

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-10 (2021. 1.)



의료기술재평가보고서2021

자가 골수 줄기세포 치료 - 중증 하지 허혈 -

G-CSF 제제 투여 후 골수를 채취하여
허혈부위에 직접 주사하는 경우

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
최지은 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

이진이 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

이슬기 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)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	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 평가 대상 의료기술	2
3. 질병 및 현존하는 의료기술	6
4. 선행 연구	10
II. 평가방법	17
1. 체계적 문헌고찰	17
2. 위원회 운영	22
III. 평가결과	23
1. 문헌선정 결과	23
1.1 문헌선정 개요	23
IV. 요약 및 결론	24
1. 평가결과 요약	24
2. 결론 및 제언	24
V. 참고문헌	25
VI. 부록	27
1. 의료기술재평가위원회	27
2. 소위원회	28
3. 문헌 검색 전략	29

표 차례

표 1.1 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3월 기준)	3
표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.3 국외 급여 현황	5
표 1.4 2015-2019년 기타 말초혈관질환(I73) 환자 수 및 의료비용	5
표 1.5 2015-2019년 폐색혈전혈관염(I731) 환자 수 및 의료비용	6
표 1.6 말초동맥질환의 증상분류 기준	6
표 1.7 ESC, ESVS(2017) CLTI 관리에 대한 권고	14
표 1.8 SVS, ESVS, WFVS(2019) Guideline의 검토문헌	15
표 1.9 SVS, ESVS, WFVS(2019) Guideline 최종권고내용	16
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	18
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	19
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	19
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	20
표 2.5 Risk of Bias 평가 도구	21
표 2.6 권고등급	21

그림 차례

그림 1.1 자가 골수세포 주입 및 시술방법	3
그림 3.1 문헌선택 흐름도	23

요약문

평가 배경

중증 하지 허혈(Critical Limb Ischemia, CLI)은 동맥경화성 말초동맥질환(peripheral arterial disease, PAD)의 가장 심한 임상 양상 중 하나로 하지혈관에 흐르는 혈액이 감소하거나 심하게 막혀 조직이 괴사되어 심할 경우 발이나 하지를 절단해야 하는 질환이다.

‘중증 하지 허혈의 자가 골수 줄기세포 치료술’은 2012년 신의료기술로 인정되어 2013년 고시(보건복지부 고시 제2013-114호, 2013.2.28.)된 건강보험 비급여 행위이다. 중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료법으로 복지부 고시에 등재되어 있는 방법은 2가지인데, 그 중 ‘G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 경우(SZ087)’에 대하여, 2020년 제2차 의료기술 재평가위원회에서 평가안건으로 심의되어, 이후 소위원회를 구성하여 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

총 8인으로 구성된 소위원회는 2020년 8월부터 12월까지 약 5개월간 총 3회의 소위원회 회의를 진행하였다. 2021년 1차 의료기술재평가위원회(2021.01.15.)에서는 동 기술에 대한 평가결과 및 권고 등급에 대한 최종 심의가 이루어졌다.

평가 방법

본 평가는 중증 하지 허혈성 질환 환자에 대하여 ‘G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사’하는 자가 골수 줄기세포 치료술의 안전성 및 유효성에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다.

평가 결과

국내외 데이터베이스를 통해 총 5,871편(국외 4,191편, 국내 1,680편)이 검색되었고, 중복 검색된 문헌을 제외하고 3,366편에 대해 문헌을 검토하였으나, 사전에 정의된 선택 및 배제 기준에 따라 최종 선정된 문헌은 없었다.

결론 및 제언

중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 사전에 정의된 PICO 및 연구설계(RCT)에 기반하여 최종 선정된 문헌은 없었다.

소위원회에서는 중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 선택문헌이 없어 근거축적이 부족하여 동 기술의 안전성과 유효성을 판단할 수 없다고 결론지었다.

의료기술재평가위원회는 중증 하지 허혈 환자에 대한 자가 골수 줄기세포 치료법으로 등재되어 있는 방법 중, 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'과 관련된 선택문헌이 없어 근거축적이 부족하여 동 기술의 안전성과 유효성을 판단할 수 없으며, 동 기술은 유사 기술인 '자가 골수 줄기세포 치료 - 중증 하지 허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우'와 의료결과에 큰 차이가 없어, '권고하지 않음(권고등급 II)'으로 심의하였다(2021.01.15.).

주요어

중증 하지 허혈, 자가 골수 줄기세포 치료술, 단핵세포, 과립구콜로니자극인자(G-CSF)
Critical Limb Ischemia, Autologous Stem Cell Treatment, mononuclear cell, Granulocyte
-Colony Stimulating Factor (G-CSF)

1. 평가배경

중증 하지 허혈(Critical Limb Ischemia, CLI)은 동맥경화성 말초동맥질환(Peripheral Arterial Disease, PAD)의 가장 심한 임상 양상 중 하나로 하지혈관에 흐르는 혈액이 감소하거나 심하게 막혀 조직이 괴사되어 심할 경우 발이나 하지를 절단해야 하는 질환이다. 해당 질환에 대하여 여러 치료법이 존재하여 왔고, 이 중 하나인 자가 골수 줄기세포 치료(Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment)는 줄기세포(stem cell) 치료술의 일종으로, 신생혈관형성 유도 치료(therapeutic angiogenesis)법 중 하나이다.

‘중증 하지 허혈의 자가 골수 줄기세포 치료술’은 과거 두 차례 신의료기술평가위원회에서 심의되어 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine’s stage III 또는 IV인 폐색성 말초동맥질환, 하지 허혈환자에서 족부절단을 지연시키거나 치료 목적으로 사용 시 안전하고 유효한 기술로 심의되어 「국민건강보험법」 제41조 제4항에 따른 비급여 대상 의료기술로 등재되었다(보건복지부 고시 제2013-114호, 2013.2.28.).

본 평가는 기존 신의료기술평가 결과 이후에 근거를 추가하여 비급여 의료기술에 대한 재평가를 통해 급여 도입에 대한 근거 확인을 목적으로 한다.

구체적으로 중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료법으로 등재되어 있는 2가지 기술 중, ‘G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 기술’에 대한 안전성 및 유효성에 대한 최신 문헌적 근거를 제공하고자 한다.

2. 평가 대상 의료기술

2.1 자가 골수 줄기세포 치료술

2.1.1 시술 정의

자가 골수 줄기세포 치료술은 줄기세포(stem cell) 치료술의 일종으로, 신생혈관형성 유도 치료(therapeutic angiogenesis)법 중 하나이다. 혈관신생을 유도하여 족부절단 지연, 피부궤양 치료, 기능적 향상을 목적으로 한다. 말초혈관 허혈환자에 줄기세포 치료술을 최초로 시행한 것은 2002년 임상시험으로, 약물치료에 불응하고, 수술 또는 피하 혈관성형술을 수행할 수 없는 환자를 대상으로 자가 골수 줄기 세포를 이식하였다(Tateishi-Yuyama 등 2002; Esato 등 2002). 줄기세포는 한 개의 세포가 여러 종류의 다른 세포를 생산할 수 있는 세포로, 허혈부위의 혈관신생을 유도하여 족부절단 지연, 피부궤양 치료, 기능성을 향상시킬 수 있다. 줄기세포에는 성체줄기세포, 배아줄기세포, 역분화줄기세포가 있으며, 이 중 성체줄기세포(adult stem cell)는 우리 몸의 다양한 장기에 존재하는 세포로 골수, 탯줄 등에 있는 조혈줄기세포, 중간엽기질세포 등이 이에 해당한다.

과립구콜로니자극인자(Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)는 골수를 자극하여 더 많은 백혈구를 만들어 피로 내보내는 기능이 있는 생체 조직에서 생산되는 당단백의 일종이다. 인공적으로 합성된 많은 과립구콜로니자극인자는 항암 화학요법이나 방사선치료에 의한 호중구감소증의 치료와 예방을 위해 사용된다. 국내에서 생산되는 제제로는 filgrastim(품명: 그라신 주), lenograstim(품명: 뉴트로진주) 등이 있다. 골수에 과립구콜로니자극인자를 투여하여 골수 내 줄기세포들이 증식하면 말초로 이동하도록 유도한 다음, 자신의 골수를 채취하고 추출하여 치료에 적용하는 자가 줄기세포 시술을 시도하기도 한다.

특히 골수 내에 포함된 자가 줄기세포의 양은 개인차가 있을 수 있는데, 노인 같은 경우 유효한 효과를 내는 세포의 양이 적을 수가 있다. 이때 자가 줄기세포 시술 시, 골수 채취 전 G-CSF를 추가함으로써 유효한 줄기세포의 양이 증가하는 것을 기대할 수 있기는 하나, G-CSF 약물사용으로 인한 부작용의 가능성도 고려해야 한다(Gu, 2017).

2.1.2 시술 방법

시술 전부터 과립구콜로니자극인자를 투여하여 혈관내피전구세포(Endothelial Progenitor Cell, EPC)의 증식을 유도하고, 척추마취 하에 복와위를 취하고 장골에 골수 바늘을 삽입하여 30ml의 골수를 흡인한 후 하지 허혈부위 근육에 1ml씩 분할하여 30곳에 골고루 근육주사 한다. 통상 1회로 시술 종료하지만 허혈증상이 개선되지 않으면 3~6개월 간격으로 3~4회 추가 시술한다.

