

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-11 (2021. 1.)



의료기술재평가보고서2021

자가 골수 줄기세포 치료

- 중증 하지 허혈 -

골수 채취 후 원심분리하여
허혈부위에 주사하는 경우

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

이진이 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

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. 관련질병	3
3. 선행연구	7
4. 국내외 급여현황	10
5. 질병부담	12
II. 평가 방법	13
1. 임상진료지침 검토	13
2. 업데이트 체계적 문헌고찰	13
III. 평가결과	18
1. 임상진료지침 검토 결과	18
1.1 유럽심장학회, 유럽혈관외과학회의 임상진료지침	18
1.2 미국혈관외과학회, 유럽혈관외과학회, 국제혈관학회의 임상진료지침	19
2. 체계적 문헌고찰을 위한 문헌선정 결과	19
2.1 문헌선정 개요	19
2.2 선택문헌 특성	21
2.3 비뚤림위험 평가 결과	23
3. 분석 결과	24
3.1 안전성	24
3.2 유효성	26
3.3 GRADE 근거 평가	36
IV. 요약 및 결론	40
1. 평가결과 요약	40
2. 결론	42
V. 참고문헌	43
VI. 부록	45
1. 의료기술재평가위원회	45
2. 소위원회	46
3. 문헌검색현황	47
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	51
5. 최종선택문헌	54

표 차례

표 1.1 말초동맥질환의 증상분류기준	5
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3)	10
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	11
표 1.4 국외 보험 및 행위등재 현황	11
표 1.5 2015-2019년 기타 말초혈관질환(I73) 환자 수 및 의료이용 현황	12
표 2.1 PICO-TS 세부내용	14
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	15
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	15
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	16
표 3.1 ESC, ESVS(2017)의 임상진료지침	18
표 3.2 SVS, ESVS, WFVS(2019) 임상진료지침	19
표 3.3 선택문헌의 특성	22
표 3.4 선택문헌의 안전성 관련 결과 - 이상 반응	25
표 3.5 선택문헌의 안전성 관련 결과 - 사망	26
표 3.6 대절단(Major amputation) 결과	27
표 3.7 소절단(Minor amputation) 결과	28
표 3.8 무절단 생존율 결과	28
표 3.9 궤양호전 관련 결과(연속형)	29
표 3.10 궤양호전 관련 결과(이분형)	29
표 3.11 ABI 관련 결과(연속형)	30
표 3.12 ABI 관련 결과(이분형)	31
표 3.13 TcPO ₂ 관련결과	32
표 3.14 통증변화 관련 지표(연속형)	33
표 3.15 통증변화 관련 지표(이분형)	34
표 3.16 보행 관련 지표	34
표 3.17 삶의 질 관련지표	35
표 3.18 결과변수의 중요도 결정	36
표 3.19 GRADE 근거평가(안전성)	37
표 3.20 GRADE 근거평가(유효성)	38

그림 차례

그림 1.1 자가 골수 출기세포 시술방법	2
그림 1.2 자가 골수 세포 주입 및 시술방법	3
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	20
그림 3.2 비돌림위험 평가결과	23
그림 3.3 비돌림위험 평가결과 요약표	23
그림 3.4 이상 반응	24
그림 3.5 사망	26
그림 3.6 대절단	27
그림 3.7 소절단	28
그림 3.8 ABI(연속형)	30
그림 3.9 ABI(이분형)	31
그림 3.10 통증개선(이분형)	33

요약문 (국문)

평가 배경

자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우는 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine's Stage III 혹은 IV인 폐색성 말초동맥질환, 중증 하지 허혈 환자를 대상으로 족부절단을 지연시키거나 치료 목적으로 사용되는 기술이다.

동 기술은 2012년 신의료기술평가 시 안전하고 유효한 기술로 고시된 후 2015년 비급여로 등재된 기술이다(보건복지부 고시 제2014-204호, 2015.11.27.). 동 기술은 2020년 의료기술재평가사업의 내부모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었으며, 2020년 제2차 의료기술재평가위원회(2020.2.14.)에서 안전성 및 유효성에 대해 총 8인(외과(혈관외과)1인, 흉부외과 1인, 순환기내과 2인, 영상의학과 2인, 정형외과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의되었고, 2021년 제1차 의료기술재평가위원회(2021.1.15.)에서 최종 심의하였다.

평가 방법

동 기술의 안전성 및 유효성 평가를 위해 관련 임상진료지침 검토와 업데이트 체계적 문헌고찰 방법을 수행하였다. 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 함)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

관련 임상진료지침은 국내외 관련 학회 및 기관에서 발표한 임상진료지침을 검색해 검토하였다. 업데이트 체계적 문헌고찰을 위한 문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였다. 문헌선정 및 배제기준 및 자료추출, 비뮌립 위험평가는 모두 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 자료분석은 합성이 가능한 자료의 경우 메타분석하여 제시하였다. 문헌의 비뮌립위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하였고, 문헌의 근거수준을 평가하기 위해 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)를 사용하였다. 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가 결과

동 평가에는 임상진료지침 2편과 업데이트 체계적 문헌고찰로 총 7편의 문헌이 선택되었다.

2017년 유럽심장학회(ESC), 유럽혈관외과학회(ESVS)이 공동으로 발표한 말초동맥질환의 치료 임상진료지침에서는 만성(중증) 하지 허혈(Chronic(critical) limb-threatening ischemia, CLTI)환자에서 혈관형성 유전자 치료 및 줄기세포 치료법(Angiogenic gene and stem cell therapy)은 근거가 부족해 추가적인 연구가 필요한 기술로, 권고등급 III(권고하지 않음), 근거수준 B(데이터를 단일 RCT 혹은 대규모 nRCT에서 획득)로 언급하였다. 또한 2019년 미국혈관외과학회(SVS), 유럽혈관외과학회(ESVS), 국제혈관학회(WFVS)이 공동으로 발표한 만성(중증) 하지 허혈(CLTI) 치료 임상진료지침에서는 유전자 치료 및 세포치료법에 대해 현재 유효성을 입증하기에는 임상 3상연구가 더 필요하며, 근거가 더 축적될 때 까지 ‘연구 목적의(investigational)’ 기술로 간주되어야 한다고 언급하였다. 따라서 이 치료법을 임상시험에 등록된 만성하지허혈 환자를 대상으로 혈관형성(angiogenesis) 치료목적으로 제한적으로 사용하는 것에 대해 권고등급 1(strong), 근거수준 B(moderate)로 권고한 바 있다.

안전성 평가는 업데이트 체계적 문헌고찰로 이상 반응, 사망을 지표로 평가하였다.

