, 50%이상 통증경감율 ODI	6주 10주 24주
						[공통] 주3~4회 30~60분의 유산소운동은 장려/ 중등도 운동은 제한됨			

①, Intervention
 ②, Comparator
 ①, 안전성
 ②, 효과성
 NRS, Numerical Rating Scale
 ODI, Oswestry Disability Index
 RM, Roland-Moris
 VAS, Visual Analogue Scale

표 3.2 선택문헌의 특성(단일군 연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	적응증 (적용부위)	대상자수	증식치료(약제)	결과지표	f/u	결과
9	Hoffman (2018)	미국	천장관절 불안전성 (천장관절 인대)	103	15% dextrose in lidocaine 1개월 간격 약 3회 시술 전과 직후 NSAIDs 중지	① - ⑤ ODI	3~4개월	△
10	Cusi (2010)	호주	천장관절 통증 (장골부착부 인대)	25	50% dextrose 1.8mL + 1% bupivacaine 2.3mL + iopamidol 0.8mL 6주간격 총3회 시술전 일과 직후 NSAIDs 중지 운동프로그램은 지속	① - ⑤ 퀘백요통장애척도 Roland-Moris 임상적 판단	2년	▲
11	Watson (2010)	캐나다	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부 인대)	140	P25G (137) (2.5% phenol + 25% dextrose + 25% glycerin) or 15% dextrose (3) 1% lidocaine 2 mL without epinephrine + 50% dextrose 3 mL + normal saline 5 mL 2주~3개월 간격 평균 10.3±9.6회	① AE ⑤ NRS QoL	1년	▲
12	Khan (2008)	인도	6개월 이상 보존적 치료에 반응하지 않는 만성 미골통 (엉치꼬리관절의 가장 부드러운 부위)	37	25% dextrose 8mL + 2% lidocaine 2mL 총 2~3회 주사 (1차주사 15일 후 2차주사, 4주후 3차주사(VAS가 4를 넘는 경우만) 항염증제 사용금지	① AE ⑤ VAS	6주 이상	△
13	김현성 (2007)	한국	엉치뼈비대칭 (천장관절 주변인대)	23	50DW 5mL + lidocaine 2mL + normal saline 6mL + multi Vit. 0.4mL 1~2주 간격, 평균 4.7회 시행 +도수치료	① - ⑤ VAS	시술직후	▲
14	Centeno (2005)	미국	교통사고 후 보존적 치료에 반응하지 않는 경추불안정 환자 (경추 뼈 인접부위)	6	12.5% dextrose + normal saline + lidocaine 총3회 시행	① - ⑤ VAS ROM	1개월	▲

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	적응증 (적용부위)	대상자수	증식치료(약제)	결과지표	f/u	결과
15	Hooper (2004)	캐나다	만성척추통증 (경추, 흉추, 요추) (경추, 흉추 및 요추의 후낭낭 또는 세 영역의 조합, 장요인대 또는 후방천장관절인대 등)	177	20% dextrose + 0.75% xylocaine 매주 1회씩 총3회 (필요시 3세트씩 1개월 추가)	㉠ AE ㉡ (환자응답) 증상경감 기능개선 업무능력	2개월~2.5년	▲
16	조대현 (2003)	한국	요추부 추간판 탈출증 (요천추부 인대)	23	15% dextrose 1~2주 간격 1~2회 시행	㉠ - ㉡ NRS	8주	▲
17	Bourdeau (1988)	캐나다	요추와 골반통증 (하부극상인대 및 천장인대)	24	12.5% dextrose	㉠ - ㉡ 증상경감정도	5년	△
18	Jonely (2015)	미국	천장관절 및 pelvic girdle 장애 (천장관절 및 치골결합 부위 (뼈 접촉))	1	50% dextrose 5mℓ + 0.25% bupivacaine 3mℓ + 1% lidocaine 2mℓ	㉠ - ㉡ VAS ODI	1년	▲

①, Intervention
 ②, Comparator
 ㉠, 안전성
 ㉡, 효과성
 NRS, Numerical Rating Scale
 ODI, Oswestry Disability Index
 RM, Roland-Moris
 VAS, Visual Analogue Scale

표 3.3 대상군 특성(비교연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	적응증 (주입부위)	I 중재상세(n) C 비교상세(n)	평균연령(세)		남/여(명,%)		평균증상기간		군 간 p값
					중재군	비교군	중재군	비교군	중재군	비교군	
1	Yelland (2004)	RCT	6개월 이상 지속, 기존 보존적 치료에 반응하지 않는 비정형성 요통 (요골반인대)	①증식치료+운동(28) 증식치료+일상생활(26) ③식염수주사+운동(27) 식염수주사+일상생활(29)	51.5±10.6	49.4±10.4	32/22 (59.3/40.6)	31/25 (55.4/44.6)	14.8±10.9년	13.8±9.3년	NS
2	Yelland (2000)	non RCT	6개월 이상 지속, 기존 보존적 치료에 반응하지 않는 비정형성 요통 (요골반인대)	①증식치료(20) ③식염수주사(13)	57(46~63)	43(37~59)	11/9(55/45)	9/4(69/31)	120개월 (72~180)	96개월 (36~168)	NS
3	Dechow (1999)	RCT	6개월 이상 지속된 비정형성 요통 (요천추부 인대)	①증식치료(36) ③식염수주사(38)	44±11	46±11	16/20 (55.6/44.4)	20/18 (52.6/47.4)	(5년이하)8명 (5~10년)10명 (10년이상)18명	(5년이하)12명 (5~10년)5명 (10년이상)21명	NS
4	Klein (1993)	RCT	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요골반인대)	①증식치료(39) ③식염수주사(40)	44.6±8.6	43.5±9.2	21/18 (53.8/46.2)	26/14 (65/35)	11.2±7.9년	11.8±10.1년	NS
5	Ongley (1987)	RCT	1년 이상 지속된 기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부, 장골능 등 인대 등 인접부위)	①증식치료+운동(40) ③식염수주사+운동(41)	45(23~70)	43.3(23~70)	18/22(45/55)	20/21	8.98년(1~30)	10.72년 (1~35)	NS
6	Mathews (1987)	RCT	요통 및 좌골신경통 (요천추부 인대)	①증식치료+국소마취제투여(16) ③국소마취제투여(6)	중양값 36(20~59)	중양값 34(30~39)	4/12(25/75)	1/5(20/80)	중양값 6개월 (5주~72개월)	중양값 24개월 (13~60개월)	NR
7	김희상 (2007)	RCT	장골능통증후군 (장골능 장요인대 부착점)	①증식치료(22) ③스테로이드주사(22)	평균 49.3세 (20~79)		7/15 (31.8/68.2)	8/14 (36.4/63.6)	8.9개월		NR
8	Kim (2016)	단면 연구	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부 인대)	①증식치료10회 +보존적 치료10주(38) ③증식치료3.5회 +보존적 치료10주(35)	51.9±8.5	52.9±13.1	12/26 (31.6/68.4)	11/24 (31.4/68.6)	34.0±55.9 개월	53.1±77.1 개월	NS

①, Intervention; ③, Comparator

표 3.4 대상군 특성(단일군 연구)

연번	제1저자 (출판연도)	적응증 (적용부위)	대상자 수	평균연령(세)	남/여(명,%)	평균증상기간	비고
9	Hoffman (2018)	천장관절 불안전성 (천장관절 인대)	103	59±13 52±15 NR	83.3%/16.7% 82.0%/18.0% NR	2년(0.3~20) 13년(4~19) NR	15점이상 호전 변화없음 15점미만 호전 연령 p<.05 성별, 증상기간 NS
10	Cusi (2010)	천장관절통증 (장골부착부 인대)	25	40.4(26~67)	5/20 (20/80)	6개월이상	
11	Watson (2010)	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부 인대)	140	47.9±12.2	76/64 (54.3/45.7)	3개월이상	
12	Khan (2008)	6개월 이상 보존적 치료에 반응하지 않는 만성 미골통 (영치꼬리관절의 가장 부드러운 부위)	37	36	14/23 (37.8/62.2)	6개월 이상	
13	김현성 (2007)	영치뼈비대칭 (천장관절 주변인대)	23	41	10/13 (43.5/56.5)	NR	
14	Centeno (2005)	교통사고 후 보존적 치료에 반응하지 않는 경추불안정 환자 (경추 뼈 인접부위)	6	NR	NR	6개월 이상	
15	Hooper (2004)	만성척추통증 (경추, 흉추, 요추) (경추, 흉추 및 요추의 후낭낭 또는 세 영역의 조합, 장요인대 또는 후방천장관절인대 등)	177	39.5	52/125 (29.4/70.6)	4.81년 (3개월~27년)	
16	조대현 (2003)	요추부 추간판 탈출증 (요천추부 인대)	23	51.0±15.6	11/12 (47.8/52.2)	NR	
17	Bourdeau (1988)	요추와 골반통증 (하부극상인대 및 천장인대)	24	-19세 1명 -평균 41세 (28~58세) 21명 -79세 1명 -85세 1명	11/13	2개월~30년	
18	Jonely (2015)	천장관절 및 pelvic girdle 장애 (천장관절 및 치골결합 부위 (뼈 접촉))	1	35세	여성	14년	

1.3 비뚤림 위험 평가결과

1.3.1. 무작위배정비교임상시험연구 및 비무작위배정비교임상시험연구

본 평가에 최종 선택된 연구 18편 중 무작위배정비교임상시험연구는 6편(Yelland et al., 2004; Dechow et al., 1999; Klein et al., 1993; Ongley et al., 1987; Mathews et al., 1987; 김희상 et al., 2007), 비무작위배정비교임상시험연구는 1편(Yelland et al., 2000)이었으며 이에 대한 비뚤림 위험평가는 Cochrane Risk of Bias (RoB)를 이용하여 평가하였다. 평가항목은 RoB의 포괄적 평가 영역(무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고)에 추가하여 연구의 타당도를 위협할 수 있는 잠재적 비뚤림 위험 영역으로 병용 중재(co-intervention)와 민간 연구비 지원(financial funding)을 추가하여 8개 항목에 대해 낮음/높음/불확실 세 등급으로 평가하였다.