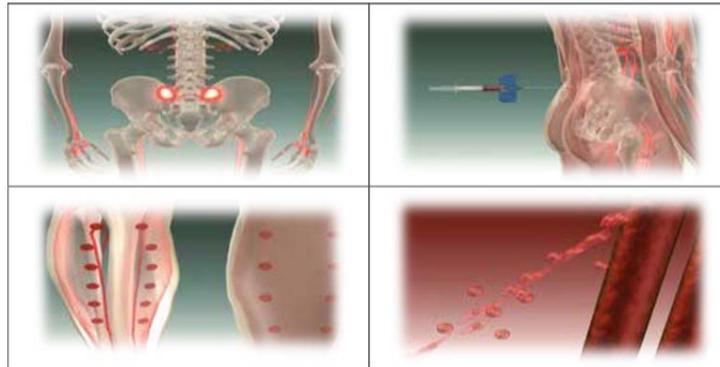


그림 1.1 자가 골수세포 주입 및 시술방법

출처: HTA-2013-15,혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술

2.2 국내외 보험 등재 현황

2.2.1 국내 급여 현황

중증 하지 허혈 환자의 자가 골수 줄기세포 치료법의 건강보험요양급여목록 등재 현황은 표 1.1 및 표 1.2 와 같다. 평가대상 기술은 SZ087 (2) G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 경우이다.

표 1.1 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3월 기준)

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록 제9장 처치 및 수술료 등 제1절 처치 및 수술료 【근골】
조-85		자가 골수 줄기세포 치료 Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment
		나. 중증 하지 허혈(동 행위를 위해 실시한 골수천자 포함) Critical Lower Limb Ischemia 주 : 사용대상은 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine's stage III 또는 IV인 중증 하지 허혈성 질환(폐쇄혈전혈관염, 폐색성 말초동맥질환) 환자(당뇨병성 하지허혈환자 제외)
	SZ086	(1) 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우
	SZ087	(2) G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 경우 주 : 「허가 또는 신고 범위 초과 약제 비급여 사용 승인에 관한 기준 및 절차」에 따라 비급여 사용승인 받은 약제 및 승인 기관에 한하여 산정한다.

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	조-85나(2)	보험EDI코드	SZ087	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2016-195호(2016.10.19.)			적용일자	2016-11-01
행위명(한글)	자가 골수 줄기세포 치료 - 나. 중증 하지 허혈(동 행위를 위해 실시한 골수천자 포함) (2) G-CSF 제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 경우				
행위명(영문)	Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment				
정의 및 적응증	<실시목적> 중증 하지 허혈성 질환에서 자가 골수 줄기세포 이식술을 이용하여 혈관 신생을 유도하여 족부절단 지연, 피부궤양 치료, 도보거리의 증가와 같은 기능적 향상을 도모함. <적응증> 중증 하지 허혈환자 중 기존 치료법이 실패하거나 시행 불가능한 Fontaine's stage III 또는 IV인 중증 하지 허혈성 질환(폐쇄혈전혈관염, 폐색성 말초동맥질환)환자 (당뇨병성 하지허혈환자 제외)				
실시방법	<실시방법> 수술 전부터 과립구콜로니자극인자를 투여하여 혈관내피전구세포의 증식을 유도하고, 척추마취하에 복와위를 취하고 장골에 골수 바늘을 삽입하여 30ml의 골수를 흡인한 후 하지 허혈부위 근육에 1ml씩 분할하여 30곳에 골고루 근육 주사함(통상 1회로 시술 종료하지만 허혈증상이 개선되지 않으면 3~6개월 간격으로 3~4회 추가 시술)				
주사항	주 : 「허가초과 사용약제 비급여 사용」승인받은 약제 및 승인 기관에 한하여 산정한다				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(<https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>)

2.1.2 이용현황

건강보험심사평가원은 2020년 4월 1일 기준, 병원급 이상의 전체 의료기관에서 사용하는 비급여 항목 564개에 대한 진료비용을 조사하여 최저·최고 금액 등을 공개하고 있다. 하지만 자가 골수 줄기세포 치료 - 중증 하지 허혈에 대한 내용은 공개하고 있지 않아 현재 이용현황에 대한 내용은 확인할 수 없었다.

2.1.3 국외 급여현황

미국 CPT 코드 3가지를 확인하였고, 일본 진료보수 점수표에서는 확인 할 수 없었다. 그 밖에 미국 민간의료보험회사 Premera Blue Cross와 United Healthcare에서도 보험적용이 되고 있었다.

표 1.3 국외 급여 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	0263T Intramuscular autologous bone marrow cell therapy, with preparation of harvested cells. multiple injections. one leg. including ultrasound guidance, if performed; complete procedure including unilateral or bilateral bone marrow harvest
		0264T Intramuscular autologous bone marrow cell therapy, with preparation of harvested cells, multiple injections, one leg, including ultrasound guidance, if performed; complete procedure excluding bone marrow harvest
		0265T Intramuscular autologous bone marrow cell therapy, with preparation of harvested cells, multiple injections, one leg, including ultrasound guidance, if performed; unilateral or bilateral bone marrow harvest only for intramuscular autologous bone marrow cell therapy
일본	진료보수 점수표	-

2.3 질병부담

건강보험심사평가원 의료통계정보에서 확인된 가장 최근의 질병통계에 따르면, 기타 말초혈관질환(173)으로 의료기관(입원 및 외래)을 찾은 환자 수는 최근 5년간 증가하는 추세로 2019년 환자 수는 246,430명, 총 요양급여비용총액은 약 300억 원으로 확인되었다.

표 1.4 2015-2019년 기타 말초혈관질환(173) 환자 수 및 의료비용

(단위: 명, 천원)

	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
환자 수	182,123	215,503	229,840	235,293	246,430
요양급여비용총액	17,993,517	21,236,125	24,247,954	26,152,739	30,076,187

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

건강보험심사평가원 의료통계정보에서 확인된 가장 최근의 질병통계에 따르면, 폐색혈전혈관염[버거병](1731)으로 의료기관(입원 및 외래)을 찾은 환자 수는 최근 5년간 감소하는 추세이지만 요양급여비용총액은 증가와 감소를 반복하여 2019년 환자 수는 4,221명, 총 요양급여비용총액은 약 41억 원으로 확인되었다.

표 1.5 2015-2019년 폐색혈전혈관염(1731) 환자 수 및 의료비용

(단위: 명, 천원)

	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
환자 수	4,752	4,550	4,330	4,306	4,221
요양급여비용총액	3,902,143	4,298,387	4,194,122	3,852,711	4,120,182

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

3. 질병 및 현존하는 의료기술

3.1 중증 하지 허혈(Critical Limb Ischemia, CLI)

3.1.1. 정의

중증 하지 허혈(Critical Limb Ischemia, CLI)은 동맥경화성 말초동맥질환(Peripheral Arterial Disease, PAD)의 가장 심한 임상 양상 중 하나로 하지혈관에 흐르는 혈액이 감소하거나 심하게 막혀 조직이 괴사되어 심할 경우 발이나 하지를 절단해야 하는 질환이다. 당뇨, 흡연, 고지혈증, 고혈압 및 고령화가 말초동맥질환의 주요 원인이며 하지허혈은 특히 당뇨병 환자와 버거씨병 환자에게서 많이 발생한다. 중증 하지 허혈은 말초동맥질환 증상 분류법 중 하나인 Fontaine's stage의 III과 IV에 해당되고, 전체 말초동맥질환자의 1~2% 규모로 알려져 있다(최승혁, 2010).

표 1.6 말초동맥질환의 증상분류 기준

Fontaine's 분류		Rutherford 분류			
단계	임상적 증상	등급	범위	임상적 증상	
I	무증상	↔ 0	0	무증상	
IIa	경도의 파행	↔	I	경도의 파행	
			2	중증도의 파행	
IIb	중증도-중증 파행	I	3	중증의 파행	
III	허혈성 안정시 통증	↔ II	4	허혈성 안정시 통증	
IV	궤양 혹은 괴저	↔	III	작은 조직 결손	
			6	궤양 혹은 괴저	

출처: 보건복지부지정 2형 당뇨병임상연구센터, 당뇨병의 말초동맥질환 진료지침, 2007.

3.1.2. 진단

중증 하지 허혈의 진단은 일반적으로 발목위팔지수(Ankle-Brachial Index, ABI)를 이용하며, 그 값이 0.4 이하인 경우로 정의한다. ABI는 병변측 발목동맥 수축기 혈압을 상완의 수축기 혈압(양측 중 높은

족의 혈압)으로 나눈 값이며, 하지 허혈의 진단과 정도 파악에 가장 널리 쓰이는 비침습적 검사법이다. 비정상적 ABI는 0.90미만이며, 0.41~0.90이면 경도에서 중등도의 혈류 저하, 0.40 이하이면 중증으로 평가한다 1.0~1.3이며, 수치가 작을수록 허혈 상태의 악화를 나타낸다(보건복지부지정 2형 당뇨병임상연구센터, 2007).

