

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-29 (2023. 10.)



의료기술재평가보고서 2024

성대근내 보툴리눔 독소 주입술

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김유림 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 국내외 보험 및 행위 등재 현황	3
1.3. 질병 특성 및 현존하는 의료기술	5
2. 평가목적	8
II. 평가방법	9
1. 체계적 문헌고찰	9
1.1. 개요	9
1.2. PICOST-SD	9
1.3. 문헌검색	12
1.4. 문헌선정	13
1.5. 비뚤림위험 평가	14
1.6. 자료추출	14
1.7. 자료합성	15
1.8. 근거수준 평가	16
2. 권고등급 결정	16
III. 평가결과	17
1. 문헌선정 결과	17
1.1. 문헌선정 개요	17
1.2. 선택문헌 특성	18
1.3. 비뚤림위험 평가결과	20
2. 분석결과	22
2.1. 안전성	22
2.2. 효과성	28
2.3. GRADE 근거수준 평가	55
IV. 결과요약 및 결론	59
1. 평가결과 요약	59
1.1. 안전성	59
1.2. 효과성	59

2. 결론 60

참고문헌 62

부록 65

1. 의료기술재평가위원회 65
2. 소위원회 66
3. 문헌 검색 전략 67
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 69
5. 최종 선택문헌 72

표 차례

표 1.1	보툴리눔 독소 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2	보툴리눔 독소 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항	2
표 1.3	건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	3
표 1.4	건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.5	국외 보험 및 행위 등재 현황	4
표 1.6	경련성 발성장애 특성	6
표 1.7	경련성 발성장애 유병률	6
표 1.8	발성장애 환자의 연도별 환자수 및 요양급여비용 총액	7
표 2.1	PICOST-SD 세부내용	10
표 2.2	효과성 결과지표 상세설명	10
표 2.3	국외 전자 데이터베이스	12
표 2.4	국내 전자 데이터베이스	12
표 2.5	선택/배제기준	13
표 2.6	연구결과 선택 기준	15
표 2.7	권고등급 체계	16
표 3.1	선택문헌 특성	18
표 3.2	안전성 결과(무작위배정 비교임상시험)	22
표 3.3	기식음 상태변화	23
표 3.4	기식음 지속기간	25
표 3.5	기식음 발생 환자 비율	25
표 3.6	흡인 발생 기간 및 환자 비율	26
표 3.7	연하곤란 발생 환자 비율	27
표 3.8	기타 이상반응 및 부작용	27
표 3.9	안전성 결과요약	28
표 3.10	음향학적 및 공기역학적 평가결과(무작위배정 비교임상시험)	29
표 3.11	청지각적 평가결과(무작위배정 비교임상시험)	29
표 3.12	주관적 평가결과(무작위배정 비교임상시험)	30
표 3.13	기본주파수	30
표 3.14	기본주파수 표준편차	32
표 3.15	주파수 변동률	34
표 3.16	진폭 변동률	36
표 3.17	신호대 잡음비	38
표 3.18	평균 호기율	40
표 3.19	최장발성지속시간	42
표 3.20	음성효율성	43
표 3.21	조조성	44
표 3.22	중증도	46
표 3.23	쥐어짜는 음성	48

표 3.24 음성장애지수	49
표 3.25 정상기능비율	51
표 3.26 자기보고	52
표 3.27 효과기간	53
표 3.28 효과성 결과 요약	53
표 3.29 위약군과 비교 : GRADE 근거요약표	56
표 3.30 전후 비교 : GRADE 근거요약표	57

그림 차례

그림 3.1 문헌선정흐름도	17
그림 3.2 비틀림위험 그래프(좌) 및 결과요약표(우)(무작위 배정 비교임상시험)	20
그림 3.3 비틀림위험 그래프(상) 및 결과요약표(하)(전후 연구)	21
그림 3.4 기식음 상태변화 메타분석(1)	24
그림 3.5 기식음 상태변화 메타분석(2)	24
그림 3.6 기식음 지속기간(일) 메타분석	25
그림 3.7 기본주파수 메타분석	32
그림 3.8 기본주파수 표준편차 메타분석	33
그림 3.9 주파수변동률(%) 메타분석	35
그림 3.10 주파수변동률(ms) 메타분석	35
그림 3.11 진폭 변동률 (%) 메타분석	37
그림 3.12 신호대 잡음비 메타분석	39
그림 3.13 평균 호기율 메타분석	41
그림 3.14 최장발성지속시간 메타분석	43
그림 3.15 음성 효율성 메타분석	44
그림 3.16 조조성 메타분석(1)	45
그림 3.17 조조성 메타분석(2)	46
그림 3.18 환자 중증도 메타분석	47
그림 3.19 쥐어짜는 음성 메타분석	48
그림 3.20 음성장애지수 메타분석	50
그림 3.21 정상기능 비율 메타분석	52
그림 3.22 효과기간(개월) 메타분석	53

요약문 (국문)

평가배경

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 증상개선을 위해 근전도 유도하에 성대근내에 보툴리눔 독소를 주입하는 기술이다. 2007년에 클로스트리디움 보툴리눔 독소 주사제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항내에 연속성 발성장애가 포함되었으며, 2009년 3월에 성대근내 보툴리눔 독소 주입술이 비급여 항목으로 등재되었다. 이후 성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내부모니터링을 통해 재평가 대상 주제로 발굴되어 우선순위 심의를 통해 재평가 대상으로 선정되었다. 2023년 제2차 의료기술재평가위원회 (2023.2.10.)에서 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 평가계획서 및 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

평가방법

성대근내 보툴리눔 독소 주입술이 내전형 경련성 발성장애 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “성대근내 보툴리눔 독소 주입술 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 이비인후과 3인, 재활의학과 2인, 근거기반의학 1인의 전문가 총 6인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?’이다. 안전성은 시술 관련 이상반응 또는 부작용, 효과성은 음향학적 평가, 공기역학적 평가, 청지각적 평가, 주관적 평가결과를 주요 지표로 보았다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 데이터베이스 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) 및 국내 데이터베이스 3개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 한국교육학술정보원)를 이용하여 문헌을 검색하였으며, 문헌 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 문헌선택과 비뚤림위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 연구유형에 따라 무작위배정 비교임상시험(randomized controlled trial, 이하 ‘RCT’)은 Cochrane의 Risk of Bias (이하 ‘RoB’), 그 외에 비무작위연구(non randomized study, 이하 ‘NRS’)(비무작위 비교임상연구, 코호트 연구)는 Risk of bias Assessment Tool for Nonrandomized studies (RoBANS) 2.0 국문판을 사용하였다. 자료분석은 양적 분석이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적으로 분석하였다. 연속형 변수에 대해 지표 단위가 동일하면 통합 평균 차이(mean difference, 이

하 'MD')와 95 % 신뢰구간(confidence interval, 이하 'CI')을, 지표 단위가 다를 경우 통합 표준화된 평균 차이(standardized mean difference, 이하 'SMD')와 95 % CI를 제시하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 32편이었다. 연구 유형별로는 RCT 2편, 전후연구 30편으로 RCT는 모두 위약군과 비교하였다.

비틀림위험 평가결과 RCT (2편)의 경우 무작위배정순서 생성에서 '불확실'이 50 %, 불완전한 결과자료에서 '불확실'이 100 %, 기타 민간연구비 지원에 대한 비틀림에서 '불확실'이 50 %로 평가하였다. 전후연구(30편)에 대해 비틀림위험은 대상군 선정에서 '높음'이 3.3 %, 불확실이 80.0 %, 교란변수에서 '높음'이 3.3 %, '불확실'이 83.3 %, 평가자의 눈가림에서 '불확실'이 83.3 %, 결과평가에서 '불확실'이 13.3 %, 불완전한 결과자료에서 '높음'이 13.3 %, '불확실'이 56.7 %, 선택적 결과보고에서 '높음'이 7 %이었다.

안전성

안전성 결과 기식음 발생은 RCT(1편)에서 29 %(2주 지속), 전후 연구(7편)에서 17.9 %~ 76.9 %(평균 11일 지속), 연하곤란(삼킴장애)은 전후연구(2편)에서 각각 4.7 %, 14.2 %(1편에서 1주 ~ 2주 지속), 흡인은 전후연구(4편)에서 15 %~ 76.9 %(3일 ~ 7일 정도 지속), 호흡곤란은 전후연구(1편)에서 2 %(평균 12일 지속) 발생하였다. 대부분 이상반응은 일시적으로 발생했다가 회복되었고, 영구적으로 후유증이 남은 사례는 보고되지 않았다.

효과성

효과성 결과는 음향학적, 공기역학적, 청지각적 및 주관적 평가지표에 대해 연구유형별로 구분하여 분석하였다.

RCT 2편의 연구결과는 다음과 같다.

음향학적 및 공기역학적 평가결과는 1편에서 중재군과 위약군간 비교시 유의한 차이가 없었다. 청지각적 평가결과는 1편에서 중재군과 위약군간 쥐어짜는 음성(strain) 항목(0-3 척도로 평가, 숫자가 클수록 증상 심함)의 변화량을 비교시 중재군에서는 보툴리눔 독소 주입 전, 8주 후 유의하게 감소하였으며, 위약군은 전후 감소하였으나 감소차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 12주 변화량을 비교했을 때 중재군은 평균 0.36, 위약군은 0.27로 중재군이 더 많이 감소하였으며, 변화량에 대한 군간 차이에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

주관적 평가결과는 2편에서 보고하였다. 이 중 1편은 중재군과 위약군간 음성장애지수(voice handicap index, 이하 'VHI')와 음성장애(dysphonia) 증증도를 비교하였으며 두개 지표 모두 중재군이 위약군

에 비해 더 많은 개선을 보였다. 이 중 VHI는 중재군이 보툴리눔 독소 주사 전후 유의한 개선을 보였으며, 그룹 간 변화량에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 1편은 주관적 평균 개선 정도를 중재군과 위약군간 비교하였을 때 중재군이 더 유의하게 개선하였다.

전후연구 30편의 연구결과는 다음과 같다. 음향학적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 기본주파수(7편)는 통합 MD 4.05 Hz(95 % CI -7.37, 15.47, $I^2 = 66$ %)로 시술 전후 유의한 차이는 없었다. 기본주파수 표준편차(5편)는 통합 MD -5.71 Hz(95 % CI -9.43, -1.98, $I^2 = 60$ %)로 시술 전후 유의하게 감소하였으며, 이질성은 높았다. 주파수 변동률은 단위(% , ms)에 따라 구분해서 메타분석하였을 때 시술 전후 유의한 차이가 있거나 유의한 차이가 없는 결과가 혼재해 있었다. 진폭 변동률(8편)은 통합 MD -2.18 % (95 % CI -4.93, 0.58, $I^2 = 53$ %)로 시술 전후 감소하는 경향은 보이나 유의한 차이는 없었다. 잡음 대 신호비(7편)는 통합 MD 3.14(95 % CI 1.36, 4.93, $I^2 = 84$ %)로 시술 전후 유의하게 증가하였으나 이질성이 높았다.

공기역학적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 평균 호기율(6편)은 통합 MD 79.50 mL/s(95% CI 33.35, 125.66, $I^2 = 74$ %)로 시술 전후 유의하게 길어졌으나 이질성은 높았다. 최장발성 지속시간(7편) 및 음성 효율성(2편)은 시술 전후 유의한 차이가 없었다.

청지각적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 조조성(roughness)(4편), 음성의 증증도(5편), 쥐어짜는 음성(strain)(3편) 모두 시술 전후 유의한 차이가 없었다.

주관적 평가항목에 대한 메타분석 결과, VHI(6편)는 통합 SMD -18.59(95 % CI -39.56, 2.38, $I^2 = 96$ %)로 시술 전후 개선된 경향은 보였으나 유의하지 않았고 이질성이 높았다. 정상기능 비율 (percentage of normal function, 이하 'PNF')(3편)은 통합 MD 35.10 % (95 % CI 25.41, 44.79, $I^2 = 65$ %)로 시술 전후 유의하게 개선하였으며 이질성은 높았다. 음성상태에 대해 자기보고한 연구는 4편으로 이 중 2편은 시술 전후 유의한 개선을 보였으며, 2편은 개선된 경향을 보였으나 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 보툴리눔 독소 주사 효과기간은 6편에서 약 2.6개월 ~ 4.3개월로 보고하였다. 메타분석결과 통합 평균 3.55개월(95 % CI 2.80, 4.29, $I^2 = 98$ %)로 이질성이 높았다.

근거수준은 RCT에서 비플립위험 및 비정밀성을 고려했을 때 증증도에서 낮음, 전후연구는 비플립위험, 비일관성 및 비정밀성을 고려해서 매우 낮음으로 평가하였다.

결론

성대근내 보툴리눔 독소 주입술 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 증상 개선을 목적으로 수행시 대부분의 이상반응은 보툴리눔 독소 주사 후 일시적으로 발생했다가 회복되어 영구적으로 후유증이 남은 사례는 보고되지 않아 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 비교연구가 부족하고, 전후연

구의 경우 높은 이질성과 비플립위험으로 인해 근거수준은 낮았다. 그러나 대부분의 문헌에서 음향학적, 공기역학적, 청지각적 및 주관적 평가영역 중 1개 이상의 영역에서 시술 후 개선된 결과가 확인되어 동 기술을 효과적인 기술로 판단하였다. 또한 대상 환자의 유병률이 낮아 비교연구 수행이 어렵고 교과서 및 가이드라인에서 내전형 경련성 발성장애의 일차치료로 보툴리눔 독소 주입술을 제시하고 임상에서도 그에 따라 수행하고 있다는 의견이 있었다.

2023년 제10차 의료기술재평가위원회(2023.10.13.)에서는 소위원회 결론 및 분과 의견을 검토하여 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

소위원회는 성대근내 보툴리눔 독소 주입술이 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 증상 개선을 목적으로 수행시 대부분의 이상반응은 보툴리눔 독소 주사 후 일시적으로 발생했다가 회복된 내용으로 영구적으로 후유증이 남은 사례는 보고되지 않아 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 비교연구가 부족하고, 전후연구의 경우 이질성 및 비플립 위험이 높아 근거수준은 낮았으나, 대부분의 문헌에서 음향학적, 공기역학적, 청지각적 및 주관적 평가영역 중 1개 이상의 영역에서 동 시술 후 개선된 결과가 확인되어 효과적인 기술로 판단하였다. 또한 대상 환자의 유병률이 낮아 비교연구 수행이 어렵고 교과서 및 가이드라인에서 내전형 경련성 발성장애의 일차치료로 보툴리눔 독소 주입술을 제시하고 임상에서도 그에 따라 수행하고 있다는 의견이 있었다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 유병률이 낮은 질환 특성 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 내전형 경련성 발성장애 환자에서 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 사용을 '조건부 권고함'으로 심의하였다(권고등급: 조건부 권고함).

주요어

내전형 경련성 발성장애, 성대근내 보툴리눔 독소 주입술, 안전성, 효과성

Adductor spasmodic dysphonia, Botulinum toxin injection, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

경련성 발성장애는 후두근육이 신경학적 문제로 인해 비자발적으로 수축되어 발생하는 발성장애로, 내전형, 외전형, 복합형이 있으며, 이 중 90 %를 차지하고 있는 내전형은 수시로 음성이 끊어지고 목이 조이는 듯한 거친 목소리를 나타내는 특징을 가지고 있다.

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 근전도 검사결과를 통해 주사부위를 확인한 후 성대근내에 보툴리눔 독소를 주입하는 기술로 환자가 시술 비용을 전액 부담해야 하는 비급여 기술이다.

의료기술의 안전성 · 효과성

내전형 경련성 발성장애 환자에서 성대근내 보툴리눔 독소 주입술이 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 32편의 문헌을 검토하였다. 대부분의 이상반응은 보툴리눔 독소 주사 후 일시적으로 발생했다가 회복되고 영구적으로 후유증이 남은 사례는 보고되지 않아 안전한 기술로 평가하였다. 효과성은 문헌적 근거자료가 충분하지는 않으나 드문 질환임을 고려하였을 때 음성이 끊어지거나 거친 목소리와 같은 음성상태를 개선하는데 도움을 줄 수 있어 효과적인 기술로 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 드문 질환이라는 질환 특성 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 내전형 경련성 발성장애 환자에서 증상 개선을 위한 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 사용을 “조건부 권고함”으로 결정하였다.

1. 평가배경

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자(adductor spasmodic dysphonia, 이하 'ADSD')를 대상으로 증상 개선을 위해 수행되는 기술이다. 2007년에 Clostridium botulinum 독소 주사제의 요양급여 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 내에 연속성 발성장애가 포함되었으며, 2009년 3월에 성대근내 보툴리눔 독소 주입술이 비급여 항목으로 등재되었다. 이후 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거 검토의 필요성이 확인되어 내부 모니터링을 통해 주제로 발굴되어 우선순위 심의를 통해 재평가 대상으로 선정되었다. 2023년 제2차 의료기술재평가위원회(2023.2.10.)는 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 평가계획서 및 소위원회 구성안(이비인후과 3인, 재활의학과 2인, 근거기반의학 1인 이상 총 6인)을 심의하였다.

본 평가는 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 안전성 및 효과성에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 제시하고자 수행하였다.

1.1. 평가대상 의료기술

1.1.1 보툴리눔 독소 주입술

보툴리눔 독소는 보툴리누스균(Clostridium botulinum)이 생산하는 신경독소로 신경근 접합부에서 아세틸콜린의 분비 억제를 통해 근육의 활성도를 감소시켜 근긴장 증상을 호전시킨다(김소연 등, 2017). 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자에서 표준치료로 알려져 있으나 외전형 경련성 발성장애 환자에서 그 효과는 아직 제한적이다(장민지 등, 2012). 갑상피열근에 주입하는 방법에 따라 근전도를 이용한 경우와 내시경을 이용한 방법으로 나눌 수 있으나 주입방법에 따른 효과의 차이는 없는 것으로 보고된다(장민지 등, 2012; Fulmer et al., 2011).

근전도 검사(electromyography, 이하 'EMG')를 이용하는 경우는 양측 갑상 피열근에 근전도 바늘이 제위치에 들어간 것을 삽입전위(insertional activity) 증가소견으로 확인하면서 보툴리눔 독소를 주입하는 방법이며, 근전도 사용이 어려운 경우 굴곡형 내시경을 사용하여 성대를 관찰하면서 갑상피열근에 직접 보툴리눔 독소를 주입할 수 있다(대한이비인후과학회편, 2018; Blitzer et al., 1986).

보툴리눔 독소 주입술은 주입 후 약 2주 정도까지 기식성 특징의 음성이 나타나다가 약 4주 정도 점차

음성이 좋아지는 등 주입 후 시간이 지남에 따라 음성 상태가 변화하며, 일정 시간이 지나면 약효가 줄어들어 3개월 ~ 6개월마다 반복적으로 주입해야 한다(고혜주 등, 2012; Ludlow, 2009; Cantarella et al., 2006; Aronson et al., 1993).

1.1.2 소요약제의 식품의약품안전처 허가사항

보툴리눔 독소에 대한 식품의약품안전처 허가사항 내 적응증에는 눈꺼풀경련이나 소아뇌성마비, 경부근긴장 이상, 다한증 치료, 뇌졸중 등의 환자가 포함되어 있고, 경련성 발성장애 대상은 포함되지 않았다. 다만 2007년 12월부터 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항에 허가사항 범위를 초과한 대상자 중 약값 전액을 환자가 부담토록 하는 대상 질환에 연속성 발성장애 환자가 포함되었다(표 1.1, 표 1.2)

표 1.1 보툴리눔 독소 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
제품명	보톡스주(클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형)
허가일	2008-04-16
유효성분	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(Hall 균주)
효능효과	1. 12세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련이나 제 7신경 장애를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀경련의 치료 2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 침족 기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료 3. 경부근긴장 이상(cervical dystonia)의 징후와 증상의 치료 4. 18세 이상 성인에 있어서, 국소치료에 저항성을 보이고 일상생활의 활동을 방해하는, 지속적인 중증도 원발성 거드랑이 다한증의 치료 5. 근육경직: 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직 6. 18세 이상 75세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선 7. 성인 만성 편두통 환자에서의 두통 완화(하루에 4시간 이상 지속되는 두통이 한달에 15일 이상 지속되는 경우) 8. 방광기능장애 - 이하 생략-
제품명	보툴렉스주150단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
허가일	2016-04-29
유효성분	클로스트리디움보툴리눔독소A형(Clostridium botulinum CBFC26)
효능효과	1. 만 18세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀 경련의 치료 2. 만 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator Muscle) 그리고 /또는 눈살근(Procerus Muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선 3. 근육경직: 만 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직의 치료 4. 만 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 침족기형(Dynamic Equinus Foot Deformity)의 치료 5. 만 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈돌레근(Orbicularis Oculi Muscle) 활동과 관련된 중등증 이상의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선

출처: 식품의약품안전처 의약품안전나라 의약품통합정보시스템 홈페이지, 검색일 : 2022.12.19.

표 1.2 보툴리눔 독소 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

구분	세부인정기준 및 방법
[632]	1. 각 약제별 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정 기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함
Clostridium	- 아 래 - 가. 만 2세 이상의 경직성 또는 혼합형 뇌성마비 환자에 허가된 약제에 한하여 다음과 같은 기준

구 분	세부인정기준 및 방법
botulinum A toxin 주사제 (품명: 보톡스주 등)	으로 투여 시 요양급여를 인정함
	- 중간생략 -
	나. 성인의 뇌졸중 후 상지근육경직(어깨 제외) 환자에 대해 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함
	- 중간생략 -
	다. 방광기능장애환자에게 배뇨일지 또는 객관적으로 검증된 설문지를 첨부토록 하며 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함(허가사항에 따라 '보톡스주'만 해당)
	- 중간생략 -
	라. 경부근긴장이상(cervical dystonia) 환자에 허가된 약제에 한해 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함
	- 중간생략 -
	2. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함
	- 아 래 -

○ 만 2세 이상의 경직성 또는 혼합형 뇌성마비 환자의 경직에 의한 하지변형에 투여한 경우
- 중간생략 -
3. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여 시 약값 전액을 환자가 부담토록 함
- 아 래 -
가. 만 2세 이상의 경직성 또는 혼합형 뇌성마비 환자의 경직에 의한 상지 변형에 투여한 경우
나. **연축성 발성장애에 투여한 경우**
- 이하 생략 -

보건복지부 고시 제2022-160호, 2022.6.29.개정, 2022.7.1.시행
연축성 발성장애 적응증이 포함되기 시작한 고시는 보건복지부 고시 제2007-112호(2007.12.1.시행)임

1.2 국내외 보험 및 행위 등재 현황

1.2.1 국내 건강보험 등재 현황

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 2008년 7월에 건강보험심사평가원(이하 '심평원')에 행위평가가 신청되어 2009년 3월에 비급여 항목으로 등재되었다. 요양급여·비급여 비용 목록 등재 현황, 고시항목 상세 내용은 <표 1.3>, <표 1.4>와 같다.

표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 제3부 행위 비급여 목록 제9장 처치 및 수술료 등 제1절 처치 및 수술료 [후두]
조-133	OZ133	성대근내 보툴리눔 독소 주입술 Botulinum Toxin Injection to Intrinsic Laryngeal Muscle

출처: 건강보험심사평가원, 2023

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	조-133	보험EDI코드	OZ133	급여여부	비급여
행위명(한글)	성대근내 보툴리눔 독소 주입술	관련근거	보건복지가족부 고시 제2009-44호(2009. 3.6.)	적용일자	2009.03. 15.
행위명(영문)	Botulinum Toxin Injection to Intrinsic Laryngeal Muscle				
정의 및 적용증	내전형 경련성 발성장애(adductor spasmodic dysphonia)에서 환자에 대한 증상 개선을 위해 실시함				
실시방법	※ <실시방법> ① 이비인후과 외래 근전도실에서 시행함. ② 양와위에서 경부피부에 국소마취를 시행함. ③ 후두 근전도를 monitoring하면서 경피적으로 후두내근을 향하여 needle을 찌르고 근전도 소견을 통해 성대근(thyroarytenoid muscle)을 찾은 후 보툴리눔 독소를 주입함. ④ 주입 후 발성을 시켜 2~3일 후 효과를 판정함.				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지, 의료기준관리, 행위평가신청, 고시항목 조회, 검색일: 2023.1.5.

1.2.2 국내 이용 현황

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 비급여 항목으로 국내 이용현황이 확인되지 않으며, 건강보험심사평가원에서 공개한 비급여 진료비용에서 전국 평균 금액은 354,348원이었다(건강보험심사평가원 홈페이지, 2024.2.19. 검색).