이상반응을 보고한 7편의 문헌을 메타분석 한 결과, 중재군 241명 중 73명(30.3%), 대조군 203명 중 51명(25.1%)이 발생한 것으로 보고하였고, 군 간 이상반응 발생에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.98, 95% CI 0.86, 1.11). 보고된 이상반응으로는 백혈병, 서혜부 혈종, 발열, 뇌졸중, 부종, 하지통증, 피부궤양, 국소감염 등이 발생했다고 보고하였으나, 이들 이상반응과 중재시술과의 관련을 보고한 문헌은 2편(Teraa 등, 2015b; Powell 등, 2011)으로 제한적이었다. 사망을 보고한 6편의 문헌을 메타분석 한 결과, 중재군 213명 중 13명(6.1%), 대조군 177명 중 14명(7.9%)에서 사망을 보고하였고, 군 간 사망 발생에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.85, 95% CI 0.42, 1.73). 사망과 중재시술간의 연관성을 보고한 문헌은 2편(Li 등, 2013; Powell 등, 2011)으로 사망이 시술과 직접적인 연관이 없었다고 보고하였다.

유효성 평가는 업데이트 체계적 문헌고찰로 족부절단(대절단(Major Amputation), 소절단(Minor Amputation)), 무절단생존율(Amputation-free survival), 궤양호전, 발목위팔(혈압)지수(Ankle-Brachial pressure Index, ABI)증가, 경피산소압(TcPO₂) 증가, 통증변화, 보행 관련 지표, 삶의 질의 지표로 평가하였다.

대절단을 보고한 7편의 문헌을 기준으로 메타분석 결과, 중재군과 대조군(placebo) 간 대절단 발생 비율은 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났고(RR 0.81, 95% CI 0.54, 1.23), 소절단에 대해 보고한 2편을 메타분석 한 결과에서도 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.02, 95% CI 0.46, 2.24). 무절단생존율을 보고한 1편의 연구에서는 중재군과 대조군(placebo) 간 무절단생존율이 통계적으로 유의한 차이가 있었다고 보고하였다($p=0.0376$). 궤양 크기 변화를 연속형 지표로

보고한 2편과 궤양이 호전된 환자의 비율을 이분형으로 보고한 2편 문헌에서, 두 군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 발목위팔(혈압)지수(ABI) 증가에 대해 보고한 7편의 문헌 중 ABI 지수의 변화량을 연속형으로 보고한 5편의 문헌 중 합성이 가능한 3편의 메타분석 결과 두 군간 통계적 유의한 차이가 없었다(MD 0.03, 95% CI -0.03, 0.08). ABI 지수가 개선된 환자의 비율을 이분형으로 보고한 3편의 문헌에 대해 메타분석 결과 또한 중재군과 대조군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 4.37, 95% CI 0.80, 23.97). 통증이 개선된 환자의 비율을 보고한 3편의 문헌 중 합성이 가능한 2편의 문헌의 메타분석 결과 중재군과 대조군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 0.97, 95% CI 0.54, 1.72), 통증변화를 연속형 지표로 보고한 4편, 경피산소압(TcPO₂)을 보고한 4편, 보행관련지표를 보고한 1편, 삶의 질을 보고한 3편의 문헌에서 모두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

결론 및 제언

자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 소위원회는 안전성과 관련하여 위약군(placebo)과 비교한 결과 이상 반응과 사망 결과에서 문헌의 근거수준은 '보통(Moderate)'로 평가하였다. 하지만 모두 통계적 유의한 차이가 없고, 이상 반응 및 사망이 기술과 직접적 연관성이 있다고 보고한 문헌이 부족하며, 안전성을 판단하기에 근거가 부족한 기술로 평가하였다.

소위원회는 유효성과 관련하여 주요지표인 대절단/소절단, 무절단생존율, 궤양호전 결과에서 중재군의 효과가 일관되게 보고되지 않았으며, 기타지표(ABI, TcPO₂, 통증변화, 보행관련지표, 삶의 질)에서 또한 유의한 개선효과를 확인할 수 없어 동 기술은 유효성이 없는 기술로 평가하였다. 문헌의 근거수준 또한 일부 문헌에서 '연구참여자, 연구자에 대한 눈가림', '불완전한 결과자료'에 대해 주요 지표의 비뚤림 위험이 높게 평가된 것을 고려하였으며, 'Moderate'와 'High'로 평가하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 '자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우'에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다 (2021.1.15.).

의료기술재평가위원회는 중증 하지 허혈 환자의 혈관신생을 유도하여 족부절단 지연, 피부궤양 치료, 기능적 향상을 위해 자가 골수 줄기세포 치료 - 중증 하지 허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 주사하는 것에 대해 권고하지 않음(권고등급 II)으로 심의하였다. 권고사유는 다음과 같다.

자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우는 위약군(placebo)과 비교하여, 안전성과 관련하여 이상 반응 및 사망의 군간 유의한 차이를 확인할 수 없고, 중재기술과 직접적으로 연관성이 있다고 보고한 문헌이 부족하여, 안전성을 판단할 수 있는 근거가 충분하지 않으며, 유효성과 관련된 주요 지표에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없어 동 기술은 유효성이 없는 기술로 판단하였다.

주요어

중증 하지 허혈, 말초동맥질환, 자가 골수 줄기세포 치료, 안전성, 유효성

Critical limb ischemia. Peripheral arterial disease, Autologous bone marrow stem cell treatment, safety, effectiveness

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 괴사하고 심할 경우 발이나 하지를 절단해야 하는 질환이다. 해당 질환에 대해 여러 치료법 중 하나인 자가 골수 줄기세포 치료(Autologous bone marrow stem cell treatment)는 줄기세포(Stem cell) 치료술의 일종으로, 신생혈관형성 유도 치료법(Therapeutic angiogenesis) 중 하나이다.

‘중증 하지 허혈의 자가 골수 줄기세포 치료술’은 2012년 ‘스마트프렙2 비맥2(SmartPReP2 BMAC2)를 이용한 혈관외과 영역의 자가 골수 줄기세포 치료술’과 ‘자가 골수 줄기세포 근육 내 이식(치료적 신생혈관조성)’으로 신청된 두 개의 기술을 통합하여 ‘혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술(Autologous Stem Cell Treatment in Peripheral Arterial Disease)’이란 기술명으로 적용 가능 여부와 안전성 및 유효성이 평가되었다. 2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23.)에서는 2013년 무작위 임상시험 연구 결과를 포함한 평가 결과를 바탕으로 자가 골수 줄기세포 치료술은 하지허혈환자에서 평가시점까지 직접적 부작용이 발견되지 않았고, 허혈성 궤양호전, 측부혈관이 증가하는 경향을 보이고, 대체시술이 없는 점을 감안하여 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine’s stage III 또는 IV인 폐색성 말초동맥질환, 하지 허혈환자에서 족부절단을 지연시키거나 치료 목적으로 사용 시 안전하고 유효한 기술로 심의되어 신의료기술로 인정되었다(보건복지부 고시 제2013-35호). 이후 비급여 행위로 등재되어(보건복지부 고시 제2015-204호) 현재까지 사용되고 있다.