평가영역별로 보면 무작위 배정순서 생성은 순서 생성에 무작위 방법을 시행한 경우 ‘낮음’으로, 배정순서은폐는 적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐된 경우 ‘낮음’으로 평가하였다. 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림은 연구설계가 눈가림 수행이 불가능하나, 연구 참여자 및 연구자가 배정된 중재를 알 수밖에 없으며 눈가림이 결과 평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 ‘높음’으로 평가하였다. 결과 평가에 대한 눈가림은 평가자의 눈가림이 명시된 경우 ‘낮음’으로 평가하였다. 불충분한 결과자료는 결측치가 있어도 중재군 및 대조군 모두 20% 미만인 경우는 ‘낮음’으로, 선택적 보고는 프로토콜이 존재하여 사전에 정의해 높은 의료결과에 대해 모두 보고하고 있어 ‘낮음’으로 각각 평가하였다. 그 외 연구의 타당도를 위협할 수 있는 잠재적 비뚤림 위험 영역으로 병용 중재(co-intervention)와 민간 연구비 지원(financial funding)을 추가하여 평가하였다(그림 3.2).

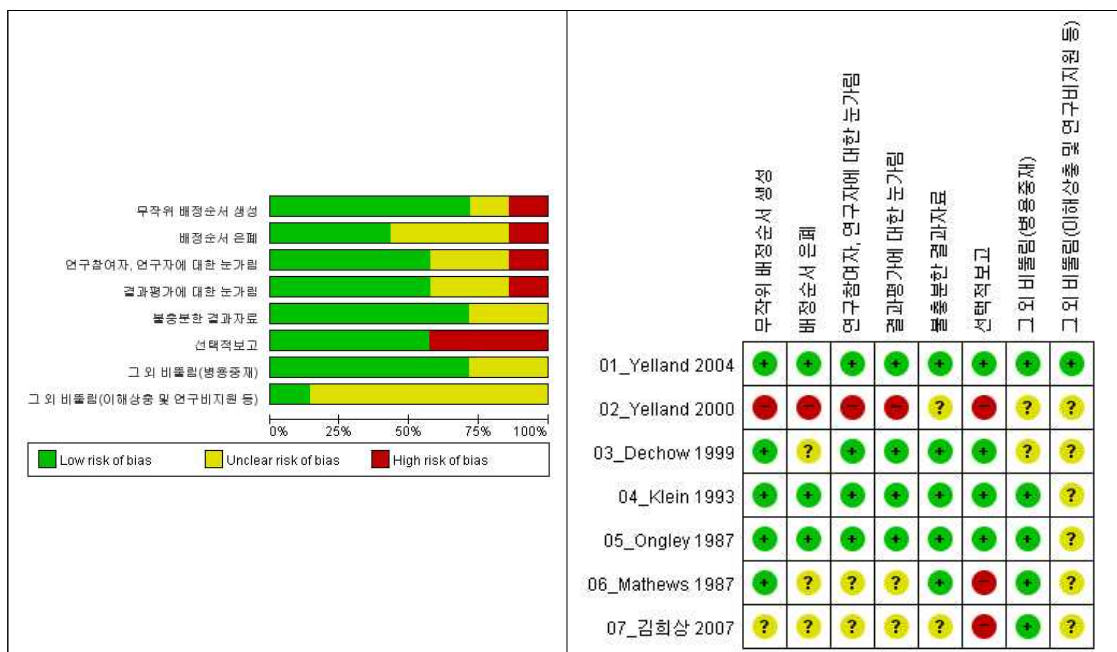


그림 3.2 비뚤림 위험 그래프와 평가요약표 (RCT 6편; nonRCT 1편)

1.3.2. 단일군 연구

본 평가에 최종 선택된 연구 18편 중 단면연구는 1편(Kim et al., 2016), 전후비교연구는 10편(Hoffman et al., 2018; Cusi et al., 2010; Watson et al., 2010; Khan et al., 2008; 김현성 등, 2007; Centeno et al., 2005; Hooper et al., 2004; 조대현 등, 2013; Bourdeau et al., 1988; Jonely et al., 2015)이었다. 이에 대한 비뚤림 위험 평가는 RoBANS ver 2.0 도구를 사용하여 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과 자료, 선택적 결과보고, 그 외 비뚤림(병용 중재 또는 민간 연구비 지원 등)에 관하여 평가하였다.

대상군 비교가능성은 중재군 및 대조군의 인구사회학적 특성 및 질병의 중증도 등에 차이가 없는 경우, '낮음'으로 평가하였으며, 대상군 선정은 참여자 모집전략이 대상군 모두 동일한 경우 '낮음'으로 평가하였다. 교란변수는 명시하고 있지 않아 '불확실'로 평가하였다. 노출 측정의 경우 병용 중재 등 그 외 요소에 대해 구체적으로 제시되지 않아 '불확실'로 평가하였다. 평가자의 눈가림은 수행되지 않았으나, 중재결과에 영향을 미치지 않았다고 보기 어려워 '높음'으로 평가하였다. 결과 평가는 신뢰도와 타당도가 검증된 도구를 사용하여 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단되는 경우 '낮음'으로 평가하였다. 불완전한 자료의 경우 탈락률이 20% 미만이면 '낮음'으로 평가하였다. 선택적 결과 보고는 프로토콜이 존재하고 사전에 정의한 의료결과가 기술되어 있거나, 프로토콜은 없지만 예상되는 거의 모든 주요 결과를 포함하고 있는 경우 '낮음'으로 평가하였다(그림 3.3).

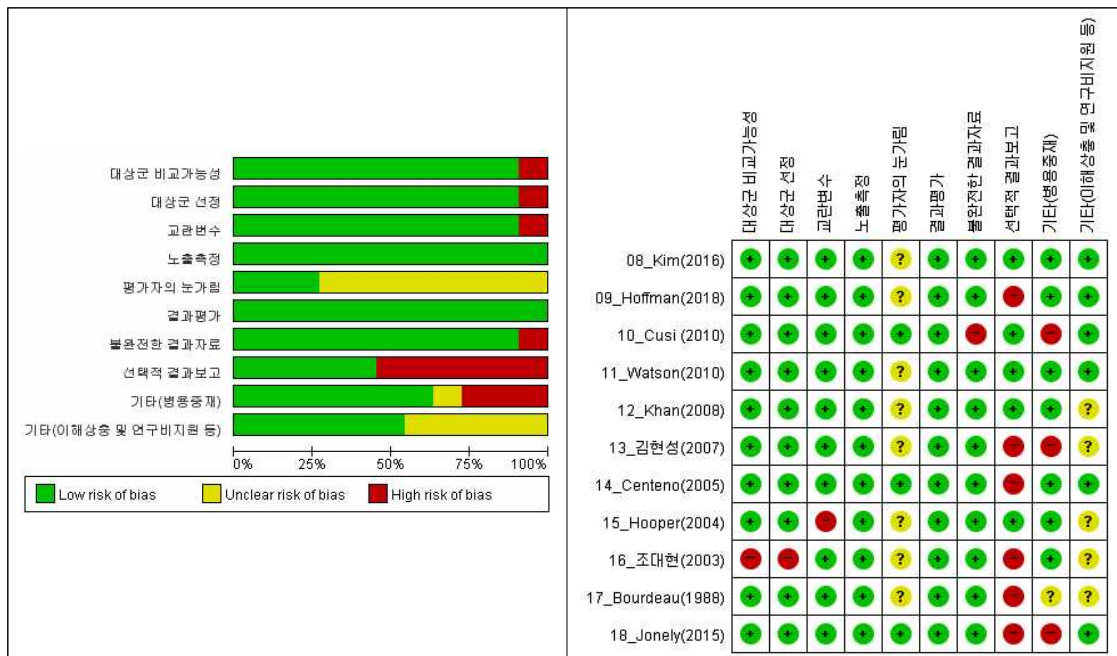


그림 3.3 비뚤림 위험 그래프와 평가요약표(단면연구 1편, 전후연구 10편)

2. 분석 결과

증식치료 [척추 부위]에 대한 평가는 안전성과 효과성 두가지 측면에서 검토되었다. 안전성은 시술 관련 부작용 및 이상반응으로, 효과성은 통증완화, 기능개선 및 삶의 질 지표로 평가하였다.

2.1. 안전성

총 18편의 문헌 중 시술 관련 부작용 및 이상반응 여부를 보고한 연구는 총 9편이었으며, 그 외 연구들은 관련 내용을 다루지 않았다. 해당 사항을 보고한 문헌의 주요내용은 [표 3.5]과 같다.

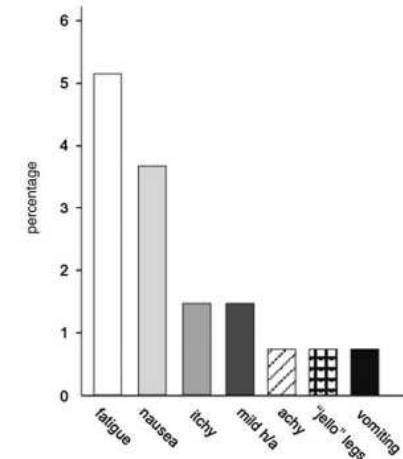
위치료군(placebo treatment)과 비교한 4편(Yelland et al., 2004; Dechow et al., 1999; Klein et al., 1993; Ongley et al., 1987)에서 통증, 강직, 두통, 오심 등의 사례가 보고되었으나 경미한 수준의 것으로 확인되었고, 소수 환자에서 안면신경마비, 신장암, 우울증, 생리흐름 증가 및 폐경 후 점상질출혈 등이 보고되었다. 이 중 군 간 발생여부를 비교한 1편(Ongley et al., 1987)에서 중재군과 비교군 간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 다른 1편(Klein et al., 1993)에서는 치료 1일째 과민반응에 대한 일회성의 코르티코스테로이드 투약(중재군과 비교군 각각 8명과 5명)을 수행한 것으로 나타났다.

증식치료 수행횟수별로 비교한 1편의 단면연구(Kim et al., 2016)과 단일군 연구 4편(Cusi et al., 2010; Watson et al., 2010; Khan et al., 2008; Hooper et al., 2004)에서는 심각한 부작용 및 이상반응 발생이 없는 것으로 보고하였다.