1.2.3 국외 보험 등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, 이하 'CPT')로 64617에 경련성 발성장애를 대상으로 후두 부위에 신경차단하는 기술이 확인되었으며, 미국 사보험 회사인 Aetna, BlueCross BlueShield에서는 경련성 발성장애 환자 대상으로 보툴리눔 독소 주사가 의학적으로 필요한 기술로 고려하고 있었다. 일본 진료보수 점수표에는 K388-3 보툴리눔 독소의 내후두내근내 주입술이 있었다(표 1.5).

표 1.5 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
	CPT*	Destruction by Neurolytic Agent(eg, Chemical, Thermal, Electrical or Radiofrequency), Chemodenervation
		64617 larynx, unilateral, percutaneous(eg, for spasmodic dysphonia), includes guidance by needle electromyography, when performed
		(Last review 2023.1.4.)
미국	Aetna†	B. Criteria for Initial Approval Aetna considers onabotulinumtoxinA(Botox) medically necessary for any of the following indications: -중간생략- 20. Spasmodic dysphonia(laryngeal dystonia) Treatment of spasmodic dysphonia(laryngeal dystonia); -이하생략-
	BlueCross	(2022.10.1.)

국가	분류	내용
	BlueShield of North Carolina [†]	<p>Criteria for Medical Necessity: The restricted product(s) may be considered medically necessary when the following criteria are met: Initial Criteria for Approval: Botulinum toxin may be considered medically necessary when the following criteria are met:</p> <p>- 중간생략-</p> <p>5. The patient has a diagnosis of dystonia: AND a. The patient is 18 years of age or older; AND b. The patient has at least ONE of the following focal dystonias: i. Focal upper-limb dystonia(e.g., organic writer's cramp); ii. Oromandibular dystonia(e.g., orofacial dyskinesia, Meige syndrome); iii. Laryngeal dystonia(e.g., adductor spasmodic dysphonia); iv. Idiopathic (primary or genetic) torsion dystonia; v. Symptomatic (acquired) torsion dystonia; AND</p>
일본 [§]	K388-3	내후두내근내 주입술(with botulinum toxin) 1,500점

CPT, current procedural terminology

*출처: American medical association 2021

[†]Aetna 홈페이지. Available from: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0113.html, 검색일: 2023.1.5.

[‡]BlueCross BlueShield of North Carolina. Corporate Medical Policy: Botulinum Toxin Injection "Notification". 검색일: 2023.1.5.

[§]일본 후생성 홈페이지. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/>, 검색일: 2023.1.5.

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

비기질적 음성장애(nonorganic dysphonia)는 내시경 소견상 비정상 후두 소견이 보이지 않는 음성장애로 전체 음성질환 환자의 40 %로 보고된다(Koufman et al., 1991). 비기질적 음성장애에는 근긴장성 발성장애(muscle tension dysphonia), 경련성 발성장애(연축성 발성장애, spasmodic dysphonia)와 기능성 발성장애(functional dysphonia) 등의 질환이 있다(대한이비인후과학회, 2018).

경련성 발성장애는 후두근육의 불수의적인 수축으로 인해 초래되는 발성장애로 원인으로는 중추신경계의 후두 운동조절장애로 추정된다(대한이비인후과학회, 2018; Blitzer&Brin, 1991). 종류로는 내전형, 외전형, 복합형이 있으며 이 중 내전형은 수시로 음성이 끊어지고 목이 조이는 듯한 거친 목소리를 나타내는 특징을 가지고 있고 경련성 발성장애 중 90 %를 차지한다(김소연&이상혁, 2017). 경련성 발성 장애는 경험있는 이비인후과 의사의 진찰로 진단되며 경비강 연성 후두경술(Naso-laryngeal fiberscopy)로 발성시 성대 혹은 성문상부 인두강의 불수의적 수축에 의한 떨림을 대부분 확인할 수 있고, 보조검사로 음향검사, 공기역학검사 및 후두근전도 검사 등을 이용한다(최홍식, 2012). 경련성 발성장애의 주요 치료 방법으로는 보툴리눔 독소 치료, 언어치료, 약물치료, 수술 등이 있다(대한이비인후과학회, 2018). 이 중 언어치료와 약물치료는 다른 치료 방법의 보조 치료로서 그 효과가 제한적이며, 보툴리눔 독소 주입술이 표준치료로 사용되고 있다(대한이비인후과학회, 2018; Cannito et al., 2008). 수술적 치료는 과거에 갑상피열근(thyroarytenoid muscle)으로 가는 반회후두신경을 자르는 술식을 많이 시행하였으며, 최근에는 선택적 신경절제 및 문합술(selective laryngeal adductor denervation and reinnervation)이 시도되고 있다(대한이비인후과학회, 2018; Chhetri&Berke, 2006)(표 1.6).

표 1.6 경련성 발성장애 특성

구분	내용
종류	<p>내전형(Adductor type)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 갑상피열근(thyroarytenoid muscle)과 외측 윤상피열근(lateral cricoarytenoid muscle)의 불수의적인 과내전(hyperadduction)에 의해 수시로 음성이 끊어지고 목을 조이는 듯한 거친 목소리가 나타남 · 전체의 90% 차지 · 특징: 쥐어짜는 듯한 긴장성 발성(strained-strangled voice)을 보이고 발화 중 성대가 내전하여 진동하는 유성음에서 발성의 일탈(voice break)가 나타나며, 정도가 심한 경우에는 모음 지속 발성에서도 나타남
	<p>외전형(Abductor type)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 후윤상 피열근(posterior cricoarytenoid muscle) 불수의적인 과외전(hyperabduction)으로 인한 성대 개방에 의해 바람이 새는 듯한 기식성의 음성 단절과 전체적으로 음성이 약해지는 경향을 나타냄 · 특징: 말하는 도중 갑자기 바람이 새는 듯한 선 목소리와 기식적인 일탈(breathy break)이 나타나며 발화 중 성대가 외전하여 열리게 되는 무성음에서 증상이 더 분명하게 나타남
	<p>혼합형(Mixed type)</p> <p>내전형과 외전형이 혼합된 혼합형</p>
특징	<ul style="list-style-type: none"> · 연속성 발성장애는 말과제 특이성(task specificity)과 비자발성(involuntariness)이 특징적으로 일상 대화나 전화 통화, 글 읽기 시에는 증상이 악화되나 울기, 웃기, 속삭이기, 노래 부르기, 하품 등의 비언어적인 발성 시에는 증상이 소실되는 특징이 있음
진단	<ul style="list-style-type: none"> · 현재까지 객관적인 진단방법이 제시되지 않아 음성 평가시 자세한 문진과 함께 숙련된 평가자의 청지각적 소견이 진단에 가장 중요하게 작용 · 진단을 위해 굴곡형 비후두내시경 검사를 통해 호흡, 기침, 휘파람, 속삭임 등 여러 가지 상황에서 발성을 유도하고 다른 음성의 질환의 가능성을 배제
치료	<ul style="list-style-type: none"> · 후두 근육에 직접 보툴리눔 독소를 주입하는 치료가 가장 많이 이용 : 보툴리눔 독소는 신경근 접합부에서 아세틸콜린의 분비를 억제하여 근육의 활성도를 감소시키므로 중추신경계의 후두 운동 조절문제를 반복적으로 화학적 탈신경(chemical denervation) 기전을 통해 증상을 호전시킬 수 있음 · 내전형 연속성 발성장애에서는 성대 내전근인 갑상피열근, 외측 윤상피열근에 주입하고, 외전형 연속성 발성장애에서는 성대 외전근인 후윤상피열근에 대해 보툴리눔 독소 주입술을 시행 · 증상을 조절하기 위해 보통 3-6개월마다 반복적으로 주입하게 되고, 보툴리눔 독소의 용량은 환자마다 다양한 범위에서 사용

출처: 김소연&이상혁, 2017

경련성 발성장애는 드문 유병률을 지닌 질환으로(표 1.7), 우리나라는 인구수 대비 약 3,000여 명으로 추산하며, 이 중에서 증상이 심하여 병원에 내원하는 경우가 약 1,500명 정도로 예상하고 있다(최홍식 2012).

표 1.7 경련성 발성장애 유병률

제1저자 연도 (지역)	유병률(/100,000)	남:여	발병 연령(세)
Nutt et al(1988) (Rochester, USA)	5.2(1.1-15.1)	1:1	35
Duffey et al., 1998 (Northern England)	0.8(0.5-1.3)	NR	NR
ESDE 2000 (Europe)	0.7(0.5-0.9)	NR	NR
Konkiewitz, et al., 2002 (Munich, Germany)	1.0(0.4-1.5)	1:1.3	48.0

제1저자 연도 (지역)	유병률(/100,000)	남:여	발병 연령(세)
Pekmezovic, et al., 2003 (Belgrade, Yugoslavia)	1.1(0.6-1.9)	1:1.6	46.3
Asgeirsson, et al., 2006 (Iceland)	5.9(3.4-9.4)	1:2.4	50.1
NSDA 2019 (North America)	13.7	NR	NR
Yamazak 2001 (Japan)	0.9	1:4.4	36.7
Yanagida et al., 2016 (Hokkaido, Japan)	1.6	1:4.3	32
Hyodo, et al., 2021b (Japan)	3.5-7.0	1:4.1	30.9

NR, not reported

출처: Hyodo et al., 2021a

국내 2022년 1년 동안 발성장애로 진료를 받은 환자수는 9,300여 명 수준이었다(표 1.8).

표 1.8 발성장애 환자의 연도별 환자수 및 요양급여비용 총액

구분	2019년	2020년	2021년	2022년
환자수, 명	10,749	8,466	9,334	9,339
요양급여비용 총액, 천원	885,675	843,785	1,103,563	1,137,491

검색코드: R490(발성장애)

출처: 보건의료빅데이터개방시스템, 질병 세분류(4단 상병) 통계, 검색일 : 2023.11.20.

1.4 국내외 임상진료지침

성대근내 보툴리눔 독소 주입술과 관련된 가이드라인은 2편(Romano et al., 2022; Stachler et al., 2018)에서 확인하였다. 이탈리아 가이드라인(Romano et al., 2022)에서는 경련성 발성장애에 있어서 일차치료로 보툴리눔 독소 주입술, 2차치료로 언어치료를 할 수 있는 것으로 제시하였으며, 미국 가이드라인(The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Stachler et al., 2018)은 경련성 발성장애환자에게 치료목적으로 보툴리눔 독소 치료를 제공할 수 있는 것으로 제시하였다.

1.5 체계적 문헌고찰 현황

Faham 등(2021)은 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 보툴리눔 독소 주사가 목소리 관련 삶의 질 개선에 효과적이지를 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 총 17편의 문헌이 선택되었으며, 삶의 개선 정도에 대해 메타분석한 결과 보툴리눔 독소 주사가 환자의 삶의 질에 긍정적인 영향을 주는 것으로 보고하였다. van Esch 등(2017)은 내전형 경련성 발성장애 환자에서 보툴리눔 독소 주사 및 수술적 치료의 효과를 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 총 22편의 문헌이 선택되었으며, 이 중 보툴리눔 독소 주사를 수행한 연구는 13편, 다양한 수술을 수행한 연구는 9편으로 보툴리눔 독소 주사와 수술 방법을 직접 비교한 문헌은 없었다. 결과 분석은 연구별로 질적 분석을 수행하였으며, 보툴리눔 독소 주사의

경우 객관적 지표, 주관적 지표 및 삶의 질에서 긍정적인 효과를 나타낸 것으로 보고하였다.

2. 평가목적

본 평가는 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 PICOST-SD

체계적 문헌고찰을 수행하기 위한 핵심질문은 다음과 같다.

- 성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자의 증상을 개선시키기 위해 수행시 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, 연구대상자는 건강보험요양급여 고시항목의 적응증에 제시된 내전형 경련성 발성장애에 국한하고, 그 외에 외전형 경련성 발성장애는 평가범위에서 제외하였다.

둘째, 중재시술은 건강보험요양급여 고시항목의 실시방법에 제시된 근전도로 모니터링하면서 경피적으로 바늘을 찔러 주사하는 방법에 초점을 두고 평가하되, 후두내시경으로 보면서 경피적으로 바늘을 찔러 주사한 방법도 평가범주에 포함할 수 있다는 소위원회의 의견에 따라 해당 방법도 같이 포함하여 평가하였다.

셋째, 비교시술은 현재 문헌에서 제시된 비교시술을 확인한 후 보존적 치료(음성치료 등), 위약 및 무치료군으로 설정하였다.

넷째, 의료결과에서 기식음(breathiness) 발생은 보툴리눔 독소 주사 후 오는 성대마비로 인한 쉼소리(hoarseness) 상태로 안전성 결과로 보는 것이 적절하여 안전성 지표에 포함하였다. 효과성 결과 지표는 문헌에서 다빈도로 제시된 결과 지표를 확인하여 음향학적 평가, 공기역학적 평가, 청지각적 평가 및 주관적 평가로 구분하여 제시하였다.

다섯째, 연구환경 및 추적기간은 제한을 두지 않았으며, 연구유형은 비교군 연구와 단일군 연구 중에서 전후 연구만 포함하고, 증례연구 및 증례보고는 제외하였다.

핵심질문의 각 구성요소에 대한 PICOST-SD의 세부사항은 <표 2.1>과 같으며, 효과성 결과지표의 세부 설명은 <표 2.2>에 제시하였다.

표 2.1 PICOST-SD 세부내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	내전형 경련성 발성장애
Intervention (중재시술)	성대근내 보툴리눔 독소 주입술
Comparator (비교시술)	· 보존적 치료(음성치료 등) · 무치료/위약군
Outcomes (결과변수)	<임상적 안전성> 시술관련 이상반응 및 부작용: 연하곤란, 기식음, 흡인, 호흡곤란 등 <임상적 효과성> · 음향학적 평가: 기본주파수, 기본주파수 표준편차, 주파수변동률, 진폭변동률, 신호대 잡음비 · 공기역학적 평가: 평균 호기율, 최장발성지속시간, 음성효율성 · 청지각적 평가: 조작성, 중증도, 쥐어짜는 음성 · 주관적 평가: 음성장애지수, 정상기능비율, 효과기간, 자기보고
Setting (연구환경)	제한되지 않음
Time (추적기간)	제한되지 않음
Study design (연구유형)	증례연구, 증례보고 제외

표 2.2 효과성 결과지표 상세설명

구분	지표종류	설명	증상 개선 방향*
음향학적 평가	기본주파수	<ul style="list-style-type: none"> F0로 제시, 사람의 목소리는 단순파들이 합쳐져서 만들어진 복합파이며, 주기성을 갖는데, 기본 주파수는 이러한 주기파에서 가장 낮은 주파수를 의미하며 F0의 영문 약자로 표기 일반적으로 사람의 목소리를 분석해서 추출되는 기저 주파수값은 speaking fundamental frequency (SF0)라 하고, 이는 녹취된 목소리에서 각각의 주기별로 측정된 기본주파수 값의 평균값을 통해서 얻어짐 일반적으로 여성의 발화기본주파수는 200 ~ 250 Hz, 남성은 100 ~150 Hz 정도로 알려져 있음 	감소
	기본주파수 표준편차	<ul style="list-style-type: none"> SDF0로 제시하며 기본주파수의 변화를 나타내는 기본주파수 표준편차 	감소
	주파수 변동률	<ul style="list-style-type: none"> Jitter로 제시하며 주어진 시간 중 한 주기에서의 기본주파수와 그 다음 주기의 기본주파수의 가변성(variability)을 측정된 것으로 주파수 변동률 또는 주파수 변이(frequency perturbation)이라고 함 	감소
	진폭 변동률	<ul style="list-style-type: none"> Shimmer로 제시하며 소리의 강도(intensity), 즉 강도와 연관성이 있는 지표임 주어진 시간 중 한 주기에서의 진폭과 그 다음 주기의 진폭의 가변성을 측정된 것으로 진폭변동률 또는 진폭 변이(amplitude perturbation)라고도 함 Jitter의 경우와 마찬가지로 이들 값을 응용 및 변형하여 소리 강도의 흔들림과 관련된 부분을 APQ 등 다른 종류의 다양한 음향 지표들로도 표현할 수 있음 	감소
	신호대 잡음비	<ul style="list-style-type: none"> SNR로 제시하며, 음성파형 내에서 배음(harmonics)에 대하여 잡음(noise)이 나타나는 정도를 알아보는 지표이며 불규칙하고 거친 음성일수록 잡음의 비율이 많아져서 그 값이 커짐 이는 Jitter 및 shimmer 값 등이 모두 커진 의미를 내포하고 있음 분석 소프트웨어 또는 방법에 따라 HNR 또는 SNR로 표현할 수 있고 무엇이 분자 분모가 되느냐에 따라 적절하게 해석하면 됨 	증가

구분	지표종류	설명	증상 개선 방향*
공기역학적 평가	최장발성 지속시간	<ul style="list-style-type: none"> MPT로 제시, 음성분석장비로 측정할 수도 있으나 초시계 만으로도 측정이 가능한 매우 간단하면서도 유용한 검사법 최장발성지속시간만으로도 호흡 및 후두를 조절할 수 있는 능력을 복합적으로 판단할 수 있고 발성 장애의 치료 전후에 측정하여 치료 효과를 객관적으로 비교할 수 있음 초시계를 이용한 측정법은 피험자로 하여금 호흡을 길게 들이마신 후 "아" 발성을 숨이 찰 때까지 끊이지 않고 하도록 하면서 시간을 측정하고 3회 측정을 실시하여 이 중 최대치를 사용 최장발성지속시간은 짧아지는 경우 문제가 되며, 성대마비, 성대구증, 성대 폴립과 같은 성대폐쇄부전의 경우나 폐활량감소, 뇌성마비 등의 운동장애에서 값이 감소되는 것을 볼 수 있음 	증가
	평균호기율	<ul style="list-style-type: none"> MFR로 제시, 발성 시 일정 시간 내에 성문을 통해 밖으로 나오는 공기의 양을 발성시 평균호기율이라고 함 발성기류량을 최장발성지속시간으로 나누어 그 값을 구할 수 있고 단위는 mL/sec로 표시됨 Phonatory function analyser나 aerophone II, PAS 등을 이용하여 측정하며 지속적인 모음 발성시 발성기능을 평가하는데 실용적인 검사법으로 공기역학검사 중 가장 의의가 큰 검사법임 주로 값이 커지는 경우가 문제가 되는 경우가 많은데 성대가 촉방으로 위치할수록 값이 커지고, 성대구증이나 급성후두염 등에서도 값이 커짐 반면 연축성 발성장애에서는 다소 감소하는 경향을 보이며, 따라서 보틀리늄 독소 주사 후 효과 판정에도 이용할 수 있음 	증가
	음성효율성	<ul style="list-style-type: none"> VE로 제시, 성대음이 성도를 통과할 때 성도의 길이와 모양에 의해 변형되고, 최종적으로 입술로부터 외부로 전파되는 음향에너지로 전환되는데 이때 호기가 얼마나 효율적으로 음향에너지로 전환되는지 파악할 수 있는 지표를 음성효율성이라고 함 음성효율성이 높아야 듣기 좋은 음성이 산출됨 음성효율성은 음향에너지에 대한 공기역학의 비율로 나타냄 	증가
청지각적 평가	조조성	<ul style="list-style-type: none"> 전통적인 청지각적 음성평가방법 중 이비인후과 임상분야에서 GRBAS 척도가 가장 많이 알려져 있고 임상에서 적용되고 있음. GRBAS 척도는 5개 영역으로 구성되며 G(Grade)는 음성의 전반적인 선목소리 혹은 비정상적인 음성의 정도, R(Rough)는 성대 진동의 비규칙성을 나타내는 거친 소리 정도(조조성), B(Breathy)는 성문 사이로 나오는 공기 누출에 의하여 생성되는 잡음과 관련된 바람 새는 소리 정도, A(Asthenic)는 음성의 힘이 부족하여 발생하는 약한 소리 정도, 그리고 S(Strained)는 발성 시 과도한 긴장에 의해 발생하는 쥐어짜는 소리 정도를 평가 각 척도는 0, 1, 2, 3의 4점 척도로 0점은 정상, 4점은 매우 나쁜 소리를 뜻함 	감소
	쥐어짜는 음성	<ul style="list-style-type: none"> S(Strained)는 발성 시 과도한 긴장에 의해 발생하는 쥐어짜는 소리 정도를 평가 	감소
주관적 평가	음성장애지수	<ul style="list-style-type: none"> VHI로 제시, 기능, 신체, 감정의 세가지 세부영역으로 구성된 문항으로 음성장애가 생활에 미치는 영향을 평가하는 도구임 각 영역당 10개 문항씩 총 30문항의 설문으로 구성되어 있고 각 문항은 5점 척도로 총 점수는 0점에서 120점까지 산출됨. 점수가 높을수록 음성으로 인한 장애가 높다고 평가함 VHI-10은 VHI의 설문 문항을 세부영역 구분 없이 10개의 문항으로 축소하여 간단하게 만든 것으로 임상현장에서 시간을 줄이기 위해 개발된 것 	감소

APQ, amplitude perturbation quotient; F0, fundamental frequency; MFR, mean flow rate; MPT, maximum phonation time; SDF0, standard deviation of fundamental frequency; SNR, signal to noise ratio; VE, vocal efficiency; VHI, voice handicap index

*증상 개선방향을 나타내는 결과값 크기여부

출처: 남도현 등 2009; 남도현 등 2011; 진성민 2015; 김재욱 2013; 대한이비인후과학회편 2018; 윤영선 2002

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스로 Ovid 플랫폼에서 Ovid-MEDLINE(R), Ovid EMBASE 및 EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials을 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid- MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하여 사용하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 최종 검색일은 2023년 4월 6일로, 구체적인 문헌검색 전략 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
EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하였다(표 2.4). 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다. 최종 검색일은 2023년 4월 6일로, 문헌검색 전략은 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.4 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도 제한하지 않고 검색을 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 확인하였다.

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 불일치가 있을 경우 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 문헌선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다.

문헌 선택배제 진행시 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, Hirose 등(2021)과 Hydo 등(2021c)은 연구대상자 수와 효과성 결과가 일치하여 Hirose 등(2021)의 연구를 중복출판된 연구로 배제하고 Hydo 등(2021c) 연구를 선택문헌에 포함하였다.

둘째, 연구결과가 그림 및 질적 기술로만 제시되어 있고 통합된 정량적 결과로 제시하지 않은 경우 결과를 통합하기 어려워 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구로 배제하였다.

셋째, Wong 등(1995)은 nonvocalization group과 vocalization group간의 보툴리눔 독소 주입술의 효과를 비교하여 본 평가목적과 다른 의료결과를 제시하고 있어 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구로 배제하였다.

넷째, ADSD와 다른 질환(vocal tremor, abductor spasmodic dysphonia 등)이 혼합되어 있고 의료결과가 구분되지 않은 경우 사전에 정의된 대상자를 대상으로 수행되지 않은 연구로 배제하였다.

다섯째, 간접 후두경 검사방법(indirect laryngoscopy)을 수행한 연구(Haslinger et al., 2005; Ford et al., 1990)는 본 중재기술 범위에 포함할 수 있어 선택문헌에 포함하되, 성대 내에 직접 주사한 것으로 보이는 Schonweiler 등(1998)은 중재기술 범위에 포함할 수 없어 사전에 정의된 중재시술을 수행하지 않은 연구로 배제하였다. 그 외에 포인트 터치 기술(point touch technique)을 이용한 경우(Mendelsohn et al., 2012; Morzaria et al., 2012; Green et al., 1992), 텔레후두경(telelaryngoscope)하에 보툴리눔 독소를 주입한 경우(최홍식 등 1997a, 최홍식 등 1997b)도 사전에 정의된 중재시술을 수행하지 않은 연구로 배제하였다. 자세한 문헌 선택/배제 기준은 <표 2.5>와 같다.

표 2.5 선택/배제기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> · 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 수행한 연구 · 성대근내 보툴리눔 독소 주입술을 수행한 연구 · 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> · 동물연구 또는 전임상연구 · 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) · 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 · 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) · 증례보고, 증례연구 · 원문 확보 불가 · 중복출판된 연구

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 두 명의 평가자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 비뚤림 위험 평가도구는 연구유형에 따라 무작위배정 비교임상시험(randomized controlled trial, 이하 'RCT')은 Cochrane의 Risk of Bias (RoB) (Higgins et al., 2011), 그 외에 비무작위연구(비무작위 비교임상연구, 코호트 연구, 전후 연구 등)는 Risk of bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies (RoBANS) 2.0 국문판(Kim et al., 2013)을 이용하였으며, Review Manager 5.3을 이용하여 비뚤림위험 그래프 및 평가결과 요약표를 제시하였다.