3.1.3. 치료법

중증 하지 허혈의 치료를 위해서는 경피적 혈관(percutaneous peripheral) 중재시술과 수술적 재건술을 시행할 수 있다. 주된 시술법에는 풍선을 이용한 혈관성형술(balloon angioplasty)과 스텐트(stent) 삽입술이 있고, 최근에는 내막하 혈관성형술(subintimal angioplasty)이 고려된다. 이러한 치료법은 막힌 혈관을 개통시키고, 약물방출 스텐트, 약물방출 풍선, 스텐트 그래프트 등 새로운 기구들의 개발로 인해 재협착의 위험을 개선시키긴 하지만 새로운 혈관 생성을 하지 못하기 때문에 사지 절단율과 사망률을 유의하게 줄이지 못하고 있다(Harrison's 내과학, 2017).

3.2 말초동맥질환¹⁾

3.1.1 정의

말초동맥질환(Peripheral Artery Disease, PAD)은 대동맥 및 사지동맥의 협착 혹은 폐색으로 인해 발생하는 임상질환으로 정의한다. PAD의 호발 연령은 50~60대이다. 40세 이상 PAD 환자의 주된 발생기전은 죽상경화증이다. 이 외에도 혈전증, 색전증, 혈관염, 섬유근육이상(fibromuscular dysplasia), 포착(entrapment), 낭성외피질환(cystic adventitial disease) 및 외상 등으로 인해 발생할 수 있다. PAD도 관상동맥과 뇌혈관의 죽상경화증에서처럼 흡연, 당뇨, 이상지질혈증, 고혈압 혹은 신부전 환자에서 발병위험이 증가한다.

3.1.2 병리소견

협착 혹은 폐색을 유발하는 분절성 병변은 일반적으로 크거나 중간 크기의 동맥에 국한되어 발생한다. 병변의 주된 병리학적 기전은 죽상경화반이며, 석회화 침착, 얇아진 중막, 근육 및 탄력섬유의 국소적 파괴, 내탄력막의 분절, 혈소판 및 섬유소로 구성된 혈전 등이 동반될 수 있다. 병변의 주된 침범 장소는 대동맥 및 장골동맥(유증상환자의 30%), 대퇴 및 슬와동맥(환자의 80~90%) 및 무릎 아래쪽 경골 및 비골동맥(환자의 40~50%) 등이다. 죽상경화병변은 주로 난류가 형성되는 분지부, 전단스트레스(shear stress)가 변형된 부위 및 내막손상 부위에 호발한다. 좀 더 원위부 혈관에 병변이 발생하는 경우는 고령 혹은 당뇨환자에서 가장 흔하다.

3.1.3 임상적 평가

1) 해리스내과학편찬위원회. 내과학. 2017. MIP.에서 발췌함.

비록 보행이 느려지거나 보행 장애를 보일 수 있지만 PAD 환자의 50% 이내만 증상을 호소한다. 가장 흔한 증상은 간헐적 파행(intermittent claudication)으로 협착 이하 부위의 근육 통증, 둔통, 경련, 감각이상, 혹은 무력감으로 나타나며 이는 운동할 때 발생하고 휴식 시 곧 호전되는 특징을 가진다. 증상은 상지보다는 주로 하지에서 나타나는데 그 이유는 PAD의 침범 부위가 주로 하지이기 때문이다. 동맥 폐색정도가 심한 환자에서 조직의 최소 산소 요구량을 충족시키지 못하면 임계사지 허혈증(중증 하지 허혈, Critical Limb Ischemia, CLI)이 발생할 수 있다. 이런 환자들은 안정 시 통증, 냉감 혹은 감각이상을 호소하는데 이는 다리가 아래쪽에 위치하는 낮보다 수평으로 높여있는 밤에 주로 심해진다. 병변이 심해짐에 따라 지속적인 안정 시 통증이 발생된다.

PAD의 중요한 신체검사 소견은 협착 혹은 폐색 원위부 맥박의 감소 혹은 소실이며, 협착부에서의 잡음 및 근육위축 소견을 관찰할 수도 있다. CLI 환자는 궤양이나 괴저가 발생할 수 있다. 하지를 거상하거나 반복적으로 장딴지 근육을 구부리는 경우 발등이 창백해지고, 반면에 발을 아래쪽으로 두면 반응충혈 현상으로 발적을 보이게 된다. 환자의 발을 거상 상태에서 아래쪽으로 변경할 때 발적이 나타나거나 정맥이 충만되기까지 걸리는 시간은 허혈의 중증도 및 측부 순환의 정도에 의해 결정된다. 심한 허혈 환자에서는 말초 부종이 발생할 수 있는데 그 이유는 이런 환자들이 많은 시간 동안 발을 아래쪽에 두기 때문이다. 허혈성 신경병증으로 인해 감각저하 및 반사능력 저하 현상이 나타날 수 있다.

3.1.4 예후

PAD 환자의 자연 경과는 동반된 관상동맥 및 뇌혈관질환의 중증도에 의해 결정된다. 증상을 호소하는 PAD 환자의 약 1/3~1/2에서는 임상 증상 및 심전도 상 관상동맥질환(Coronary Artery Disease, CAD)의 증거를 보이며, 관상동맥조영술을 시행하는 경우 절반 이상에서 유의한 CAD를 발견할 수 있다. PAD 환자의 5년 사망률은 약 15~30%에 이르는데 관상동맥질환에 의한 사망률이 다른 사람에 비해 2~6배까지 높다. PAD의 정도가 심할수록 사망률은 높아진다. ABI검사법은 PAD를 진단하는데 있어 유용할 뿐 아니라 훗날 죽상경화혈전증 사건 발생의 예측에도 도움이 된다. PAD의 증상이 악화될 가능성보다는 CAD로 인해 사망할 가능성이 더 높다. 당뇨를 동반하지 않은 경도 및 중증도 파행 환자의 약 75~80%는 증상이 악화되지 않고 안정적으로 유지된다. 그 외 환자에서 증상 악화가 발생하며, 약 1~2%에서만 CLI로 진행된다. CLI환자의 약 25~40%는 1년 이내에 절단술이 필요하다. 흡연을 지속하거나 당뇨병 환자인 경우 예후는 더욱 불량하다.

3.1.5 치료

PAD 환자의 치료방침은 심근경색이나 사망 등의 심혈관 사건 발생예방, 사지 증상의 개선, CLI로의 악화 및 사지손실의 예방이다. 위험인자 조절 및 항혈소판제 치료는 심혈관 사건의 예방을 위해 처음부터 시행되어야 한다. 증상이 있는 PAD 환자에서 안지오텐신 전환효소억제제는 심혈관 사건을 감소 시켜줄 수 있다. 베타차단제는 파행증상을 악화시키지 않으며, 특히 CAD 환자의 고혈압 치료제로 유용하다. 고지혈증 치료를 위한 스타틴의 사용은 심근경색, 뇌경색 및 사망을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 항혈소판제인 aspirin과 clopidogrel은 죽상경화 환자의 심혈관사건 위험을 줄이기 때문에 간헐적 파행,

CLI, 혹은 이전에 하지의 재관류술을 받은 모든 증상이 있는 PAD 환자에서 사용이 권고된다.

간헐적 파행 및 CLI 환자의 치료방법에는 보존치료, 약물치료, 비수술적 중재술 및 수술적 치료 등이 포함된다. 보존치료는 발의 청결도 유지 및 수분크림을 이용한 건조 방지 등의 적극적 발관리가 포함된다. 발손상을 줄이기 위해 잘 맞는 보호 신발이 필요하다. 고탄력 스타킹은 피부로의 혈류를 감소시키기 때문에 피해야 한다. PAD 증상에 대한 약물치료는 CAD의 약물치료보다 성공적이지 못하다. Cilostazol은 혈관확장 및 항혈소판 효과를 동시에 가지는 phosphodiesterase 억제제로 파행이 나타날 때까지의 보행거리를 40~60% 증가시키고 삶의 질을 개선시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 효과의 정확한 기전은 알려져 있지 않다. Pentoxifylline은 치환된 xanthine 유도체로 말초혈류 및 조직으로의 산소 공급을 증가시킨다. 혈관확장제인 prostaglandin의 장기간 정맥 투여가 CLI 환자에서 통증을 감소시키고 궤양 회복에 도움이 되는 것으로 일부 보고 되었지만, 아직도 CLI 환자에 있어 확립된 약물치료가 없는 실정이다. 또한 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor), 섬유모세포 성장인자(fibroblast growth factor), 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor), 혹은 허혈유발성 인자 1알파 (hypoxia-induced factor 1a) 등을 인코딩(encoding)한 DNA 유전인자를 근육 내에 주입하는 임상연구들이 파행 및 CLI 환자의 증상 및 예후를 호전시키지 못하여 신생혈관 성장인자를 이용한 치료에 대한 기대감이 상실되었다. 골수로부터 유리된 혈관생성 줄기세포(bone marrow-derived vascular progenitor cell)를 이용한 신생혈관 재생 및 사지 보존을 위한 노력이 CLI 환자를 대상으로 시험 중이다(Harrison's 내과학, 2017).