표 3.5 시술 관련 안전성 및 이상반응

해당 연구	연구 유형	중재군(중재상제) 비교군(비교중재상제)	AE 발생여부	최장 F/U																		
vs. 위치료군(4편)																						
Yelland (2004)	RCT	①(20% 덱스트로즈+0.2% 리도케인) +운동 or 정상생활 (28,26) ③ 생리식염수+운동or정상생활 (27.29)	잠재적인 부작용의 발생률은 그룹 간에 차이가 없음 - 요통 증가(0.88), 강직 증가(0.76), 다리 통증 증가(0.60), 두통(0.59), 메스꺼움/설사(0.42), 흉추 통증(0.10) 및 기타 모든 증상(0.56) · 요통 증가 기간의 중앙값은 4일, 강직 증가 5일, 다리 통증 증가 5일 · 4명: 주사 치료 1일 이내 심한 두통 호소 ⇔ 1주일 이내에 해결 · 4명: 다리 통증(CT 또는 MRI 스캔 상 신경학적 특징과 요추 신경근병증의 증상발견) ⇔ 3명은 보존적 치료, 1명은 추궁절제술로 해결 · 1명: 치료 2개월째 안면신경마비 ⇔ 3주 만에 완전히 해결 · 1명: 신장암으로 신장 절제술 수행 · 1명: 우울증(연구 시작시점 및 대부분의 연구기간 동안 간헐적으로 정신과 병동에 입원) - 연구기간 내 사망자는 없음	6개월																		
Dechow (1999)	RCT	① 리도케인 +(덱스트로즈+글리세린+페놀) (38) ③ 리도케인+생리식염수(36)	일부 대상자가 주사 후 일시적인 요통증가를 보고했으나 군 간 차이가 없었고, 다른 유의미한 부작용은 발생하지 않음	6개월																		
Klein (1993)	RCT	① 0.5% 리도케인 +(25% 덱스트로즈+25% 글리세린 +2.4% 페놀+무염수) (39) ③ 0.5% 리도케인+ 생리식염수 (40)	- 치료1일째 과민성반응에 대한 corticosteroid 투약: 중재군 8명, 비교군 5명 - 그룹당 1명씩 요추주사 후 심한 두통 → 3일 지속 후 후유증 없이 자연완화 - 모든 환자가 주사 후 1~3일간 뻣뻣함과 쓰라림을 호소하였으나, 치료를 중지할 수준은 아님	6개월																		
Ongley (1987)	RCT	① 0.5% 리도케인 +(25% 덱스트로즈+25% 글리세린 +2.5% 페놀+무염수) (41) ③ 0~0.5% 리도케인 + 생리식염수 (40)	<table><tr><td></td><td>중재군(40)</td><td>비교군(42)</td></tr><tr><td>통증 및 뻣뻣함</td><td colspan="2">모든 환자들은 주사 후 12~24시간 동안 통증 및 뻣뻣함을 호소 (침상안정이나 휴업을 할 정도의 심각한 수준 아님)</td></tr><tr><td>생리흐름증가</td><td>5.0%(2명)</td><td>2.4%(1명)</td></tr><tr><td>폐경 후 점상질출혈</td><td>5.0%(2명)</td><td></td></tr><tr><td>두통 및 기침</td><td>-</td><td>2.4%(1명) (1주 후 회복)</td></tr><tr><td>독성검사</td><td colspan="2">군 간 유의한 차이없음</td></tr></table>		중재군(40)	비교군(42)	통증 및 뻣뻣함	모든 환자들은 주사 후 12~24시간 동안 통증 및 뻣뻣함을 호소 (침상안정이나 휴업을 할 정도의 심각한 수준 아님)		생리흐름증가	5.0%(2명)	2.4%(1명)	폐경 후 점상질출혈	5.0%(2명)		두통 및 기침	-	2.4%(1명) (1주 후 회복)	독성검사	군 간 유의한 차이없음		6개월
	중재군(40)	비교군(42)																				
통증 및 뻣뻣함	모든 환자들은 주사 후 12~24시간 동안 통증 및 뻣뻣함을 호소 (침상안정이나 휴업을 할 정도의 심각한 수준 아님)																					
생리흐름증가	5.0%(2명)	2.4%(1명)																				
폐경 후 점상질출혈	5.0%(2명)																					
두통 및 기침	-	2.4%(1명) (1주 후 회복)																				
독성검사	군 간 유의한 차이없음																					

해당 연구	연구 유형	중재군(중재상제) 비교군(비교중재상제)	AE 발생여부	최장 F/U
vs. 기타(1편)				
KIM (2016)	단면 연구	① 15% 덱스트로즈 주입 10회 +보존적 치료 10주(38) ② 15% 덱스트로즈 주입 3.5회 +보존적 치료 10주(35)	유의할 만한 부작용 및 이상반응 발생 없음	24주
단일군 연구 (4편)				
Cusi (2010)		50% dextrose 1.8mL +1% bupivacaine 2.3mL+iopamidol 0.8mL (35)	- 부작용 및 이상반응 발생 없음	2년
Watson (2010)		P25G (137) (2.5% phenol+25% dextrose+25% glycerin) or 15% dextrose (3) (1% lidocaine 2 mL without epinephrine + 50% dextrose 3 mL + normal saline 5 mL)	- 전체 대상자의 80%에서 시술부위 통증(평균 4.25±4일 지속) 이외에 심각한 합병증 발생없음 - 나머지는 경미한 수준의 부작용으로 제시됨	1년
Khan (2008)		25% dextrose 8mL+2% lidocaine 2mL (37)	- 표재성 피부 감염(2건) 및 피부 색소침착(1건)	4주
Hooper (2004)		20% dextrose+0.75% xylocaine (177)	- 시술 후 통증, 1~2일 후 뻣뻣함 이외 시술 관련 부작용 및 이상반응 발생 없음	2개월 ~2.5년



①, Intervention; ②, Comparator

2.2. 효과성

증식치료[척추 부위]의 효과성은 통증경감 정도, 기능개선 여부, 삶의 질(만족도 포함)로 평가하였다.

2.2.1. 통증경감 정도

비교자가 있는 8편 전편에서 통증경감정도를 다루었다(표 3.6).

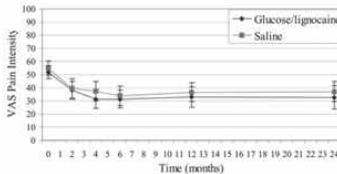
위치료군과 비교한 6편 중 3편(Yelland et al., 2004; Yelland et al., 2000; Klein et al., 1993)에서 중재군과 비교군 모두 시술 전후 유의한 통증경감을 보고하였고, 다른 2편(Dechow et al., 1999; Mathews et al., 1987)은 두 군 모두에서 경감 추이를 보이나 통계적 의미는 없는 것으로 보고하였다. 군 간 비교 시 이 5편은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 나머지 1편(Ongley et al., 1987)은 p값의 제시가 없었으나 양 군 모두에서 경감의 추이를 확인하였고, 군 간 비교 시에 중재군의 경감정도가 유의하게 더 큰 것으로 나타났다.

증식치료를 스테로이드 주사와 비교한 1편(김희상 등, 2007)에서는 양 군 모두 시술 전후 유의한 경감을 보고하였으나, 군 간 비교 시는 유의한 차이가 없이 동등한 경감효과를 보였다.

기타 비교연구인 Kim(2016)의 단면연구에서는 15% 포도당을 증식제로 양 군에 각각 평균 10회와 3.5회 증식치료를 수행하고 보존적 치료를 10주간 병행한 두 군을 비교하였다. 10회의 증식치료를 수행한 중재군에서만 유의한 통증경감 효과를 확인하였고, 비교군은 변화하지 않은 것으로 나타났다.

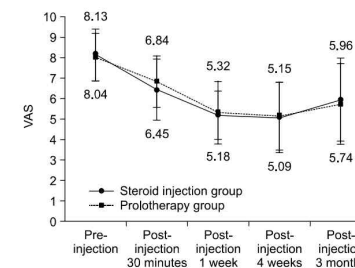
단일군 연구 8편 전편에서 증식치료 전에 비해 치료 후 통증경감 효과가 있는 것으로 보고하였다(표 3.7).

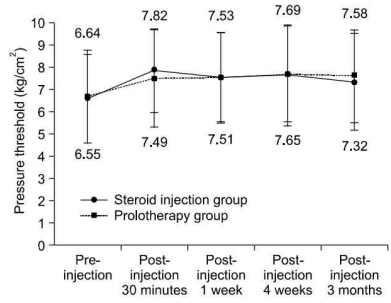
표 3.6 통증경감정도(비교연구)

저자 (연도)	연구 유형	I 중재상세(n) C 비교상세(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유의성	효과 여부	비고
vs. 위치료군(6편)										
Yelland (2004)	RCT	①(20%덱스트로즈 +0.2%리도케인) +운동 or 정상생활 (28,26) ③ 생리식염수 +운동 or 정상생활 (27,29)	VAS	1년	-18.6(3.2)	-18.4(4.0)	.96	NS	①=③	점수변화(SE) 
				2년	-18.4(4.0)	-16.4(4.2)	.93	NS		
			통증 불쾌감	1년	-20.9(3.4)	-19.1(4.0)	.74	NS		점수변화(SE)
				2년	-17.3(4.4)	-15.5(4.3)	.77	NS		
			통증 그리드	1년	-2.7(1.1)	-1.7(1.8)	.63	NS		※점수변화(SE)
				2년	+0.2(1.5)	-1.3(1.8)	.52	NS		
			50%이상 통증감소율	12개월	46%	36%	-	NS		50%이상 통증감소를 보인 대상자비율
			Yelland (2000)	non RCT	① 15~20% 덱스트로즈 +0.2% 리도케인(20) ③ 생리식염수(13)	요통 (VAS)	pre	54(42,72)		55(47,60)
3개월	24(10,39)	26(14,39)					.40	NS		
전후 통증감소율	60(46,78)	40(-8,56)					.07	NS		
50% 이상 경감을 보고한 대상자비율	60%(12/20)	38%(5/13)					.30	NS		
하지통증 (VAS)	pre	31(13,70)				49(28,62)	.88	NS	※median(IQR)	
	3개월	4(0,14)				14(10,34)	.08	NS		
	전후 통증감소율	76(40,100)				2(-8,67)	.04	S		
	50% 이상 경감을 보고한 대상자비율	65%(13/20)				38%(5/13)	.17	NS		
통증 diagram	pre	24(18,36)				24(16,35)	.84	NS	※median(IQR)	
	3개월	14(5,23)				22(11,42)	.17	NS		