RoB 및 RoBANS 2.0은 총 8개의 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가하였다. 비뚤림위험 평가결과 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 구체적인 평가항목 및 평가결과는 [부록 4] 및 [별첨 1]에 제시하였다.

RoB 평가시 고려한 사항은 다음과 같다.

기타 비뚤림위험 항목으로 성대근내 보툴리눔 독소 주입술 외에 다른 치료가 병행되었는지 여부 확인을 통해 동반 시술로 인한 치료적 효과에 영향을 받았는지와 상업적인 재정적 지원으로 인한 비뚤림위험이 있는지를 같이 평가하였다.

RoBANS 2.0 평가시 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, 전후연구는 동일한 대상자에서 시술 전후 결과값을 비교하고 있어, 비교가능성이 높아 대상군 비교가능성의 경우 비뚤림위험을 '낮음'으로 평가하였다. 둘째, 후향적 연구이거나 연구설계에 대한 언급이 없는 경우 대상군 선정의 비뚤림위험 가능성이 있어 비뚤림위험을 '불확실'로 평가하였다. 셋째, 교란변수에 대한 통계적 보정에 대한 언급이 없는 경우 '불확실'로 평가하였다. 넷째, 노출 측정의 경우 중재시술을 받은 행위 자체를 노출로 간주하고 비뚤림위험을 '낮음'으로 평가하였다. 다섯째, 결과평가의 경우 객관적 지표를 사용하거나 주관적 지표 중 타당성이 검증된 도구를 사용한 경우 비뚤림위험을 '낮음'으로 평가하였으며, 그 외의 경우 '불확실'로 평가하였다. 여섯째, 불완전한 결과자료 관련 시술 후 추적관찰 결과 결측치가 높은 경우(20% 이상)는 비뚤림위험을 '높음'으로, 결측치에 대한 언급이 없는 경우는 '불확실'로 평가하였다. 일곱번째, 효과성 결과에서 일부 대상자의 결과만 보고한 경우 선택적 결과 보고에서 비뚤림위험을 '높음'으로 평가하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 오류가 있는지 확인하는 방식으로 진행하였다. 주요 자료추출 내용으로 연구설계, 연구대상, 중재시술(시술방법, 주사위치, 주사횟수, 주사용량 등), 비교시술(있는 경우) 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다. 자료추출 양식은 [부록 4], 자료추출 결과는 [별첨 1]에 제시하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review)를 하였다. 연구마다 보톨리늄 주사 위치(일측성 혹은 양측성) 및 주사용량이 다양하여 주사방법에 따른 하위군 분석은 수행하지 않았다.

메타분석시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, RCT는 양적 분석이 불가능하여, 질적 검토로 분석하였다. 전후 연구는 양적 분석이 가능할 경우 R 4.2.1을 이용하여 메타분석하였으며, 양적 분석이 불가능할 경우 질적 검토하였다.

둘째, 주사 전후 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

셋째, 메타분석은 연속형 변수에 대해 주사 전후 결과에 대한 지표 단위가 동일할 경우 평균 차이(mean difference, 이하 'MD')와 95 % 신뢰구간(confidence interval, 이하 'CI')을 제시하였으며, 지표 단위가 다를 경우 표준화된 평균 차이(standardized mean difference, 이하 'SMD')와 95 % CI를 제시하였다. 분석방법은 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다. 메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림을 확인하고 Cochran Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있어 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다(김수영 등, 2022).

넷째, 주사 전후 결과에 대한 메타분석을 수행하기 위해 전후 평균, 표준편차만 있고 전후 상관계수가 없는 연구의 경우 상관계수 0.5를 적용하여 변화량에 대한 평균 및 표준편차를 구하였으며, 메타분석 수행시 한 개의 연구에서 여러 개의 연구결과가 있을 경우 <표 2.6>의 기준으로 메타분석에 포함하였다.

표 2.6 연구결과 선택 기준

구분	선택기준
일측성 주사 결과와 양측성 주사결과 분리해서 제시한 경우	일측성 주사 결과 포함
환자의 중증도에 따라 의료결과 분리해서 제시한 경우	경증 그룹의 결과를 포함
추적시점별로 의료결과를 여러 개 제시한 경우	한달 시점과 가장 가까운 추적 시점의 결과를 포함

다섯째, 결과값이 중앙값과 사분위수 25 %, 75 % 값을 같이 제시한 경우 bias-corrected back-transformation (Shi et al., 2020) 혹은 `qe.mean.sd` function (McGrath et al., 2020)을 이용(R 프로그램의 `conv.fivenum` (metafor) 이용¹⁾)하여 평균, 표준편차를 구하여 메타분석에 포함하였으며, 그 외에 중앙값과 사분위수의 25 %, 75 %간의 차이만 제시한 경우, 평균값만 제시한 경우 등은 메타분석에서 제외하였다.

1) <https://search.r-project.org/CRAN/refmans/metafor/html/conv.fivenum.html>

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2022). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

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

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.7>과 같이 최종 권고 등급을 결정하였다.

표 2.7 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditionally recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건부 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 1,044건으로 각 데이터베이스에서 중복 검색된 482건을 제외한 562건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 199건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이후 선별된 문헌의 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 32편의 문헌을 선택하였다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 제1저자 알파벳순으로 [부록 5]에 제시하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 제1저자 알파벳순으로 [별첨 2]에 기술하였다.

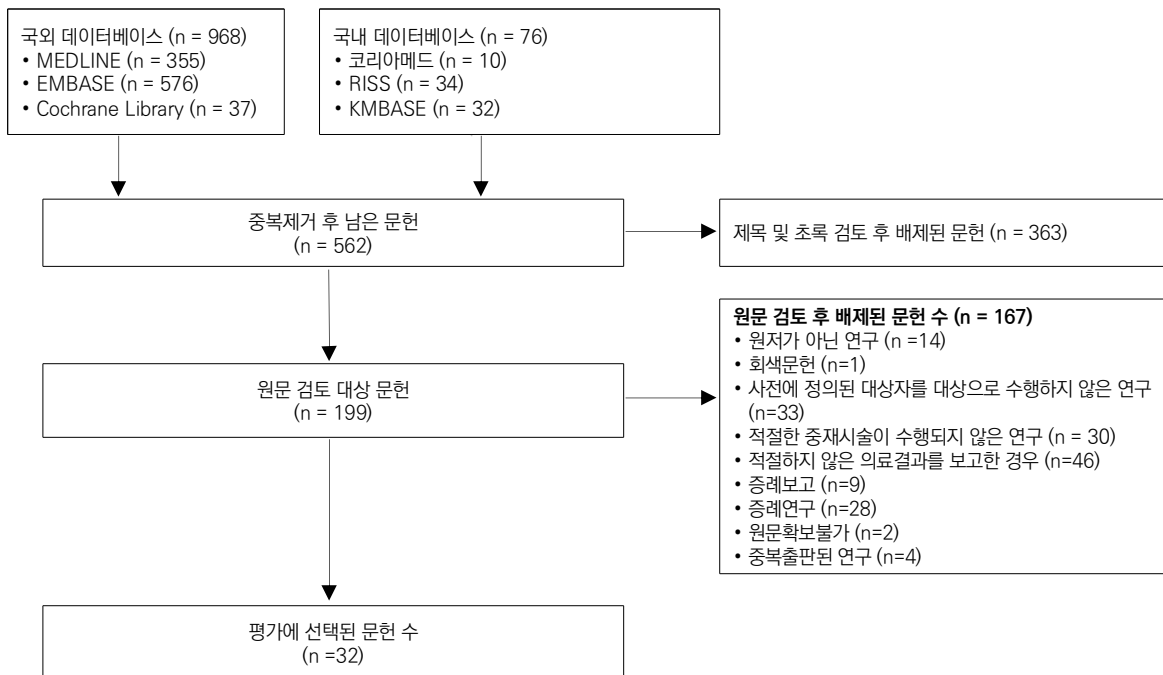


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택문헌은 총 32편으로 연구유형별로 RCT 2편, 전후연구 30편이었다.

RCT는 모두 위약군과 비교한 연구로 이 중 1편(Truong et al., 1991)은 식염수를 사용하였고, 1편(Hyodo et al., 2021)은 위약의 구체적 내용을 제시하지 않았다.

연구국가별로 미국이 12편(38%)으로 가장 많았으며, 독일이 6편(19%), 한국 5편(16%), 이탈리아 4편(13%)이었다. 네덜란드, 베트남, 브라질, 일본, 캐나다는 각 1편(3%)이었다.

출판연도는 1990년부터 2022년까지 1편 ~ 3편으로 꾸준히 출판되었다.

주사위치 확인방법은 30편에서 EMG로 확인하였고, 2편(Haslinger et al., 2005, Ford et al., 1990)은 간접 후두경검사(indirect laryngoscopy)를 이용하여 확인하였다.

중재시술 특징은 다음과 같다. 주사부위는 일측성 또는 양측성으로 주사한 문헌이 14편(43.8%)으로 가장 많았고, 일측성으로 주사한 문헌은 8편(25.8%), 양측성으로 주사한 문헌은 7편(22.6%)이었다. 주사부위에 대해 언급이 없는 문헌은 3편(9.7%)이었다. 주사 횟수는 1회 주사한 문헌은 20편(62.5%), 1회 이상 주사한 문헌은 12편(37.5%)으로, 1회 이상 주사한 문헌의 주사 횟수는 1 ~ 20회였다. 주사 용량은 0.675 U ~ 200 U, 추적기간은 1주 ~ 2년 6주로 문헌마다 다양하였다.

선택문헌 특성표는 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌 특성

연번	제1저자(연도)	연구국가	연구대상	중재시술(N)/비교시술(N)	추적기간
RCT					
1	Hyodo(2021c)	일본	ADSD	BoNT(11)/위약(11)	12주
2	Truong(1991)	미국	ADSD	BoNT(7)/위약(6)	4일
전후연구					
1	Kohli(2022)	미국	ADSD	BoNT(16)	평균 2.56개월
2	Dwyer(2021)	미국	ADSD	BoNT(45)	4주
3	Nguyen(2021)	베트남	ADSD	BoNT(38)	8주
4	Marchese(2018)	이탈리아	ADSD	BoNT(32)	12주
5	Rojas(2017)	브라질	ADSD	BoNT(16)	평균 36일
6	Esposito(2015)	이탈리아	ADSD	BoNT(13)	2주 후
7	Suppa(2015)	이탈리아	ADSD	BoNT(10)	언급없음
8	Kim(2014a)	한국	ADSD	BoNT(15)	언급없음
9	Kim(2014b)	한국	ADSD	BoNT(12)	4-6주

연번	제1저자(연도)	연구국가	연구대상	중재시술(N)/비교시술(N)	추적기간
10	Hartmann(2013)	독일	ADSD	BoNT(17)	4-6주
11	Cannito(2012)	미국	ADSD	BoNT(42)	2주 후
12	Ko(2012)	한국	ADSD	BoNT(21)	12주
13	Novakovic(2011)	미국	ADSD	BoNT(133)	언급없음
14	Yun(2011)	한국	ADSD	BoNT(12)	4-6주
15	Dromey(2007)	미국	ADSD	BoNT(7)	4-6주
16	Cantarella(2006)	이탈리아	ADSD	BoNT(24)	3주
17	Haslinger(2005)	독일	ADSD	BoNT(12)	언급없음
18	Adler(2004)	미국	ADSD	BoNT(13)	8주
19	Cannito(2004)	미국	ADSD	BoNT(42)	2-6주
20	Langeveld(2001)	네덜란드	ADSD	BoNT(46)	언급없음
21	Mehta(2001)	미국	ADSD	BoNT(91)	2년 6주
22	Blitzer(1998)	미국	ADSD	BoNT(639)	언급없음
23	Choi(1997)	한국	ADSD	BoNT(24)	4주
24	Zwirner(1997)	독일	ADSD	BoNT(16)	7-10일
25	Adams(1995)	캐나다	ADSD	BoNT(50)	6주
26	Murry(1995)	미국	ADSD	BoNT(10)	2-3주
27	Zwirner(1993a)	독일	ADSD	BoNT(19)	1주
28	Zwirner(1993b)	독일	ADSD	BoNT(24)	1개월
29	Zwirner(1991)	독일	ADSD	BoNT(19)	1주
30	Ford (1990)	미국	ADSD	BoNT(16)	12.2주

ADSD, adductor spasmodic dysphonia (내전형 연속성 발성장애); BoNT, botulinum toxin injection to intrinsic laryngeal muscle (성대근내 보툴리눔 독소 주입술); N, 전체 대상자 수; RCT, randomized controlled trials

1.3 비뚤림위험 평가결과

RCT 2편에 대한 RoB를 이용한 비뚤림위험 평가결과는 다음과 같다. 무작위 배정순서 생성은 1편에서 방법에 대해 구체적으로 제시하지 않아 ‘불확실’이 50 %, 결측치에 대한 언급이 없어 불완전한 결과자료에서 ‘불확실’이 100 %, 기타 재정적 지원에 대한 비뚤림은 1편에서 언급이 없어 ‘불확실’이 50 %이었다(그림 3.2).

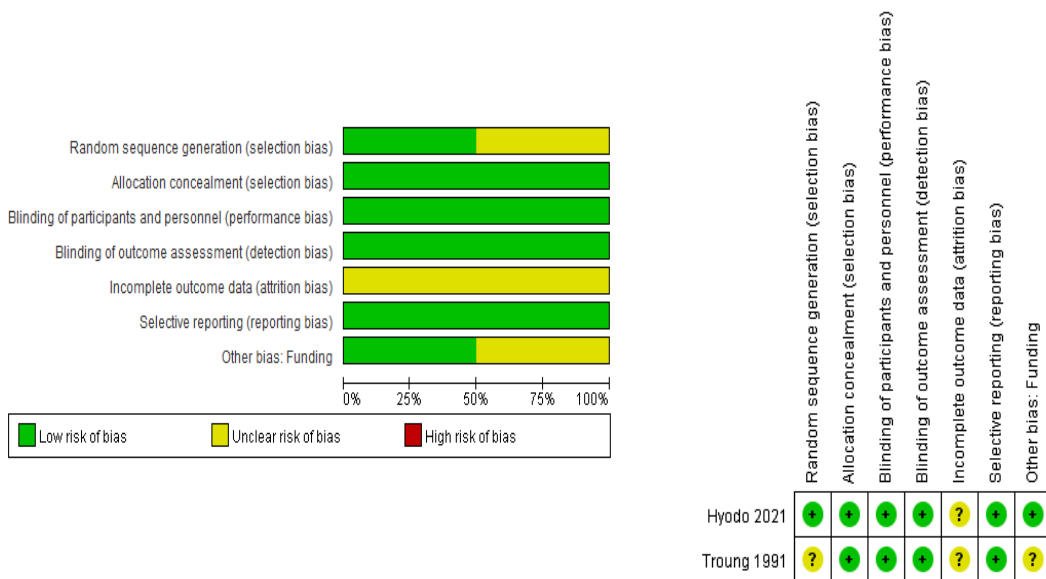
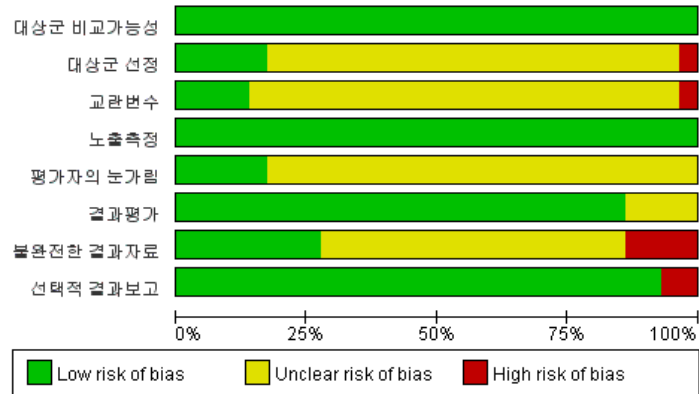


그림 3.2 비뚤림위험 그래프(좌) 및 결과요약표(우)(무작위 배정 비교임상시험)

전후연구 30편에 대해 RoBANS 2.0으로 평가한 결과는 다음과 같다. 후향적 연구이거나 선택배제기준에 대한 언급이 없어 대상군 선정에 대한 비뚤림위험은 ‘높음’이 3.3 %, 불확실이 80.0 %였다. 교란변수의 경우 통계적 보정이 이루어지지 않거나 언급이 없어 비뚤림위험 ‘높음’이 3.3 %, ‘불확실’이 83.3 %였다. 평가자의 눈가림은 언급없는 연구들이 포함되어 비뚤림위험 ‘불확실’이 83.3 %였다. 결과평가의 경우 주관적 지표 중 타당성이 검증되지 않은 도구들을 사용한 연구들이 포함되어 불확실이 13.3 %였다. 불완전한 결과자료는 추적관찰 결과 결측치가 높은 연구들이 포함되거나 결측치에 대한 언급이 없는 연구들이 포함되어 비뚤림위험 ‘높음’이 13.3%, 불확실이 56.7 %였다. 선택적 결과보고는 일부 대상자의 결과만 보고된 연구들이 확인되어 비뚤림위험 ‘높음’이 7 %였다(그림 3.3).



	대상군 선정	대상군 비교가능성	노출측정	교란변수	평가자의 눈가림	결과평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고
Adams 1995	?	?	?	?	?	?	?	?
Adler 2004	?	?	?	?	?	?	?	?
Blitzer 1998	?	?	?	?	?	?	?	?
Cannito 2004	?	?	?	?	?	?	?	?
Cannito 2012	?	?	?	?	?	?	?	?
Cantarella 2006	?	?	?	?	?	?	?	?
Choi 1997	?	?	?	?	?	?	?	?
Dromey 2007	?	?	?	?	?	?	?	?
Dwyer 2021	?	?	?	?	?	?	?	?
Esposito 2015	?	?	?	?	?	?	?	?
Ford 1990	?	?	?	?	?	?	?	?
Hartmann 2013	?	?	?	?	?	?	?	?
Haslinger 2005	?	?	?	?	?	?	?	?
Kim 2014a	?	?	?	?	?	?	?	?
Kim 2014b	?	?	?	?	?	?	?	?
Ko 2012	?	?	?	?	?	?	?	?
Kohli 2022	?	?	?	?	?	?	?	?
Langeveld 2001	?	?	?	?	?	?	?	?
Marchese 2018	?	?	?	?	?	?	?	?
Mehta(2001)	?	?	?	?	?	?	?	?
Mury 1995	?	?	?	?	?	?	?	?
Nguyen 2021	?	?	?	?	?	?	?	?
Novakovic 2011	?	?	?	?	?	?	?	?
Rojas 2017	?	?	?	?	?	?	?	?
Suppa 2015	?	?	?	?	?	?	?	?
Yun 2011	?	?	?	?	?	?	?	?
Zwimer 1991	?	?	?	?	?	?	?	?
Zwimer 1993a	?	?	?	?	?	?	?	?
Zwimer 1993b	?	?	?	?	?	?	?	?
Zwimer 1997	?	?	?	?	?	?	?	?

그림 3.3 비뚤림위험 그래프(상) 및 결과요약표(하)(전후 연구)

2. 분석결과

2.1 안전성

2.1.1 무작위배정 비교임상시험

Hyodo 등(2021c) 연구는 성대근내 보툴리눔 독소 주입술군(이하 '중재군') 11명, 위약군 11명 대상에서 연구 수행시 음성 장애 77.3%, 삼킴 장애 40.9%, 비인두염 22.7%, 피로 13.6% 및 위장관염 9.1%였다. 이 중 음성장애와 삼킴장애는 쉼소리(breathy hoarseness)와 액체 흡인(liquid aspiration)의 특징을 보이며, 보툴리눔 독소 주사 첫 번째에서 네 번째 주사 후에 관찰되었다. 비인두염, 피로, 위장관염은 어느 그룹에서 발생했는지는 명시하지 않았다. 이 중 중등도의 음성장애를 보고한 1명은 25.8일 후, 삼킴장애는 15.8일 후 회복하였다.

Troung 등(1991) 연구는 중재군 7명, 위약군 6명 대상으로 연구 수행시 중재군에서 과도한 기식음(breathiness) 29%(2/7명), 경미한 출혈 14%(1/7명) 있었으며, 위약군에서는 성대 부종이 17%(1/6명) 있었다. 이 중 과도한 기식음은 약 2주간 지속되었다.

표 3.2 안전성 결과(무작위배정 비교임상시험)

연번	제1저자(연도) (중재군 N/위약군 N)	이상반응 종류	중재군	위약군	비고
1	Hyodo(2021c) (11/11)	음성장애	77.3%		<ul style="list-style-type: none"> 1명을 제외하고는 이상반응은 경미함. 심각한 이상반응은 없었음 1명은 중등도 음성장애 보고함 음성장애는 25.8일, 삼킴장애는 15.8일 후에 회복됨
		삼킴장애	40.9%		
		비인두염	22.7%		
		피로	13.6%		
		위장관염	9.1%		
2	Troung(1991) (7/6)	과도한 기식음 (excessive breathiness)	29%(2/7)	NR	약 2주간 지속됨
		경미한 출혈	14%(1/7)	NR	-
		성대 부종 (edema of the vocal cord)	NR	17%(1/6)	-

N, 대상자 수; NR, not reported; -, 내용없음

Hyodo 등(2021c)에서 보고된 이상반응은 중재군, 위약군 두 그룹 중 어느 그룹에서 발생했는지 명시하고 있지 않음

2.1.2 전후연구

2.1.2.1 기식음 상태변화

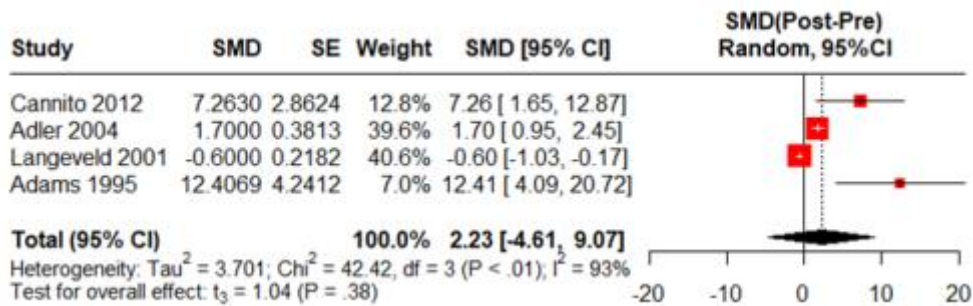
보툴리눔 독소 주사 전후 기식음 상태 변화는 7편에서 보고하였다(표 3.3). 이 중 3편(Rojas et al., 2017; Langeveled et al., 2001; Zwirner et al., 1993)은 보툴리눔 독소 주사 후 기식음 상태가 나빠졌으나 모두 시술 전후 유의한 차이는 없었다. 3편(Cannito et al., 2012; Adler et al., 2004; Cannito et al., 2004)은 기식음 상태가 나빠지거나(2편) 호전되었으나(1편), 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 1편(Adams et al., 1995)은 주사 전후 유의하게 기식음 상태가 호전되었다. 메타분석 결과(4편, Cannito et al., 2012; Adler et al., 2004; Langeveld et al., 2001; Adams et al., 1995) SMD 2.23(95 % CI -4.61, 9.07, $I^2 = 93$ %)로 주사 전후 유의한 차이가 없었고 이질성은 높았다(그림 3.4). 2편(Rojas et al., 2017; Zwirner et al., 1993)에 대한 메타분석 결과 SMD 0.66 (95 % CI 0.41, 0.91, $I^2 = 0$ %)으로 기식음 상태가 유의하게 나빠졌다(그림 3.5).