한국보건의료연구원은 의료기술재평가 사업의 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하였으며, 2020년 제2차 의료기술재평가위원회(2020.2.14.)에서 해당 기술을 우선순위항목으로 선정하였다. 이를 바탕으로 본 평가에서는 중증 하지 허혈 환자에서 자가 골수 줄기세포 치료법 중 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 기술의 재평가를 통해 신의료기술평가 이후 근거들을 추가 검토하여 동 기술의 안전성 및 유효성에 대한 근거를 확인하고자 한다.

1.1 평가대상의료기술 개요

1.1.1 자가 골수 줄기세포 치료술

자가 골수 줄기세포 이식술은 약물치료에 불응하고 수술 또는 피하 혈관성형술을 수행할 수 없는 말초혈관 허혈질환 환자를 대상으로 2002년 최초로 인간 대상 임상연구가 Yuyama 연구진(Tateishi-Yuyama 등, 2002)과 Esato연구진(Esato 등, 2002)에 의해 수행되었다(한국보건의료연구원, 2013).

자가 골수 줄기세포 이식술의 기능적인 효과에 관한 기전은 알려져 있지 않지만, 기능향상에 관한 가능성이 있는 기전은 1) 골수유래세포의 조직재생에 직접적으로 기여함으로써 기능이 향상됨 2) 지지세포 형성과 기관 혈관신생에 의한 향상 3) 측분비 기전이 있으며, 이중 혈관신생에 의한 향상이 폐색성 말초동맥질환에서의 치료원리와 관련이 있었다(건강보험심사평가원, 2008).

1.1.1.1 시술방법

자가 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 건강보험심사평가원의 고시 상 시술방법은 다음과 같다. 환자의 장골에서 약 240ml의 골수를 채취하여 원심 분리하여 단핵구 약 40ml를 분리하고, 치료 전에 이중 스캔을 통해 동맥의 경로를 표지하고 동맥 주위의 근육의 목표 부위로 주사한다.

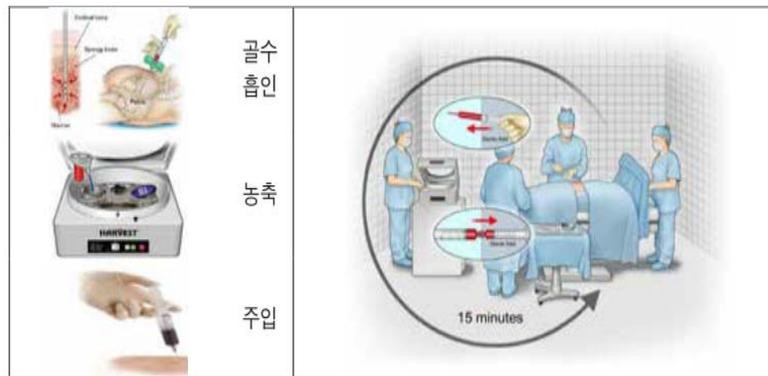


그림 1.1 자가 골수 줄기세포 시술방법

출처: HTA-2013-15,혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술

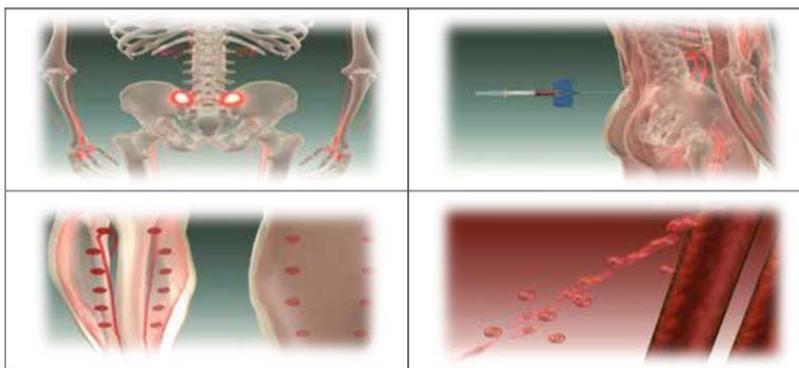


그림 1.2 자가 골수 세포 주입 및 시술방법

출처: HTA-2013-15,혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술

2. 관련 질병

2.1 말초동맥질환

말초동맥질환은 대동맥 혹은 사지동맥의 협착 혹은 폐색으로 인해 발생하는 임상질환으로 정의한다. 말초동맥질환은 주로 50~60대에서 발생하고, 40세 이상 말초동맥질환 환자의 주된 발생기전은 죽상경화증이다. 이 외에도 혈전증, 색전증, 혈관염, 섬유근육이상(Fibromusculr dysplasia), 포착(Entrapment), 낭성외피질환(Cystic adventitial disease), 및 외상 등으로 인해 발생할 수 있다. 관상동맥과 뇌혈관의 죽상경화증에서처럼 말초동맥질환도 흡연, 당뇨, 이상지혈증, 고혈압 혹은 신부전 환자에서 발병위험이 증가한다(Harrison's 내과학, 2017).

2.1.1 병리소견

협착 혹은 폐색을 유발하는 분절성 병변은 일반적으로 크기가 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(Harrison's 내과학, 2017).

2.1.2 임상적 평가

비록 보행이 느려지거나 보행 장애를 보일 수는 있지만 말초동맥질환 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 말초동맥질환의 침범 부위가 주로 하지이기 때문이다.

동맥 폐색정도가 심한 환자에서 조직의 최소 산소 요구량을 충족시키지 못하면 임계사지 허혈증(중증 하지 허혈)이 발생할 수 있다. 이런 환자들은 안정 시 통증, 냉감 혹은 감각이상을 호소하는데 이는 낮에 다리가 아래쪽에 위치할 때 보다 밤에 수평으로 놓여 있을 때 주로 심해진다. 병변이 심해지면 지속적인 안정 시에도 통증이 발생된다(Harrison's 내과학, 2017).

말초동맥질환의 중요한 신체검사 소견은 협착 혹은 폐색 원위부 맥박의 감소 혹은 소실이며, 협착부에서 잡음 및 근육위축 소견을 관찰할 수도 있다. 중증 하지 허혈환자는 궤양이나 괴저가 발생할 수 있고, 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 나타나기까지 혹은 정맥이 충만하기까지의 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(Harrison's 내과학, 2017).