저자 (연도)	연구 유형	I 중재상세(n) C 비교상세(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유의성	효과 여부	비고
			점수	전후 통증감소율 50% 이상 경감을 보고한 대상자비율	37(17.77)	12(-32,37)	.05	S		
					30%(6/20)	8%(1/13)	.20	NS		
Dechow (1999)	RCT	① 리도케인 +(덱스트로즈+글리세린 +페놀) (36) ③ 리도케인 +생리식염수(38)	- 두 군 모두에서 통증경감 추이를 보이나, 통계적 의미를 갖지는 못함							
										①=③
Klein (1993)	RCT	① 0.5% 리도케인 +(25% 덱스트로즈 +25% 글리세린 +2.4% 페놀+무염수) (39) ③ 0.5% 리도케인 + 생리식염수 (40)	VAS 통증 그리드 50%이상 증상경감을 보고한 대상자비율	pre 6개월 pre 6개월 6개월	4.88±1.30 2.29±1.67 11.3±9.0 4.4±6.2 76.9%(30/39)	4.56±1.12 2.85±1.88 7.8±5.9 4.3±5.6 52.5%(21/40)	- .056 - .025 .042	NS NS NS S S	①≥③	시술 후 f=3.780 (p=.056) (초기 과민증으로 코르티코스테로이드 주사한 대상자 제외시) f=4.950 (p=.030) 시술 후 f=5.23 (p=.025) (“) f=6.836 (p=.011) (“)
Ongley (1987)	RCT	① 0.5% 리도케인 +(25% 덱스트로즈 +25% 글리세린 +2.5% 페놀+무염수)(40)	VAS	pre 1개월	3.78(0.19) 2.13(0.22)*	3.99(0.19) 3.06(0.29)*	- <.01	NR S	①)③	※mean(SEM)

저자 (연도)	연구 유형	I 중재상제(n) C 비교상제(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유의성	효과 여부	비고
		㉔ 0~0.5% 리도케인 + 생리식염수 (41)	통증그리드	3개월	1.77(0.22)*	2.93(0.25)*	<.001	S		
				6개월	1.50(0.21)*	3.08(0.28)*	<.001	S		
				pre	10.1(1.24)	10.27(1.6)	-	NR		
				6개월	3.6(0.37)	8.24(1.20)	<.001	S		
Mathe- ws (1987)	RCT	① (2.5%페놀 +25% 덱스트로즈 +30% 글리세롤 +증류수) 4mℓ +0.5% 프로케인 6mℓ (16) ㉔ 0.5% 프로케인10mℓ(6)	통증개선 비율	3개월	63%(10/16)**	33%(2/6)*	-	NS	①=㉔	3개월 이전, 6개월, 12개월 시점에도 모 두 군 간 유의하지 않음
vs. 스테로이드 주사(1편)										
김희상 (2007)	RCT	① 20% 덱스트로즈(22) ㉔ 트리암시놀론 +리도케인(22)	VAS	pre	8.04±1.17	8.13±1.28	NR	NR	①=㉔	
				30분	6.84±1.27	6.45±1.52	>.05	NS		
				1주	5.32±1.54	5.18±1.21	>.05	NS		
				4주	5.15±1.65	5.09±1.73	>.05	NS		
				3개월	5.74±1.97	5.96±2.04	>.05	NS		

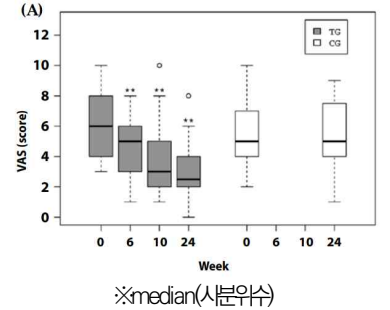


저자 (연도)	연구 유형	I 증재상세(n) C 비교상세(n)	지표	f/u	증재군	비교군	p	유의성	효과 여부	비고
			압통 역치	pre	6.64±2.11	6.55±2.01	NR	NR		
				30분	7.49±2.21	7.82±1.85	>.05	NS		
				1주	7.51±2.05	7.53±1.98	>.05	NS		
				4주	7.69±2.15	7.65±2.25	>.05	NS		
				3개월	7.58±2.08	7.32±2.58	>.05	NS		

vs. 기타(1편)

Kim (2016)	단면연구	① 15% 덱스트로즈 주입 10회 +보존적 치료 10주(38) ② 15% 덱스트로즈 주입 3.5회 +보존적 치료 10주(35)	VAS	pre	6.0(4.0~8.0)	no change	-	NS	①>②		
				6주	5.0(3.0~6.0) 20% 감소		-	-			
				10주	3.0(2.0~5.0) 42.2% 감소		-	-			
				24주	2.5(2.0~4.0) 58.6% 감소		<.001	S			
				50%이상 통증감소율	24주		76.3% (29/38)	5.7% (2/35)		NR	-

(A)



※median(사분위수)

통증이 50%이상 경감된 대상자비율

아래 내용을 제외하고는 모두 군 내 시술전후값이 통계적으로 유의하게 호전됨

* 군 내 p값 제시되지 않음

** 군 내 시술전후 통계적으로 유의한 차이 없음

표 3.7 통증경감정도(단일군 연구)

제1저자 (출판연도)	적응증 (적용부위)	대상자수	중식치료 세부사항	지표	효과성 결과	결과
Watson (2010)	기존 보존적 치료에 반응하지 않는 만성요통 (요천추부 인대)	140	P25G(137) (2.5% phenol + 25% dextrose +25% glycerin) or 15% dextrose (3) (1% lidocaine 2 mL without epinephrine + 50% dextrose 3 mL + normal saline 5 mL) 2주~3개월 간격 평균 10.3±9.6회	NRS	(시술전) 6.2±2.1 → (1년후) 3.7±2.8 (p=NR)	▲
Khan (2008)	6개월 이상 보존적 치료에 반응하지 않는 만성 미골통 (엉치꼬리관절의 가장 부드러운 부위)	37	25% dextrose 8mL +2% lidocaine 2m 총 2~3회 주사 (1차주사 15일 후 2차주사, 4주후 3차주사(VAS가 4를 넘는 경우만) 항염증제 사용금지	(환자보고)통증 VAS	개선 97.2%(30) 최소한 또는 개선없음 2.7%(7) (시술전) 8.5 → (1차주사후) 3.4 → (2차 주사후) 2.5	△
김현성 (2007)	5영치뼈비대칭 (천장관절 주변인대)	23	50DW 5mL +lidocaine 2mL +N/S 6mL +multi Vit. 0.4mL 1~2주 간격, 평균 4.7회 시행 +도수치료	VAS	(시술전) 8.5 → (시술직후) 2.1 NR	▲
Centeno (2005)	경추불안정 환자 (경추 뼈인접부위)	6	12.5% dextrose+normal saline+lidocaine 총3회 시행	VAS	(시술전) 5.75±1.94 → (1개월후) 3.83±2.3 (p=.04)	▲
Hooper (2004)	만성척추통증 (경추, 흉추, 요추)	177	20% dextrose +0.75% xylocaine 매주 1회씩 총 3회(필요시 3세트씩 1개월 추가)	(환자보고) 통증경감정도	(2개월~2.5년 시점) 매우 향상(35%), 보통 향상(35%), 약간 향상(21%), 변화없음(8%), 악화(1%)	▲

제1저자 (출판연도)	적응증 (적응부위)	대상자수	증식치료 세부사항	지표	효과성 결과	결과
조대현 (2013)	요추부 추간판 탈출증	23	15% dextrose 1~2주 간격 1~2회 시행	NRS 이전 시행한 경막외스테로 이드에 호전이 없던 환자(18명) 증식치료를 바로 시작한 환자(5명)	(시술전) $7.6 \pm 0.7 \rightarrow$ (8주후) 3.1 ± 1.1 (시술전) $7.0 \pm 0.7 \rightarrow$ (8주후) 2.4 ± 0.4	S NS ▲
Bourdeau (1988)	요추와 골반통증 (하부극상인대 및 천장인대)	24	12.5% dextrose 3~10회 시행	증상경감정도 응답비율	(5년시점) 아주우수(29%) 우수(42%) 양호(8%) 미약(21%)	NR △
Jonely (2015)	천장관절 및 pelvic girdle 장애 (천장관절 및 치골결합 부위(뼈 접촉))	1	50% dextrose 5mL +0.25% bupivacaine 3mL +1% lidocaine 2mL	NRS	(시술전) 6 $\rightarrow$ (6개월후) 4 $\rightarrow$ (1년후) 0	NR ▲

2.2.2. 기능개선 정도

요통과 관련한 장애를 측정하는 도구로는 아래 두 가지 지표가 대표적이다. Oswestry Disability Index (ODI, 요통기능장애척도)는 현재 통증의 정도, 자기관리(목욕 및 옷입기 등), 들어올리기, 걷기, 앉아있기, 서있기, 잠자기, 사회생활(친목활동, 취미, 레저 등), 여행 및 이동 등의 내용에 대해 대상자가 응답하는 형태이다. Roland-Moris는 요통으로 인한 기능제한 등의 구체적 질문에 대해 대상자가 응답하는 형태이다. ODI는 중증인 경우에, Roland-Moris는 급성 또는 만성 요통으로 인해 경증에서 중간 정도의 장애를 가진 환자에게 가장 민감하고 적합한 것으로 알려져 있다.

본 평가에서는 비교연구 7편에서 ODI, Roland-Moris를 비롯한 장애점수, 기능제한일수, 장애감소율, Range of Motion(ROM, 가동범위) 등으로 다양한 지표로 기능개선 정도를 다루고 있었다.

증식치료와 위치료군과 비교한 문헌은 RCT 5편이었다. 이 중 2편(Yelland et al., 2004; Yelland et al., 2000)에서는 장애점수, 활동제한일수, 장애감소율, Roland-Moris점수 등에서 양 군 모두 유의한 감소를 보고하였다. Klein (1993)에서는 ROM 측면골곡에서 비교군의 변화정도가 유의하지 않았던 점을 제외한 나머지 ROM과 Roland-Moris점수 상 양 군 모두에서 유의한 감소를 보고하였다. 이 3편에 대한 군 간 비교 시 Yelland (2004)의 시술 후 6개월 시점에서 '장애점수가 0인 대상자수'를 제외한 나머지 지표들에서 군 간 유의한 차이는 없었다. 다만 Klein (1993)의 연구는 전체 대상자에서는 Roland-Moris 점수상 군 간 유의한 차이가 없었으나, 초기과민증으로 코르티코스테로이드 주사를 맞았던 대상자를 제외하면 중재군에 더 유의한 효과가 있는 것으로 확인되었다.