표 3.3 기식음 상태변화

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(척도)	측정시점	결과
1	Rojas (2017)	16	Breathiness (VAS 10)*	주사 전	2.37 ± 1.95
				주사 후 평균 36일	3.07 ± 2.32
				주사 후 평균 137일	2.63 ± 1.87
				차이(주사 전 vs 주사 후 평균 36일 후)	-0.829 (95 % CI -2.219, 0.56)
				차이(주사 전 vs 주사 후 평균 137일 후)	-0.187 (95 % CI -1.576, 1.203)
				차이(주사 후 평균 36일 후 vs 주사 후 평균 137일 후)	-0.643 (95% CI -2.032, 0.747)
				주사 후 2주	33.175 ± 21.335
2	Cannito (2012)	42	Breathiness, (0-100) [†]	주사 전	25.912 ± 9.011
				주사 후 1주	-2.0 ± 1.2 (95 % CI -2.9, -1.1)
				주사 후 4주	-0.3 ± 1.5 (95 % CI -1.4, 0.8)
3	Adler (2004)	13	Breathiness (-3 to +3) [†]	주사 후 8주	0.9 ± 1.4 (95 % CI -0.1, 1.9)
				mild ADSD n=11	주사 전 84.15 ± 15.86 주사 후 3-6주 70.65 ± 20.70
				moderate ADSD n=9	주사 전 66.59 ± 15.87 주사 후 3-6주 58.56 ± 17.07
4	Cannito (2004)	42	Breathiness, (VAS 100) [†]	severe ADSD n=13	주사 전 65.56 ± 17.54 주사 후 3-6주 62.26 ± 21.22
				profound ADSD n=9	주사 전 71.30 ± 17.45 주사 후 3-6주 66.72 ± 27.05

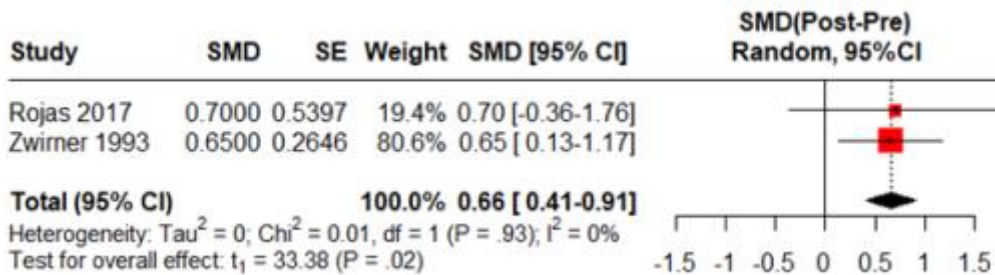
연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(척도)	측정시점	결과
5	Langeveld (2001)	46	Breathy voice (VAS 10) [†]	주사 전	1.0 ± 1.7
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	0.4 ± 0.7
				p	0.21
				양측성 주사, n = 25	
				주사 전	26.85(19.6, 42.8)
6	Adams (1995)	50	Breathy voice (0-100) [†]	주사 후 2주	63.45(38.9, 72.0)
				주사 후 6주	43.3(27.2, 56.8)
				p(주사 전 vs 주사 후 2주)	<0.05
				p(주사 전 vs 주사 후 6주)	<0.05
				일측성 주사, n = 25	
				주사 전	23.959(13.4, 30.9)
				주사 후 2주	42.73(28.4, 63.8)
				주사 후 6주	30.45(24.2, 42.7)
				p(주사 전 vs 주사 후 2주)	<0.05
				p(주사 전 vs 주사 후 6주)	<0.05
7	Zwirner (1993a)	19	Breathiness (0-7) [*]	주사 전	2.6 ± 1.1
				주사 후 1주	3.25 ± 1.2
				p	>0.05

CI, confidence interval; VAS, visual analogue scale
 결과값: 중앙값(Q1, Q3) 또는 평균 ± 표준편차(범위) 또는 평균 ± 표준편차(95 % CI)
^{*}숫자가 작을수록 상태 좋음
[†]숫자가 클수록 상태 좋음



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 좋아진 것을 의미

그림 3.4 기식음 상태변화 메타분석(1)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 좋아진 것을 의미

그림 3.5 기식음 상태변화 메타분석(2)

2.1.2.2 기식음 상태 지속기간

보툴리눔 독소 주사 후 기식음 상태 지속기간은 3편(Dwyer et al., 2021; Kim et al., 2014; Novakovic et al., 2011)에서 평균 8.7일 ~ 14일로 1편에서는 최대 8주까지 보고하였다(표 3.4). 메타분석 결과 평균 11일(95 % CI 3.85, 18.37, $I^2 = 76 %$)이었다(그림 3.6).

표 3.4 기식음 지속기간

연번	제1저자(연도)	대상자 수 (명)	지표	측정시점	결과
1	Dwyer(2021)	44	기식음 기간, 일	주사 전	12.3 ± 8.9
				4주 후	14.4 ± 9.7
				주사 전 vs 4주 후, 차이	1.7
				주사 전 vs 4주 후, p	0.206
2	Kim(2014a)	15	기식음 기간, 일		8.7 ± 5.5
3	Novakovic (2011)	133	기식음 기간, 일(중양값)		2
				기식음 기간, 일(평균값)	10.3 ± 15.4
				기식음을 경험했던 환자들 내 기간(평균값), 일	20
				기식음을 경험했던 환자들 내 기간(중양값), 일	14
				최장 기식음 기간, 주	8

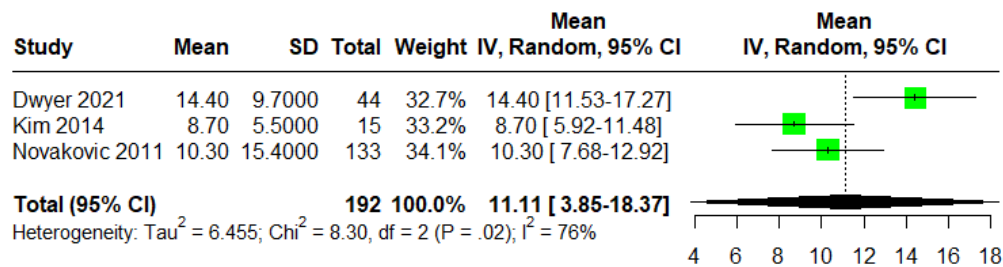


그림 3.6 기식음 지속기간(일) 메타분석

2.1.2.3 기식음 발생 환자 비율

보툴리눔 독소 주사 후 기식음 발생 환자 비율은 7편에서 17.9 % ~ 76.9 %이었다(표 3.5).

표 3.5 기식음 발생 환자 비율

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	결과	비고
1	Kohli(2022)	9	일시적 기식음을 포함한 보고된 이상반응	22.2 %(2명)	주사 후 평균 2.56개 월 시점에서 확인
2	Nguyen (2021)	38	기식음	17.90 % (15건/84 주사)	주사 후 48 - 72시간 이내에 확인

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	결과	비고
3	Novakovic (2011)	133	기식음 또는 약한 목소리 (weak voice)	50.9 % (443건/870주사)	-
			말할 때 호흡곤란 또는 숨찬 증상	2 %	-
4	Adler(2004)	10	기식음	40 % (4명)	200U 보툴리눔 독소 주사 치료 후
5	Blitzer(1998)	639*	기식음	50 %	1 - 2주 지속
			경미한 기식음	35 %	-
6	Zwirner (1993b)	24	일측 부위 주사 후 기식음	54.5 % (6/11명)	주사 후 2-10일째 발생, 평균 5일 지속
			양측 부위 주사 후 기식음	76.9 % (10/13명)	과도한 기식음. 3 ~ 4 일(평균 9일) 지속
7	Ford(1990)	16	경미한 기식음	56.3% (9/16)	주사 후 그 주 동안 발생하며 후 2주가 되는 때 회복됨
			기식성 소리(breathy voices)	31.3% (5/16)	

-, 내용없음

*전체 연구대상자는 639명으로 이 중 몇 명 대상으로 기식음을 확인했는지는 언급없음

2.1.2.4 흡인 발생

보툴리눔 독소 주사 후 흡인 발생은 5편에서 보고하였다(표 3.6). 흡인 기간은 1편에서 평균 7일 정도 지속되었으며, 흡인이 발생된 환자 비율은 5편에서 17.9 % ~ 53.8 %로, 이 중 1편(Zwirner et al., 1993b)에서는 일측성으로 주사맞은 환자(23.1%)보다 양측성으로 주사맞은 환자(53.8 %)에서 흡인 발생 비율이 더 높았다.

표 3.6 흡인 발생 기간 및 환자 비율

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	결과	비고
흡인 발생기간					
1	Kim(2014a)	15	흡인 기간, 일	7.1 ± 4.7	-
흡인 발생 환자 비율					
1	Nguyen (2021)	38	흡인발생 환자 비율	15.50 %	주사후 48 ~ 72시간 이내
2	Blitzer(1998)	639*	액체 마실 때 경미한 사례들림	15 %	-
3	Zwirner (1993b)	13	경미한 흡인	23.1 % (3명)	일측성 주사 후, 2명은 3일, 1명은 9일동안 흡인 경험
				53.8 % (7명)	양측성 주사 후, 2 ~ 12 일(평균 7일) 지속
4	Ford(1990)	16	목 메는 증상	31.3% (5/16)	주사 후 그 주 동안 발생하며, 2주가 되는때 회복됨

*전체 ADSD는 639명이며 이 중 aspiration을 몇명 대상으로 확인했는지는 언급없음

2.1.2.5 연하곤란 발생

보툴리눔 독소 주사 후 연하곤란 발생은 3편에서 보고하였다(표 3.7). 이 중 1편은 주사 전후 연하곤란 발생 환자 수가 유의하게 감소하였다. 2편(Nguyen et al., 2021; Novakovic et al., 2011)에서는 연하곤란 발생 환자 비율이 각각 4.7%, 14.2%였으며, 이 중 1편(Novakovic et al., 2011)은 전체 연하곤란 평균 기간을 2일이었다.

표 3.7 연하곤란 발생 환자 비율

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과	
1	Dwyer (2021)	44	연하곤란 발생 환자 수(명)	주사 전	13	
				4주	11	
				차이(주사 전 vs 4주)	-2	
				p(주사 전 vs 4주)	0.036	
2	Nguyen (2021)	38	연하곤란 발생 비율(%)	48 - 72시간 이내	4.70	
3	Novakovic (2011)	133	액체 섭취시 연하곤란 발생 비율(%)	NR	14.20	
				연하곤란 기간(중앙값)(일)	NR	0
				전체 연하곤란 기간(평균)(일)	NR	2
				연하곤란 경험자들 내 평균 기간(주)	NR	1-2
				최장 연하곤란 기간(주)	NR	8

NR, not reported

2.1.2.6 기타 이상반응 및 부작용

기타 이상반응 및 부작용은 5편에서 보고하였다(표 3.8). 이 중 1편(Novakovic et al., 2011)에서 말할 때 호흡곤란 또는 숨찬 증상(breathlessness)이 2% 발생했으며 평균 12일, 최대 6주 지속되었다. 목 통증(hoarseness, pain, soreness 등)은 3편(Nguyen et al., 2021; Adler et al., 2004; Blitzer et al., 1998)에서 1% 미만 ~ 23.1% 보고하였다.

표 3.8 기타 이상반응 및 부작용

연번	제1저자(연도)	연구대상자(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Nguyen (2021)	38	선목소리	주사 후 48 - 72시간	9.50
			통증	주사 후 48 - 72시간	3.60
2	Novakovic (2011)	133	말할 때 호흡곤란 또는 숨찬 증상을 보고한 환자 비율(%)		2
			상기 증상 보고한 환자들 내 평균 기간(일)		12 ± 12.4
			호흡곤란 보고한 환자들 내 최장 기간(주)		6
3	Adler(2004)	13	삼킴장애*	주사 후 1주	-0.9 ± 0.9 (95% CI -1.5, -0.3)
				주사 후 4주 후	0.0 ± 1.2, (95% CI -0.9, 0.9)

연번	제1저자(연도)	연구대상자(명)	지표(단위)	측정시점	결과
				주사 후 8주 후	1.0 ± 1.4 (95 % CI 0.0, 2.0)
			성대 통증을 보고한 환자 비율(%)	200 U 보툴리눔 독소 주사 맞은 후	23.1 % (3명)
4	Mehta(2001)	91	보툴리눔 독소 주사 후 합병증 없음		
5	Blitzer(1998)	639	주사 관련 국소 통증 또는 약간의 혈액 섞인 객담, 가려움증 또는 발적을 보고한 환자 비율(%)		1 % 미만

CI, confidence interval
*scale: -3(very much worse) to +3 (very much improved)

표 3.9 안전성 결과요약

결과지표	연구유형	분석방법	연구 수	결과
발생	RCT	질적분석	1편	29 % (2/7명)
	전후연구	질적분석	7편	17.9 % - 76.9 %
기식음 전후 상태 변화	전후연구	질적분석	7편	3편: 주사후 상태가 나빠짐, NS 3편: 주사 후 상태 나빠짐(2편), 호전(1편), NR 1편: 주사후 호전, S
	전후연구	메타분석	4편	SMD 2.23(95 % CI -4.61, 9.07, I ² = 93%) 유의한 차이 없음
			2편	SMD 0.66 (95 % CI 0.41, 0.91, I ² = 0%) 나빠짐
	기간	전후연구	질적분석	3편
연하곤란(삼킴장애)	RCT	질적분석	1편	40.9 % (중재군 11명, 위약군 11명, 명확하게 어느 그룹에서 발생했는지 명시하고 있지 않음)
	전후연구	질적분석	2편	4.7 % (1.8/38명 대상), 14.2 % (19/133명 대상)
흡인	전후연구	질적분석	5편	15 % - 76.9 %
호흡곤란	전후연구	질적분석	1편	2 %

CI, confidence interval; NR, not reported; NS, not significant; RCT, randomized control trial; S, significant; SMD, standardized mean difference

2.2 효과성

효과성은 연구유형별로 음향학적, 공기역학적, 청지각적, 주관적 평가결과로 구분하여 제시하였다.

2.2.1 무작위배정 비교임상시험

2.2.1.1 음향학적 및 공기역학적 평가결과

음향학적 및 공기역학적 평가결과는 1편(Truong et al., 1991)에서 보고하였다(표 3.10) 이 중 음향학적 평가는 중재군이 위약군에 비해 유의하게 개선하였으나 공기역학적 평가결과는 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.10 음향학적 및 공기역학적 평가결과(무작위배정 비교임상시험)

제1저자 (연도)	대상자 수 (중재군/ 위약군)	지표	중재군	위약군	p
Troung (1991)	7/6	기본주파수 범위 (감소비율)	28.73 % ± 6.43 %	-183.86 % ± 48.30 %	<0.01
		PTM	90.75 % ± 22.89 %	83.24 % ± 5.96 %	NS

NS, not significant; PTM, phonation time measurements
결과값, 초기 결과 대비 주사 후 감소된 결과 비율

2.2.1.2 청지각적 평가결과

청지각적 평가결과는 1편(Hyodo et al., 2021c)에서 보고하였다(표 3.11). 중재군과 위약군간 쥐어짜는 음성(Strain) 항목의 변화량을 비교시 중재군은 보틀리눔 독소 주입 전, 8주 후 유의한 감소를 보였으며, 위약군은 전후 감소하였으나 감소차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 12주 변화량을 비교했을 때 중재군은 평균 0.36, 위약군은 0.27로 중재군이 더 많이 감소하였으며, 변화량에 대한 군간 차이에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

표 3.11 청지각적 평가결과(무작위배정 비교임상시험)

제1저자 (연도)	대상자 수 (중재군/위약군)	지표	측정시점	중재군	위약군	P
Hyodo (2021c)	11/11	Strain* in GRABAS	주사 전	2.1 ± 0.21	1.9 ± 0.34	0.366
			주사 전 vs 주사 후 2주 변화 량	-1.18 ± 0.33	-0.18 ± 0.18	NR
			주사 전 vs 주사 후 4주 변화 량	-0.91 ± 0.37	-0.27 ± 0.36	NR
			주사 전 vs 주사 후 8주 변화 량	-0.73 ± 0.36	-0.00 ± 0.19	NR
			주사 전 vs 주사 후 12주 변 화량	-0.36 ± 0.24	-0.27 ± 0.30	NR
			p			
			주사 전 vs 주사 후 2주	<0.01		
주사 전 vs 주사 후 4주	<0.05					
		주사 전 vs 주사 후 8주	<0.05			

NR, not reported

결과값: 평균 ± 표준편차

*쥐어짜는 목소리, 0(normal), 1(mild), 2(moderate), 3(severe)

2.2.1.3 주관적 평가결과

주관적 평가결과는 2편에서 보고하였다(표 3.12). 이 중 1편(Hyodo et al., 2021c)은 중재군과 위약군간 VHI와 음성장애(dysphonia) 중증도를 비교하였으며 두개 지표 모두 중재군이 위약군에 비해 더 많은 개선을 보였고, 그룹 간 변화량에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 1편(Troung et al., 1991)은 주관적 개선정도를 중재군과 위약군간 비교하였을 때 중재군이 더 유의하게 개선하였다.

표 3.12 주관적 평가결과(무작위배정 비교임상시험)

제1저자 (연도)	대상자 수 (중재군/위약군)	지표	측정시점	중재군	위약군	P
Hyodo (2021c)	11/11	VHI*	주사 전	78.5 ± 5.69	72.5 ± 5.01	0.093
			주사 전 vs 주사 후 2주 변화량	-14.6 ± 7.35	-9.8 ± 3.32	NR
			주사 전 vs 주사 후 4주 변화량	-24.0 ± 9.63	-5.3 ± 3.43	NR
			주사 전 vs 주사 후 8주 변화량	-20.6 ± 9.91	-8.0 ± 3.52	NR
			주사 전 vs 주사 후 12주 변화량	-16.7 ± 7.59	-5.7 ± 4.90	NR
			P	주사 전 vs 주사 후 4주 주사 전 vs 주사 후 8주 주사 전 vs 주사 후 12주	<0.05 <0.05 <0.05	
		severity [†]	주사 전	71.9 ± 3.56	72.9 ± 5.45	0.843
			주사 전 vs 주사 후 2주 변화량	-11.6 ± 8.67	-2.0 ± 4.09	NR
			주사 전 vs 주사 후 4주 변화량	-20.5 ± 8.74	-6.2 ± 4.67	NR
			주사 전 vs 주사 후 8주 변화량	-18.6 ± 10.5	-0.2 ± 4.70	NR
			주사 전 vs 주사 후 12주 변화량	-15.6 ± 8.68	-3.2 ± 3.95	NR
Truong (1991)	7/6	주관적 개선정도 [‡]	2.83 ± 0.63	0	<0.01	

NR, not reported

결과값: 평균 ± 표준편차

*VHI, voice handicap index, 0 (never), 1(almost never), 2(sometimes), 3(almost always), 4(always), 전체 점수는 0-120으로 주관적 목소리장애 증상이 심할수록 점수가 높음

[†]100mm VAS 이용해서 평가, 0, 발성장애 없음; 100, 가장 심한 발성장애 상태

[‡]0(개선없음)~ 4(정상 목소리)

2.2.2 전후연구

2.2.2.1 음향학적 평가결과

2.2.2.1.1. 기본주파수

기본주파수(Fundamental frequency, 이하 'F0')는 9편에서 보고하였다(표 3.13). 이 중 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고한 5편 모두 시술 전후 유의한 차이가 없었다. 4편은 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았으며, 모두 시술 전후 유사한 값을 보였다. 메타분석결과(7편) 통합 MD 4.05(95 % CI -7.37, 15.47, I² = 66 %)로 유의한 차이는 없었다(그림 3.7).

표 3.13 기본주파수

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Kim(2014a)	15	F0(dB)	주사 전	209.2 ± 28.9
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	193.65 ± 20.9
				p	0.173
2	Kim(2014b)	12	F0(Hz)	S1*, n=6	
				주사 전	172.7(131.1, 193.6)
				주사 후 4 - 6주	170.6(153.9, 212.7)
				S2*, n=6	
				주사 전	184.5(158.6, 262.0)
3	Ko(2012)	17	F0(Hz)	주사 후 4주	167.4 ± 35.0
				주사 후 8주	188.6 ± 35.2
				주사 후 12주	179.4 ± 30.4
				주사 후 12주	175.2 ± 36.7
				개체 내 p	0.266
4	Haslinger (2005)	12	F0(Hz)	남성	
				주사 전	139 ± 18
				주사 후(시점 명확하지 않음)	137 ± 25
				여성	
				주사 전	243 ± 3
5	Langeveld (2001)	46	F0(Hz)	주사 후(시점 명확하지 않음)	241 ± 4
				Initial[†]	
				주사 전	169.7(43.3)
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	176.0(61.4)
				p	0.49
6	Mehta(2001)	69	F0(Hz)	Medial[†]	
				주사 전	166.7(46.8)
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	174.6(62.4)
				주사 전 vs 주사 후, p	0.67
				여성	
7	Adams (1995)	50	F0(Hz)	주사 전	173 ± 49.5
				주사 후 6주	180 ± 35.7
				주사 후 1년	188 ± 42.8
				주사 후 1년+6주	178 ± 44.4
				주사 후 2년	175 ± 50.8
				주사 후 2년+6주	165 ± 43.45
				남성	
				주사 전	123 ± 38.8
				주사 후 6주	130 ± 33.5
				주사 후 1년	130 ± 29.3
				주사 후 1년+6주	131 ± 32.4
주사 후 2년	133 ± 51.8				
주사 후 2년+6주	128.35 ± 27.08				
양측 주사					
주사 전	190.0(156, 227)				
주사 후 2주	186.3(146, 220)				
주사 후 6주	181.7(132, 204)				
일측 주사					
주사 전	196.9(124, 211)				

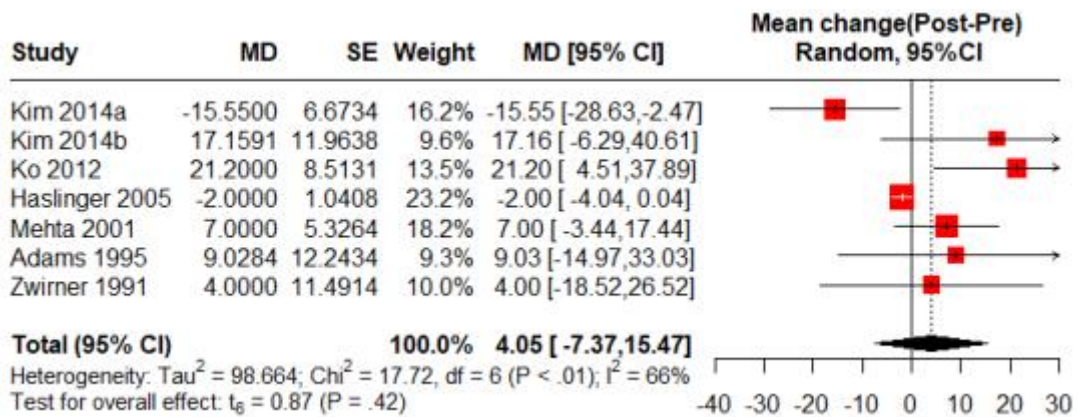
연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
8	Murry(1995)	27	F0(Hz)	주사 후 2주	190.6(122, 232)
				주사 후 6주	197.9(142, 222)
				주사 전	131 ± 16
				주사 후 2 - 3주	118
				p	NS
9	Zwirner (1991)	19	F0(Hz)	주사 전	168 ± 43
				주사 후 1주	172 ± 55
				p	>0.5

ADSD, adductor spasmodic dysphonia; F0, fundamental frequency, 기본주파수; IQR, interquartile range; NS, not significant; Q1, 1사분위수; Q3, 3사분위수

*귀어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음)-3점(증상 심함)으로 평가하여 0.1-1.5점은 S1그룹, 1.6-3.0점은 S2그룹으로 구분

†소리측정시점: initial, initial 2-second segment; medial, medial 2 second segment

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q1, Q3) 또는 중앙값(IQR)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 F0 증가(환자상태 악화)된 것을 의미

그림 3.7 기본주파수 메타분석

2.2.2.1.2. 기본주파수 표준편차

기본주파수 표준편차(Standard deviation of fundamental frequency, 이하 'SDF0')는 7편에서 보고 하였다(표 3.14). 이 중 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고한 5편 모두 전후 유의하게 감소하였다. 나머지 2편은 시술 전후 감소하는 경향을 보였으나 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 메타분석결과(5편) 통합 MD -5.71(95 % CI -9.43, -1.98, I² = 60 %)로 유의하게 감소하였으며, 이질성은 높았다(그림 3.8).