2.1.3 예후

말초동맥질환 환자의 예후는 동반된 관상동맥 및 뇌혈관질환의 중증도에 의해 결정된다. 증상을 호소하는 말초동맥질환 환자의 약 1/3~1/2에서는 임상 증상 및 심전도 상 관상동맥질환(Coronary artery disease, CAD)의 증거를 보이며, 관상동맥 조영술을 시행하는 경우 절반 이상에서 유의한 관상동맥질환을 발견할 수 있다. 말초동맥질환 환자의 5년 사망률은 약 15~30%에 이르는데 관상동맥질환에 의한 사망률이 다른 사람에 비해 2~6배까지 높고, 말초동맥질환의 정도가 심할수록 사망률은 높아진다. 당뇨를 동반하지 않은 경도 및 중증의 파행 환자의 약 75~80%는 증상이 악화되지 않고 안정적으로 유지된다. 그 외 환자에서는 증상이 악화되며, 약 1~2%에서만 중증하지허혈로 진행된다. 중증하지허혈 환자의 약 25~40%는 1년 이내에 절단술이 필요하다. 흡연을 지속하거나 당뇨병 환자인 경우 예후는 더욱 불량하다(Harrison's 내과학, 2017).

2.1.4 치료

말초동맥질환 환자의 치료방침은 심근경색이나 사망 등의 심혈관 사건 발생 예방, 사지 증상의 개선, 중증 하지 허혈로의 악화 및 사지 손실의 예방이다. 위험인자 조절 및 항혈소판제 치료는 심혈관사건의 예방을 위해 처음부터 시행되어야 한다. 증상이 있는 말초동맥질환 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제는 심혈관 사건을 감소시켜줄 수 있다. 베타차단제는 파행증상을 악화시키지 않으며, 특히 관상동맥질환 환자의 고혈압 치료제로 유용하다. 고지혈증 치료를 위한 스타틴(Statin)의 사용은 심근경색, 뇌경색 및 사망을 감소시킨다. 2013년 미국심장학회(ACC/AHA) 지침에 의하면 말초동맥질환을 포함한 죽상경화환자에서 심혈관 위험을 줄이기 위해 고효능 스타틴의 사용을 권장하였다. 항혈소판제인 아스피린(Aspirin)과 클로피도그렐(Clopidogrel)은 죽상경화환자의 심혈관사건 위험을 줄이기 때문에 간헐적 파행, 중증하지허혈, 혹은 이전에 하지의 재관류술을 받은 모든 증상이 있는 말초동맥질환 환자에서 사용이 권고된다.

간헐적 파행 및 중증하지허혈 환자의 치료방법에는 보존치료, 약물치료, 비수술적 중재술 및 수술적 치료 등이 포함된다. 보존치료는 발의 청결도 유지 및 수분크림을 이용한 건조 방지 등의 적극적 발관리가 포함된다. 말초동맥질환 증상에 대한 약물치료는 관상동맥질환의 약물치료보다 성공적이지 못하다. 실로스타졸(Cilostazol)은 혈관확장 및 항혈소판 효과를 동시에 가지는 포스포디에스터라제(Phosphodiesterase, PDE) 억제제로 파행이 나타날 때까지의 보행거리를 40~60% 증가시키고 삶의 질을 개선시킬 수 있는 것으로 알려져 있지만 효과의 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 펜톡시필린(Pentoxifylline)은 말초혈류 및 조직으로의 산소 공급을 증가시키고, 혈관확장제인 프로스타글란딘(Prostaglandin)의 장기간 정맥 투여는 중증하지허혈 환자에서 통증을 감소시키고 궤양 회복에 도움이 되는 것으로 일부 보고되었지만, 아직도 중증하지허혈 환자에 있어 확립된 약물치료가 없는 실정이다. 혈관 내피성장인자(Vascular endothelial growth factor), 섬유모세포 성장인자(Fibroblast growth factor), 간세포 성장인자(Hepatocyte growth factor), 혹은 허혈유발성 인자 1 알파(Hypoxia-induced factor 1 α) 등을 인코딩한 DNA 유전인자를 근육 내에 주입하는 임상연구들이 파행 및 중증하지허혈 환자의 증상 및 예후를 호전시키지 못하여 신생혈관 성장인자를 이용한 치료에 대한 기대감이 상실되었다. 골수로부터 유래된 혈관생성 줄기세포(Bone marrow-derived cascular progenitor cell)를 이용한 신생혈관 재생 및 사지 보존을 위한 노력이 중증하지허혈 환자를 대상으로 시험 중이다(Harrison's 내과학, 2017).

2.2 중증 하지 허혈

중증 하지 허혈(CLI)은 동맥경화성 말초동맥질환(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 환자에서 많이 발생한다. 중증 하지 허혈은 말초동맥질환 증상 분류법(표 1.1) 중 하나인 폰테인 분류(Fontaine's stage)의 III과 IV에 해당되고, 전체 말초동맥질환자의 1~2% 규모로 알려져 있다(최승혁, 2010).

표 1.1 말초동맥질환의 증상분류 기준

Fontaine's 분류		Rutherford 분류			
단계	임상적 증상	등급	범위	임상적 증상	
I	무증상	↔ 0	0	무증상	
IIa	경도의 파행	↔	I	1	경도의 파행
			I	2	중증도의 파행
IIb	중증도-중증 파행	↔	I	3	중증의 파행
III	허혈성 안정 시 통증	↔	II	4	허혈성 안정 시 통증
IV	궤양 혹은 괴저	↔	III	5	작은 조직 결손
			III	6	궤양 혹은 괴저

출처: 보건복지부지정 2형 당뇨병임상연구센터, 2007

2.2.1 진단

중증 하지 허혈의 진단은 일반적으로 발목위팔(혈압) 지수(ABI)를 이용하며, 그 값이 0.4 이하인 경우로 정의한다. ABI는 병변 측 발목동맥 수축기 혈압을 상완의 수축기 혈압(양측 중 높은 쪽의 혈압)으로 나눈 값이며, 하지 허혈의 진단과 정도 파악에 가장 널리 쓰이는 비침습적 검사법이다. 정상적인 ABI는 1.0~1.3이며, 수치가 작을수록 허혈 상태의 악화를 나타낸다(Harrison's 내과학, 2017).

2.2.2 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).

2.3 폐쇄성 혈전혈관염(Thromboangiitis obliterans, 버거씨병)

버거씨병(Buerger's disease)이라고도 불리는 염증성 폐쇄 혈관질환으로 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 있다는 것은 분명한 사실이다(Harrison's 내과학, 2017).

2.3.1 병리소견

초기에는 중, 소 동정맥벽에 다형핵 백혈구가 침윤하게 된다. 내탄성막은 보존되지만 혈관 내경 안쪽을 세포성 및 염증성 혈전이 차지하게 된다. 병변이 진행될수록 단핵구, 섬유모세포 및 대식세포가 호중구를 대체하게 된다. 후기에는 혈관주변 섬유화, 조직화된 혈전, 및 재개통 등의 특징을 가진다(Harrison's 내과학, 2017).

2.3.2 임상양상

폐쇄성 혈전혈관염의 임상양상은 침범된 사지의 파행, 레이노현상 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 끝부분에 나타나게 된다. 신체검사상에서 상완 및 슬하동맥의 맥박은 잘 촉진되지만 요골, 척골 및 경비골 동맥의 맥박은 촉진되지 않는다. MRA, CTA 및 혈관조영술 검사가 진단에 도움이 된다. 말단

동맥의 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(Harrison's 내과학, 2017).