그 외 Dechow (1999)의 연구는 군 내, 군 간 모두 장애 정도에 대한 설문상 유의한 차이를 보이지 않았고, 요추골곡평가는 하향 추세를 보이지만 통계적으로 유의미한 수준은 아닌 것으로 나타났다.

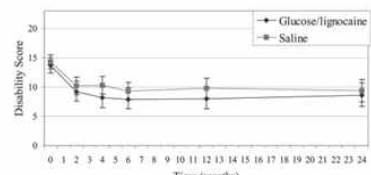
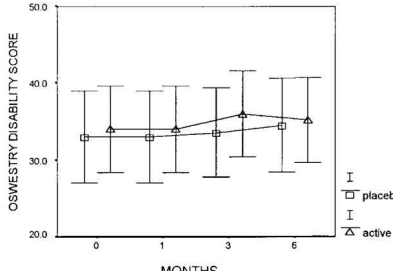
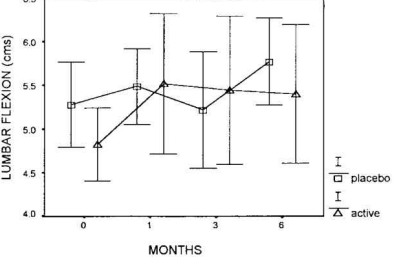
나머지 Ongley (1987)는 양 군 모두 장애정도가 감소한 것으로 나타났으나 p값은 제시하지 않았고, 군 간 비교 시 중재군에 더 유의한 효과를 보고하였다. 동 연구에서 시술 후 6개월 시점에서 장애정도가 50% 이상 감소했다고 응답한 비율과 장애점수가 0인 대상자 수는 중재군에서 더 높은 것으로 나타났다.

스테로이드 주사를 비교한 1편의 RCT (김희상 등, 2007)는 ODI 점수가 양 군 모두 시술 전후 유의하게 감소하여 개선을 보고하였으며, 군 간 비교 시에는 유의한 차이가 없어 두 시술이 동등한 수준의 효과를 보이는 것으로 나타났다.

기타 비교연구인 Kim(2016)의 단면연구에서는 15% 포도당을 증식제로 양 군에 각각 평균 10회와 3.5회 증식치료를 수행하고 보존적 치료를 10주간 병행한 두 군을 비교하였다. 10회의 증식치료를 수행한 중재군에서만 ODI 점수상 유의한 개선 효과를 확인하였고, 비교군은 변화하지 않은 것으로 나타났다.

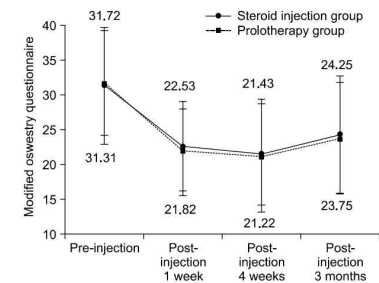
단일군 연구 5편에서는 시술 전보다 증식치료 후 기능이 개선된 것으로 보고하였다.

표 3.8 기능개선정도(비교연구)

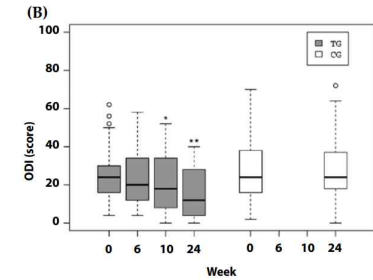
저자 (연도)	연구 유형	I 중재상세(n) C 비교상세(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유의성	비고
vs. 위치료군(5편)									
Yelland (2004)	RCT	① (20%텍스트로즈 +0.2%리도케인) +운동 or 정상생활 (28,26) ③ 생리식염수 +운동or정상생활 (27,29)	장애점수	1년	-5.5(0.9)	-4.5(0.8)	.85	NS	①=③  ※점수변화(SE) ※지난 28일간 활동제한일의 변화(SE)
				2년	-4.9(1.0)	-4.2(0.9)	.60	NS	
			활동제한 일수	1년	3.2(1.2)	2.4(1.4)	.66	NS	
				2년	2.5(1.6)	1.8(1.3)	.75	NS	
			50%이상 장애감소율	12개월	42%	34%	-	NS	
			장애점수 0인 대상자수	6개월	15%	2%	-	S	
Yelland (2000)	non RCT	① 15~20% 텍스트로즈 +0.2% 리도케인(20) ③ 생리식염수(13)	Roland -Moris	pre	12(10,16)	11(7,13)	.20	NS	①=③ ※median(IQR)
				3개월	6(2,10)	7(4,16)	.43	NS	
				감소율	43(13,88)	31(-38,55)	.08	NS	
				50%이상 감소율	45%(9/20)	31%(4/13)	.49	NS	
Dechow (1999)	RCT	① 리도케인 +(텍스트로즈+글리세린 +페놀) (36) ③ 리도케인 +생리식염수(38)	 	MONTHS	MONTHS	MONTHS	MONTHS	MONTHS	
-장애정도에 대한 설문상 군 간 유의한 차이가 없음 -요추굴곡의 경우, 하향추세를 보이지만 통계적으로 유의미한 수준은 아님									

저자 (연도)	연구 유형	I 중재상제(n) C 비교상제(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유의성	비고
Klein (1993)	RCT	① 0.5% 리도케인 +(25% 텍스트로즈 +25% 글리세린 +2.4% 페놀+무염수) (39) ③ 0.5% 리도케인 + 생리식염수 (40)	Roland -Moris	pre	9.36±3.56	8.25±3.26	<.001	S	①=③ 시술 후 f=3.428 (p=.068) 초기 과민증으로 코르티코스테로이드 주사한 대상자 제외시 f=6.175 (p=.016)
				6개월	4.04±3.71	4.38±4.05	-	NS	
			ROM -회전	pre	81.9±11.8	84.0±9.9	-	NS	
				6개월	91.8±8.6	93.8±6.2	-	NS	
			ROM 굴곡-신전	pre	94.7±9.4	96.2±10.5	-	NS	
				6개월	100.5±11.1	102.3±11.7	-	NS	
Ongley (1987)	RCT	① 0.5% 리도케인 +(25% 텍스트로즈 +25% 글리세린 +2.5% 페놀+무염수)(40) ③ 0~0.5% 리도케인 + 생리식염수 (41)	장애정도	pre	11.45(0.83)	11.82(0.92)	-	NS	①>③ ※mean(SEM)
				1개월	4.00(0.61)	8.37(1.04)	<.001	S	
				3개월	4.70(0.73)*	8.49(1.04)*	<.004	S	
				6개월	3.43(0.72)*	8.29(1.10)*	<.001	S	
			50%이상 장애감소율	6개월	87.5% (35/40)	39.0% (16/41)	<.05	S	
			장애점수 0인 대상자수	6개월	15명	4명	<.003	S	
vs. 스테로이드 주사(1편)									
김희상 (2007)	RCT	① 20% 텍스트로즈(22) ③ 트리암시놀론 +리도케인(22)	ODI	pre	31.72±7.56	31.31±8.34	NR	NR	①=③
				1W	21.82±6.24	22.53±6.45	>.05	NS	
				4W	21.22±8.16	21.43±7.25	>.05	NS	
				3M	23.75±8.05	24.25±8.50	>.05	NS	

Group	Pre-injection	Post-injection 1 week	Post-injection 4 weeks	Post-injection 3 months
Steroid injection group	31.72	22.53	21.43	24.25
Prolotherapy group	31.31	21.82	21.22	23.75



저자 (연도)	연구 유형	I 증대상세(n) C 비교상세(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유의성	비고
vs. 기타(1편)									
Kim (2016)	단면 연구	① 15% 텍스트로즈 주입 10회 +보존적 치료 10주(38) ② 15% 텍스트로즈 주입 3.5회 +보존적 치료 10주(35)	ODI	pre	24.0(16.0~30.0)		-	NS	①>②
				10주	18.0(8.0~34.0) 20% 감소	no change	-	-	
				24주	12.0(4.0~28.0) 52% 감소		<.001	S	



①, Intervention; ②, Comparator

아래 내용을 제외하고는 모두 군 내 시술전후값이 통계적으로 유의하게 호전됨

* 군 내 p값 제시되지 않음

표 3.9 기능개선정도(단일군 연구)

제1저자 (출판연도)	적응증 (적용부위)	대상 자수	증식치료 세부사항	지표	결과			결과	
Hoffman (2018)	천장관절 불안전성 (천장관절 인대)	103	15% dextrose in lidocaine 1개월 간격 약 3회 시술전일과 직후 NSAIDs 중지	ODI	중양값 117일	개선 (ODI 감소가 15점 이상)	23.3%(24)	△	
						변화없음	48.5%(50)		
						비개선 (ODI 감소가 15점 이하)	28.2%(29)		
Cusi (2010)	천장관절 통증 (장골부착부 인대)	35	50% dextrose 1.8mℓ +1% bupivacaine 2.3mℓ +iopamidol 0.8mℓ 6주간격 총3회 시술전일과 직후 NSAIDs 중지 운동프로그램은 지속	ROM	척추관통장개척도	(15명)	(시술전) 58.1±19.4 → (3개월후) 37.4±25.0	(p<.001)	▲
						(15명)	(시술전) 57.7±21.2 → (1년후) 39.5±20.7	(p=.002)	
						(7명)	(시술전) 62.3±24.7 → (2년후) 29.0±28.0	(p=.006)	
				RM장애자수	(14명)	(시술전) 151.4±55.0 → (3개월후) 89.9±68.5	(p=.001)		
					(14명)	(시술전) 146.5±55.8 → (1년후) 108.6±44.9	(p=.016)		
					(8명)	(시술전) 141.0±64.2 → (2년후) 51.0±47.3	(p=.012)		
				임상점수	(19명)	(시술전) 7.2±1.5 → (3개월후) 2.7±2.2	(p<.001)		
					(19명)	(시술전) 7.2±1.4 → (1년후) 2.2±1.7	(p<.001)		
					(8명)	(시술전) 7.1±1.6 → (2년후) 0.6±0.7	(p<.001)		

Centeno
(2005)

경추불안정 환자
(경추 뼈인접부위)