표 3.14 기본주파수 표준편차

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Langeveld (2001)	46	F0SD(Hz)	Initial*	
				주사 전	9.6(10.4)
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	5.5(5.6)
				주사 전 vs 주사 후, p	0.001
				Medial*	

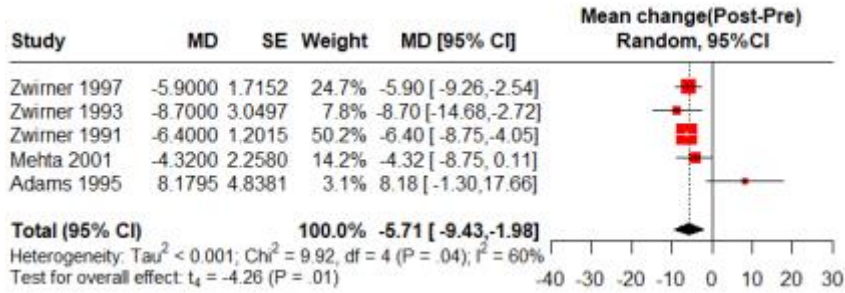
연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과				
2	Mehta(2001)	14	F0SD(Hz)	주사 전	6.6(6.9)				
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	2.0(2.1)				
				주사 전 vs 주사 후, p	<0.001				
				주사 전	8.87 ± 9.70				
				주사 후 6주	4.550 ± 3.95				
				주사 후 1년	11.32 ± 13.21				
				주사 후 1년+6주	7.45 ± 9.38				
				주사 후 2년	7.71 ± 9.22				
3	Zwirner (1997)	16	F0SD(Hz)	주사 후 2년+6주	9.34 ± 11.26				
				Initial*					
				주사 전	12.2 ± 7.8				
				주사 후 7-10일	6.3 ± 2.7				
				p	<0.05				
				Medial*					
				주사 전	12.3 ± 10.1				
				주사 후 7-10일	3.1 ± 1.8				
4	Adams (1995)	50	F0SD(Hz)	p	<0.05				
				양측성 주사, n=25					
				주사 전	11.44(3.8, 38.5)				
				주사 후 2주	4.00(2.6, 20.4)				
				주사 후 6주	11.53(1.9, 34.8)				
				p	<0.05				
				일측성 주사, n=25					
				주사 전	10.40(4.2, 12.6)				
5	Murry(1995)	27	F0SD [†] (Hz)	주사 후 2주	4.25(2.4, 12.3)				
				주사 후 6주	11.86(2.2, 36.3)				
				p	<0.05				
				주사 전	21.8				
				주사 후 2 - 3주 후	18.1				
				p	NS				
				6	Zwirner (1993b)	11	F0SD(Hz)	일측성 주사	
								주사 전	13.1 ± 11.4
주사 후 1주	5.1 ± 6.4								
주사 후 1개월	4.4 ± 3.5								
p(주사 전 vs 1주)	<0.05								
p(주사 전 vs 1개월)	<0.05								
13	양측성 주사								
	주사 전	24.0 ± 20.4							
	주사 후 1주	22.5 ± 20.2							
	주사 후 1개월	9.9 ± 7.1							
p(주사 전 vs 1주)	0.05								
7	Zwirner (1991)	19	F0SD(Hz)	주사 전 vs 1개월, p	12.1 ± 5.9				
				주사 후 1주 후	5.7 ± 4.1				
				p	<0.001				

ADSD, adductor spasmodic dysphonia; F0SD, fundamental frequency standard deviation; NS, not significant

*소리측정시점: initial, initial 2-second segment; medial, medial 2 second segment

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q1, Q3) 또는 중앙값(IQR)

[†]통계량 단위 언급없음



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자상태가 좋아진 것을 의미

그림 3.8 기본주파수 표준편차 메타분석

2.2.2.1.3. 주파수 변동률

주파수 변동률(Jitter)은 9편에서 보고하였다(표 3.15). 이 중 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고한 5편 중 3편은 중간 유의한 차이가 없었으며, 1편은 시술 전후(주사 후 평가 시점에 대한 언급없음) 유의하게 감소하였다. 나머지 1편은 일측성으로 주사한 경우 주사 후 1주, 1개월 후 시점에서 시술 전과 비교시 유의한 차이가 없었으며 양측성으로 주사한 경우 1개월 후 시점에서 시술전과 비교시 유의하게 감소하였다. 4편은 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았으며 이 중 3편은 감소하는 경향을 보였고 1편은 증가하는 경향을 보였다. 주파수 변동률 (%) 메타분석결과(4편) 통합 MD -0.39(95 % CI -2.10, 1.32, I² = 58 %)로 유의한 차이가 없었으며(그림 3.9), 주파수 변동률 (ms) 메타분석결과(4편) 통합 MD -0.10(95 % CI -0.13, -0.02, I² = 0 %)으로 유의하게 감소하였다(그림 3.10).

표 3.15 주파수 변동률

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Nguyen(2021)	38	jitter*, mean	주사 전	2.6
				주사 후(시점 명확하지 않음)	1.2
				p	<0.05
2	Kim(2014a)	15	Jitter(%)	주사 전	1.66 ± 1.15
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	1.21 ± 0.45
				p	0.233
3	Kim(2014b)	12	Jitter(%)	S1[†], n = 6	
				주사 전	1.7(0.9, 2.4)
				주사 후 4 - 6주	2.5(1.4, 4.1)
				S2[†], n = 6	
				주사 전	4.3(3.5, 7.3)
				주사 후 4 - 6주	4.9(4.6, 5.7)
4	Ko(2012)	17	Jitter(%)	주사 전	2.6 ± 1.8
				주사 후 4주	3.0 ± 1.6
				주사 후 8주	2.7 ± 1.8
				주사 후 12주	2.7 ± 2.5
				p	0.193
				5	Dromey (2007)
주사 후 4 - 6주	3.5 ± 2.7				

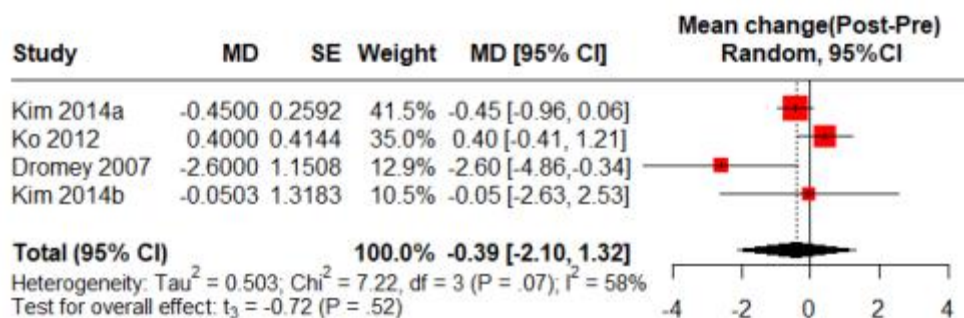
연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
6	Mehta(2001)	88	Jitter(ms)	주사 전	0.318 ± 0.527
				주사 후 6주	0.174 ± 0.273
				주사 후 1년	0.324 ± 0.413
				주사 후 1년 + 6주	0.204 ± 0.345
				주사 후 2년	0.152 ± 0.188
				주사 후 2년 + 6주	0.158 ± 0.180
7	Adams (1995)	50	Jitter(ms)	양측성 주사, n = 25	
				주사 전	0.16(0.06, 0.35)
				주사 후 2주	0.08(0.03, 0.29)
				주사 후 6주	0.05(0.02, 0.26)
				일측성 주사, n = 25	
				주사 전	0.17(0.04, 0.29)
8	Zwirner (1993b)	11	Jitter(ms)	주사 전	0.28 ± 0.27
				주사 후 1주	0.14 ± 0.23
				주사 후 1개월	0.12 ± 0.19
				p(주사 전 vs 1주)	0.08
		13		p(주사 전 vs 1개월)	0.08
				양측성 주사	
				주사 전	0.37 ± 0.24
				주사 후 1주	0.45 ± 0.31
				주사 후 1개월	0.22 ± 0.27
				p(주사 전 vs 1주)	>0.5
9	Zwirner (1991)	19	Jitter(ms)	주사 전	0.28 ± 0.21
				주사 후 1주 후	0.22 ± 0.38
				p >0.05	

ADSD, adductor spasmodic dysphonia

*단위 언급없음

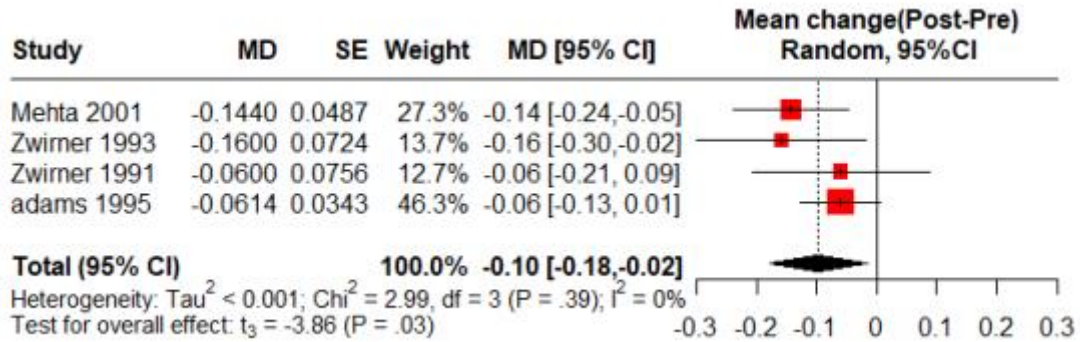
† 쥐어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음)-3점(증상 심함)으로 평가하여 0.1-1.5점은 S1그룹, 1.6-3.0점은 S2그룹으로 구분

결과값: 중앙값(Q25%, Q75%) 또는 평균 ± 표준편차



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자상태가 좋아짐(감소)을 의미

그림 3.9 주파수변동률(%) 메타분석



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자상태가 좋아짐(감소)을 의미

그림 3.10 주파수변동률(ms) 메타분석

2.2.2.1.4. 진폭 변동률

진폭 변동률(Shimmer)은 9편에서 보고하였다(표 3.16). 이 중 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고한 6편 중 2편은 시술 전후 유의하게 감소하였으며 4편은 시술 전후 유의한 차이가 없었다. 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않은 연구 3편 중 2편은 감소하는 경향을 보였으며, 1편은 증상이 경미한 그룹의 경우 증가경향을 보였고, 증상이 심한 그룹은 감소 경향을 보였다. 메타분석결과(8편) 통합 MD -2.18(95 % CI -4.93, 0.58, $I^2 = 53\%$)로 감소하는 경향은 보이나 유의한 차이는 없었다(그림 3.11).

표 3.16 진폭 변동률

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과
1	Nguyen (2021)	38	Shimmer*	주사 전	15.8
				주사 후(시점 명확하지 않음)	9.4
				p	<0.05
2	Kim(2014a)	15	Shimmer(%)	주사 전	4.63 ± 2.10
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	3.40 ± 1.29
				p	0.14
3	Kim(2014b)	12	Shimmer(%)	S1[†], n = 6	
				주사 전	3.6(2.8, 5.7)
				주사 후4 - 6주	6.7(3.2, 7.5)
				S2[†], n = 6	
				주사 전	13.6(9.7, 19.4)
4	Ko(2012)	17	Shimmer(%)	주사 후 4 - 6주	10.3(8.7, 13.8)
				주사 전	7.3 ± 6.0(19.0)
				주사 후 4주	5.8 ± 3.5(9.4)
				주사 후 8주	6.7 ± 4.2(13.0)
				주사 후 12주	8.1 ± 8.3(28.3)
				개체 내 p	0.96

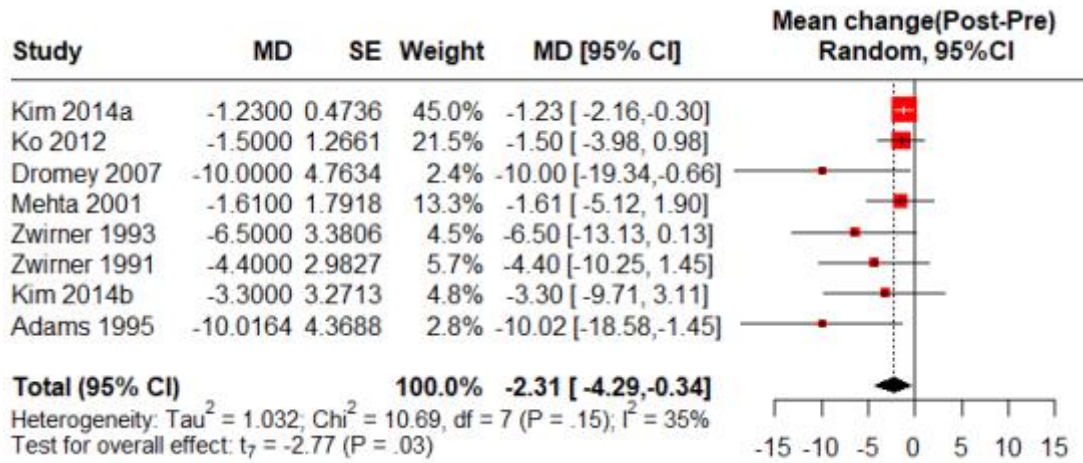
연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과
5	Dromey (2007)	7	Shimmer(%)	주사 전	24.2 ± 13.7
				주사 후 4 - 6주	14.2 ± 11.1
6	Mehta(2001)	88	Shimmer(%)	주사 전	15.33 ± 16.61
				주사 후 6주	13.72 ± 17.00
				주사 후 1년	20.06 ± 23.56
				주사 후 1년 + 6주	12.60 ± 13.52
				주사 후 2년	12.87 ± 13.98
				주사 후 2년 + 6주	13.64 ± 11.96
7	Adams (1995)	50	Shimmer(%)	양측성 주사, n = 25	
				주사 전	14.03(4.2, 33.5)
				주사 후 2주	3.97(1.7, 16.5)
				주사 후 6주	11.54(1.4, 29.6)
				p(주사 전 vs 주사 후 2주)	<0.05
				일측성 주사, n = 25	
				주사 전	16.88(4.5, 36.3)
				주사 후 2주	5.72(2.1, 12.9)
				주사 후 6주	9.59(3.2, 15.4)
				8	Zwirner (1993b)
주사 전	14.9 ± 10.9				
주사 후 1주	12.7 ± 13.4				
주사 후 1개월	8.4 ± 11.5				
p(주사 전 vs 주사 후 1주)	>0.05				
p(주사 전 vs 주사 후 1개월)	>0.05				
13	양측성 주사				
	주사 전	18.2 ± 12.1			
	주사 후 1주	18.9 ± 10.7			
	주사 후 1개월	13.9 ± 15.0			
	p(주사 전 vs 주사 후 1주)	>0.05			
p(주사 전 vs 주사 후 1개월)	>0.05				
9	Zwirner (1991)	19	Shimmer(%)	주사 전	16.6 ± 13.1
				주사 후 1주 후	12.2 ± 12.9
				p	>0.1

ADSD, adductor spasmodic dysphonia;

*단위 언급없음

† 쥐어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음)-3점(증상 심함)으로 평가하여 0.1-1.5점은 S1그룹, 1.6-3.0점은 S2그룹으로 구분

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q1, Q3)



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자상태가 좋아짐(감소)을 의미

그림 3.11 진폭 변동률 (%) 메타분석

2.2.2.1.5. 신호대 잡음비

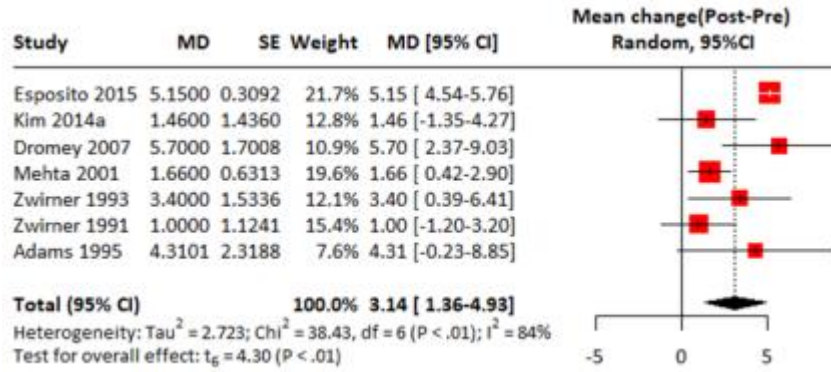
신호대 잡음비(Signal to noise ratio, 이하 ‘SNR’)는 10편에서 보고하였다(표 3.17). 이 중 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고한 6편 중 2편은 시술 전후 군간 유의하게 증가하였으며 3편은 시술 전후 군간 유의한 차이가 없었다. 2편은 일측성, 양측성 주사에 따라 전후 유의하게 증가하거나 군간 유의한 차이가 없는 결과가 혼재되어 있었다. 시술 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않은 연구 3편은 증가하는 경향을 보이거나 유사한 경향을 보였다. SNR에 대한 메타분석결과(7편) 통합 MD 3.14(95% CI 1.36, 4.93, $I^2 = 84\%$)로 유의하게 증가하였으나 이질성이 높았다(그림 3.12).

표 3.17 신호대 잡음비

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과
1	Nguyen (2021)	38	HNR	주사 전	14.1
				주사 후(시점 명확하지 않음)	17.9
				p	<0.05
				1st injection	
				주사 전	-3.08 ± 1.19
2	Esposito (2015)	13	HNR	주사 후 2주	2.07 ± 1.02
				p	<0.001
				2nd injection	
				주사 전	-2.73 ± 1.05
				주사 후 2주	2.26 ± 1.03
				p	<0.001
				3rd injection	
				주사 전	-2.80 ± 0.76
				주사 후 2주	2.16 ± 0.96
p	<0.001				
				4th injection	
				주사 전	-1.71 ± 1.14
				주사 후 2주	2.03 ± 0.94

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과	
3	Kim(2014a)	15	HNR	p	<0.001	
				주사 전	21.89 ± 3.95	
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	23.35 ± 6.36	
4	Kim(2014b)	12	HNR	p	0.3	
				S1*, n = 6		
				주사 전	0.2(0.1, 0.3)	
				주사 후 4 - 6주	0.2(0.1, 0.3)	
				S2*, n = 6		
5	Ko(2012)	17	HNR	주사 전	0.5(0.2, 0.6)	
				주사 후 4 - 6주	0.4(0.3, 0.4)	
				주사 전	0.2 ± 0.2(0.5)	
				주사 후 4주	0.2 ± 0.2(0.6)	
				주사 후 8주	0.2 ± 0.1(0.3)	
6	Dromey (2007)	7	SNR	주사 후 12주	0.2 ± 0.1(0.4)	
				개체 내 p	0.118	
				주사 전	9.2 ± 4.5	
				주사 후 4 - 6주	14.9 ± 4.5	
				주사 전	13.33 ± 5.75	
7	Mehta(2001)	88	SNR	주사 후 6주	14.99 ± 6.08	
				주사 후 1년	13.28 ± 6.12	
				주사 후 1년 + 6주	14.17 ± 5.24	
				주사 후 2년	14.80 ± 5.80	
				주사 후 2년 + 6주	12.82 ± 5.08	
8	Adams(1995)	50	SNR	양측성 주사, n = 25		
				주사 전	14.60(5.7, 21.6)	
				주사 후 2주	20.95(11.1, 27.0)	
				주사 후 6주	18.98(7.7, 26.9)	
				p(주사 전 vs 2주)	<0.05	
				일측성 주사, n = 25		
				주사 전	12.39(6.0, 22.5)	
				주사 후 2주	20.80(11.6, 23.9)	
				주사 후 6주	18.99(11.7, 23.6)	
				일측성 주사		
9	Zwirner (1993b)	11	SNR	주사 전	14.5 ± 5.4	
				주사 후 1주	14.6 ± 5.1	
				주사 후 1개월	17.9 ± 4.7	
				p(주사 전 vs 주사 후 1주)	<0.05	
				p(주사 전 vs 주사 후 1개월)	<0.05	
		13		13	양측성 주사	
					주사 전	13.3 ± 6.1
					주사 후 1주	10.3 ± 5.5
					주사 후 1개월	15.7 ± 6.1
					p(주사 전 vs 주사 후 1주)	>0.05
p(주사 전 vs 1주사 후 1개월)	>0.05					
10	Zwirner (1991)	19	SNR	주사 전	12.6 ± 4.9	
				주사 후 1주	13.6 ± 4.9	
				p	>0.4	

ADSD, adductor spasmodic dysphonia; HNR, harmonic to noise ratio; SNR, signal to noise ratio
 *쥐어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음) - 3점(증상 심함)으로 평가하여 S1그룹은 0.1점 - 1.5점, S2그룹은 1.6 - 3.0점으로 구분
 결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q25%, Q75%)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 좋아짐(증가)

그림 3.12 신호대 잡음비 메타분석

2.2.2.2 공기역학적 평가결과

2.2.2.2.1. 평균 호기율

평균 호기율(Mean flow rate, 이하 'MFR')을 제시한 연구는 총 8편이었다(표 3.18). 이 중 3편은 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 나머지는 증가하는 경향을 보였으나 주사 전후 유의한 차이가 없거나 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 메타분석결과(6편) 통합 MD 79.50 mL/s (95 % CI 33.35, 125.66, I² = 74 %)로 이질성은 높았다(그림 3.13).

표 3.18 평균 호기율

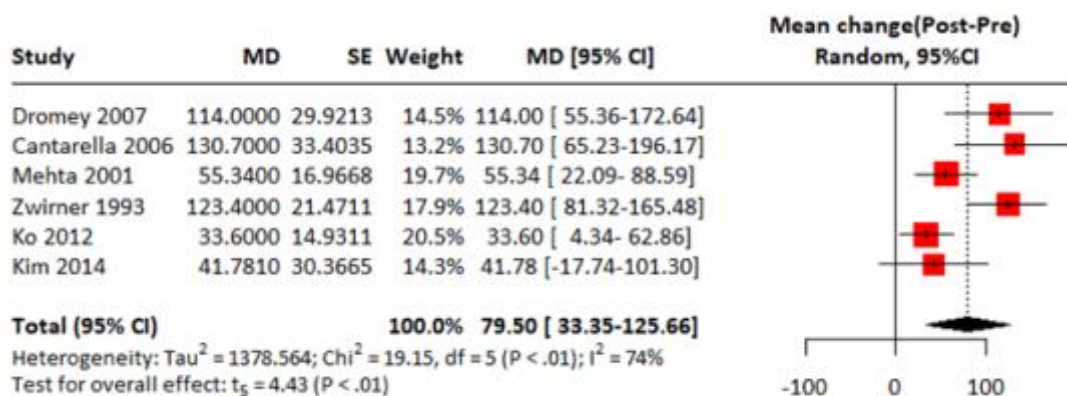
연번	제1저자 (연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Kim(2014b)	12	MFR(mL/s)	S1*, n = 6	
				주사 전	23.3(10.0, 39.2)
				주사 후 4 - 6주	53.3(25.8, 114.2)
				S2*, n = 6	
주사 전	11.7(0, 70.0)				
주사 후 4 - 6주	11.7(0, 70.0)				
2	Ko(2012)	17	MFR(ml/s)	주사 전	48.5 ± 55.7
				주사 후 4주	82.1 ± 66.1
				주사 후 8주	85.4 ± 68.5
				주사 후 12주	61.6 ± 54.9
				개체 내 p	0.349
3	Yun(2011)	12	MFR(L/s)	주사 전	0.05(0.11)
				주사 후 4 - 6주	0.06(0.12)
				p	0.208
4	Dromey (2007)	7	airflow rate(L/s)	주사 전	0.142 ± 0.038
				주사 후 4 - 6주	0.256 ± 0.091
5	Cantarella (2006)	13	airflow rate (cc/s)	주사 전	106.5 ± 61.9
				주사 후 3주	237.2 ± 138.8
				p	0.013

연번	제1저자 (연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
6	Mehta(2001)	91	airflow rate (mL/s)	주사 전	165.94 ± 110.05
		65		주사 후 6주	221.28 ± 153.15
		52		주사 후 1년	179.07 ± 127.73
		36		주사 후 1년 + 6주	228.45 ± 131.69
		34		주사 후 2년	225.05 ± 128.84
		21		주사 후 2년 + 6주	216.13 ± 109.38
7	Murry(1995)	27	airflow rate (cc/s)	주사 전	84.7 ± 19.9
				차이(주사 전 vs 주사 후 4개월 이내)	4.99
				p	< 0.05
8	Zwirner (1993b)	11	airflow rate (mL/s)	일측성 주사	
				주사 전	107.2 ± 46.3
				주사 후 1주	357.8 ± 169.3
				주사 후 1개월	230.6 ± 82.0
		p(주사 전 vs 주사 후 1 주)		≤ 0.005	
		p(주사전 vs 주사 후 1 개월)		< 0.05	
		13		양측성 주사	
				주사 전	97.9 ± 50.0
주사 후 1주	865.3 ± 540.3				
주사 후 1개월	264 ± 112.5				
p(주사 전 vs 주사 후 1 주)	< 0.001				
p(주사 전 vs 주사 후 1 개월)	< 0.05				

MFR, mean flow rate

*쥐어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음) - 3점(증상 심함)으로 평가하여 S1그룹은 0.1점 - 1.5점, S2그룹은 1.6 - 3.0점으로 구분

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q1, Q3) 또는 중앙값(quartile range)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태 좋아짐(증가)

그림 3.13 평균 호기율 메타분석

2.2.2.2.2. 최장발성지속시간

최장발성지속시간(Maximum phonation time, 이하 'MPT')는 9편에서 보고하였으며, 추적관찰기간에 따라 증가한 연구와 감소한 연구, 군간 유의한 차이가 없는 연구가 혼재했다(표 3.19). 메타분석결과(7편) 통합 MD -0.79(95 % CI -4.51, 2.92, I² = 97 %)로 유의한 차이가 없었다(그림 3.14).