2.3.3 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(Harrison's 내과학, 2017).

3. 선행연구

3.1 관련 신의료기술평가 보고서(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 나누어서 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).

3.2 선행 체계적 문헌고찰

3.2.1 Abdul Wahid 등(2018)

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

3.2.1.1 골수단핵 세포 vs. 말초혈액 줄기세포

1개의 문헌에서 골수단핵세포군(Bone Marrow-mononuclear cells, BM-MNCs)과 말초혈액줄기세포(mobilised Peripheral blood stem cells, mPBSCs) 간에 절단율(RR 1.54, 95% CI 0.45-5.24) 및 궤양 회복(RR 0.89, 95% CI 0.44-1.83)에 대해서 두 군간 유의한 차이가 없었다. 또한 휴식기 통증 감소에 대해서는 두 군 간에 차이가 없었고(RR 0.99, 95% CI 0.93-1.06), 발목위팔(혈압) 지수(ABI) 증가도 두 군간 차이가 없었다(RR 1.00, 95% CI 0.71-1.40). 경피 산소 장력(Transcutaneous oxygen tension)에 대해서는 말초혈액줄기세포 치료군에서 더 향상된 결과를 보고하였다(MD 1.70, 95% CI 0.41-2.99).

3.2.1.2 골수중간엽 줄기세포 vs. 골수 단핵 세포

골수중간엽 줄기세포(Bone marrow-mesenchymal stem cells (BM-MSCs)군이 골수 단핵 세포군(BM-MNCs)보다는 궤양 회복(RR 2.00, 95% CI 1.02, 3.92) 및 ABI 향상(MD 0.05, 95% CI 0.01, 0.09)면에서 나은 결과를 보였다. 휴식기 통증 점수는 군간 차이가 없었고(MD 0.00, 95% CI -0.61, 0.61), 경피 산소 장력은 BM-MSCs군에서 더 향상되었다(MD 8.00, 95% CI 3.46, 12.54).

3.2.2 Moazzami 등(2014)

중증 하지 허혈(CLI)을 치료하기 위한 방법으로 자가 골수 단핵구 세포(Autologous adult bone marrow mononuclear cells)를 근육 내 주입하는 시술의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 2편의 소규모 무작위 임상시험(RCT)이 포함되었고, 두 연구 모두 사망은 보고되지 않았으며, 통증 감소에 대해서는 Barc 등(2006)의 연구에서는 Visual Analog Scale(VAS)로 허혈성 통증측정결과 중재군과 대조군 모두 치료 전 후 유의한 통증감소가 있었으나, 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.37$). Huang 등(2005)의 연구에서 휴식기 통증을 보고했는데, 중재군과 대조군 각각 치료 전 후 유의하게 감소하였고, 중재군이 대조군에 비해 더 크게 감소한 것으로 나타났다($p<0.001$).

ABI지표는 Barc 등(2006) 연구에서 두 군 간 유의한 차이가 없었고, Huang 등(2005) 연구에서는 대조군에 비해 중재군에서 ABI가 유의하게 개선된 결과를 보고하였다. 절단율은 Huang 등(2005)의 치료군에서는 절단이 발생하지 않았지만, 대조군 14명 중에서 5명이 하지 절단수술을 받았다고 보고하였다($p=0.007$). 하지절단 수술에 대해서는 Barc 등(2006)의 연구에서는 중재군 14명 중 3명이 하지절단 수술을 받았고, 대조군은 15명 중 7명이 하지절단 수술을 받았다($p=0.026$).

위 체계적 문헌고찰에 포함된 연구는 중재법을 지지할만한 충분한 근거가 없으며, 적은 대상자를 포함한 2개의 연구만이 체계적 문헌고찰에 포함되어, 추후 더 큰 규모의 무작위 임상시험연구가 필요하다고 결론지었다.

3.2.3 Gao 등(2019)

말초동맥질환에 대한 자가 줄기세포 치료의 안전성과 유효성을 체계적 문헌고찰과 메타분석 결과를 제시하였다. 총 27개의 무작위 임상시험연구(RCT)를 포함하였고, 8개의 연구에서 자가 줄기세포 치료의 심각한 부작용은 없었다고 보고하였다. 메타분석 결과 자가 줄기세포 치료는 관습적 치료(Conventional therapy)에 비해 궤양 치료율(OR 4.31, 95% CI 2.94, 6.30)이 효과적인 것으로 나타났다. 또한 ABI(MD 0.13, 95% CI 0.10, 0.17), TcPO₂(MD 0.13, 95% CI 0.10, 0.17), 통증 없이 걷는 거리(MD 178.25, 95% CI 128.18, 228.31)는 중재군에서 유의하게 개선되었다. 절단율(OR 0.50, 95% CI 0.36-0.69)과 휴식통증점수(MD -1.61, 95% CI -2.01, -1.21)는 중재군에서 유의하게 감소하였지만, 하지 회복(limb salvage) (OR 0.66, 95% CI 0.42, 1.03)에는 유의한 개선을 나타내지 못했다. 위와 같은 결과로 자가 줄기세포 치료는 더 이상 대체시술이 없는 말초동맥질환 환자에게 긍정적 영향을 미칠 수 있지만, 주된 하지 회복에는 유의한 개선을 보이지 못했고, 근거들의 편향 위험이 높고 질이 낮아 결과를 입증하기에는 근거가 불충분하다고 보고하였다.

3.2.4 Xie 등(2018)

중증 하지 허혈에 대한 자가 세포 치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구이다. 총 23편이 선택되었고 메타분석 결과, 세포 치료는 궤양 치료 가능성을 유의하게 증가시켰고(RR 1.37, 95% CI 1.45, 2.06), 혈관신생 또한 증가시켰다(RR 5.91, 95% CI 2.49, 14.02). 또한 절단율은 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(RR 0.59, 95% CI 0.46, 0.76). ABI, TcPO₂, 통증없이 걷는거리 또한 중재군에서 대조군보다 더 좋은 결과를 보였다($p < 0.01$). 이를 통해 중증 하지 허혈에서 자가 줄기세포 치료는 안전하고 유효하다고 할 수 있다고 하였고 보고하였다.

3.2.5 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 비뮴림도 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.

3.2.6 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 효과가 있다고 할 수 없다. 하지만 절단은 분명하게 감소시키고 있어, 절단 외에 다른 대안이 없는 환자들에게 안전한 시술로 선택할 수 있다고 보고하였다.

4. 국내외 급여현황

4.1 국내 급여 현황

중증 하지 허혈 환자의 자가 골수 줄기세포 치료법의 건강보험요양급여목록 등재 현황은 표 1.2와 같다.