3.1 폐쇄성 혈전혈관염(Thromboangiitis Obliterans, TAO)

3.1.1 정의

버거씨병(Buerger's disease)이라고도 불리는 염증성 폐쇄 혈관질환은 대개 상하지 원위부의 중, 소 동정맥을 침범한다. 드물게 뇌혈관, 내장혈관 및 관상동맥이 침범되기도 한다. 이 질환은 주로 40세 미만의 젊은 남자에서 발생하며 특히 아시아인이나 동유럽의 후손에서 더 흔히 발생한다. 이 질환의 발생 기전은 알려져 있지 않지만 흡연과 관련이 있다고 알려져 있다.

3.1.2 병리소견

초기에는 중, 소 동정맥 벽에 다형핵백혈구(polymorphonuclear leukocyte)가 침윤하게 된다. 내탄성막은 보존되지만 혈관 내경 안쪽을 세포성 및 염증성 혈전이 차지하게 된다. 병변이 진행될수록 단핵구, 섬유모세포 및 대식세포가 호중구를 대체하게 된다. 후기에는 혈관주변의 섬유화, 조직화된 혈전, 및 재개통 등의 특징을 가진다.

3.1.3 임상양상

폐쇄성 혈전혈관염의 임상양상은 침범된 사지의 파행, 레이노 현상 및 표재정맥의 이동성 혈전정맥염의 세 가지 주 증상을 포함한다. 사지의 원위부 동맥을 침범하기 때문에 파행 증상은 주로 종아리나 발 혹은

상지의 전완이나 손에 나타난다. 손발가락의 허혈이 심해지면 손발톱의 변성, 통증성 궤양 및 괴저 등이 손발가락의 끝 부분에 나타나게 된다. 신체검사에서 상완 및 슬하동맥의 맥박은 잘 촉진되지만 요골, 척골 및 경비골 동맥의 맥박은 촉진되지 않는다. MRA, CTA 및 혈관조영술 검사가 진단에 도움이 된다. 말단 동맥이 매끄럽게 가늘어지는 분절상의 병변과 혈관 폐색 부위의 측부혈관 생성이 특징이다. 근위부 혈관의 죽상경화증은 흔히 관찰되지 않는다. 진단은 침범된 혈관의 조직검사 및 병리학적 평가를 통해 가능하다.

3.1.4 치료

금연 이외의 특별한 치료법은 없다. 흡연을 지속하는 한 예후는 더 불량해지지만, 금연한다고 해도 큰 기대는 기대하기 어렵다. 증상 및 허혈증이 심한 정도에 따라 국소적인 괴사조직 제거술 및 동맥 우회로술 등을 고려할 수 있다. 염증이 동반된 경우 항생제가 도움이 될 수 있지만 항응고제나 스테로이드 치료는 도움이 되지 않는다. 이러한 치료가 모두 실패하면 절단술이 필요할 수 있다.

4. 선행연구

4.1 관련 신의료기술평가 보고서

4.1.1 자가 골수 줄기세포 이식 치료술(2009.08.28.)

‘자가 골수세포의 근육 내 이식 치료술’에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행하여 2002년 이후의 문헌들 중 총 31개의 연구를 최종 평가에 포함하였다. 근육 내 이식과 동맥 내 이식 경우로 나누어서 평가하였다. 자가 골수 줄기세포 근육 내 이식 치료술의 안전성은 13편의 문헌으로 평가하였고, 유효성은 23편의 문헌으로 평가하였다.

평가결과, 소위원회는 자가 골수 줄기세포 이식 치료술의 안전성과 유효성에 대하여 무작위임상시험연구의 연구대상수가 적고, 연구시작시점에서 치료군과 비교군의 환자 특성이 동질하지 않으며, 추적관찰기간이 짧아 동 기술이 관습적 치료군과 무치료군에 비해 측부혈관을 증가시켜 임상적 기능을 향상시킨다는 문헌적 근거가 부족하다고 결론 내렸다(근거수준 C).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조 제6항에 의거 “자가 골수 줄기세포 이식 치료술”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 “자가 골수 줄기세포 이식 치료술은 충분한 혈류를 공급하는 혈관생성에 대한 보고가 없으며 현재까지의 문헌적 근거로는 안전하고 유효한 시술로 평가하기 어려운 연구단계의 기술로 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 잘 설계된 무작위 임상연구가 필요할 것으로 심의한 분과위원회 검토결과에 동의한다(2009.6.19.)”고 심의하였다.

4.1.2 혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술(2013.03.15.)

‘혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술’에 대한 체계적 문헌고찰이 수행되어 총 34개의 연구가 최종 평가에 포함되었다. 골수-하지허혈, 골수-당뇨병성 하지허혈, Whole bone blood, 말초혈액 등으로

나뉘어서 평가되었다. ‘골수-하지허혈’에 대한 안전성은 17편의 문헌으로 평가하였고, 유효성은 21편의 문헌으로 평가하였다.

평가결과, 소위원회는 다음과 같이 검토결과를 제시하였다. 자가 골수 줄기세포 치료술(골수를 이용한 자가 줄기세포 치료술과 Whole bone blood를 이용한 자가 줄기세포 치료술)은 하지허혈환자에서 현재까지 직접적 부작용이 발견되지는 않았고, 허혈성 궤양호전과 측부혈관이 증가하는 경향을 보이고 있고, 대체시술이 없는 점을 감안하여 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine’s stage III 또는 IV인 폐색성 말초동맥질환, 하지허혈환자에서 족부절단을 지연시키거나 치료 목적으로 사용 시 안전하고 유효한 기술이라고 결론 내렸다(권고등급 C). 골수를 이용한 자가 줄기세포 치료술, 말초혈액을 이용한 자가 줄기세포 치료술은 당뇨병성 하지허혈환자에서는 안전성 및 유효성을 평가하기에는 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술이라고 평가하였다(권고등급 C, 연구단계기술분류 II-b).

4.2 선행 체계적 문헌고찰

4.2.1 Abdul Wahid 등 (2018)

7개 RCT 문헌의 총 대상자 359명에 대한 여러 방식의 비교가 이루어진 체계적 문헌고찰이다. 자가 세포 이식과 관련한 단기간 이상반응은 보고되지 않은 것으로 나타났으며, 치료방법 차이에 대한 유효성 결과는 아래와 같다.

4.1.1.1 골수단핵 세포 vs. 말초혈액 줄기세포

1개의 문헌에서 골수단핵 세포군(Bone Marrow-MonoNuclear Cells, BM-MNCs)과 말초혈액 줄기세포(mobilised Peripheral Blood Stem Cells, mPBSCs) 간에 절단율에 차이가 없었다(RR 1.54, 95% CI 0.45-5.24; 150명 대상; low-quality evidence). 궤양 회복에 대해서 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(RR 0.89, 95% CI 0.44-1.83; 49명). 휴식기 통증 감소에 대해서도 두 군 간에 차이가 없었다(RR 0.99, 95% CI 0.93-1.06; 104명; moderate-quality evidence). ABI가 증가한 경우도 두 군간 차이가 없었다(RR 1.00, 95% CI 0.71-1.40; 104명; moderate-quality evidence). 경피 산소압(Transcutaneous Oxygen Tension, TcPO₂)은 mPBSCs에서 더 향상되었다(MD 1.70, 95% CI 0.41-2.99; 150명).

4.1.1.2 골수중간엽 줄기세포 vs. 골수단핵 세포

골수중간엽 줄기세포(Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells, BM-MSCs)군이 골수단핵 세포군 보다는 궤양 회복 및 ABI 향상 면에서 나은 결과를 보였다(궤양 회복 - RR 2.00, 95% CI 1.02-3.92; 1개 RCT, 22명; moderate-quality evidence, ABI 향상 - MD 0.05, 95% CI 0.01-0.09; 1개 RCT, 37명; low-quality evidence). 휴식기 통증 점수는 두 군간 차이가 없었다(MD 0.00, 95% CI -0.61-0.61; 37명; moderate-quality evidence). 경피적 산소압은 BM-MSCs군이 더 향상되었다(MD 8.00, 95%

CI 3.46-12.54; 37명).

4.1.2 Moazzami 등 (2014)

중증 하지 허혈(CLI)을 치료하기 위한 방법으로 자가 성체 골수 단핵구 세포(Autologous adult bone marrow mononuclear cells)를 근육 내 주입하는 시술의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 2편의 무작위 임상시험이 포함되었다. 두 연구 모두 사망은 보고되지 않았다. 통증 감소에 대해서는 Barc 등(2006)의 연구에서는 Visual Analog Scale(VAS, 10점 척도)로 허혈성 통증을 측정된 결과 중재군과 대조군 모두 측정 전후 유의한 통증감소가 있었으나($p < 0.001$, $p = 0.007$), 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.37$). Huang 등(2005)의 연구에서는 휴식기 통증을 보고했는데, 중재군과 대조군 각각 측정 전후 유의하게 감소하였고($p < 0.001$, $p = 0.013$), 중재군이 대조군에 비해 더 크게 감소한 것으로 나타났다($p < 0.001$). ABI 지표는 Barc 등(2006) 연구에서 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. Huang 등(2005) 연구에서는 대조군에 비해 중재군에서 ABI가 유의하게 증가하였다. 절단율에 대해서는 Huang 등(2005)의 연구에서는 중재군에서는 절단이 없었지만 대조군 14명 중에서 5명이 하지 절단수술을 받게 되었다($p = 0.007$). Barc 등(2006)의 연구에서는 중재군 14명 중 3명이 하지절단 수술을 받았고, 대조군은 15명 중 7명이 하지절단 수술을 받았다($p = 0.026$). 위 연구에 포함된 연구는 중재법을 지지할만한 충분한 근거가 없으며, 2개의 연구에서 적은 대상자를 포함한 연구만이 체계적 문헌고찰에 포함되어, 추후 더 큰 규모의 무작위임상시험연구가 필요하다고 결론지었다.