표 3.19 최장발성지속시간

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Esposito (2015)	13	MPT(s)	1st injection	
				주사 전	3.41 ± 1.18
				주사 후 2주	10.3 ± 1.38
				p	<0.001
				2nd injection	
				주사 전	3.54 ± 1.22
				주사 후 2주	11.5 ± 1.10
				p	< 0.001
				3rd injection	
				주사 전	3.62 ± 1.10
				주사 후 2주	12.8 ± 1.26
				p	< 0.001
				4th injection	
주사 전	3.62 ± 1.19				
주사 후 2주	13.8 ± 1.64				
p	< 0.001				
2	Kim(2014a)	15	MPT(s)	주사 후(시점이 명확하지 않음)	12.14 ± 1.90
				p	0.776
3	Kim(2014b)	12	MPT(s)	S1*, n = 6	
				주사 전	17.4(15.1, 24.2)
				주사 후 4 - 6주	12.7(10.7, 20.7)
				S2*, n = 6	
				주사 전	8.3(4.1, 14.6)
주사 후 4 - 6주	8.3(4.1, 14.6)				
4	Ko(2012)	17	MPT(s)	주사 전	16.2 ± 7.8
				주사 후 4주	11.9 ± 4.0
				주사 후 8주	15.1 ± 6.9
				주사 후 12주	16.4 ± 6.9
				개체 내 p	0.008
5	Yun(2011)	12	MPT(s)	주사 전	15.77(7.41)
				주사 후 4 - 6주	12.00(5.97)
				p	0.01
6	Langeveld (2001)	46	MPT(s)	주사 전	10.2(11.4)
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	9.3(7.7)
				p	0.038
7	Mehta(2001)	87	MPT(s)	주사 전	12.91 ± 8.49
		66		주사 후 6주	11.41 ± 6.51
		54		주사 후 1년	12.06 ± 7.40
		34		주사 후 1년 + 6주	9.46 ± 4.50
		35		주사 후 2년	12.00 ± 4.74
		21		주사 후 2년 + 6주	10.31 ± 3.94

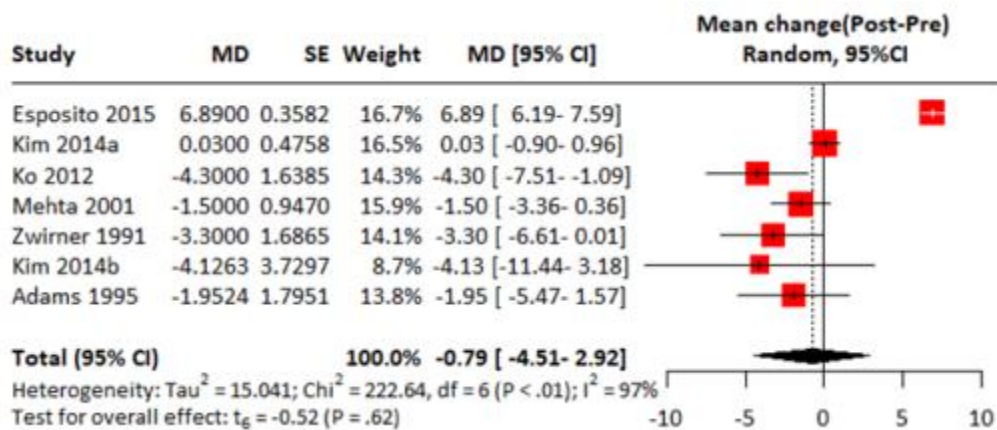
연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
8	Adams (1995)	50	MPT(s)	양측성 주사, n = 25	
				주사 전	6.14(2.7, 12.9)
				주사 후 2주	4.23(3.2, 6.8)
				주사 후 6주	4.81(2.8, 7.5)
				p(주사 전 vs 2주)	< 0.05
				일측성 주사, n = 25	
				주사 전	8.72(5.3, 18.3)
				주사 후 2주	7.38(3.3, 9.9)
9	Zwirner (1991)	19	MPT [†]	주사 후 6주	10.41(4.2, 12.6)
				p(주사 전 vs 2주)	< 0.05
				주사 전	14.9 ± 7.8
				주사 후 1주 후	11.6 ± 6.8
				p	> 0.1

MPT, maximum phonation time; s, second

*귀어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음) - 3점(증상 심함)으로 평가하여 S1그룹은 0.1점 - 1.5점, S2그룹은 1.6 - 3.0점으로 구분

[†]단위 언급없음

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q1, Q3) 또는 중앙값(IQR) 또는 mean(IQR)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태 좋아짐(증가)

그림 3.14 최장발성지속시간 메타분석

2.2.2.2.3. 음성효율성

음성효율성(vocal efficiency, 이하 'VE')는 3편에서 주사 전후 유의하게 감소한 연구, 군간 유의한 차이가 없는 연구가 혼재했다(표 3.20). 메타분석결과(2편) 통합 MD -1879.18(95 % CI -8590.38, 4832.03, $I^2 = 0\%$)로 유의한 차이가 없었다(그림 3.15).

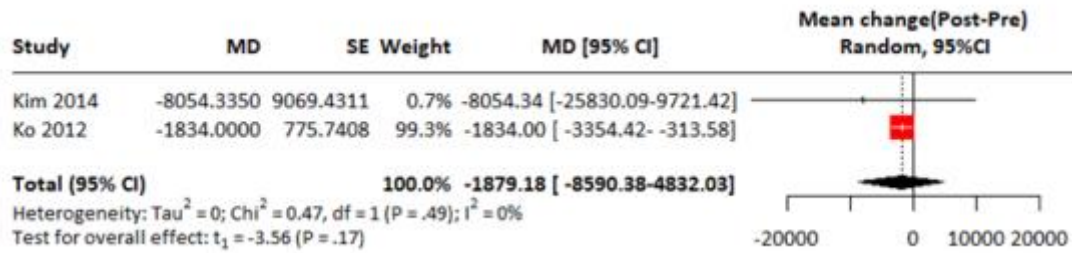
표 3.20 음성효율성

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(단위)	측정시점	결과
1	Kim(2014b)	12	VE(ppm)	S1*, n = 6	
				주사 전	1886.9(1186.1, 6697.6)
				주사 후 4-6주	376.9(151.1, 725.1)
				S2*, n = 6	
				주사 전	4683.9(131.0, 11609.0)
				주사 후 4-6주	4683.9(131.0, 11609.0)
2	Ko(2012)	17	VE(ppm)	주사 전	2267.1 ± 3435.5
				주사 후 4주	433.1 ± 543.8
				주사 후 8주	1618.9 ± 4572.8
				주사 후 12주	764.9 ± 1862.7
				p	0.047
				3	Yun(2011)
주사 후 4-6주	263.67(366.24)				
p	0.583				

VE, vocal efficiency

*쥐어짜는 음성(Strained) 정도를 0(증상 없음) - 3점(증상 심함)으로 평가하여 S1그룹은 0.1점 - 1.5점, S2그룹은 1.6 - 3.0점으로 구분

결과값: 평균 ± 표준편차 또는 증위값(Q1, Q3) 또는 median(Quartile)



그래프가 오른쪽으로 치우쳐야 환자상태 좋아짐(증가)

그림 3.15 음성 효율성 메타분석

2.2.2.3 청지각적 평가결과

2.2.2.3.1. 조조성

조조성(Roughness)은 5편에서 보고하였다(표 3.21). 이 중 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고한 4편 중 2편은 주사 전후 유의하게 음성상태가 개선되었으며, 2편은 구간 유의한 차이를 보이지 않았다. 1편은 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않은 연구로 개선하는 경향을 보였다. 메타분석결과 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 3.16, 그림 3.17).

표 3.21 조조성

연번	제1저자(연도)	대상자수(명)	지표(척도)	측정시점	결과
1	Rojas(2017)	16	Roughness (VAS 0 - 10cm)*	주사 전	3.93 ± 2.02
				주사 후 평균 36일	3.98 ± 2.29
				주사 후 평균 137일	3.92 ± 1.71
				차이(주사 전 vs 평균 36일 후)	-0.093 (95 % CI -1.419, 1.233)
				차이(주사 전 vs 평균 137일 후)	0.019 (95 % CI -1.332, 1.371),
2	Hartmann (2013)	17	Roughness (0 - 3)†	주사 전	2
				주사 후 4 - 8주	1.83
3	Cannito (2012)	42	Roughness (0 - 100)‡	주사 전	55.064 ± 15
				주사 후	36.912 ± 20.302
4	Cannito (2004)	42	Roughness (VAS 0 - 100mm)‡	Mild ADSD, n = 11	
				주사 전	74.26 ± 17.64
				주사 후 3 - 6주	77.18 ± 19.30
				Moderate ADSD, n = 9	
				주사 전	44.06 ± 10.59
				주사 후 3 - 6주	59.93 ± 14.84
				p	<0.05
				Severe ADSD, n = 13	
				주사 전	25.18 ± 12.89
				주사 후 3 - 6주	41.01 ± 14.32
p	<0.05				
5	Langeveld (2001)	46	Roughness (VAS 0 - 10cm)§	Profound ADSD, n = 9	
				주사 전	14.00 ± 16.32
				주사 후 3 - 6주	56.37 ± 19.82
				p	<0.05
				주사 전	0.2 ± 0.7
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	0.4 ± 0.9
				p	0.14

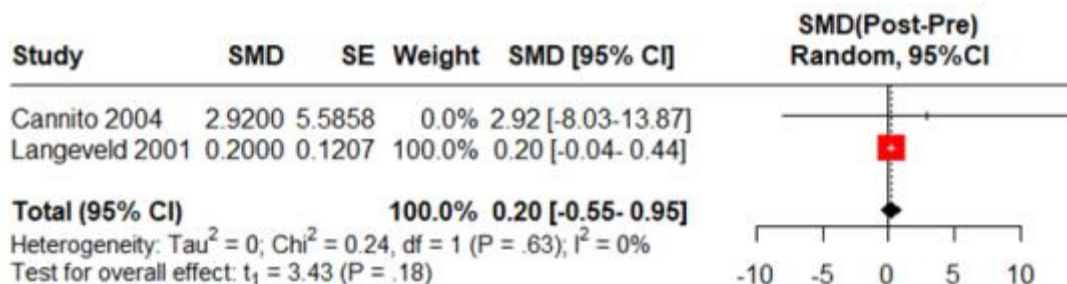
ADSD, adductor spasmodic dysphonia; CI, confidence interval; VAS, visual analogue scale
 결과값: 평균±표준편차 또는 평균(95% CI) 또는 중앙값

*0(청지각적 이상 없음)-10(증상 심함)

†0(청지각적 이상 없음)-3(증상 심함)

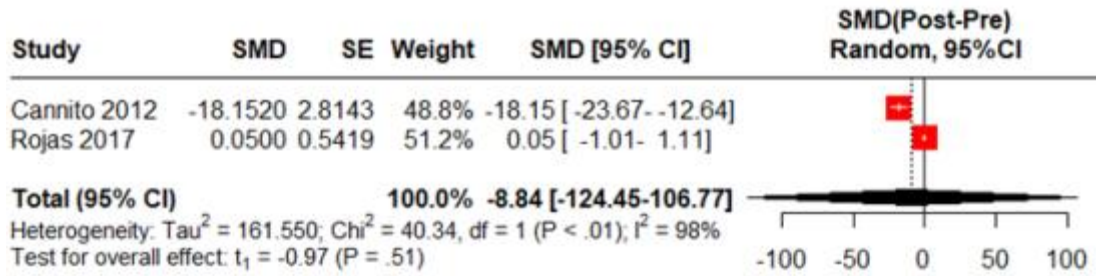
‡0(증상 심함)-100(청지각적 이상 없음)

§0(증상 심함)-10(청지각적 이상 없음)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 좋음

그림 3.16 조조성 메타분석(1)



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 나쁨

그림 3.17 조조성 메타분석(2)

2.2.2.3.2. 중증도

음성의 중증도를 청지각적으로 평가한 연구는 5편이었다(표 3.22). 이 중 1편은 주사 전후 음성상태가 개선되었으며, 2편은 전후 유의한 차이가 없었다. 2편은 개선되는 경향을 보였으나 전후 차이에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 메타분석결과(5편) 통합 SMD -9.38(95 % CI -24.58, 5.81, $I^2 = 96\%$)로 개선된 경향은 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(그림 3.18).

표 3.22 중증도

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(척도)	측정시점	결과	
1	Dwyer(2021)	44	Voice of severity* (0 - 10)	주사 전	6.2 ± 2.1	
				환자보고	주사 후 4주	3.1 ± 2.4
				p	< 0.001	
				주사 전	6.3 ± 1.8	
				의사보고	주사 후 4주	3.1 ± 1.9
				p	< 0.001	
2	Rojas(2017)	16	Degree of severity* (0 - 10)	주사 전	5.5 ± 2.18	
				주사 후 평균 36일	4.53 ± 2.24	
				주사 후 평균 137일	5.83 ± 1.72	
				차이(주사 전 vs 주사 후 평균 36일 후)	0.95 (95 % CI -0.257, 2.157)	
				차이(주사 전 vs 주사 후 평균 137일 후)	-0.249 (95 % CI -1.482, 0.984)	
				차이(주사 후 평균 36일 후 vs 주사 후 평균 137일 후)	1.199 (95 % CI -0.034, 2.432)	
3	Dromey (2007)	7	Perceptual Severity†	주사 전	69.1 ± 13.0	
				주사 후 4 - 6주	31.1 ± 6.8	
4	Adler(2004)	10	Severity of spasmodic dysphonia†, (1 - 7)	Effort to speak		
				주사 전	5.0 ± 1.7	
				주사 후 1주	3.9 ± 2.0	
				주사 후 4주	2.4 ± 1.1	
				주사 후 8주	2.6(1.4)	
				차이(주사 전 vs 주사 후 1주)	-1.1 ± 2.4	
				차이(주사 전 vs 주사 후 4주)	-2.6 ± 2.0	

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표(척도)	측정시점	결과
				차이(주사 전 vs 주사 후 8주)	-2.4 ± 1.4
				Sound of voice	
				주사 전	5.0 ± 1.3
				주사 후 1주	5.3 ± 1.2
				주사 후 4주	3.3 ± 1.5
				주사 후 8주	3.1 ± 1.5
				차이(주사 전 vs 주사 후 1주)	0.3 ± 1.9
				차이(주사 전 vs 주사 후 4주)	-1.7 ± 1.9
				차이(주사 전 vs 주사 후 8주)	-1.9 ± 1.4
				Independent audiotape rating	
				주사 전	3.5 ± 1.3
				주사 후 1주	2.0 ± 0.6
				주사 후 4주	2.1 ± 0.8
				주사 후 5주	2.7 ± 1.3
				차이(주사 전 vs 주사 후 1주)	-1.5 ± 1.6
				차이(주사 전 vs 주사 후 4주)	-1.4 ± 1.3
				차이(주사 전 vs 주사 후 5주)	-0.8 ± 0.7
				양측성 주사, n = 25	
				주사 전	58.85(29.7, 71.5)
				주사 후 2주	24.11(13.4, 40.8)
				주사 후 6주	36.91(20.2, 58.6)
				p(주사 전 vs 주사 후 2주)	< 0.05
				p(주사 전 vs 주사 후 6주)	< 0.05
				일측성 주사, n = 25	
				주사 전	46.09(27.6, 71.8)
				주사 후 2주	25.79(14.4, 45.4)
				주사 후 6주	37.65(21.8, 64.6)
				p(주사 전 vs 주사 후 2주)	< 0.05
5	Adams (1995)	50	spasm severity (0 - 100) [§]	주사전	5.0 ± 1.3
				주사 후 1주	4.5 ± 1.3
				p	> 0.05
6	Zwirner (1993a)	19	overall severity [†] (1 - 7)	주사전	5.0 ± 1.3
				주사 후 1주	4.5 ± 1.3
				p	> 0.05

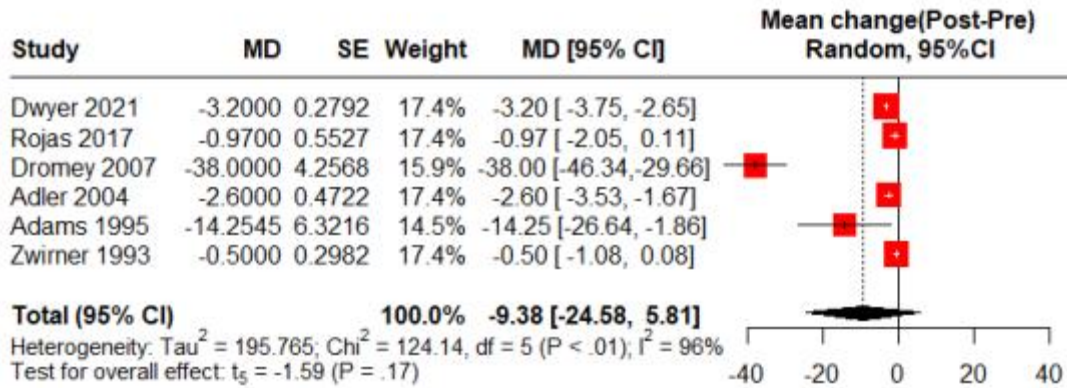
*0(정상)-10(증상 나쁜 상태)

†숫자가 클수록 상태 나쁜 상태, 스케일 단위 언급 없음

‡1(정상)-7(증상 나쁜 상태)

§0(정상)-100(증상 나쁜 상태)

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값(Q1, Q3) 또는 평균(95% CI)



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 좋음

그림 3.18 환자 중증도 메타분석

2.2.2.3.3. 쥐어짜는 음성

쥐어짜는 음성(strain)을 청지각적으로 평가한 연구는 3편으로 이 중 2편은 주사 전후 음성상태가 개선되었으며, 1편은 주사 전후 유의한 차이가 없었다(표 3.23). 메타분석결과(3편) 통합 SMD가 -2.65(95 % CI -8.52, 3.22, $I^2 = 98 %$)로 개선된 경향성은 보였으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(그림 3.19).

표 3.23 쥐어짜는 음성

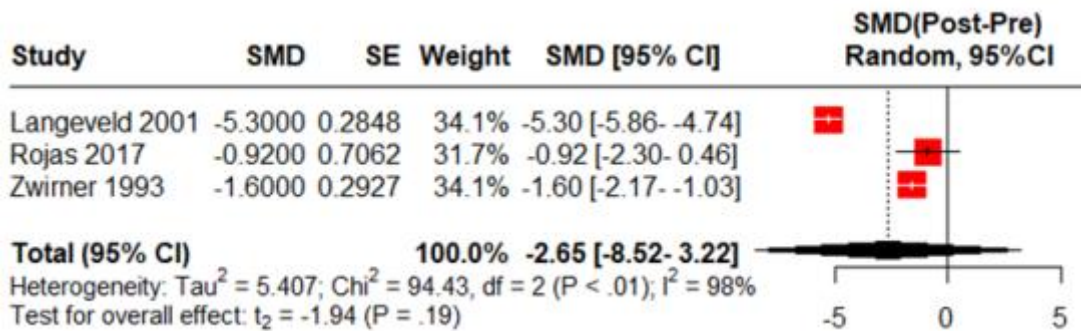
연번	제1저자 (연도)	대상자 수, 명	지표(척도)	측정시점	결과
1	Rojas (2017)	16	Strained -strangled voice quality (0 - 10)*	주사 전	3.09 ± 3.08
				주사 후 평균 36일	2.17 ± 2.47
				주사 후 평균 137일	2.81 ± 3.07
				차이(주사 전 vs 주사 후 평균 36일 후)	0.88 (95 % CI -0.455, 2.214)
				차이(주사 전 vs 주사 후 평균 137일 후)	0.171 (95 % CI -1.195, 1.537)
				차이(주사 후 평균 36일 후 vs 주사 후 평균 137일 후)	0.708 (95 % CI -0.658, 2.074)
2	Langeveld (2001)	46	Strain (VAS 0 - 10 cm)*	주사 전	5.5 ± 2.1
				주사 후(시점이 명확하지 않음)	0.2 ± 0.4
				p	< 0.001
3	Zwirner (1993a)	19	strain-strangled voice quality (1 - 7)†	주사 전	4.5 ± 1.3
				주사 후 1주 후	2.9 ± 1.25
				p	< 0.05

CI, confidence interval; VAS, visual analogue scale

결과값: 평균±표준편차 또는 평균(95% CI)

*0(정상)-10(증상 심한 상태)

†0(정상)-7(증상 심한 상태)



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자 상태가 좋음

그림 3.19 쥐어짜는 음성 메타분석

2.2.2.4 주관적 평가결과

2.2.2.4.1. 음성장애지수

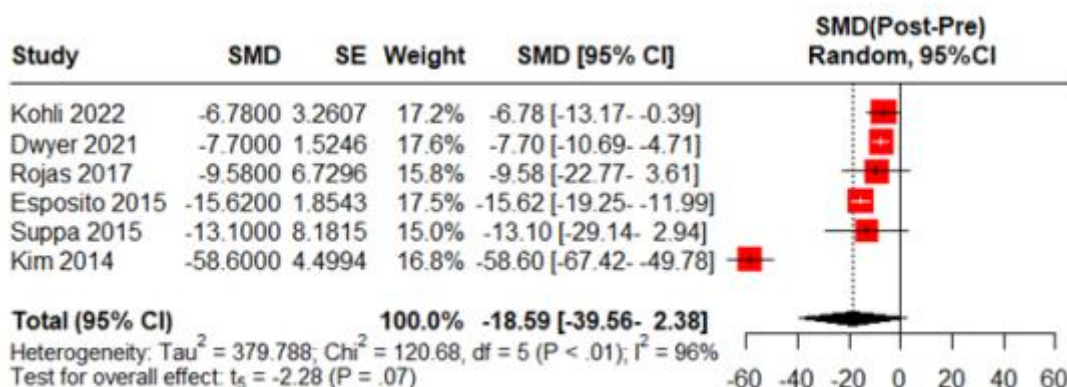
음성장애지수는 10편에서 보고하였으며 모두 음성상태가 개선되는 경향을 보였다(표 3.24). 이 중 7편은 주사 전후 유의하게 개선되었으며, 1편은 추적기간에 따라 평균 36일 후는 주사 전후 유의하게 개선되었으나 평균 137일 후에는 유의한 차이가 없었다. 2편은 개선되는 경향을 보였으나 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 메타분석결과(6편) 통합 SMD -18.59(95 % CI -39.56, 2.38, $I^2 = 96\%$)로 개선된 경향은 보였으나 유의하지 않았고 이질성이 높았다(그림 3.20).