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3)

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 사용 승인 받은 약제 및 승인 기관에 한하여 산정한다.

건강보험심사평가원의 고시항목 정의에 따른 자가 골수 줄기세포 치료의 세부내용은 표 1.3과 같다.

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	조-85-나	보험EDI코드	SZ086	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2015-204호(2015.11.27.)			적용일자	2015-12-15
행위명(한글)	자가 골수 줄기세포 치료 - 나. 중증 하지 허혈(동 행위를 위해 실시한 골수천자 포함) (1) 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우				
행위명(영문)	Critical lower limb Ischemia - Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment				
정의 및 적응증	<실시목적> 혈관신생을 유도하여 족부절단 지연, 피부궤양 치료, 기능적 향상 <적응증> 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine's stage III 또는 IV인 중증 하지 허혈성 질환(폐쇄혈전혈관염, 폐색성 말초동맥질환) 환자 (당뇨병성 하지허혈환자 제외)				
실시방법	<실시방법> 환자의 장골에서 약 240mL의 골수를 채취하여 원심분리하여 단핵구 약 40mL를 분리함. 치료 전에 이중 스캔을 통해 동맥의 경로를 표지하고 동맥 주위의 근육의 목표부위로 주사함				
주사항	1. 사용대상은 기존 치료법에 실패하거나 불가능한 Fontaine's stage III 또는 IV인 중증 하지 허혈성 질환(폐쇄혈전혈관염, 폐색성 말초동맥질환) 환자(당뇨병성 하지허혈환자 제외) 2. 시술방법은 환자의 장골에서 약 240mL의 골수를 채취하여 원심분리하여 단핵구 약 40mL를 분리함. 치료 전에 이중 스캔을 통해 동맥의 경로를 표지하고 동맥 주위의 근육의 목표부위로 주사함				

4.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 CPT 코드 3가지를 확인할 수 있었고, 일본 진료보수 점수표에서는 확인 할 수 없었다.

표 1.4 국외 보험 및 행위등재현황

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	-

5. 질병부담

건강보험심사평가원 의료통계정보¹⁾에서 확인된 가장 최근의 질병통계에 따르면, 하지허혈(기타 말초혈관질환, I73)로 의료기관(입원 및 외래)을 찾은 환자 수는 최근 5년간 증가하는 추세로 2019년 환자 수는 246,430명, 총 요양급여 비용총액은 약 300억 원으로 확인되었다.

표 1.5 2015-2019년 기타 말초혈관질환(I73) 환자 수 및 의료비용 현황

(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

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

1. 임상진료지침 검토

1.1 개요

본 평가에서는 중증 하지 허혈성 질환 환자들에 대한 자가 골수 줄기세포 치료 중 골수 채취 후 원심분리하여 주사하는 경우의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 관련 임상진료지침을 검토하기로 하였다. 평가목적에 고려하여 소위원회의 논의를 거쳐 검토할 임상진료지침을 확정하였다.

1.2 임상진료지침 선정

국내·외 관련 학회(혈관외과), 기관 등에서 중증 하지 허혈에 대해 자가 골수 줄기세포를 이용한 임상진료지침 내용을 검토하였고, 2011년도 이후의 발표된 것을 포함하였다.

2. 업데이트 체계적 문헌고찰

2.1 개요

본 평가에서는 소위원회 논의를 거쳐 중증 하지 허혈성 질환 환자들에 대한 자가 골수 줄기세포 치료 중 골수 채취 후 원심분리하여 주사하는 경우의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 업데이트 체계적 문헌고찰(systematic review)을 수행하였다. 문헌검색 시 출판 연도는 기 신의료기술평가 시점(2012)의 1년 전인 2011년도부터 현재 시점까지 발표된 문헌을 포함하였다. 평가방법은 아래와 같으며 이는 평가목적에 고려하여 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

2.2 핵심질문

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

- 중증 하지 허혈 환자에서 자가 골수 줄기세포치료 중 골수 채취 후 원심분리하여 주사하는 경우는 안전하고 유효한가?

문헌검색에 사용된 검색어는 각 구성요소에 따른 세부사항은 표 2.1과 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 명확히 하여 초안을 작성한 후 제1, 2차 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다.

본 평가에서는 선택문헌의 연구유형을 무작위배정 비교 임상시험연구(RCT)로 제한하였는데, 비무작위 임상시험연구(nRCT)는 눈가림과 비교군이 적절하지 않을 가능성과 함께 출판 비뚤림의 위험이 높고, 결과를 왜곡할 가능성에 대한 우려되어 대상자의 눈가림이 유지될 수 있는 RCT가 더 의미 있는 결과를 도출할 수 있을 것으로 생각되어, 본 평가에 RCT 문헌만을 포함하는 것이 적절하다는 소위원회의 의견에 따른 것이다.

표 2.1 PICO-TS 세부내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	중증 하지 허혈성 질환 환자
Intervention (중재법)	자가 골수 줄기세포 치료술 (골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사)
Comparators (비교치료법)	- 위약(Placebo, 생리식염수 등) 주입군
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성 결과 사망 이상 반응 ■ 유효성 결과 족부절단(대절단/소절단) 무절단생존율(Amputation free survival) 발목위팔(혈압) 지수(ABI) 증가 경피산소압(TcPO2) 증가 궤양 호전 통증 변화 보행 관련 지표 삶의 질 향상
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 비교 임상시험연구
연도 제한	2011 ~ 현재

2.3 문헌검색

2.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

2.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함한다(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 3]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

2.3.3 검색 기간 및 출판 언어

기 평가된 신의료기술평가 검색일을 기준으로 검색기간 1년이 중복 되도록 출판 연도를 제한하여 2011년부터 검색일까지 발표된 문헌으로 제한하였고, 출판 언어는 제한하지 않았다.

2.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 연구 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 연구의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

2.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가주제와 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 평가자 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 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 - 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 의료결과를 포함한 경우

2.5 비뚤림위험 평가

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

2.6 자료추출

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

자료추출양식은 평가자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료 추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

2.7 자료합성

자료합성은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

효과추정치는 이분형 변수에는 변량효과모형(random effect model)을 사용하여 효과 추정치인 상대위험도(Risk Ratio, RR)를 산출하였다. 연속형 변수에 대해서는 평균차이(Mean difference, MD)로 산출하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲 그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로(Higgins et al., 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

2.8 근거수준 평가

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

1. 임상진료지침 검토 결과

1.1 유럽심장학회, 유럽혈관외과학회의 임상진료지침(2017)²⁾

유럽 심장학회(European Society of Cardiology, ESC)가 유럽 혈관외과 학회(Europe Society for Vascular Surgery, ESVS)가 공동으로 발간한 2017년 말초동맥질환 관련 임상진료지침을 검토하였다. 임상진료지침에서는 혈관형성 유전자 치료 및 줄기세포 치료법(Angiogenic gene and stem cell therapy)의 만성 하지 허혈(Chronic limb-threatening ischaemia, CLTI) 적용에 대해서는 아직까지 근거가 부족해 추가연구가 필요하다고 보고하였다(권고등급 III(권고하지 않음), 근거수준 B(데이터를 단일 RCT 혹은 대규모 nRCT에서 획득). 혈관형성 치료법의 개발은 혈관형성 인자나 줄기세포를 이용하여 혈관 재생성과 부수적인 재구조화를 촉진시키고, 허혈을 감소시키면서 증상개선과 절단을 예방할 수 있어야 한다고 보고하였다. 여러 임상시험들은 허혈 증상의 개선과 기능적 개선 및 절단 예방을 보고하였지만, 기타 연구들에서는 동일한 효능에 대해 초기 가능성을 확인하는 데 실패하였다고 보고하였다.