4.1.3 Gao 등 (2019)

PAD에 대한 자가 줄기세포 치료의 안전성과 유효성을 체계적 문헌고찰과 메타분석으로 알아보기 위한 연구로 27개 RCT가 포함되었다. 메타분석에서 자가 줄기세포 치료는 관습적 치료(conventional therapy)에 비해 궤양 치료율($OR = 4.31 (2.94, 6.30)$)이 효과적인 것으로 나타났다. 또한 ABI ($MD = 0.13 (0.10, 0.17)$), TcPO₂ ($MD = 0.13 (0.10, 0.17)$), PFWD ($MD = 178.25 (128.18, 228.31)$)은 유의하게 개선되었고, 절단율($OR = 0.50 (0.36, 0.69)$), 휴식통증점수($MD = -1.61 (-2.01, -1.21)$)는 유의하게 감소하였다. 하지만 이런 결과들은 주된 하지 회복(limb salvage)에는 유의한 개선을 나타내지 못했다. 한편 줄기세포 치료법은 당뇨군에서 절단율을 감소시키고, 궤양 치료율을 개선시켰다. 8개의 연구에서 자가 줄기세포 치료의 부작용을 보고하였지만 심각한 것은 없었다. GRADE 근거수준은 '낮음(low)'으로 나타났다.

위와 같은 결과로 자가 줄기세포 치료는 더 이상 대체치료가 없는 PAD 환자에게 긍정적 영향을 미칠 수 있지만, 주된 하지 회복에는 유의한 개선을 보이지 못했다. 하지만 이 근거들은 편향의 위험이 높고 근거수준이 낮아 결과를 입증하기에는 근거가 불충분하다고 결론지었다.

4.1.4 Pan 등 (2018)

CLI 환자에 대하여 CD34+단핵세포군집(CD34+MCT) 치료법의 효과를 검증한 문헌이다. 10개의 RCT 문헌을 분석한 결과, 대조군과 비교하였을 때 하지 총 절단은 낮았으며($OR = 0.45 (0.24-0.85)$), 높은 궤양

치료율을 보였다(OR=2.80, (1.31-6.02)). 하지만 주된 절단과 총 사망률에는 이점이 없었다. CD34+MCT를 많이 주입한 경우, 주된 절단과 총 절단, 완전한 궤양 치료에서 유의한 효과를 보였고, 낮게 주입한 경우에는 이런 효과가 나타나지 않았다. 하지만 위약 대조군 연구에서는 CD34+MCT가 총 절단, 주절단, 완전한 궤양치료를 개선을 나타나지 못했고, 이는 위약대조군이 아닌 연구에서 극단적으로 유의하게 나타났다($p < 0.001$). CD34+MCT의 유의한 결과는 높은 위약 효과의 위험과 세포 용량에 따라 나타나는 이질성으로 인해 주의 깊게 해석되어야 한다고 보았다.

4.1.5 Xie 등 (2018)

중증 하지 허혈(CLI)에 대한 자가 줄기세포치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구이다. 메타분석 결과, 세포 치료는 궤양 치료 가능성을 유의하게 증가시켰고(RR=1.37, (1.45-2.06)), 혈관신생 또한 증가시켰다(RR=5.91, (2.49-14.02)). 또한 절단율은 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(RR=0.59, (0.46-0.76)). ABI, TcPO₂, PFWD 또한 치료군에서 대조군보다 더 좋은 결과를 보였다($p < 0.01$). 이를 통해 CLI에서 자가 줄기세포 치료는 안전하고 유효하다고 할 수 있다고 하였다.

4.1.6 Rigato 등(2017)

말초동맥질환(PAD)과 중증 하지 허혈(CLI)에 대한 자가 줄기세포치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구이다. 선택된 연구 중 RCT(무작위임상시험) 19개, nRCT(비무작위임상시험) 7개, noncontrolled study(비대조군연구) 41개가 포함되었다. 선택된 문헌들의 이질성이 높게 나왔으면, 출판 비플림도 존재하는 것으로 보였다. 그럼에도, 세포 치료는 절단의 위험을 37% 감소시키고, 무절단 생존 18%, 상처 치유 59%를 향상시키는 것으로 나타났다. ABI, TcPO₂ 등도 증가시키고 휴식기 통증도 감소시켰다. 근육주사가 동맥주사보다는 더 효과적으로 나타났다. 말초혈액 단핵세포를 이용하는 방법이 골수 유래 단핵세포나 중간엽줄기세포보다 더 나은 것으로 나타났다. 세포 치료는 심각한 이상반응과는 관련이 없었다. 세포치료는 RCT 연구에서는 효과가 유의하게 나타나지 않았다. 따라서 자가 줄기세포 치료가 중증 하지 허혈 치료에 도움이 될 잠재력을 더 입증하기 위해서는 더 수준이 높은 연구가 나와야 할 필요가 있다고 결론 내렸다.

4.1.7 Sun 등(2015)

하지허혈 치료를 위한 자가 줄기세포 주입술에 대한 효과성을 메타분석한 연구이다. 총 RCT 문헌 7편이 포함되었으며, 중증 하지 허혈을 진단받은 환자들을 대상으로 하였다. 부작용은 나타나지 않았으며, 환자들의 절단율은 중재군이 대조군보다 더 낮았다($p < 0.05$). ABI의 증가에 대한 주목할 만한 차이는 보이지 않았다($p > 0.05$). 자가 줄기세포 주입은 하지허혈 환자의 ABI를 증가시키고 있어 분명한 효과성이 있다고 할 수 없다. 하지만 절단은 분명하게 감소시키고 있어, 절단 외에 다른 대안이 없는 환자들에게 안전한 시술로 선택할 수 있다고 보고하고 있다.

4.2. 가이드라인 검토

4.2.1 유럽심장학회, 유럽혈관외과학회(2017)²⁾

유럽심장학회(European Society for Vascular Surgery, ESC)와 유럽혈관외과학회(Europe Society for Vascular Surgery, ESVS)가 함께 발간한 2017년 말초동맥질환 관련 가이드라인에서는 세포 치료법(cell therapy)에 있어서 맥관형성 유전자(angiogenic gene)와 줄기세포치료술(stem cell therapy)의 적용에 대해서는 아직까지는 근거가 부족하여 연구가 필요하다고 언급하였다.

관련 주요 결과 내용에서 총 RCT 문헌 12편에 대한 메타 분석 결과, 자가 세포 치료는 국소빈혈(ischaemia), 주관적 증상, 궤양 치유, 절단 등을 향상시키는데 효과가 있었다. 죽상관경화증 환자에서 보다 버거씨병 환자에서 더 큰 편익이 있었다고 하였다.

또한 혈관재형성(revascularization)이 불가능한 30개국의 520명의 피부병변이 있는 중증 하지 허혈 환자들에게서 유전자 치료(XRP0038/NV1FGF)의 안전성과 유효성을 확인하기 위한 대규모 무작위 임상연구가 수행되었다. 이 연구에서는 자가 줄기세포 치료를 수행한 군과 수행하지 않은 군 사이에 사망 또는 최초 하지 절단에 유의한 차이가 없다고 하였다(37.0% vs. 33.2%; p=0.48).

표 1.7 ESC, ESVS (2017) CLTI 관리에 대한 권고

권고 내용	권고등급	근거수준
Early recognition of tissue loss and/or infection and referral to the vascular team is mandatory to improve limb salvage.	I	C
In patients with CLTI, assessment of the risk of amputation is indicated.	I	C
In patients with CLTI and diabetes, optimal glycaemic control is recommended.	I	C
For limb salvage, revascularization is indicated whenever feasible	I	B
In CLTI patients with below-the-knee lesions, angiography including foot runoff should be considered prior to revascularization	IIa	C
In patients with CLTI, stem cell/gene therapy is not indicated.	III	B

* CLTI: chronic limb-threatening ischaemia

* 권고등급: Class I (is recommended/is indicated),
Class IIa (should be considered),
Class IIb (may be considered),
Class III (is not recommended)

* 근거수준: A (data derived from multiple RCT or Meta-analysis),
B (data derived from a single RCT or large non-randomized studies),
C (consensus of opinion of experts and/or small studies, retrospective studies, registries)

2) Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery(ESVS) 2017)

4.2.2 혈관외과학회, 유럽혈관외과학회, 세계혈관학회연맹(2019)³⁾

혈관외과학회(Society for Vascular Surgery, SVS), 유럽혈관외과학회(Europe Society for Vascular Surgery, ESVS), 세계혈관학회연맹(World Federation of Vascular Societies, WFVS)이 함께 2019년 발간한 Chronic limb-threatening ischemia (CLTI) 관련 가이드라인에서 세포치료법(Cell therapy)에 대해 언급하고 있다. CLTI 환자에서 유전자 및 세포 치료에 대한 안전성과 유효성을 입증하는 임상시험들은 있어 왔으나, 3상 시험이 이루어진 바는 없다고 하였다. 임상시험 기술이 향상되어서 3상 연구의 시도가 계속 이루어지면 미래에는 해당 기술이 유효하다고 인정받을 수도 있겠으나, 근거가 더 축적될 때 까지 해당 기술은 “연구 중(investigational)”인 기술로 간주되어야 한다고 하였다.