표 3.24 음성장애지수

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과	
1	Kohli(2022)	9	VHI-10	주사 전	23.11 ± 11.07	
				주사 후 평균 2.56개월	16.33 ± 7.48	
2	Dwyer(2021)	44	VHI-10	주사 전	24.1 ± 9.4	
				주사 후 4주	16.4 ± 10.7	
				차이	-7.8	
				p	< 0.001	
3	Nguyen (2021)	38	VHI	주사 전	74.6	
				주사 후	27.7	
				감소량	46.9	
				p	< 0.05	
				주사 후 8주 후	severe	3.60 %
					moderate	10.70 %
slight	85.70 %					
4	Rojas(2017)	16	VHI_전체 (정서적 영역)	주사 전	67.79 ± 26.52	
				주사 후 평균 36일	58.21 ± 27.30	
				주사 후 평균 137일	60 ± 28.5	
				p(주사 전 vs 주사 후 평균 36일 후)	0.039	
				p(주사 전 vs 주사 후 평균 137일 후)	0.108	
				주사 후 평균 36일	20.43 ± 9.12	

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과
5	Esposito (2015)	13	VHI (기능적 영역)	주사 후 평균 137일	22.17 ± 22.50
				p(주사 전 vs 주사 후 평균 36일 후)	0.14
				p(주사 전 vs 주사 후 평균 137일 후)	0.24
				주사 전	24 ± 10.2
				주사 후 평균 36일	21.43 ± 11.14
				주사 후 평균 137일	19.50 ± 11.38
				p(주사 전 vs 주사 후 평균 36일 후)	0.12
				p(주사 전 vs 주사 후 평균 137일 후)	0.03
				첫 번째 주사	주사 전 82.0 ± 7.72 주사 후 2주 후 66.38 ± 3.88 p < 0.001
				두 번째 주사	주사 전 81.8 ± 7.23 주사 후 2주 후 65.69 ± 3.71 p < 0.001
세 번째 주사	주사 전 81.1 ± 3.70 주사 후 2주 후 65.85 ± 4.63 p < 0.001				
네 번째 주사	주사 전 81.2 ± 7.05 주사 후 2주 후 64.92 ± 4.72 p < 0.001				
6	Suppa(2015)	10	VHI-30	주사 전 41.2 ± 27.9 주사 후(명확한 시점 언급없음) 28.1 ± 23.2	
7	Kim(2014a)	15	VHI-30	주사 전 81.9 ± 19.7 주사 후(시점이 명확하지 않음) 23.3 ± 6.3 p 0.002	
8	Hartmann (2013)	17	VHI-12	주사 전 23 주사 후 4 - 8주 14 p 0.034	
9	Novakovic (2011)	133	VHI-10	주사전, 평균 22.3 치료사이클 중 가장 높은 VHI(평균) 12.7 차이에 대한 95% CI 6.6, 12.8, p < 0.01	
10	Yun(2011)	12	KVHI	주사 전 90(29.5) 주사 후 4 - 6주 45(46.25) p 0.003	

KVHI, Korean version of voice handicap index
VHI, voice handicap index, 점수가 클수록 나쁜 상태, 전체 점수 범위 0 - 120
VHI-30, 점수가 클수록 나쁜 상태, 전체 점수 범위 0 - 120
VHI-12, 점수가 클수록 나쁜 상태, 전체 점수 범위 0 - 48
VHI-10, 점수가 클수록 나쁜 상태, 전체 점수 범위 0 - 100
결과값: 평균 ± 표준편차 또는 중앙값(사분위수)



그래프가 왼쪽으로 치우칠수록 환자상태가 좋음

그림 3.20 음성장애지수 메타분석

2.2.2.4.2. 정상기능비율

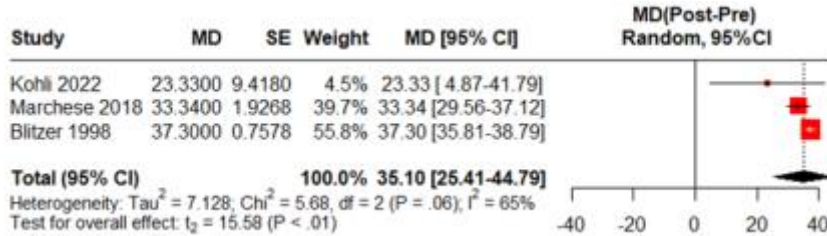
정상기능비율은 4편에서 보고하였다(표 3.25). 이 중 1편은 주사 전후 유의하게 개선하였으며, 1편은 주사 전후 15일 후에는 군간 유의한 차이가 없었으나 주사 전후 1개월~3개월 시점에서는 전후 유의하게 개선하였다. 나머지 2편은 주사 전후 개선된 경향을 보였으나 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 메타분석결과(3편) 통합 MD 35.10%(95 % CI 25.41, 44.79, $I^2 = 65\%$)로 유의하게 개선하였으며 이질성은 높았다(그림 3.21).

표 3.25 정상기능비율

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과, %
1	Kohli(2022)	9	PNF	주사 전	66.11 ± 31.7
				주사 후 평균 2.56개월	89.44 ± 9.17
				주사 전	44.22 ± 11.75
				주사 후 8주	77.56 ± 9.78
				개선정도	33.34 ± 11.5 %
				p(주사 전 vs 주사 후 15일)	NS
2	Marchese (2018)	32	PNF	p(주사 전 vs 주사 후 1개월, 2개월, 3개월)	< 0.05
				p(1개월, vs 주사 후 3개월)	> 0.05
				주사 후 4주	69.6
				주사 후 5주	73.6
				주사 후 6주	73.67
				주사 후 7주	77.45
				주사 후 8주	77.56
				주사 후 9주	77.44
				주사 후 10주	76.28
				주사 후 11주	77.44
3	Novakovic (2011)	133	PNF	주사 후 12주	76.79
				주사 전	56.10 %
				치료사이클동안 평균 PNF	86.40 %
				차이에 대한 95% CI	28.9-31.8 %, p < 0.01

연번	제1저자(연도)	대상자 수(명)	지표	측정시점	결과, %
4	Blitzer(1998)	639	PNF	주사 전	52.4 ± 22.0
				최종 추적관찰시점	89.7 ± 13.0
				차이	37.3 ± 20.7

NS, not significant; PNF, percent of normal function



그래프가 오른쪽으로 치우칠수록 환자 상태 좋음
PNF, percentage of normal function

그림 3.21 정상기능 비율 메타분석

2.2.2.4.3. 자기보고

음성상태에 대해 자기보고한 연구는 4편이었다(표 3.26). 이 중 2편은 주사 전후 유의한 개선을 보였으며, 2편은 개선된 경향을 보였으나 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다.

표 3.26 자기보고

연번	제1저자(연도)	연구대상자(명)	지표	측정시점	결과
1	Dwyer(2021)	44	중증도에 대한 자기보고*	주사 전	6.2 ± 2.1
				4주	3.1 ± 2.4
				차이	-3.1
				p	<0.001
2	Yun(2011)	12	자기보고†	주사 전	16(4.5)
				4 - 6주	6(7.25)
				p	0.002
3	Choi(1997)	24	자기보고(음성상태)‡	주사 전	평균 66.3
				2주 또는 4주	평균 74.8
4	Ford(1990)	16	자기보고(음성상태)§	주사 전	4.4
				주사 후	1.3

*0-10, 숫자가 클수록 나쁜 상태

†0-20, 숫자가 클수록 나쁜 상태

‡0-100 숫자가 클수록 좋은 상태

§1-5, 숫자가 클수록 나쁜 상태

결과값: 평균 ± 표준편차 또는 중앙값(사분위수) 또는 평균

2.2.2.4.4. 효과기간

보툴리눔 독소 주사 효과기간은 6편에서 약 2.6 ~ 4.3개월로 보고하였다(표 3.27). 메타분석결과 통합 평균 3.55개월(95 % CI 2.80, 4.29, I² = 98 %)로 이질성이 높았다(그림 3.22).

표 3.27 효과기간

연번	제1저자(연도)	대상자 수, 명	지표	결과
1	Nguyen(2021)	38	평균 효과기간(범위)	4.3 개월(1 - 8개월)
2	Marchese(2018)	32	평균 효과기간(범위)	103.6 ± 10.2일(16 - 138일)
3	Kim(2014a)	15	평균 효과기간	3.7 ± 0.8개월
4	Novakovic(2011)	756	효과기간	10.6주(범위, 0 - 31주, SD = 5.7주)
5	Blitzer(1998)	639	효과 발생 시점	2.4 ± 4.3일
			최적 효과 시점	9.0 ± 12.7일
			효과기간	15.1 ± 12.3주
6	Ford(1990)	16	효과기간	5.5-22주(평균 12.2주)
			효과 발생 시점	1-31(평균 9.1일)

SD, standard deviation

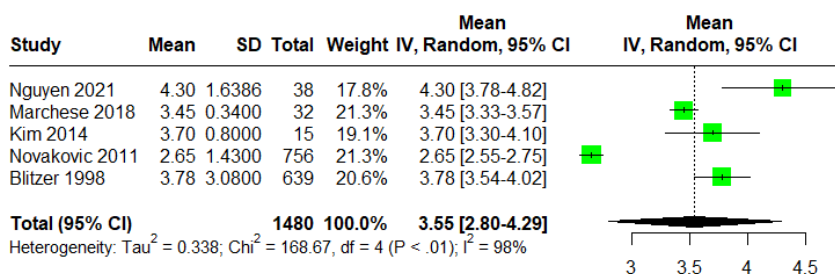


그림 3.22 효과기간(개월) 메타분석

표 3.28 효과성 결과 요약

연구 유형	결과지표	세부지표	분석방법	연구 수	결과	
RCT	음향학적 평가	기본주파수	질적분석	1편	I favour(중재군에서 감소)	
	공기역학적 평가	발성지속시간	질적분석	1편	NS	
	청지각적 평가	쥐어짜는 음성	질적분석	1편	NS	
	주관적 평가		음성장애지수	질적분석	1편	I favour
			중증도	질적분석	1편	I favour
			주관적 향상 보고	질적분석	1편	I favour
전후 연구	기본주파수		질적분석	9편	5편: NS, 4편: 유사, NR	
			메타분석	7편	통합 MD 4.05(95 % CI -7.37, 15.47), I ² = 66 %	
	기본주파수 표준편차		질적분석	7편	5편: 유의하게 감소 2편: 감소하는 경향, NR	
			메타분석	5편	통합 MD -5.71(95 % CI -9.43, -1.98, I ² = 60 %)	
	음향학적 평가	주파수 변동률		질적분석	9편	5편 중 1편 유의하게 감소, 4편 NS 4편: 3편 감소하는 경향, 1편 증가하는 경향, NR
				메타분석	4편	통합 MD -0.21(95 % CI -2.25, 1.83, I ² = 67%)
				메타분석	4편	통합 MD -0.10(95 % CI -0.13, -0.02, I ² = 0%)
질적분석				9편	6편: 2편은 유의하게 감소, 4편 NS 3편: 2편 감소하는 경향, 1편; 증상이 경미한 그룹 증가 경향, 증상이 심한 그룹 감소 경향,	

연구 유형	결과지표	세부지표	분석방법	연구 수	결과
공기역학적 평가	신호대 잡음비		메타분석	8편	NR 통합 MD -2.18(95 % CI -4.93, 0.58, I ² = 53 %)
			질적분석	10편	6편: 2편은 유의하게 증가, 3편은 NS 2편: 일측성, 양측성에 따라 결과 혼재 3편: NR, 증가하거나 유사한 경향
			메타분석	7편	통합 MD 3.14(95 % CI 1.36, 4.93, I ² = 84 %)
	평균호기율		질적분석	8편	5편: 3편, 유의하게 증가, 2편 NS 3편: 2편 증가하는 경향, NR, 1편 증상이 경미한 그룹은 증가하는 경향, 증상이 심한 그룹은 변화없음
			메타분석	6편	통합 MD 79.50(95 % CI 33.35, 125.66, I ² = 74 %)
	최장발성지속시간		질적분석	9편	추적관찰기간에 따라 증가한 연구와 감소한 연구, 유의한 차이가 없는 연구가 혼재
			메타분석	7편	통합 MD -0.79(95 % CI -4.51, 2.92, I ² =97%)
	음성효율성		질적분석	3편	주사 전후 유의하게 감소한 연구, 군간 유의한 차이가 없는 연구가 혼재
			메타분석	2편	통합 MD -1879.18(95 % CI -8590.38, 4832.03, I ² = 0 %)
	청지각적 평가결과	조조성		질적분석	5편
메타분석				2편	(점수가 클수록 좋음) 통합 SMD 0.20(95 % CI -0.55, 0.95, I ² = 0 %)
중증도			메타분석	2편	(점수가 클수록 나쁨) 통합 SMD -8.84(95 % CI -124.45, 106.77, I ² = 98 %)
			질적분석	5편	1편: 유의하게 개선, 2편: NS 2편: 개선되는 경향, NR
쥐어짜는 음성			메타분석	6편	통합 SMD -9.38(95 % CI -24.58, 5.81, I ² = 96%)
			질적분석	3편	2편: 유의하게 개선, 1편, NS
주관적 평가결과	음성장애지수		메타분석	3편	통합 SMD -2.65(95 % CI -8.52, 3.22, I ² = 98%)
			질적분석	10편	7편 유의하게 개선, 1편 추적기간에 따라 평균 36일 후에는 유의한 개선, 평균 137일 후에는 유의한 차이가 없었음 2편 개선되는 경향, NR
	정상기능비율		메타분석	6편	통합 SMD -18.59(95 % CI -39.56, 2.38), I ² = 96 %
			질적분석	4편	1편: 유의한 개선 1편: 15일 후에는 유의한 차이가 없었으나 1개월 - 3개월 시점에서 유의하게 개선 2편: 개선된 경향, NR
자기보고		메타분석	3편	통합 MD 35.10(95 % CI 25.41, 44.79, I ² = 65 %)	
		질적분석	4편	2편: 유의한 개선, 2편: 개선된 경향, NR	
효과기간		질적분석	6편	2.6-4.3개월	
		메타분석	5편	통합 평균 3.55개월(95 % CI 2.80, 4.29), I ² = 98 %	

CI, confidence interval; I favour, 중재군이 더 유의하게 개선; MD, mean difference; NR, not reported; NS, not significant; SMD, standardized mean difference

2.3 GRADE 근거수준 평가

근거수준은 GRADE 방법론을 사용하여 평가하였다. 결과지표의 중요도는 안전성 항목인 기식음발생, 연하곤란, 흡인, 호흡곤란과 효과성 지표인 음향학적 지표, 공기역학적 지표, 청지각적 지표, 주관적 지표 모두 핵심적인 항목으로 분류하였다.

결과지표에서 안전성 지표 중 기식음발생, 연하곤란, 흡인 및 호흡곤란은 발생률을 기준으로 제시하였고, 이 중 기식음의 주사 전후 상태변화에 대한 결과는 메타분석이 가능하여 함께 포함하여 제시하였다. 효과성의 경우 크게 음향학적, 공기역학적, 청지각적 및 주관적 평가지표로 구분하고 각 항목에 포함된 세부지표들은 각 평가지표내에 효과크기를 구분해서 작성하였다. 근거요약표는 무작위배정 비교임상시험이 2편으로 선택문헌 수 및 연구에 포함된 대상자수가 작아서 전후연구까지 같이 작성하였으며, 연구유형별로 RCT와 전후연구를 구분하여 작성하였다.

효과크기는 메타분석이 가능한 경우 메타분석결과를 제시하였으며, 메타분석이 불가능한 경우 질적 결과를 제시하였다.

GRADE 근거수준 평가시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, GRADE 근거요약표에 제시한 연구 수의 경우 해당 평가지표를 제시한 연구 수 총합으로 계산하여 제시하였다.

둘째, 비플립위험 평가결과와 경우 포함된 연구(혹은 포함된 연구의 50%이상에서)에서 비플립위험 평가결과 중 ‘높음’으로 평가된 항목이 1개이거나 ‘불명확’이 2개 이상 평가된 경우 ‘심각’, 비플립위험 평가결과 중 ‘높음’으로 평가된 항목이 2개 이상인 경우에는 ‘매우 심각’으로 평가하였다.

셋째, 이질성의 경우 메타분석을 수행한 경우 I^2 가 포함된 메타분석결과 50 % 이상이 50 % - 75 %이면 ‘심각’, 75 % 이상이면 ‘매우 심각’으로 평가하였다.

넷째, 비정밀성의 경우 메타분석 결과 신뢰구간이 넓게 분포되어 있거나 0(효과없음)을 포함하고 있는 경우 ‘심각’으로 평가하였다.

GRADE 근거수준 평가결과는 연구유형별로 구분하여 결과지표별로 제시하였으며, 해당결과는 다음과 같다.

위약군과 비교한 RCT는 근거수준이 기식음 발생, 음향학적 평가, 공기역학적 평가 및 주관적 평가의 경우 ‘낮음’, 청지각적 평가는 ‘중등도’로 평가하였다.

전후연구의 근거수준은 모든 결과지표에 대해 모두 ‘매우 낮음’으로 평가하였다.

GRADE 근거수준 평가결과는 <표 3.29>, <표 3.30>과 같다.

표 3.29 위약군과 비교 : GRADE 근거요약표

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	No of patients		Effect	Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			중재군	위약			
기식음 발생												
1	RCT	serious	not serious	not serious	serious*	none	7	6	중재군에서만 29%(2/7) 발생	⊕⊕○○ low	핵심적인	
음향학적 평가(F0)												
1	RCT	serious	not serious	not serious	serious*	none	7	6	I favour	⊕⊕○○ low	핵심적인	
공기역학적 평가(PTM)												
1	RCT	serious	not serious	not serious	serious*	none	7	6	군간 차이: NS	⊕⊕○○ low	핵심적인	
청지각적 평가(Strain)												
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious*	none	11	11	군간 차이: NS	⊕⊕⊕○ moderate	핵심적인	
주관적 평가(VHI, severity, 주관적 개선율)												
1	RCT	serious	not serious	not serious	serious*	none	11	11	중재군 favour	⊕⊕○○ low	핵심적인	

F0, fundamental frequency; NS, not significant; PTM, phonation time measurements; RCT, randomized control trial; VHI, voice handicap index
 *연구대상자 적정수는 <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>에서 확인

표 3.30 전후 비교 : GRADE 근거요약표

Certainty assessment							No of patients	Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations				
기식음 발생										
7	전후연구	serious ¹⁾	serious ³⁾	not serious	serious ²⁾	none	869	기식음 발생;17.9-76.9% 기식음 상태변화: 통합 SMD 2.23(-4.61, 9.07), I ² =93%	⊕○○○ Very Low	핵심적인
연하곤란(삼킴장애)										
2	전후연구	serious ¹⁾	not serious	not serious	not serious	none	171	4.7%(18/38) 14.2%(19/33)	⊕○○○ Very Low	핵심적인
흡인										
4	전후연구	serious ¹⁾	not serious	not serious	not serious	none	721	15-76.9%	⊕○○○ Very Low	핵심적인
호흡곤란										
1	전후연구	serious ¹⁾	not serious	not serious	not serious	none	133	2%	⊕○○○ Very Low	핵심적인
음향학적 평가										
13	전후연구	serious ¹⁾	serious ³⁾	not serious	serious ²⁾	none	298	<ul style="list-style-type: none"> F0: 통합 MD 4.05(95% CI -7.37, 15.47, I²=66%) SDF0: 통합 MD -5.71(95% CI -9.43, -1.98, I²=60%) Jitter(%) 통합 MD -0.21(95% CI -2.25, 1.83, I²=67%) Jitter(ms) 통합 MD -0.10(95% CI -0.13, -0.02, I²=0%) Shimmer 통합 MD -2.18(95% CI -4.93, 0.58, I²=53%) SNR 통합 MD 3.14(95% CI 1.36, 4.93, I²=84%) 	⊕○○○ Very Low	핵심적인
공기역학적 평가										

Certainty assessment							No of patients	Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations				
13	전후연구	serious ¹⁾	very serious ³⁾	not serious	serious ²⁾	none	346	<ul style="list-style-type: none"> MFR 통합 MD 79.50(95% CI 33.35, 125.66, I²=74%) MPT 통합 MD -0.79(95% CI -4.51, 2.92, I²=97%) VE 통합 MD -1879.18(95% CI -8590.38, 4832.03, I²=0%) 	⊕○○○ Very Low	핵심적인
청지각적 평가										
9	전후연구	serious ¹⁾	very serious ³⁾	not serious	serious ²⁾	none	239	<ul style="list-style-type: none"> Roughness (점수가 클수록 좋음) 통합 SMD 0.20(95% CI -0.55, 0.95, I²=0%) Roughness (점수가 클수록 나쁨) 통합 SMD -8.84(95% CI -124.45, 106.77, I²=98%) severity 통합 SMD -9.38(95% CI -24.58, 5.81, I²=96%) Strain 통합 SMD -2.65(95% CI -8.52, 3.22, I²=98%) 	⊕○○○ Very Low	핵심적인
주관적 평가										
13	전후연구	serious ¹⁾	very serious ³⁾	not serious	serious ²⁾	none	992	<ul style="list-style-type: none"> VHI 통합 SMD -18.59(95% CI -39.56, 2.38), I²=96% PNF 통합 MD 35.10(95% CI 25.41, 44.79, I²=65%) 자기보고: 2편: 유의한 개선, 2편: 개선된 경향, NR 효과기간: 통합 평균 3.55개월(95% CI 2.80, 4.29), I²=98% 	⊕○○○ Very Low	핵심적인

CI, confidence interval; MD, mean difference; MFR, mean flow rate; MPT, maximum phonation time; N/A, not available; SDF0, standard deviation fundamental frequency; SMD, standardized mean difference; SNR, signal to noise ratio; PNF, percent of normal function; VE, vocal efficiency; VHI, voice handicap index

¹⁾ 대부분의 연구에서 high 1개 이상 혹은 unclear 2개 이상 포함

²⁾ 신뢰구간이 넓거나 0을 포함하고 있음

³⁾ I² 50%이상인 경우 serious로 판단

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 증상개선을 위해 근전도 유도하에 성대근내에 보툴리눔 독소를 주입하는 기술로 2009년 3월에 비급여 항목으로 등재되었으며, 내부모니터링을 통해 재평가 대상 주제로 발굴되었다. 2023년 제2차 의료기술재평가위원회(2023.2.10.)에서 본 기술의 안전성 및 효과성에 대해 총 6인(이비인후과 3인, 재활의학과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의하였고, 2023년 제10차 의료기술재평가위원회에서 최종심의하였다.

체계적 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 32편(RCT 2편, 전후연구 30편)이었다.

비뿔림위험 평가결과 RCT(2편)의 경우 무작위배정순서 생성에서 ‘불확실’이 50%, 불완전한 결과자료에서 ‘불확실’이 100%, 기타 민간연구비 지원에 대한 비뿔림에서 ‘불확실’이 50%로 평가하였다. 전후연구(30편)에 대해 비뿔림위험은 대상군 선정에서 ‘높음’이 3.3%, 불확실이 80.0%, 교란변수에서 ‘높음’이 3.3%, ‘불확실’이 83.3%, 평가자의 눈가림에서 ‘불확실’이 83.3%, 결과평가에서 ‘불확실’이 13.3%, 불완전한 결과자료에서 ‘높음’이 13.3%, ‘불확실’이 56.7%, 선택적 결과보고에서 ‘높음’이 7%이었다.

1.1 안전성

안전성 결과 기식음 발생은 RCT(1편)에서 29%(2주 지속), 전후 연구(7편)에서 17.9%~76.9%(평균 11일 지속), 연하곤란(삼킴장애)은 전후연구(2편)에서 각각 4.7%, 14.2%(1편에서 1주~2주 지속), 흡인은 전후연구(4편)에서 15%~76.9%(3일~7일 정도 지속), 호흡곤란은 전후연구(1편)에서 2%(평균 12일 지속) 발생하였다. 대부분 이상반응은 일시적으로 발생했다가 회복되었고, 영구적으로 후유증이 남은 사례는 보고되지 않았다.

1.2 효과성

효과성 결과는 음향학적 평가, 공기역학적 평가, 청지각적 평가 및 주관적 평가지표에 대해 연구유형별로 구분하여 분석하였다.

RCT 2편의 연구결과는 다음과 같다.

음향학적 및 공기역학적 평가결과는 1편에서 중재군과 위약군간 비교시 유의한 차이가 없었다. 청지각적

평가결과는 1편에서 중재군과 위약군간 쥐어짜는 음성 항목의 변화량을 비교시 중재군에서는 보툴리눔 독소 주입 전, 8주 후 유의하게 감소하였으며, 위약군은 전후 감소하였으나 감소차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 12주 변화량을 비교했을 때 중재군은 평균 0.36, 위약군은 0.27로 중재군이 더 많이 감소하였으며, 변화량에 대한 군간 차이에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 주관적 평가결과는 2편에서 보고하였다. 이 중 1편은 중재군과 위약군간 VHI와 음성장애(dysphonia) 중증도를 비교하였으며 두개 지표 모두 중재군이 위약군에 비해 더 많은 개선을 보였다. 이 중 VHI는 중재군이 보툴리눔 독소 주사 전후 유의한 개선을 보였으나 군간 변화량에 대한 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 1편은 주관적 평균 개선정도를 중재군과 위약군간 비교하였을 때 중재군이 더 유의하게 개선하였다.

전후연구 30편의 연구결과는 다음과 같다.