표 3.1 ESC, ESVS(2017)의 임상진료지침

권고 내용	권고등급	근거수준
In patients with CLTI, stem cell/gene therapy is not indicated.	III	B

*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)

1.2 미국혈관외과학회, 유럽혈관외과학회, 국제혈관학회의 임상진료지침(2019)³⁾

미국 혈관외과학회(Society for Vascular Surgery, SVS)와 유럽 혈관외과학회(ESVS), 국제 혈관학회(World Federation of Vascular Societies, WFVS)가 공동으로 발간한 2019년 임상진료지침에서 만성 하지 허혈(CLTI)의 세포치료법(Cell therapy)에 대한 내용을 검토하였다. 임상진료지침에서는 만성 하지 허혈 환자에서 유전자 치료 및 세포 치료에 대한 안전성과 유효성을 입증하는 임상시험들은 있어왔지만, 3상 임상시험이 이루어진 바는 없다고 하였다. 임상시험 기술이 향상되어 3상 연구의 시도가 계속 이루어지면 미래에는 해당 기술이 유효하다고 인정받을 수도 있으나, 근거가 더 축적될 때까지는 해당 기술은 ‘연구 목적의(investigational)’ 기술로 간주되어야 한다고 하였다. 따라서 해당 임상진료지침에서는 등록된 임상시험에서 만성하지허혈 환자에게 혈관생성 치료법을 제한적으로 사용하는 것에 대해 권고등급 1(강함, Strong), 근거수준(B, 중간(Moderate))로 권고하였다.

표 3.2 SVS, ESVS, WFVS(2019) 임상진료지침

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)

*Key reference: Abu Dabrh(2015), Peeters(2015)

*권고등급: 1 (Strong), 2(Weak)

*근거수준: A (High), B(Moderate), C(Low)

2. 체계적 문헌고찰을 위한 문헌선정 결과

2.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 검색하기 위해 국내외 전자 데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 국외 4,191편, 국내 1,680편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 2,039건을 제외한 3,832편이 문헌선택과정에 사용되었다. 최종적으로 초록과 원문을 검토하여 평가주제에 맞는 문헌 4건을 선정하였고, 기 신의료기술평가에 검토된 3편을 포함하여 총 7편의 문헌을 최종 선택하였다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림3.1 에 자세히 기술하였다.

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

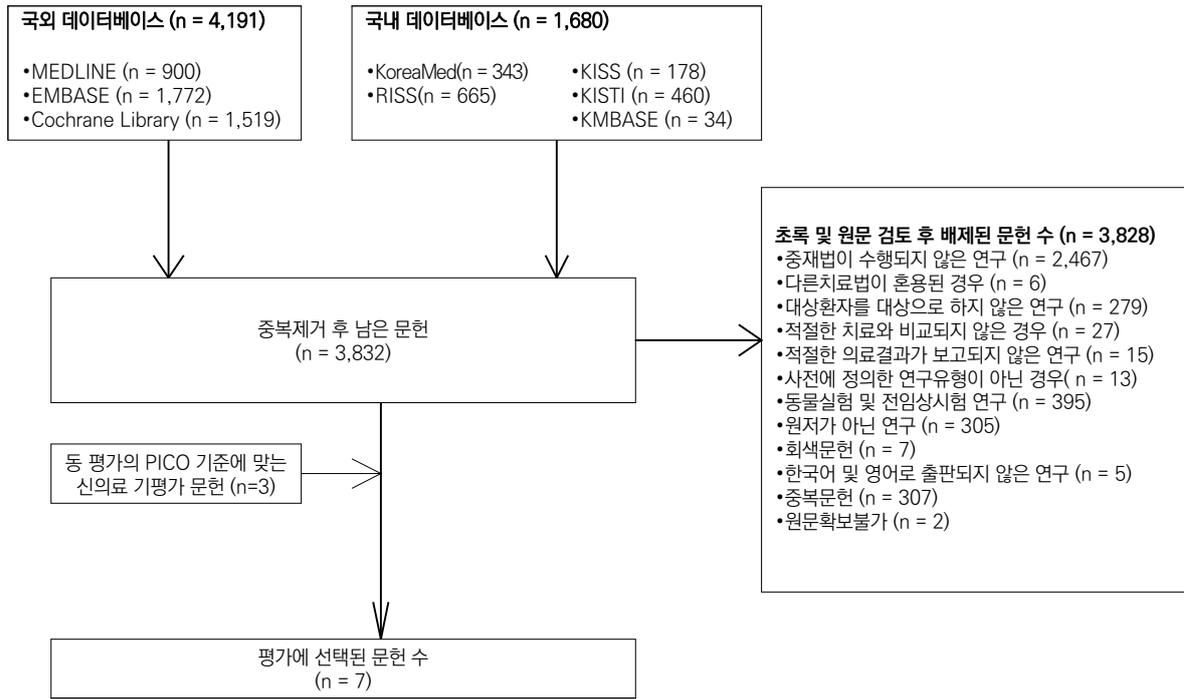


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

2.2 선택문헌 특성

최종 선정문헌은 7편으로 모두 무작위 배정 비교임상연구(RCT)로 연구대상자는 총 444명이었다. 연구국가는 미국이 2편, 네덜란드 2편, 독일, 중국, 프랑스 각 1편씩이었다.

선택문헌들의 대상자 수는 38명 ~160명 이었고, 대상 환자는 모두 중증 하지 허혈 환자로 더 이상 치료가 불가능(no-option) 상태이거나 폐색성 혈전 혈관 환자, 러더포드 분류(Rutherford class)로 3 이상인 환자 등으로 다양하였다. 비교시술은 모두 위약(placebo)과 비교한 문헌으로 식염수(0.9% NaCl), 말초혈액 희석액, 골수추출액, 전해질, 자가 혈청과 배지를 섞는 등으로 매우 다양하였다.