표 1.8 SVS, ESVS, WFVS (2019) Guideline의 검토문헌

Cell therapy						
Trial명	치료법	n	End point			Reference
			AFS at 12M (Treatment vs Control)	other end points	Treatment vs placebo	
Iafrazi, et al	Autologous bone marrow	97	변화없음	통증개선(6개월)	58% vs 26% (p=.025)	Iafrazi, 2011, 2016
				TBI 개선(6개월)	0.48 vs 0.012 (p= .02)	
RESTORE-CLI	Expanded autologous stem cells	72	변화없음	복합결과 (주요절단, 사망률, 상처크기확대, 새로운 괴저 없음) (1년)	40% vs 67% (p=.045)	Powell, 2012
MOBILE	Autologous bone marrow cells	152	80% vs 69% (p=NS)	-	-	Murphy, 2011, 2016
JUVENTAS	BMMNCs	160	77% vs 84% (6개월), 변화없음	주요절단(6개월)	19% vs 13% (p=NS)	Teraa, 2015

*AFS; Amputation-free survival, NS: not significant

3) Joint guidelines of the Society for Vascular Surgery, European Society for Vascular Surgery, and World Federation of Vascular Societies (2019)

표 1.9 SVS, ESVS, WFVS (2019) Guideline 최종 권고내용

권고 내용	권고등급	근거수준
8.1 Restrict use of therapeutic angiogenesis to CLTI patients who are enrolled in a registered clinical trial.	1 (Strong)	B (Moderate)

- * CLTI: chronic limb-threatening ischaemia
- * Key reference: Abu Dabrh (2015), Peeters (2015)
- * 권고등급: 1 (Strong), 2 (Weak)
- * 근거수준: A (High), B (Moderate), C (Low)

4.3. 자가 줄기세포 시술시 G-CSF 사용 추가에 대한 선행 문헌 고찰

앞에서 검토한 기존 의료기술평가보고서나 가이드라인 내에 중증 하지 허혈 환자에 대하여 줄기세포 치료술의 사용에 대하여 언급할 때 시술 전 G-CSF 제제를 추가하는 것에 대한 안전성과 유효성을 별도로 명시하여 제시한 경우는 없었다.

기존에 간행된 1개의 문헌(Gu 등, 2017)에서는 자가 줄기세포 시술시 G-CSF를 추가하는 것의 안전성과 유효성을 평가하였다(RCT 문헌, 각 군별 22명, 평균연령 약 69세). 본 문헌에서는 G-CSF를 추가하는 경우가 유효성 측면에서 추가하지 않은 것에 비하여 유사한 결과를 보인다고 제시하고 있다. 단 안전성 측면에서 G-CSF 사용군에서는 G-CSF 약물사용과 관련된 이상반응(미열 2건, 피로감 3건, 눈꺼풀 부종 2건)을 보고하고 있었으나, 이상반응을 보인 환자들도 추가적인 처치 없이 퇴원 전까지 회복된 것으로 보고하고 있었다. 유효성 지표들에 대하여 두 시술을 비교한 결과, 주요 지표인 족부절단, 궤양 치료, 파행, 감각이상 등의 지표에서 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 연구에서는 중증 하지 허혈성 질환 환자에게 대한 자가 골수 줄기세포 치료법의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰(systematic review)을 수행하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다. 본 연구와 관련한 핵심질문은 다음과 같다.

중증 하지 허혈성 질환 환자에서 자가 골수 줄기세포 치료술(G-CSF 제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 경우)의 임상적 안전성 및 유효성은 어떠한가?

문헌검색 시 출판 연도는 2011년도부터 현재시점까지 발표된 문헌을 포함하였다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 정하여 초안을 작성한 후 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

대상환자의 경우, 중증 하지 허혈 환자를 대상으로 하되, 고시에 명시된 대로 기존 치료법이 실패하거나 시행 불가능한 환자를 대상으로 하였다.

약물치료의 안전성과 유효성을 검증할 때는 통상 위약(Placebo)과 비교하는 무작위배정 비교임상시험연구(RCT)를 수행하여 비뚤림 위험을 줄인다. 평가대상 시술이 환자의 골수액을 주사로 뽑아서 허혈부위에 다시 주사한다는 점에서 주사제형 약물치료와 수행방법이 유사하다. 따라서 본 평가의 소위원회에서는 RCT에 기반한 연구결과를 최우선으로 검토하기로 하였다. 비무작위배정 비교임상시험연구(nRCT)문헌의 경우 눈가림이 되지 않아 순간 적절한 비교가 되지 않을 가능성이 높고, 출판 비뚤림 위험이 높아 결과를 왜곡할 가능성이 있어 포함하지 않기로 하였다.

위약(placebo) 시술은 환자에게 눈가림을 위하여 의학적 효과가 없는 방법을 평가대상 시술과 비슷한 방법으로 환자에게 수행해야 한다. 예를 들어 식염수, 식염수에 다른 물질(예. 전해질, 자가 말초혈액 등)을 희석하여 주입 하는 등 다양할 수 있다. 따라서 의학적 효과가 없는 물질을 주입하는 한 이들 간에 임상적 효과 차이는 없을 것으로 소위원회는 판단하고 구분하지 않기로 하였다.

본 시술은 중증 하지 허혈환자 중 기존 치료법이 실패하거나 시행 불가능한 환자를 대상으로 수행한다. 이런 환자들에게는 통상 상처관리, 약물치료, 재활 등의 관습적인 치료들이 수행되고 있을 가능성이 높다. 자가 줄기세포 시술 자체가 중증 하지 허혈 환자에 대한 모든 대안을 시도해보고 수행하는 시술이라는 점에서 본 시술의 대상 환자는 이미 관습적인 치료를 받고 있는 상태로 볼 수 있다. 따라서 비교치료법으로 관습적 치료만을 수행하고 있는 군으로 한정하여 위약(Placebo) 시술과 비교하는 연구와 개념적으로 차이는 보이지 않을 것으로 판단하여 포함하기로 하였다.

결과지표 관련해서는 안전성 지표는 시술과 관련된 사망, 합병증, 부작용으로 한정하였다. 유효성 지표로는 궤양 호전, 족부절단, 통증감소, 혈액 순환의 정도를 나타내는 지표들(ABI, TcPO2) 등과 같은 임상적 지표 이외에 삶의 질 향상과 같은 주관적 평가지표도 포함하였다.

각 구성요소에 따른 세부사항은 표 <2.1>과 같다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	중증 하지 허혈성 질환 환자	
Intervention (중재법)	자가 골수 줄기세포 치료술 (G-CSF 제제투여 후 골수 채취 후, 허혈부위에 직접 주사)	
Comparators (비교치료법)	- Placebo(생리 식염수 등) 주입군 - 관습적인 치료법(Conventional therapy)	
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 안전성 결과 시술로 인한 사망 시술 후 합병증 또는 부작용 ▪ 유효성 결과 허혈성 궤양 호전 족부절단 통증 감소 삶의 질 향상 	<ul style="list-style-type: none"> 보행거리/시간 증가 발목위팔지수(ABI) 증가 경피산소압(TcPO2) 증가
	Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 비교임상시험연구(RCT)	
연도 제한	2011 ~ 현재	

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 학술연구정보서비스(RISS), 한국학술정보(KISS), 국가과학기술정보센터(NDSL) 5개의 전자 데이터베이스를 사용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 수행하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	https://koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술연구정보서비스(RISS)	http://www.riss.kr/
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr/

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane CENTRAL을 포함했다(표 2.3). 검색어는 Ovid-MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	https://www.cochranelibrary.com/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판연도는 기 평가된 신의료기술평가 검색일을 기준으로 1년 중복되도록 2011년부터 검색일까지 발표된 문헌으로 제한하였고, 출판 언어는 제한하지 않았다.

1.3.4 기존 신의료기술평가에 사용된 문헌 추가

본 평가에서 수행하는 체계적 문헌고찰 과정을 통하여 선택되는 문헌에 덧붙여 기존 신의료기술평가 수행 시 평가에 포함되었던 문헌들 중, <표 2.1>에서 제시한 PICO-SD 조건에 맞는 문헌이 있는지 검토하여 추가할지 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 논의를 통해 의견일치를 이루었고 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> - 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine's stage III 또는 IV인 중증 하지 허혈성 질환(폐쇄혈전혈관염, 폐색성 말초동맥질환) 환자를 대상으로 한 연구 - 자가 골수 줄기세포 치료술을 시행한 연구 - G-CSF 제제투여 후 골수 채취한 경우 - 자가 골수 줄기세포 치료술의 영향을 보고한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구(선택적 결과 포함) 	<ul style="list-style-type: none"> - 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구 (pre-clinical studies) - 원저가 아닌 연구(체계적 문헌고찰, 리뷰문헌, 가이드라인, 사설, 의견 등) - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) - 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 - 다른 치료법이 혼용되어 자가 골수 줄기세포 치료술만의 결과를 구별하기 곤란한 경우 - 적절한 비교 검사와 비교되지 않은 연구 - 사전에 정의한 연구유형이 아닌 연구 - 당뇨병성 하지허혈환자에 대한 의료결과만을 포함한 경우

1.5 비뚤림위험 평가

무작위 임상시험 연구(Randomized Controlled Trials, RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. Cochrane Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단한다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정은 평가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가한다. 구체적인 평가항목은 <표 2.5>와 같다.