음향학적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 기본주파수(7편)는 통합 MD 4.05 Hz(95 % CI -7.37, 15.47, $I^2 = 66$ %)로 시술 전후 유의한 차이는 없었다. 기본주파수 표준편차(5편)는 통합 MD -5.71 Hz(95 % CI -9.43, -1.98, $I^2 = 60$ %)로 시술 전후 유의하게 감소하였으며, 이질성은 높았다. 주파수 변동률은 단위(% , ms)에 따라 구분해서 메타분석하였을 때 시술 전후 유의한 차이가 있거나 유의한 차이가 없는 결과가 혼재해 있었다. 진폭 변동률(8편)은 통합 MD -2.18%(95 % CI -4.93, 0.58, $I^2 = 53$ %)로 시술 전후 감소하는 경향은 보이나 유의한 차이는 없었다. 잡음 대 신호비(7편)는 통합 MD 3.14(95 % CI 1.36, 4.93, $I^2 = 84$ %)로 시술 전후 유의하게 증가하였으나 이질성이 높았다.

공기역학적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 평균 호기율(6편)은 통합 MD 79.50 mL/s(95% CI 33.35, 125.66, $I^2 = 74$ %)로 시술 전후 유의하게 길어졌으나 이질성은 높았다. 최장발성 지속시간(7편) 및 음성 효율성(2편)은 시술 전후 유의한 차이가 없었다.

청지각적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 조조성(4편), 음성의 중증도(5편), 쥐어짜는 음성(3편) 모두 시술 전후 유의한 차이가 없었다.

주관적 평가항목에 대한 메타분석 결과, 음성장애지수(6편)는 통합 SMD -18.59(95 % CI -39.56, 2.38, $I^2 = 96$ %)로 시술 전후 개선된 경향은 보였으나 유의하지 않았고 이질성이 높았다. 정상기능 비율(3편)은 통합 MD 35.10%(95 % CI 25.41, 44.79, $I^2 = 65$ %)로 시술 전후 유의하게 개선하였으며 이질성은 높았다. 음성상태에 대해 자기보고한 연구는 4편으로 이 중 2편은 시술 전후 유의한 개선을 보였으며, 2편은 개선된 경향을 보였으나 주사 전후 차이에 대한 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 보툴리눔 독소 주사 효과기간은 6편에서 약 2.6개월 ~ 4.3개월로 보고하였다. 메타분석결과 통합 평균 3.55개월(95 % CI 2.80, 4.29, $I^2 = 98$ %)로 이질성이 높았다.

근거수준은 RCT에서 비뿔림위험 및 비정밀성을 고려했을 때 중등도에서 낮음, 전후연구는 비뿔림위험, 비일관성 및 비정밀성을 고려해서 매우 낮음으로 평가하였다.

2. 결론

성대근내 보툴리눔 독소 주입술 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

성대근내 보툴리눔 독소 주입술은 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 증상 개선을 목적으로 수행시

대부분의 이상반응은 보툴리눔 독소 주사 후 일시적으로 발생했다가 회복되어 영구적인 후유증이 남은 사례는 보고되지 않아 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 비교연구가 부족하고, 전후연구의 경우 높은 이질성과 비틀림위험으로 인해 근거수준은 낮았다. 그러나 대부분의 문헌에서 음향학적, 공기역학적, 청지각적 및 주관적 평가영역 중 1개 이상의 영역에서 시술 후 개선된 결과가 확인되어 동 기술을 효과적인 기술로 판단하였다. 또한 대상 환자의 유병률이 낮아 비교연구 수행이 어렵고 교과서 및 가이드라인에서 내전형 경련성 발성장애의 일차치료로 보툴리눔 독소 주입술을 제시하고 임상에서도 그에 따라 수행하고 있다는 의견이 있었다.

2023년 제10차 의료기술재평가위원회(2023.10.13.)에서는 소위원회 결론 및 분과 의견을 검토하여 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

소위원회는 성대근내 보툴리눔 독소 주입술이 내전형 경련성 발성장애 환자를 대상으로 증상 개선을 목적으로 수행시 대부분의 이상반응은 보툴리눔 독소 주사 후 일시적으로 발생했다가 회복된 내용으로 영구적으로 후유증이 남은 사례는 보고되지 않아 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 비교연구가 부족하고, 전후연구의 경우 이질성이 높으며, 비틀림 위험이 높게 평가되어 근거수준은 낮았으나, 문헌 대부분 음향학적, 공기역학적, 청지각적 및 주관적 평가영역 중 1개 이상의 영역에서 동 시술 후 개선된 결과가 확인되어 효과적인 기술로 판단하였다. 또한 대상 환자의 유병률이 낮아 비교연구 수행이 어렵고 교과서 및 가이드라인에서 내전형 경련성 발성장애의 일차치료로 보툴리눔 독소 주입술을 제시하고 임상에서도 그에 따라 수행하고 있다는 의견이 있었다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 유병률이 낮은 질환 특성 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 내전형 경련성 발성장애 환자에서 성대근내 보툴리눔 독소 주입술의 사용을 '조건부 권고함'으로 심의하였다(권고등급: 조건부 권고함).



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2023년 2월판.
2. 건강보험심사평가원, 요양기관업무포털 홈페이지, 의료기준관리, 고시항목 조회[2023년 1월 5일 인용], available from:<https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
3. 건강보험심사평가원 홈페이지, 비급여진료비정보 조회[2024년 2월 19일 인용], available from: <https://www.hira.or.kr/npay/index.do?pgmid=HIRAA030009000000&WT.gnb=%EB%B9%84%EA%B8%89%EC%97%AC%EC%A7%84%EB%A3%8C%EB%B9%84%EC%A0%95%EB%B3%B4#app%2Fra%2FnpayIntro>
4. 고희주, 최홍식, 임성은, 최예란. 음성진전 유무에 따른 내전형 연속성 발성장애의 보툴리눔 독소 A 주입 후 음성 특성 변화 양상. *말소리와 음성과학*. 2012;4(4):95-107.
5. 김소연, 이상혁. 신경성 발성장애와 기능성 발성장애의 감별진단. *대한후두음성언어학회지*. 2017;28(2):71-78.
6. 김수영, 최미영, 김현정, 이유경, 박동아, 유수연 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 Version 2.0. 한국보건 의료연구원, 대한의학회. 2022. 서울.
7. 김재욱. 음도 고정 유무에 따른 공기역학, 음성효율성 및 성대접촉률 차이. *말소리와 음성과학*. 2013;5(1): 19-26.
8. 남도현, 임성수, 최홍식. 외 후두부 길이와 발화기본주파수 간의 상관관계. *말소리와 음성과학*. 2009;1(4):187-93.
9. 남도현, 임성수, 윤보람, 조선아, 최홍식. 음성질환자의 음성검사 시 강도 증가에 따른 음향학적 지표의 변화. *대한음성언어학회지*. 2011;22(2):143-50.
10. 대한이비인후과학회편. *이비인후과학(두경부)*. 2018. 군자출판사(주).
11. 보건의료빅데이터개방시스템<진료 세분류(4단 상병) 통계[2023년 11월 20일 인용]. available from:<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>.
12. 식품의약품안전처 의약품안전나라 의약품 통합정보시스템 홈페이지[2022년 12월19일 인용]. available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>
13. 윤영선. 경련성 발성장애의 음성 평가 및 치료. *대한음성언어학회지*. 2002;13(1):72-4.
14. 일본 후생성 홈페이지[2023년 1월 5일 인용]. available from:<http://www.mhlw.go.jp/>
15. 장민지, 이운세, 왕수건, 이병주. 음성 및 후두 질환에서 A형 보툴리눔 독소의 적용. *J Clinical Otolaryngol*. 2012; 23:46-53.
16. 진성민. 음성 검사법. *J Clinical Otolaryngol*. 2015;26:14-22.
17. 최홍식. 연속성 발성장애(Spasmodic dysphonia)에 대한 보톡스 주입치료. 2012;23(2):99-103.
18. 최홍식, 문형진, 김홍윤, 김시찬, 김광문. 내전형 연속성 발성장애 환자에서 보툴리눔독소 주입술의효과. *대한이비인후과학회지 두경부외과학*. 1997a;40(4):475-80.
19. 최홍식, 서진원, 문형진, 이주환, 김광문. 보툴리눔독소를 이용한 연속성 발성장애의 치료에 있어 연성비인두경법과 Telelaryngoscope법의 비교. *대한후두음성언어학회지*. 1997b;8(2):199-203.
20. Aetna 홈페이지. [2023년 1월 5일 검색]. Available from: <https://www.aetna.com/cpb/medical/>

- data/100_199/0113.html
21. American medical association. CPT 2021. Professional edition.
 22. Aronson AE, McCaffrey TV, Litchy WJ, Lipton RJ. Botulinum toxin injection for adductor spastic dysphonia: patient self-ratings of voice and phonatory effort after three successive injections. *Laryngoscope*. 1993;103(6): 683-92.
 23. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, Jonsdottir H, Sveinbjornsdottir S. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord*. 2006;21(3):293-8.
 24. Blitzer A, Brin MF. Laryngeal dystonia: a series with botulinum in therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100:85-9.
 25. BlueCross BlueShield of North Carolina. Corporate Medical Policy: Botulinum Toxin Injection "Notification". 2022.10.1.
 26. Cannito MP, Kahane JC, Chorna L. Vocal laging and adductor spasmodic dysphonia: response to botulinum toxin injection. *Clin Iveterv Aging*. 2008;3:131-51.
 27. Chhetri DK, Berke GS. Treatment of adductor spasmodic dysphonia with selective laryngeal adductor denervation and reinnervation surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39:101-9.
 28. Cantarella G, Berlusconi A, Maraschi B, Ghio A, Barbieri S. Botulinum toxin injection and airflow stability in spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):419-23.
 29. Castelon Konkiewitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Service-based survey of dystonia in munich. *Neuroepidemiology*. 2002 21(4):202-6
 30. Duffey PO, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv Neurol*. 1998;78:121-5.
 31. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*. 2000;247(10):787-92.
 32. Faham M, Ahmadi A, Silverman E, Harouni GG, Dabirmoghaddam P. Quality of Life After Botulinum Toxin Injection in Patients With Adductor Spasmodic Dysphonia: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Voice*. 2021;35(2):271-283.
 33. Fulmer SL, Merati AL., Blumin JH. Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: comparison of two methods. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1924-8.
 34. Green DC, Berke GS, Ward PH, Gerratt BR. Point-touch technique of botulinum toxin injection for the treatment of spasmodic dysphonia. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*.1992;101(11):883-7.
 35. Higgins JP. Green S, Cochrane handbook for systematic reviews of intervention. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. Available from:<http://handbook.cochrane.org>.
 36. Hirose K, Asano K, Sakaguchi M, Nagao A, Nakahira M, Doi N, et al. Post-treatment clinical course following botulinum toxin injection therapy for adductor spasmodic dysphonia: Analysis of data from a placebo-controlled, randomized, double-blinded clinical trial in Japan. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*.2021;6(5):1088-95.
 37. Hyodo M, Asano K, Nagao A, Hirose K, Nakahira M, Yanagida S, Nishizawa N. Botulinum Toxin Therapy: A Series of Clinical Studies on Patients with Spasmodic Dysphonia in Japan. *Toxins (Basel)*. 2021a;13(12):840.
 38. Hyodo M, Hisa Y, Nishizawa N, Omori K, Shiromoto O, Yumoto E, Sanuki T, Nagao A, Hirose K, Kobayashi T, Asano K, Sakaguchi M. The prevalence and clinical features of spasmodic dysphonia: A review of epidemiological surveys conducted in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2021b ;48(2):179-184.

39. Hyodo M, Nagao A, Asano K, Sakaguchi M, Mizoguchi K, Omori K et al., Botulinum toxin injection into the intrinsic laryngeal muscles to treat spasmodic dysphonia: A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blinded, parallel-group comparison/open-label clinical trial. *Eur J Neurol.* 2021c;28(5):1548-1556.
40. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:408-414.
41. Koufman JA, Blalock PD, Functional voice disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1059-73.
42. Ludlow CL. Treatment for spasmodic dysphonia: limitations of current approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(3):160-5.
43. McGrath, S., Zhao, X., Steele, R., Thombs, B. D., Benedetti, A., & the DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research.* 2020;29(9), 2520-37.
44. Mendelsohn AH, Berke GS. Surgery or botulinum toxin for adductor spasmodic dysphonia: a comparative study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology.* 2012;121(4):231-8.
45. Morzaria S, Damrose EJ. A comparison of the VHI, VHI-10, and V-RQOL for measuring the effect of botox therapy in adductor spasmodic dysphonia. *Journal of Voice.* 2012;26(3):378-80.
46. National Spasmodic Dysphonia Association: Spasmodic Dysphonia. Available online: <https://dysphonia.org/about-sd/what-is-spasmodic-dysphonia/onset-diagnosis-sd/> (accessed on 24 November 2021).
47. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord.* 1988;3(3):188-94.
48. Pekmezović T, Ivanović N, Svetel M, Nalić D, Smiljković T, Raicević R, Kostić VS. Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population. *Mov Disord.* 2003 ;18(11):1389-92.
49. Romano M, Bagnato S, Altavista MC, Avanzino L, Belvisi D, Bologna M, et al., Diagnostic and therapeutic recommendations in adult dystonia: a joint document by the Italian Society of Neurology, the Italian Academy for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders, and the Italian Network on Botulinum Toxin. *Neurol Sci.* 2022;43(12):6929-6945.
50. Schonweiler R, Wohlfarth K, Dengler R, Ptok M. Supraglottal injection of botulinum toxin type A in adductor type spasmodic dysphonia with both intrinsic and extrinsic hyperfunction. *Laryngoscope.* 1998;108:55-63.
51. Shi, J., Tong, T., Wang, Y. & Genton, M. G. Estimating the mean and variance from the five-number summary of a log-normal distribution. *Statistics and Its Interface.* 2020.13(4), 519-531.
52. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, Damask CC, Digoy GP, Krouse HJ et al., Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update) Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(3):409-426.
53. van Esch BF, Wegner I, Stegeman I, Grolman W. Effect of Botulinum Toxin and Surgery among Spasmodic Dysphonia Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(2):238-254.
54. Wong DL, Adams SG, Irish JC, Durkin LC, Hunt EJ, Charlton MP. Effect of neuromuscular activity on the response to botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia. *Journal of Otolaryngology.* 1995;24(4):209-16.
55. Yamazaki, R. Epidemiological Investigation on Spasmodic Dysphonia—Investigation by Questionnaire. *Jpn. J. Logop. Phoniater.* 2001;2:343-347.
56. Yanagida, S.; Nishizawa, N.; Hatakeyama, H.; Mizoguchi, K.; Homma, A.; Fukuda, S. Investigative study on spasmodic dysphonia. *Jpn. J. Logop. Phoniater.* 2016;57:391-397.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 성대근내 보틀리눔 독소 주입술의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2023년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 2월 10일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제10차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과(서면)

- 회의일시: 2023년 9월 27일 ~ 2022년 10월 6일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 10월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

성대근내 보틀리눔 독소 주입술 소위원회는 이비인후과 3인, 재활의학과 2인, 근거기반의학 1인 이상 총 6인의 전문의로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 4월 10일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 5월 22일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 8월 23일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

3. 문헌 검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

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

(검색일: 2023.4.10.)

구분	No.	Searches	MEDLINE
대상환자	1	(spasmodic OR laryngeal) adj2 dysphoni*.mp	816
중재시술	2	exp botulinum toxins OR botulinum toxin*.mp	23,437
P&I	3	1 AND 2	355
최종			357

3.1.2 Ovid EMBASE (1974 to 2023 Apr 07)

(검색일: 2023.4.10.)

구분	No.	Searches	EMBASE
대상환자	1	exp spasmodic dysphonia OR((spasmodic OR laryngeal) adj2 dysphoni*).mp	1,404
중재시술	2	exp botulinum toxin OR botulinum toxin*.mp	46,483
P&I	3	1 AND 2	672
회색문헌제외	4	conference.pt	5,477,854
	5	3 not 4	577
최종			577

3.1.3 EBM Reviews–Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Clinical Answers

(검색일: 2023.4.10.)

구분	No.	Searches	Cochrane
대상환자	1	(spasmodic OR laryngeal) adj2 dysphoni*.mp	70
중재시술	2	exp botulinum toxins OR botulinum toxin*.mp	4,558
P&I	3	1 AND 2	37
최종			37

3.2 국내 데이터 베이스

(검색일: 2023.4.10.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	(("spasmodic dysphonia"[ALL])) AND ("botulinum"[ALL])	10	advanced search
	2	(("laryngeal dysphonia"[ALL])) AND ("botulinum"[ALL])	0	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	spasmodic dysphonia AND botulinum	20	
	2	laryngeal dysphonia AND botulinum	0	국내발표논문
	3	발성장애 AND 보툴리눔	3	
	4	발성장애 AND 보툴리눔	9	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	spasmodic dysphonia AND botulinum	20	
	2	laryngeal dysphonia AND botulinum	8	상세검색 이용
	3	발성장애 AND 보툴리눔	3	국내학술논문
	4	발성장애 AND 보툴리눔	11	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

-RoB

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

- RoBANS ver 2.0

연번		
1저자(출판연도)		
영역	비फल림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재시술

연번	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구수행국가* • 연구설계
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 연구대상 <ul style="list-style-type: none"> - 질환명 • 선택기준 • 배제기준 • 환자수 : 총 명 • 평균연령: 세 (Range:)
중재시술	<ul style="list-style-type: none"> • 중재시술명 • 방법
비교시술(있는 경우)	<ul style="list-style-type: none"> • 비교시술명 • 방법
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 추적관찰기간 • 탈락률
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 결과
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> • 결과변수
비고	

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

연번	서지정보
1	Adams SG, Hunt EJ, Irish JC, Charles DA, Lang AE, Durkin LC, et al. Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia. <i>Journal of Otolaryngology</i> . 1995;24(6):345-51.
2	Adler CH, Bansberg SF, Krein-Jones K, Hentz JG. Safety and efficacy of botulinum toxin type B (Myobloc) in adductor spasmodic dysphonia. <i>Movement Disorders</i> . 2004;19(9):1075-9.
3	Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. <i>Laryngoscope</i> . 1998;108(10):1435-41.
4	Cannito MP, Woodson GE, Murry T, Bender B. Perceptual analyses of spasmodic dysphonia before and after treatment. <i>Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery</i> . 2004;130(12):1393-9.
5	Cannito MP, Doiuchi M, Murry T, Woodson GE. Perceptual structure of adductor spasmodic dysphonia and its acoustic correlates. <i>Journal of Voice</i> . 2012;26(6):818.e5-13.
6	Cantarella G, Berlusconi A, Maraschi B, Ghio A, Barbieri S. Botulinum toxin injection and airflow stability in spasmodic dysphonia. <i>Otolaryngology - Head & Neck Surgery</i> . 2006;134(3):419-23.
7	Choi HS, Moon HJ, Suh JW, Kim SG, Kim KM. Effect of laryngeal EMG-guided botulinum toxin injection on spasmodic dysphonia. <i>J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop</i> . 1997;8(2):204-9.
8	Dromey C, Reese A, Howey S. Lip kinematics in spasmodic dysphonia before and after treatment with botulinum toxin. <i>Journal of Medical Speech-Language Pathology</i> . 2007;15(3):263-77.
9	Dwyer CD, Leclerc AA, Nandedkar SD, Young VN, Rosen CA. Quantitative laryngeal electromyography parameters may correlate with improved outcomes following botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia. <i>Muscle & Nerve</i> . 2021;63(4):525-30.
10	Esposito M, Dubbioso R, Apisa P, Allocca R, Santoro L, Cesari U. Spasmodic dysphonia follow-up with videolaryngoscopy and voice spectrography during treatment with botulinum toxin. <i>Neurological Sciences</i> . 2015;36(9):1679-82.
11	Ford CN, Bless DM, Lowery JD. Indirect laryngoscopic approach for injection of botulinum toxin in spasmodic dysphonia. <i>Otolaryngology - Head & Neck Surgery</i> . 1990;103(5 (Pt 1)):752-8.
12	Hartmann V, Hartmann CJ, Hefter H, Angerstein W. Correlation of self-assessment with expert rating and acoustic analysis for spasmodic dysphonia treatment with botulinum neurotoxin A. <i>Basal Ganglia</i> . 2013;3(3):165-9.
13	Haslinger B, Erhard P, Dresel C, Castrop F, Roettinger M, Ceballos-Baumann AO. "Silent event-related" fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. <i>Neurology</i> . 2005;65(10):1562-9.
14	Hyodo M, Nagao A, Asano K, Sakaguchi M, Mizoguchi K, Omori K, et al. Botulinum toxin injection into the intrinsic laryngeal muscles to treat spasmodic dysphonia: A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blinded, parallel-group comparison/open-label clinical trial. <i>European Journal of Neurology</i> . 2021c;28(5):1548-56.
15	Kim JW, Park JH, Park KN, Lee SW. Treatment efficacy of electromyography versus fiberscopy-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients: a prospective comparative study. <i>The scientific world journal</i> . 2014a;2014:327928.
16	Kim JH, Kim EY, Jang SJ, Choi Y. Phonation characteristics of adductor spasmodic dysphonia patients before and after botulinum toxin-A injection. <i>Communication Sciences & Disorders</i> . 2014b;19(3):402-11.
17	Ko H, Choi HS, Lim SE, Choi Y. The aspect of voice characteristics change after botulinum toxin-A injection in patients with adductor spasmodic dysphonia according to vocal tremor.

연번	서지정보
	Phonetics and speech sciences. The Korean society of speech sciences. 2012;4(4):95-107.
18	Kohli N, Lerner M, Rashty J, Kirke D, Stewart T, Blitzer A. IncobotulinimtoxinA (Xeomin) for the treatment of adductor laryngeal dystonia: A prospective, open-label clinical trial. <i>American Journal of Otolaryngology</i> . 2022;43(6):103613.
19	Langeveld TP, van Rossum M, Houtman EH, Zwinderman AH, Briaire JJ, Baatenburg de Jong RJ. Evaluation of voice quality in adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin treatment. <i>Annals of Otology, Rhinology & Laryngology</i> . 2001;110(7 Pt 1):627-34.
20	Marchese MR, D'Alatri L, Bentivoglio AR, Paludetti G. OnabotulinumtoxinA for adductor spasmodic dysphonia (ADSD): Functional results and the role of dosage. <i>Toxicon</i> . 2018;155:38-42.
21	Mehta RP, Goldman SN, Orloff LA. Long-term therapy for spasmodic dysphonia: acoustic and aerodynamic outcomes. <i>Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery</i> . 2001;127(4):393-9.
22	Murry T, Woodson GE. Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy. <i>Journal of Voice</i> . 1995;9(4):460-5.
23	Nguyen TT, Tran NT, Nguyen TD, Nguyen TH. Botulinum toxin treatment for adductor spasmodic dysphonia with EMG and endoscopic guidance. <i>Neurology Asia</i> . 2021;26(4):715-9.
24	Novakovic D, Waters HH, D'Elia JB, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: longitudinal functional outcomes. <i>Laryngoscope</i> . 2011;121(3):606-12.
25	Rojas GVE, Ricz H, Tumas V, Rodrigues GR, Toscano P, Aguiar-Ricz L. Vocal Parameters and Self-Perception in Individuals With Adductor Spasmodic Dysphonia. <i>Journal of Voice</i> . 2017;31(3):391.e7-.e18.
26	Suppa A, Marsili L, Giovannelli F, Di Stasio F, Rocchi L, Upadhyay N, et al. Abnormal motor cortex excitability during linguistic tasks in adductor-type spasmodic dysphonia. <i>European Journal of Neuroscience</i> . 2015;42(4):2051-60.
27	Truong DD, Rontal M, Rolnick M, Aronson AE, Mistura K. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. <i>Laryngoscope</i> . 1991;101(6 Pt 1):630-4.
28	Yoon B, Kim HH, Choi Y, Choi HS. Voice characteristics of adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin-A injection. <i>Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg</i> . 2011;54(2):148-53.
29	Zwirner P, Murry T, Swenson M, Woodson GE. Acoustic changes in spasmodic dysphonia after botulinum toxin injection. <i>Journal of Voice</i> . 1991;5(1):78-84.
30	Zwirner P, Murry T, Woodson GE. A comparison of bilateral and unilateral botulinum toxin treatments for spasmodic dysphonia. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> . 1993b;250(5):271-6.
31	Zwirner P, Murry T, Woodson GE. Perceptual-acoustic relationships in spasmodic dysphonia. <i>Journal of Voice</i> . 1993a;7(2):165-71.
32	Zwirner P, Murry T, Woodson GE. Effects of botulinum toxin on vocal tract steadiness in patients with spasmodic dysphonia. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> . 1997;254(8):391-5.

발행일 2024. 2. 29.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-02-4