6

12.5% dextrose+normal
saline+lidocaine
총 3회 시행

ROM

Translation in Cervical Extension after Three Proliferant Injections

Cervical level	Pre Prolo	Post Prolo
C2-C3	2.1	1.3
C3-C4	0.5	0.8
C4-C5	0.9	1.0
C5-C6	0.9	0.6
C6-C7	0.0	0.0

제1저자 (출판연도)	적응증 (적용부위)	대상 자수	증식치료 세부사항	지표	결과	결과																		
					Translation in Cervical Flexion after 3 Proliferant Injections <table><thead><tr><th>Cervical level</th><th>Pre Prolo</th><th>Post Prolo</th></tr></thead><tbody><tr><td>C2-C3</td><td>0.2</td><td>0.1</td></tr><tr><td>C3-C4</td><td>1.0</td><td>0.4</td></tr><tr><td>C4-C5</td><td>1.4</td><td>0.9</td></tr><tr><td>C5-C6</td><td>0.5</td><td>0.3</td></tr><tr><td>C6-C7</td><td>0.2</td><td>0.1</td></tr></tbody></table>	Cervical level	Pre Prolo	Post Prolo	C2-C3	0.2	0.1	C3-C4	1.0	0.4	C4-C5	1.4	0.9	C5-C6	0.5	0.3	C6-C7	0.2	0.1	
Cervical level	Pre Prolo	Post Prolo																						
C2-C3	0.2	0.1																						
C3-C4	1.0	0.4																						
C4-C5	1.4	0.9																						
C5-C6	0.5	0.3																						
C6-C7	0.2	0.1																						
Hooper (2004)	만성척추통증 (경추, 흉추, 요추) (경추, 흉추 및 요추의 후낭낭 또는 세 영역의 조합, 장요인대 또는 후방천장관절인대 등)	177	20% dextrose +0.75% xylocaine 매주 1회씩 총3회(필요시 3세트씩 1개월 추가)	(환자보고) 기능개선여부 (환자보고) 업무능력	(2개월~2.5년 시점) 매우 향상(32%), 보통 향상(34%), 약간 향상(19%), 변화없음(14%), 악화(2%) (2개월~2.5년 시점) 향상(60%), 변화없음(11%), 미해당(28%)	▲																		
Jonely (2015)	천장관절 및 pelvic girdle 장애 (천장관절 및 치골결합 부위(뼈 접촉)	1	50% dextrose 5mL +0.25% bupivacaine 3mL +1% lidocaine 2mL	ODI	(시술전) 34% → (6개월) 14% → (1년) 0%	▲																		

2.2.3. 삶의 질(만족도)

최종선택 문헌 중 삶의 질(유사지표로 시술에 대한 신체적, 정신적 만족도 포함)을 평가한 문헌은 3편이 확인되었다.

2편(Yelland et al., 2004; Yelland et al., 2000)의 비교연구는 동일 연구자가 진행한 것으로 증식치료와 생리식염수 주입군을 비교한 형태였다. 2편 모두에서 환자 만족도는 군 간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

단일군 연구 1편에서는 시술 전에 비해 1년 후 삶의 질이 향상된 것으로 보고하였다.

표 3.10 삶의 질(만족도) 여부(비교연구)

저자 (연도)	연구 유형	I 중재상세(n) C 비교상세(n)	지표	f/u	중재군	비교군	p	유 의 성
vs. 위치료군(2편)								
Yelland (2004)	RCT	① (20%덱스트로즈 + 0.2%리도케인) + 운동 or 정상생활 (28,26)	SF12 (신체)	1년	5.5(8.1)	6.0(10.1)	.757	NS
				2년	1.4(1.3)	3.3(1.3)	.30	NS
		② 생리식염수 +운동 or 정상생활 (27.29) ※점수변화(SE)	SF12 (정신)	1년	0.6(13.6)†	-0.2(12.4)†	.752	NS
				2년	-0.8(1.8)†	1.1(1.8)†	.48	NS
Yelland (2000)	non RCT	① 15~20% 덱스트로즈 +0.2% 리도케인 (20)	SF12 (신체)	pre	29(26,35)	31(29,33)	.57	NS
				3개월	37(33,49)	38(30,40)	.30	NS
				증가비율	28(12,46)	13(-1,42)	.21	NS
				50%이상 증가율	20%(4/20)	8%(1/13)	.63	NS
		② 생리식염수(13) ※:median(IQR)	SF12 (정신)	pre	43(35,54)	46(39,50)	.81	NS
				3개월	55(43,60)	53(42,58)	.88	NS
				증가비율	5(-8,31)	10(-10,31)	.97	NS
				50%이상 증가율	15%(3/20)	8%(1/13)	1.00	NS

①, Intervention; ②, Comparator

아래 내용을 제외하고는 모두 군 내 시술 전후 값이 통계적으로 유의하게 호전됨

† 군 내 통계적으로 유의한 차이 없음 (p>.05)

표 3.11 삶의 질 여부(단일군 연구)

저자 (연도)	연구 유형	중재상세	지표	중재시술	p
Watson (2010)	증례 연구	P25G (2.5% phenol+25%dextrose+25% glycerin) (137) or 15% dextrose (1% lidocaine 2 mL without epinephrine + 50% dextrose 3 mL + normal saline 5 mL) (3)	삶의 질	(시술전) 6.9±2.2 → (1년후) 3.7±2.8	(p=NR)

2.3. GRADE 근거 평가

본 결과는 결과변수별로 나누어 근거수준(certainty of evidence)을 제시하였다.

2.3.1. GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개의 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하였고, ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다.

소위원회에서는 증재시술과 관련된 안전성, 효과성 결과변수를 확인하고 각 결과변수 중요도를 다음과 같이 결정하였다.

표 3.12 결과변수의 중요도 결정

구분		결과변수의 중요도									
		scale									결정
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	시술 관련 부작용 및 이상반응	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
효과성	통증경감 정도	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	기능개선 여부	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	삶의 질(만족도)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important

2.3.2. 안전성에 대한 근거수준 평가

안전성 결과는 정량적으로 합성되지 못하여 서술적(narrative)으로 정리하였다. 위치료군과 비교한 무작위배정비교임상시험연구 4편에 대한 근거수준은 낮음(Low)으로, 관찰연구 5편(단면연구 1편, 단일군에 대한 전후연구 4편이 포함)의 근거수준은 매우 낮음(Very low)으로 확인되었다.

표 3.13 안전성에 대한 GRADE 근거 평가

비뚤림 위험 평가							환자수			효과 (95% CI)	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	중재군	비교군				
시술 관련 부작용 및 이상반응												
4	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	169	175	(3편) 요추 및 하지 등 통증, 강직, 두통, 오심, 설사 등이 보고되었으나 군 간 차이가 없음 (1편) 치료1일째 과민반응에 대한 코르티코스테로이드 투약(8명 vs 5명)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
5	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	not serious	none	417 (5편 중 4편이 단일군연구)	35	(5편) 경미한 수준의 사례발생 이외에 심각한 부작용 및 이상반응 발생 없음	⊕○○○ VERY LOW		

a. 일부 문헌들이 중등도 또는 비뚤림 위험의 연구들로부터 도출되었음

b. 결과의 방향성이 일관되지 않음

2.3.3. 효과성에 대한 근거수준 평가

통증경감정도는 VAS 또는 NRS 점수, 통증 도표 및 격자, 50% 이상 통증감소율 등으로, 기능개선정도는 ODI, Roland-Moris, ROM 등의 다양한 지표로 보고되었다. 관련 내용을 표로 평가하였으며, 3개 영역에 대한 통증경감 및 기능개선 정도는 무작위배정비교임상시험과 비무작위배정비교임상시험의 경우 근거수준 낮음(Low), 관찰연구(단면연구 1편 및 단일군에 대한 전후연구 포함)는 매우 낮음(Very low)으로, 삶의 질(만족도)은 무작위배정비교임상시험과 관찰연구(단일군에 대한 전후연구) 각각 보통(Moderate)과 매우 낮음(Very low)으로 확인되었다.

표 3.14 효과성에 대한 GRADE 근거 평가

비뚤림 위험 평가						환자수			효과 (95% CI)	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	중재군	비교군			
통증경감 정도											
7	RCT 6편, non RCT 1편	serious ^a	serious ^a	not serious	not serious	none	227	216	(위치료군과 비교 6편) -군 내비교 3편에서 중재군의 유의한 통증경감 보고함, 2편은 중재군의 경감추이 보이나 유의한 수준은 아님. 1편은 p값 제시없이 중재군의 경감추이 보임 - 군 간 비교 5편에서 통계적으로 유의한 차이없음 나머지 1편에서만 중재군에서 더 유의한 효과 보고함 (스테로이드 주사와 비교 1편) 양 군 모두 군 내 유의한 변화, 군 간비교 시 동등	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
9	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	not serious	none	469 (9편 중 8편이 단일군연구)	35	(단면연구 1편) 중재군에서만 유의한 경감효과 (단일군연구 8편) 증식치료 전에 비해 치료 후 통증경감 효과가 있는 것으로 보고함	⊕○○○ VERY LOW	
기능개선 여부											
6	RCT 5편, non RCT 1편	serious ^a	serious ^a	not serious	not serious	none	211	210	(위치료군과 비교 5편) 3편은 양 군모두 군 내 유의한 감소, 군 간비교 시 유의한 차이없음 1편은 군 내, 군 간 모두 유의한 변화없음 1편은 중재군에서 유의한 개선효과 보임 (스테로이드 주사와 비교 1편) 양 군 모두 군 내 유의한 변화, 군 간비교 시 동등	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
6	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	not serious	none	38 (6편 중 5편이 단일군연구)	35	(1편) 중재군에서만 유의한 개선효과 보임 (단일군연구 5편) 증식치료 전에 비해 치료 후 기능개선 효과가 있는 것으로 보고함	⊕○○○ VERY LOW	
삶의 질(만족도)											
2	RCT 및 non RCT 각1편	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	74	69	(위치료군과 비교 2편) 군 간 유의한 차이가 없음	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

문헌 수	연구 유형	비뚤림 위험 평가				환자수				효과 (95% CI)	근거 수준	중요도
		비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림	중재군	비교군				
1	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	not serious	none	140	0	(1편) 시술 전에 비해 1년 후 삶의 질이 향상		⊕○○○ VERY LOW	

- a. 일부 문헌들이 중등도 비뚤림 위험의 연구들로부터 도출되었음
b. 결과의 방향성이 일관되지 않음

1. 평가결과 요약

‘증식치료-척추 부위(Prolotherapy-spine)’는 만성적 근골격계 통증이 있는 부위의 인대나 건이 뼈에 부착하는 부위에 증식물질을 주사하여 건, 인대를 강화시켜 통증이 소실되거나 완화되는 것을 유도하는 치료로 만성통증 환자의 동통완화 목적으로 실시하는 기술이다.