표 2.5 Risk of Bias 평가 도구

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	평가 결과
선택 비뚤림 (Selection bias)	무작위배정 순서생성 (Sequence generation) 배정은폐 (Allocation concealment)	낮음 /불확실 /높음
실행 비뚤림 (Performance bias)	눈가림 수행 (Blinding of participants, personnel)	
결과확인 비뚤림 (Detection bias)	결과 평가에 대한 눈가림 수행(Blinding of outcome assessment)	
탈락 비뚤림 (Attrition bias)	불완전한 결과자료 (Incomplete outcome data)	
보고 비뚤림 (Reporting bias)	선택적 결과보고 (Selective outcome reporting)	
기타 비뚤림 (Other bias)	기타 잠재적 비뚤림 (Other bias) : 병용치료법, Industrial funding source	

본 평가에서는 무작위배정 비교임상시험연구(RCT)에 기반한 선택된 문헌이 없어서 Cochrane의 Risk of Bias에 의한 비뚤림위험 평가가 수행되지 않았다.

1.6 자료추출

본 평가에서는 선택된 문헌이 없어서 자료 추출, 자료합성이 이루어지지 않았다.

1.7 근거수준 평가

본 평가에서는 선택된 문헌이 없어서 선택된 문헌이 없어서 자료 근거수준 평가가 이루어지지 않았다.

1.8 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래 <표 2.6>에 제시된 권고등급 기준에 의하여 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.6 권고등급

권고등급		설명	세부등급	설명
I	권고함	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고함	a	권고강도 높음
			b	권고강도 낮음
II	권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음		

2. 위원회 운영

본 평가를 진행한 ‘중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료술의 소위원회’는 (1)골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우(SZ086), (2) G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 경우(SZ087) 등 두 가지 방법에 대하여 동시에 평가를 수행하였다.

소위원회는 대한혈관외과, 대한흉부심장혈관외과학회의 추천 및 신의료기술평가 전문평가위원회, 연구기획자문위원회 명단에서 선정하여 구성하였다. 진료과별로는 외과(혈관외과) 1인, 흉부외과 1인, 순환기내과 2인, 영상의학과 2인, 정형외과 1인, 근거기반의학(마취통증의학과) 1인으로 구성되었다. 총 8인의 위원으로 구성된 소위원회는 평가방법 프로토콜 수립부터 문헌선정, 결과 도출 등 모든 평가 과정에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 위원회 운영에 대한 세부사항은 [부록]에 자세히 기술하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

연구주제와 관련된 문헌을 검색하기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 5,871편(국외 4,191편, 국내 1,680편)이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 문헌을 제외하고 3,366편에 대해 문헌검토 과정이 이루어졌다. 제목과 초록을 검토하여 연구주제와 연관 있는 문헌 165건에 대해서는 원문검토를 진행하였는데 모두 배제 사유에 해당되었다. 일부 문헌은 발간시기가 오래되고 국내에 관련 자료를 보유하고 있는 기관이 없어서 확보가 불가능하였다. 기존 신의료기술평가에 사용된 문헌 중 선택기준에 해당하는 문헌은 없었다.

결과적으로 최종 평가에 포함된 문헌은 없었다. 본 연구의 최종 문헌선택 과정은 배제 사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였다.

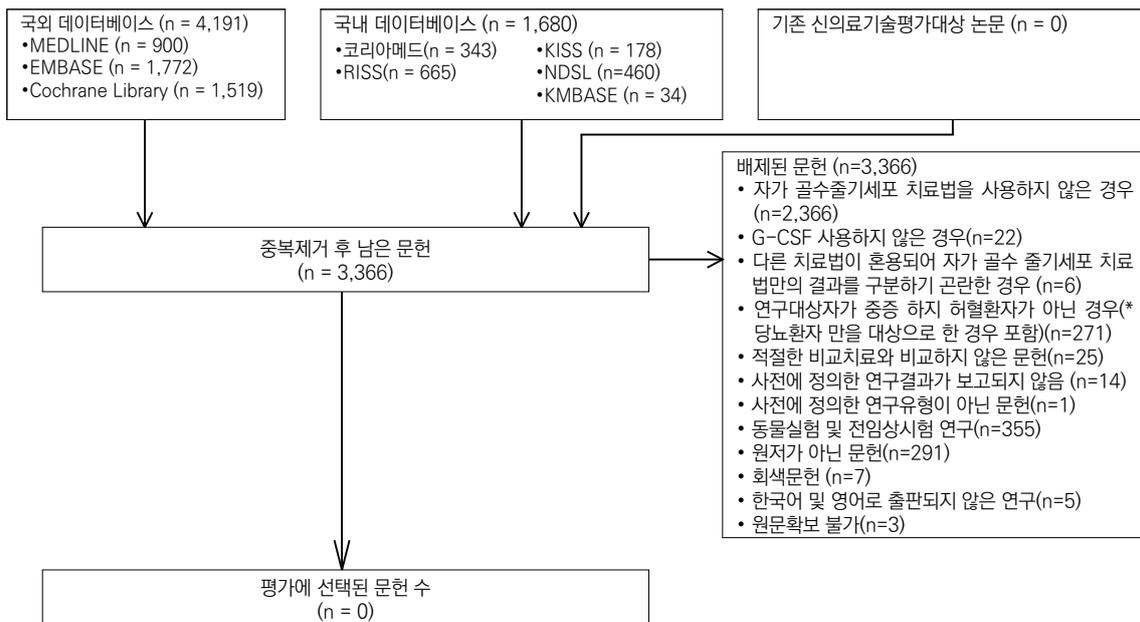


그림 3.1 문헌선택 흐름도

1. 평가결과 요약

본 재평가에서는 기존 치료법이 실패하거나 시행 불가능한 중증 하지 허혈 환자에 대한 자가 골수 줄기세포 치료법으로 등재되어 있는 방법 2가지 중, 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술(SZ087)'에 대한 안전성 및 유효성을 평가하는 체계적 문헌고찰이 수행되었고, 평가에 사용된 최종 선택 문헌이 없었다.

2. 결론 및 제언

중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 사전에 정의된 평가범위(PICO)에 기반하여 최종 선택된 문헌은 0편 이었다. 따라서 소위원회에서는 중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 선택문헌이 없어 근거축적이 부족하여 동 기술의 안전성과 유효성을 판단할 수 없다고 결론지었다.

의료기술재평가위원회는 중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2021. 01.15.).

의료기술재평가위원회는 중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다.

중증 하지 허혈 환자에 대하여 'G-CSF제제 투여 후 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술'에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 선택문헌이 없어 근거축적이 부족하여 동 기술의 안전성과 유효성을 판단할 수 없으며, 동 기술은 유사 기술인 '자가 골수 줄기세포 치료 - 중증 하지 허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우'와 의료결과에 큰 차이가 없어 동일한 권고등급으로 심의하였다.



1. 당뇨병의 말초동맥질환 진료지침, 보건복지부지정 2형 당뇨병임상연구센터, 2007
2. 보건복지가족부 신의료기술평가위원회. 자가 골수 줄기세포 이식 치료술, 2009. 신의료기술평가보고서 HTA-2009-37.
3. 보건의료빅데이터개방시스템: <https://opendata.hira.or.kr>
4. 최승혁, 말초동맥 폐쇄증의 치료, 대한의사협회지, 2010, vol.53, no.3, 통권 602호 pp. 228-235.
5. 한국보건의료연구원. 혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술, 2013. 신의료기술평가보고서 HTA-2013-15.
6. Harrison's 내과학, Dennis Kasper et al., 대한내과학회, 2017
7. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Wan Jamaludin WF, Muhamad NA, Abdul Hamid MKA, Harunarashid H, Lai NM. Autologous cells derived from different sources and administered using different regimens for 'no-option' critical lower limb ischaemia patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 29;8(8):CD010747. doi: 10.1002/14651858.CD010747.pub2. PMID: 30155883; PMCID: PMC6513643.
8. Barc P, Skora J, Pupka A, Turkiewicz D, Dorobisz AT, Garcarek J, et al. Bone-marrow cells in therapy of critical limb ischaemia of lower extremities - own experience. Acta Angiologica 2006;12(4):155-66.
9. Esato K, Hamano K, Li TS, Furutani A, Seyama A, Takenaka H, Zempo N. Neovascularization induced by autologous bone marrow cell implantation in peripheral arterial disease. Cell Transplantation 2002; 11: 747-752.
10. ESC(European Society of Cardiology), ESVS(Europe Society for Vascular Surgery), Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery(ESVS), 2017.
11. Gao W, Chen D, Liu G, Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Stem Cell Res Ther. 2019 May 21;10(1):140. doi:10.1186/s13287-019-1254-5. PMID: 31113463; PMCID: PMC6528204.
12. Gu YG, L.Guo, J.Dardik, A.Zhang, S.Tong, Z.Zhang, J.Wang, Z. Granulocyte colony-stimulating factor improves the efficacy of autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation treatment for lower limb ischemia. International Angiology. 2017;36(4):346-53.
13. Guo JG, L.Cui, S.Tong, Z.Dardik, A.Gu, Y. Autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy in Chinese patients with critical limb ischemia due to thromboangiitis obliterans: 10-year results. Stem Cell Research and Therapy. 2018;9 (1) (no pagination)(43).
14. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. Diabetes Care 2005;28(9):2155-60.
15. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (12): CD008347 [PMID: 25525690]

16. Pan T, Wei Z, Fang Y, Dong Z, Fu W. Therapeutic efficacy of CD34⁺ cell-involved mononuclear cell therapy for no-option critical limb ischemia: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Vasc Med*. 2018 Jun;23(3):219-231. doi: 10.1177/1358863X17752556. Epub 2018 Feb 18. PMID:29457540.
17. Sun X, Ying J, Wang Y, Li W, Wu Y, Yao B, Liu Y, Gao H, Zhang X. Meta-analysis on autologous stem cell transplantation in the treatment of limb ischemic. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15;8(6):8740-8. PMID: 26309525; PMCID:PMC4538153.
18. SVS(Society for Vascular Surgery), ESVS(Europe Society for Vascular Surgery), WFVS(World Federation of Vascular Societies), Joint guidelines of the Society for Vascular Surgery, European Society for Vascular Surgery, and World Federation of Vascular Societies, 2019.
19. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T, Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-435.
20. Xie B, Luo H, Zhang Y, Wang Q, Zhou C, Xu D. Autologous Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stem Cells Int*. 2018 May 24;2018:7528464. doi: 10.1155/2018/7528464. PMID: 29977308; PMCID: PMC5994285.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 중증 하지 허혈 환자에 대하여 ‘G-CSF제제 투여 후 자가 골수를 채취하여 허혈부위에 직접 주사하는 시술’에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

1.1 2020년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 4월 9일 ~ 4월 17일 (서면)
- 회의내용: 재평가 평가계획서 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2021년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과위원회

- 회의일시: 2021년 1월 4일 ~ 1월 6일 (서면)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 1월 15일
- 회의내용: 최종심의 및 권고 결정

2. 소위원회

중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료술의 소위원회는 외과(혈관외과) 1인, 흉부외과 1인, 순환기내과 2인, 영상의학과 2인, 정형외과 1인, 근저기반의학(마취통증의학과) 1인 등 총 8인으로 구성되었다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 4일
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 11월 30일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료정리방향 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 12월 21일
- 회의내용: 분석결과보고 및 결론 논의

3. 문헌 검색 현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	exp peripheral arterial disease/ or (peripheral artery disease\$1 or peripheral arterial disease\$1).mp.	17,893
	2	(buerger disease\$1 or buerger's disease\$1).mp.	1,145
	3	peripheral angiopath\$.mp.	57
	4	exp Thromboangiitis Obliterans/ or Thromboangiitis Obliteran\$.mp.	3,311
	5	exp Atherosclerosis/ or Atheroscleros\$.mp.	135,336
	6	peripheral occlusive artery disease\$.mp.	18
	7	chronic limb threatening isch\$/ or CLTI.mp.	164
	8	critical limb isch\$/ or CLI.mp.	2,663
	9	critical lower limb isch\$.mp.	271
	10	limb isch\$.mp.	9,597
	11	lower extremit\$ ischemi\$.mp.	631
	12	or/1-11	155,221
Intervention	13	((bone marrow or cell\$1 or stem cell\$1 or mononuclear cell\$ or MNC\$) adj5 (transplant\$ or transfer or implant\$ or infus\$ or deliver\$ or liberation or engraft or inject\$ or therap\$ or regenerat\$ or repair or adminstrat\$ or treatment or application)).mp.	569,445
P&I (1)	14	12 and 13	3,906
	15	limit 14 to humans	2,325
	16	limit 15 to (korean or english language)	2,195
	17	limit 16 to (book or book series or conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or erratum or letter or note or conference proceeding or report or "review" or short survey or trade journal)	682
	18	16 not 17	1,513
최종	19	limit 18 to yr="2011 -Current"	900

3.1.2 Ovid-Embase <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	exp peripheral occlusive artery disease/ or peripheral occlusive artery disease\$.mp.	168,980
	2	(peripheral artery disease\$1 or peripheral arterial disease\$1).mp.	24,057
	3	peripheral angiopath\$.mp.	61
	4	exp Buerger disease/ or (buerger disease\$1 or buerger's disease\$1).mp.	2,694
	5	Thromboangiitis Obliteran\$.mp.	879
	6	exp Atherosclerosis/ or Atheroscleros\$.mp.	270,369
	7	chronic limb threatening isch\$/ or CLTI.mp.	233
	8	critical limb isch\$/ or CLI.mp.	4,536
	9	critical lower limb isch\$.mp.	409
	10	limb isch\$.mp.	21,301
	11	lower extremit\$ ischemi\$.mp.	839
	12	or/1-11	437,519
Intervention	13	((bone marrow or cell\$1 or stem cell\$1 or mononuclear cell\$ or MNC\$) adj5 (transplant\$ or transfer or implant\$ or infus\$ or deliver\$ or liberation or engraft or inject\$ or therap\$ or regenerat\$ or repair or adminstrat\$ or treatment or application)).mp.	871,794
P&I (1)	14	12 and 13	11,302
	15	limit 14 to humans	6,649
	16	limit 15 to (korean or english language)	6,342
	17	limit 16 to (book or book series or conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or erratum or letter or note or conference proceeding or report or "review" or short survey or trade journal)	3,468
	18	16 not 17	2,874
최종	19	limit 18 to yr="2011 -Current"	1,772

3.1.3 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	peripheral arterial disease* or peripheral artery disease*	7,000
	2	MeSH descriptor: [Peripheral Arterial Disease] explode all trees	1,039
	3	buerger* disease*	108
	4	peripheral angiopath*	163
	5	MeSH descriptor: [Thromboangiitis Obliterans] explode all trees	21
	6	MeSH descriptor: [Atherosclerosis] explode all trees	2,351
	7	Thromboangiitis Obliteran* or atheroscleros*	11,262
	8	peripheral occlusive artery disease*	1,494
	9	chronic limb threatening isch* or CLTI	81
	10	critical limb isch* or limb isch* or lower extremit* ischemi*	3,236
	11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	19,864
Intervention	12	(bone marrow or cell* or stem cell* or mononuclear cell* or MNC*)	150,017
	13	(transplant* or transfer or implant\$ or infus* or deliver* or liberation or engraft or inject* or therap* or regenerat* or repair or adminstrat* or treatment or application)	1,132,916
	14	#12 and #13	123,178
P & I	15	#11 and #14	1,519

※연도제한: 2011-현재, trial 한정

3.2 국내 데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Intervention	1	((autologous bone marrow stem cell[All])) OR (bone marrow stem cell transplantation[All])) OR (bone marrow stem cell infusion[All])	343
Total			343

3.2.2 한국의학논문데이터베이스(KMBASE) <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Intervention	1	autologous bone marrow stem cell	6
	2	bone marrow stem cell transplantation	7
	3	bone marrow stem cell infusion	0
	4	줄기세포 주입	4
	5	줄기세포주입	0
	6	줄기세포 이식	15
	7	줄기세포이식	2
Total			34

※ 띄어쓰기에 따라 검색결과가 상이함에 따라 띄어쓰기를 구분함.

3.2.3 학술연구정보서비스(RISS) <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Intervention	1	autologous bone marrow stem cell <OR> 전체 : bone marrow stem cell transplantation <OR> 전체 : bone marrow stem cell infusion <OR> 전체 : 줄기세포 주입 <OR> 전체 : 줄기세포 이식	665
Total			665

※ 띄어쓰기에 따라 검색결과가 같아 띄어쓰기를 구분하지 않음. 검색 시, 국내학술논문으로 제한함.

3.2.4 한국학술정보(KISS) <검색일: 2020.09.16.>

구분	No.	검색어	검색결과
Intervention	1	전체 = autologous bone marrow stem cell OR 전체 = bone marrow stem cell transplantation OR 전체 = bone marrow stem cell infusion OR 전체 = 줄기세포 주입 OR 전체 = 줄기세포 이식 주제별 분류 = 의약학분야(전체)	178
Total			178

※ 띄어쓰기를 한 결과가 띄어쓰기를 하지 않은 결과를 포함함. 검색 시, 의약학분야로 제한함.

3.2.5 국가과학기술정보센터(NDSL) <검색일자: 2020. 7. 24.>

구분	No.	검색어	검색결과
Intervention	1	전체=autologous bone marrow stem cell OR 전체=bone marrow stem cell transplantation OR 전체=bone marrow stem cell infusion OR 전체=줄기세포 주입 OR 전체=줄기세포 주입 OR 전체=줄기세포 이식 OR 전체=줄기세포이식	460
Total			460

※ 국내문헌으로 제한함.

발행일 2021. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-768-9