건강보험심사평가원에서는 동 기술의 급여적용 타당성 검토를 위한 근거확인을 위하여 본 원에 의료기술재평가를 의뢰하였고(2021.03.23.), 이에 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인할 필요가 있는 안전으로 2021년 제6차 의료기술재평가위원회(2021.06.11.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되어 재평가를 수행하였다.

평가에 활용된 문헌은 총 18편(국내 4편, 국외 14편)이었으며, 안전성 및 효과성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

1.1 안전성

총 18편의 문헌 중 증식치료 관련 부작용 및 이상반응 여부를 보고한 연구는 총 9편이었으며, 그 외 연구들은 관련 내용을 다루지 않았다.

위치료군(placebo treatment)과 비교한 4편에서 통증, 강직, 두통, 오심 등의 사례가 보고되었으나 경미한 수준의 것으로 확인되었고, 소수 환자에서 안면신경마비, 신장암, 우울증, 생리흐름 증가 및 폐경 후 점상출혈 등이 보고되었다. 이 중 군 간 발생여부를 비교한 1편(Ongley et al., 1987)에서 증재군과 비교군 간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 다른 1편(Klein et al., 1993)에서는 치료 1일째 발생한 과민반응(상세내용 설명없음)에 대해 일회성의 코르티코스테로이드 투약(증재군과 비교군 각각 8명과 5명)을 실시한 것으로 나타났다.

증식치료 수행횟수별로 비교한 1편의 단면연구와 단일군 연구 4편에서는 심각한 부작용 및 이상반응 발생이 없는 것으로 보고하였다.

1.2 효과성

동 기술의 효과성은 통증경감 정도, 기능개선여부, 삶의 질 지표로 평가하였다.

통증경감 정도는 총 16편의 연구에서 VAS, NRS, 통증그리드 및 다이어그램, 통증감소율 등의 다양한 지표로 보고하였다. 위치료군과 비교한 연구는 6편이었으며, 전 편에서 양 군 모두에서 통증경감을 확인하였다(3편: 통계적으로 유의함, 2편: 통계적으로 유의하지 않음, 1편: p값 제시되지 않음). 두 군 비교 시 1편의 연구에서는 중재군의 통증경감 정도가 유의하게 큰 것으로 보고되었으며, 이 외 5편의 연구에서는 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 스테로이드 주사와 비교한 1편에서는 모든 군 내 유의한 변화를 보였으나, 군 간 비교 시에는 유의한 차이가 없었다. 증식치료 10회와 3.5회 시행군을 비교한 1편의 단면연구에서는 중재군에서만 유의한 경감효과를 보였다. 단일군 연구 8편 전편에서 증식치료 전에 비해 치료 후 통증경감 효과가 있는 것으로 보고하였다.

기능개선여부는 Oswestry Disability Index (ODI), Roland-Moris를 비롯한 장애점수, 기능제한 일수, 장애감소율 등으로 다양한 지표로 총 12편의 비교연구 결과로 평가하였다. 스테로이드 주사와 비교한 1편은 양 군 모두에서 유의한 개선을 보고하였으나, 군 간 비교 시에는 유의한 차이가 없었다. 위치료군과 비교한 5편의 문헌 중 3편은 양 군 모두 군 내 기능이 유의하게 개선되었으나, 군 간 비교 시에는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 다른 1편(Ongley et al., 1987)은 양 군 모두 장애정도가 감소한 것으로 나타났으나(p값 제시없음), 군 간 비교 시 중재군에서 더 유의한 효과를 보고하였다. 동 연구에서 시술 후 6개월 시점에서 장애정도가 50% 이상 감소했다고 응답한 비율과 장애점수가 0인 대상자 수는 중재군에서 월등하게 높은 것으로 나타났다. 나머지 1편(Dechow et al., 1999)의 연구는 군 내, 군 간 모두 장애 정도에 대한 설문 상 유의한 차이를 보이지 않았고, 요추굴곡평가는 하향 추세를 보이지만 통계적으로 유의미한 수준은 아닌 것으로 나타났다. 단일군 연구 6편에서는 시술 전에 비하여 증식치료 후 기능이 개선된 것으로 보고하였다.

삶의 질에 관련해서는 시술 관련 환자만족도에 대해 증식치료와 위치료군을 비교한 2편의 비교연구에서는 군 간 유의한 차이가 없었고, 단일군 연구 1편에서는 시술 전에 비해 1년 후 삶의 질이 향상되었다.

2. 결론

소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 결론을 제시하였다.

척추 부위 질환을 가진 환자를 대상으로 한 증식치료는 중재시술에서 보고된 시술 관련 부작용 및 이상반응이 일시적이고 경미한 수준으로 비교중재와 비교 시에도 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 소수 보고된 사례도 동 시술과 직접적인 관련성이 있는 것으로 보기 어렵다는 점 등을 들어 동 시술은 타 보존적 치료와 유사한 수준의 안전성을 가진 것으로 평가하였다. 효과성은 주요 지표인 통증경감, 기능개선에 있어 증식치료 수행 후 유의한 개선을 보고하거나 증상개선의 경향을 확인할 수 있다는 점에서 동 시술은 기존의 보존적 치료에 반응하지 않는 척추질환 환자의 통증경감 및 기능개선에 효과가 있을 수 있음을 시사한다고 보았다. 그러나 스테로이드 주사 및 위치료군과의 비교에서 군 간 유의한 차이를 보이지 않으며, 평가에 포함된 근거의 대부분이 중등도 비플립 위험이 있는 연구들로부터 도출된 낮은(low) 근거수준이라는 점을 감안할 때 증식치료의 효과에 대하여 결론을 내리기에 근

거가 부족하다는 의견이었다. 그리고 증식치료의 시행방법이 연구별로 상이하여 시술방법의 표준화에 대한 향후 추가 연구가 필요하다는 의견을 제시하였다.

2022년 제1차 의료기술재평가위원회(2022.01.14.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “증식치료[척추 부위]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

척추 부위 질환을 가진 환자에서 증식치료는 안전하지만 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 부족하여 증식치료[척추부위]를 근거 불충분으로 심의하였다(권고등급: 불충분)



1. 고현운 등. 요통의 진단 및 치료 진료지침: 대한임상통증학회 임상 진료 지침. 대한임상통증학회지 2011;10(1): 1-37.
2. 건강보험심사평가원 홈페이지. 비급여진료비정보. Available URL from: <https://www.hira.or.kr/re/diag/hospitalArea.do?pgmid=HIRAA030009020200> (접속일: 2021.12.28.)
3. 김현성, 정기호, 박인호, 류재광, 선광진, 임경준 등. 요통 환자에서 영치뼈 비대칭위치의 진단과 치료-프롤로테라피의 임상 적용. 대한통증학회지 2007;20:130-137.
4. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신재민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
5. 대한정형외과학회. 정형외과학. 제8판. 최신의학사. 2020
6. 대한척추외과학회 2016 춘계학술대회 자료. 만성요통에 대한 비수술적 치료지침. 2016.
7. 문상호, 이승, 배대경. 프롤로치료. J Korean Orthop Assoc 2018; 53: 393-399.
8. 박기영. 요통 환자의 진료실 관리(진단과 치료). 대한임상통증학회지. 2010;9(2):63-67.
9. 진동규 등. 신경외과 의료현황 분석 및 수가방안 제안 위탁연구용역 최종보고서. 대한신경외과학회. 2019.3.
10. 한승범 등. 정형외과 의료현황 분석 및 수가방안 제안에 관한 연구 최종보고서. 대한정형외과학회. 2019.2.
11. CADTH. Prolotherapy for the Management of Musculoskeletal Pain: A Review of the Clinical Effectiveness. (4 November 2014). Available from URL: <https://www.cadth.ca/prolotherapy-management-musculoskeletal-pain-review-clinical-effectiveness>
12. Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene M. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004059.
13. Hegmann KT, Travis R, Andersson GBJ, Belcourt RM, Carragee EJ, Eskay-Auerbach M, Galper J, Goertz M, Haldeman S, Hooper PD, Lessenger JE, Mayer T, Mueller KL, Murphy DR, Tellin WG, Thiese MS, Weiss MS, Harris JS. Invasive Treatments for Low Back Disorders. J Occup Environ Med. 2021 Apr 1;63(4):e215-e241.
1. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.version 5.1.0 [updated March 2011].
14. Moore KJ. CODING & DOCUMENTATION. ANSWERS TO YOUR QUESTIONS. Coding prolotherapy. Fam Pract Manag. 2002 Oct;9(9):23.
15. National Clinical Guideline Centre. Low back pain and sciatica: management of non-specific low back pain and sciatica. (2016). Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59/update/NG59/documents/draft-guideline-2>.
16. VATAP. Prolotherapy for musculoskeletal pain. (2008). Available from URL: <https://database.inahta.org/article/10063>

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 증식치료[척추 부위]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1. 2021년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 6월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2. 2022년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 12월 29일~2022년 1월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 1월 14일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

증식치료[척추 부위]의 소위원회는 연구기획자문단에서 무작위로 선정된 전문분야(정형외과, 신경외과, 재활의학과, 마취통증의학과, 근거중심의학) 각 2인씩 총 10명으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 7월 21일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 9월 2일
- 회의내용: 선택배제 문헌 및 자료 분석 방향 논의

2.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 25일
- 회의내용: 자료추출 결과확인 및 결과합성

2.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 12월 23일
- 회의내용: 결론 논의 및 소위원회 의견 확정

3. 문헌검색현황

3.1. 국외 데이터베이스

3.1.1. Ovid MEDLINE® 1946~현재까지(검색일: 2021.8.26.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Spine/	152,859
	2	(spine or spinal or spino*).tw.	385,251
	3	(vertebra* or vertebro*).tw.	188,689
	4	spondyl*.tw.	41,524
	5	(cervical or cervico*).tw.	244,361
	6	(thoracic or thoraco*).tw.	194,902
	7	(lumbar or lumbo*).tw.	126,767
	8	(sacrum or sacral or sacro*).tw.	33,499
	9	(coccy* or coccyg* or coccygo*).tw.	2,460
	10	(zygapophyseal joint or facet joint).tw.	3,291
	11	exp Pelvic Girdle Pain/	174
	12	pelvic girdle.tw.	1,177
	13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	983,200
	14	exp Back pain/	41,347
	15	(back pain or backache or neck pain).tw.	62,230
	16	dorsalgia.tw.	102
	17	lumbago.tw.	1,390
	18	14 or 15 or 16 or 17	76,852
	19	exp Spinal Diseases/	130,206
대상자 종합	20	13 or 18 or 19	1,044,729
중재	21	exp Prolotherapy/ or prolotherapy.tw.	289
	22	(proliferation therapy or proliferation treatment or proliferative therapy or proliferative treatment).tw.	290
	23	((proliferant* or proliferent* or proliferative or sclerosant* or sclerosing) and inject*).tw.	8,144
	24	exp Sclerotherapy/ or sclerotherapy.tw.	8,962
	25	((glucose or dextrose or P2G or P25G or phenol or glycerol or glycerin or sodium morrhuate or zinc sulphate or tannic acid or pumice flour) and inject*).tw.	31,570
중재 종합	26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	48,142
대상자 & 중재	27	20 and 26	1,578
제한	28	limit 27 to humans	842
	29	limit 27 to animals	636
	30	28 not 29	758

3.1.2. Ovid Embase 1974 to 2021 July 06(검색일: 2021.8.26.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Spine/	199,184
	2	(spine or spinal or spino*).tw.	494,863
	3	(vertebra* or vertebro*).tw.	225,028
	4	spondyl*.tw.	60,448
	5	(cervical or cervico*).tw.	313,196
	6	(thoracic or thoraco*).tw.	278,812
	7	(lumbar or lumbo*).tw.	171,465
	8	(sacrum or sacral or sacro*).tw.	49,207
	9	(coccy* or coccyg* or coccygo*).tw.	3,122
	10	(zygapophyseal joint or facet joint).tw.	4,459
	11	exp Pelvic girdle/	443
	12	pelvic girdle.tw.	1,586
	13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1,264,916
	14	exp Back pain/	118,206
	15	(back pain or backache or neck pain).tw.	87,773
	16	dorsalgia.tw.	168
	17	lumbago.tw.	1,658
	18	14 or 15 or 16 or 17	144,322
	19	exp Spinal Diseases/	246,239
대상자 종합	20	13 or 18 or 19	1,401,161
중재	21	exp Prolotherapy/ or prolotherapy.tw.	510
	22	(proliferation therapy or proliferation treatment or proliferative therapy or proliferative treatment).tw.	433
	23	((proliferant* or proliferent* or proliferative or sclerosant* or sclerosing) and inject*).tw.	11,466
	24	exp Sclerotherapy/ or sclerotherapy.tw.	15,971
	25	((glucose or dextrose or P2G or P25G or phenol or glycerol or glycerin or sodium morrhuate or zinc sulphate or tannic acid or pumice flour) and inject*).tw.	45,919
중재 종합	26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	72,601
대상자 & 중재	27	20 and 26	2,704
제한	28	limit 27 to humans	1,709
	29	limit 27 to animals	812
	30	28 not 29	1,709

3.1.3. CENTRAL (검색일: 2021.8.26.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Spine] explode all trees	4,897
	2	(spine or spinal or spino*):ti,ab,kw	39,778
	3	(vertebra* or vertebro*):ti,ab,kw	10,220
	4	spondyl*:ti,ab,kw	4,836
	5	(cervical or cervico*):ti,ab,kw	21,407
	6	(thoracic or thoraco*):ti,ab,kw	18,232
	7	(lumbar or lumbo*):ti,ab,kw	18,179
	8	(sacrum or sacral or sacro*):ti,ab,kw	3,120
	9	(coccy* or coccyg* or coccygo*):ti,ab,kw	122
	10	MeSH descriptor: [Zygapophyseal Joint] explode all trees	104
	11	(zygapophyseal joint or facet joint):ti,ab,kw	541
	12	MeSH descriptor: [Pelvic Girdle Pain] explode all trees	34
	13	pelvic girdle:ti,ab,kw	418
	14	MeSH descriptor: [Back Pain] explode all trees	5,275
	15	(back pain or backache or neck pain or dorsalgia or lumbago):ti,ab,kw	26,060
	16	MeSH descriptor: [Spinal Diseases] explode all trees	4,364
대상자 종합	17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13#14 or #15 or #16	100,415
중재	18	MeSH descriptor: [Prolotherapy] explode all trees	26
	19	prolotherapy:ti,ab,kw	199
	20	(proliferation therapy or proliferation treatment or proliferative therapy or proliferative treatment):ti,ab,kw	7,127
	21	MeSH descriptor: [Sclerotherapy] explode all trees	500
	22	sclerotherapy:ti,ab,kw	1,602
	23	((proliferant* or proliferent* or proliferative or sclerosant* or sclerosing) and inject*):ti,ab,kw	929
	24	((glucose or dextrose or P2G or P25G or phenol or glycerol or glycerin or sodium morrhuate or zinc sulphate or tannic acid or pumice flour) and inject*):ti,ab,kw	6,123
중재 종합	25	#18 or #19 or 20 or #21 or #22 or #23 or #24	8,928
대상자 & 중재	26	#17 and #25	251
제한	27	Trials	241

3.2. 국내데이터 베이스(검색일: 2021.8.26.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌 수	비고
KoreaMed	1	prolotherapy[TIAB]	33	
	2	"proliferation therapy"[TIAB]	1	
	3	dextrose[TIAB] and injection[TIAB]	50	
	소계		71	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	증식치료	21	검색필드의 전체를 이용 국내발표논문
	2	prolotherapy	63	
	소계		63	
한국학술정보(KISS)	1	증식치료	60	의약학분야 학술지
	2	prolotherapy	17	
	소계		70	
한국교육학술정보원(RISS)	1	전체 : 증식치료	479	국내학술논문 의약학분야 (관련 학술지)
	2	전체 : prolotherapy	16	
	소계		490	
	제한	관련 학술지	36	
한국과학기술정보연구원(NDL)	1	증식치료	16	국내논문
	2	prolotherapy	51	
	소계		59	

4. 비뚤림 위험 평가 및 자료추출 양식

4.1. 비뚤림 위험평가 서식

- RoB

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

- RoBANS ver 2.0

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

4.2. 자료추출 양식

연번	
1저자(출판연도)	
연구특성	- 연구설계 - 연구국가 - 연구기관 - 연구기간
연구대상	- 선정기준 - 배제기준 - 연구대상자
타 치료 허용여부	
중재	- 중재 - 주입액 - 중재횟수(간격) 및 기간 - 중재부위 - 병합중재
비교중재 (단일군의 경우 생략)	- 비교중재 - 주입액 - 중재횟수(간격) 및 기간 - 중재부위 - 병합중재
추적관찰	- f/u 기간 - 탈락율 및 탈락사유
결과분석방법	- 결과변수 - 안전성 시술관련 부작용 및 이상반응: - 통증경감: - 기능개선: - 삶의 질 : - 통계방법
연구결과	- 안전성 - 유효성
결론	
기타	- 연구비지원 - 이해상충

5. 최종선택문헌

연번	1저자 (출판연도)	제목	서지정보
1	Yelland (2004)	Prolotherapy Injections, Saline Injections, and Exercises for Chronic Low-Back Pain: A Randomized Trial	Spine, 29(1), 9-16.
2	Yelland (2000)	Prolotherapy injections for chronic low back pain: results of a pilot comparative study	Australas musculoskelet med. 2000;5(2):20-3.
3	Dechow (1999)	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sclerosing injections in patients with chronic low back pain.	Rheumatology (Oxford, England). 1999;38(12):1255-9.
4	Klein (1993)	A randomized double-blind trial of dextrose-glycerine-phenol injections for chronic, low back pain.	Journal of spinal disorders. 1993;6(1):23-33.
5	Ongley (1987)	A new approach to the treatment of chronic low back pain.	Lancet (london, england). 1987;2(8551):143-6.
6	Mathews (1987)	Back pain and sciatica: Controlled trials of manipulation, traction, sclerosant and epidural injections.	British Journal of Rheumatology. 1987;26(6):416-23.
7	김희상 (2007)	장골능 동통 증후군 치료에서 스테로이드 주사와 증식치료의 효과 비교	J Korean Acad Rehabil Med. 2007;31(1):20-4.
8	Kim (2016)	The efficacy of ten weeks prolotherapy as add-on therapy in the treatment of chronic low back pain	Kuwait Medical Journal. 2016;48(3):215-8.
9	Hoffman (2018)	Functional outcome from sacroiliac joint prolotherapy in patients with sacroiliac joint instability.	Complementary Therapies in Medicine. 2018;37:64-8.
10	Cusi (2010)	The use of prolotherapy in the sacroiliac joint	British journal of sports medicine. 2010;44(2):100-4.
11	Watson (2010)	Treatment of chronic low-back pain: A 1-year or greater follow-up.	Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2010;16(9):951-8.
12	Khan (2008)	Dextrose prolotherapy for recalcitrant coccygodynia.	Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong) 2008;16(1):27-9.

연번	1저자 (출판연도)	제목	서지정보
13	김현성 (2007)	요통 환자에서 영치뼈 비대칭위치의 진단과 치료 - 프로로테라피의 임상 적용 -	The Korean Journal of Pain, 20(2), 130-137.
14	Centeno (2005)	Fluoroscopically guided cervical prolotherapy for instability with blinded pre and post radiographic reading.	Pain Physician. 2005;8(1):67-72.
15	Hooper (2004)	Retrospective case series on patients with chronic spinal pain treated with dextrose prolotherapy.	Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2004;10(4):670-4.
16	조대현 (2003)	요추부 추간판탈출증 환자에서 Prolotherapy의 효과	J Korean Pain Soc. 2003;16(1):68-72.
17	Bourdeau (1988)	Five-year follow-up on sclerotherapy/prolotherapy for low back pain	Manual Medicine. 1988;3(4):155-7.
18	Jonely (2015)	Chronic sacroiliac joint and pelvic girdle dysfuNction in a 35-year-old nulliparous woman successfully managed with multimodal and multidisciplinary approach.	Journal of Manual and Manipulative Therapy. 2015;23(1):20-6.

발행일 2022. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-936-2