표 3.3 선택문헌의 특성

연번	RN	1저자(연도)	연구국가	대상질환	Fontaine's/ Rutherford기준	추적기간	중재군(n)	비교군(n)	비교군 상세 시술방법
1	895	Lindeman (2018)	네덜란드	말초동맥질환 (지속적파행, 중증하지허혈)	지속적파행:F2b-3/R3-4, 중증하지허혈:F4/R5-6	12개월	자가골수단핵세포 (ABMMNC)(28)	위약(placebo)(26)	자가말초혈액 희석액
2	2380	Pignon (2017)	프랑스	중증하지허혈	-	12개월	자가골수단핵세포 (ABMMNC)(18)	위약(placebo)(20)	식염수(saline)+ 자가말초혈액
3	1474	Teraa (2015b)	네덜란드	더 이상 치료가 불가능한 하지허혈	-	6개월	자가골수단핵세포 (ABMMNC)(81)	위약(placebo)(79)	자가말초혈액 적혈구
4	848	Li (2013)	중국	중증하지허혈	-	6개월	자가골수단핵세포 (ABMMNC)(29)	위약(placebo)(29)	0.9% NaCl
5	608	Iafrazi (2011)	미국	만성 중증하지허혈	R4-5	3개월	자가골수세포 (ABMC)(34)	위약(placebo)(14)	말초혈액희석액
6	1214	Powell (2011)	미국	중증하지허혈	-	6개월	자가골수세포 (ABMC)(32)	위약(placebo)(14)	전해질
7	1542	Walter (2011)	독일	중증하지허혈 (말초동맥폐쇄성질환, 폐색성혈전혈관염)	R4-6	3개월	자가골수단핵세포 (ABMMNC)(19)	위약(placebo)(21)	자가 혈청+배지

ABMMNC; Autologous bone marrow mononuclear cell, ABMC; Autologous Bone Marrow cell, R: Rutherford class, F: Fontaine's stage
-: 언급없음

2.3 비뚤림위험 평가 결과

선택문헌 전체 7편의 문헌의 연구유형이 모두 RCT연구로 RoB ver.2.0을 이용하여 문헌의 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

‘무작위 배정순서’ 관련 비뚤림에 대하여 적절한 무작위 배정방법을 제시한 경우인 5편의 문헌은 ‘낮음(Low)’, 무작위로 대상군을 선정했다고 보고하고 있지만 무작위 배정순서 생성한 방법을 제시하고 있지 않은 2편은 ‘불확실(Unclear)’로 평가하였다. ‘배정순서 은폐’ 관련 비뚤림에 대해서는 적절한 방식으로 배정순서를 은폐한 문헌 3편에 대해서 ‘낮음(Low)’, 배정순서 은폐의 방식이 명확하지 않은 4편의 문헌은 ‘불확실(Unclear)’로 평가하였다. ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 관련 비뚤림에 대해서는 추적관찰 기간 중간에 중재군 2명이 환자의 요구로 눈가림이 해제된 1편(Lindeman 등(2018))을 ‘높음(High)’으로 평가하였고, 1편(Powell 등(2011))에서는 눈가림 방식을 보고하고 있지 않아 불확실(Unclear)로 평가하였다. 그 밖의 문헌에서는 눈가림 방식을 보고하고 있어 ‘낮음(Low)’으로 평가하였다. ‘결과평가에 대한 눈가림’에 관련 비뚤림 평가는 결과평가에 눈가림 수행하거나 눈가림이 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우는 ‘낮음(Low)’으로 평가하였고, 3편의 문헌(Iafrati 등, 2011; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)은 결과평가자의 눈가림에 대해 언급이 없어 ‘불확실(Unclear)’로 평가하였다. ‘불충분한 결과자료’에 대해서는 2편의 문헌(Li 등, 2013; Powell 등, 2011)에서 일부 결과지표를 제시하지 않아 비뚤림 위험이 ‘높음(High)’으로 평가하였고, 나머지 문헌에서는 결측치 없이 보고하고 있어 ‘낮음(Low)’으로 평가하였다. ‘선택적 보고’는 선택된 문헌들에서 사전에 계획된 결과지표들을 모두 보고한 6편의 문헌에 대해서는 ‘낮음(Low)’으로 평가하였으나, Pignon 등(2017)에서는 정확한 값을 제시하지 않고 통계적 유의성에 대해서만 언급하고 있어 ‘불확실(Unclear)’로 평가하였다. 기타 비뚤림 항목으로 ‘민간연구비 지원’에 대해 평가하였고, 2편(Pignon 등, 2017; Powell 등, 2011)에서는 연구비 출처를 명시하지 않아 ‘불확실(Unclear)’로 평가하였고, 나머지 문헌에서는 모두 민간에서 지원된 연구비가 아니었기 때문에 ‘낮음(Low)’으로 평가하였다.

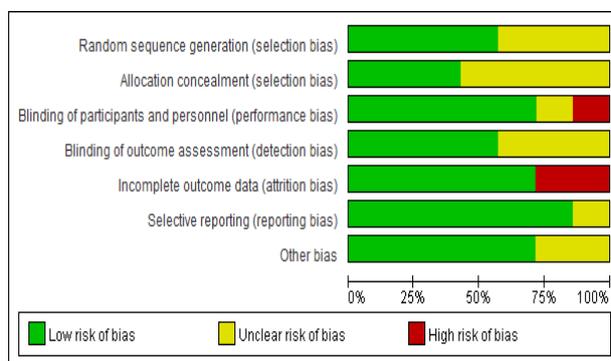


그림 3.2 비뚤림위험 평가결과

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Iafrati 2011	●	?	●	?	●	●	●
Li 2013	?	?	●	●	●	●	●
Lindeman 2018	●	●	●	●	●	●	●
Pignon 2017	●	●	●	●	●	?	?
Powell 2011	?	?	?	?	●	?	?
Teraa 2015b	●	●	●	●	●	●	●
Walter 2011	?	?	●	?	●	●	●

그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약표

3. 분석결과

중증 하지허혈 환자의 자가 골수 줄기세포 치료 방법 중 원심분리하여 주사하는 경우의 선택문헌 총 7편의 주요 결과 안전성 지표인 이상 반응 및 사망과 유효성 지표인 대절단(major amputation), 발목위팔(혈압) 지수(ABI), 통증, 궤양호전 등에 대해 메타분석 하였다. 단, Walter 등(2011)은 3개월까지의 결과만 포함하였는데, 그 이후의 결과는 중재시술을 cross-over 해서 사용한 결과로 본 평가에서는 제외하였다.

3.1 안전성

안전성을 보고한 총 7편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Li 등, 2013; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)을 바탕으로 평가하였고, 이상 반응과 사망에 대해 평가하였다.

3.1.1 이상 반응

안전성 지표 중 이상반응에 대해서는 총 7편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Li 등, 2013; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)에서 보고하였으며, 전체 대상자에서 중재군 241명 중 73명(30.3%), 대조군 203명 중 51명(25.1%)에서 이상 반응을 보고하였다(RR 0.98, 95% CI 0.86, 1.11).

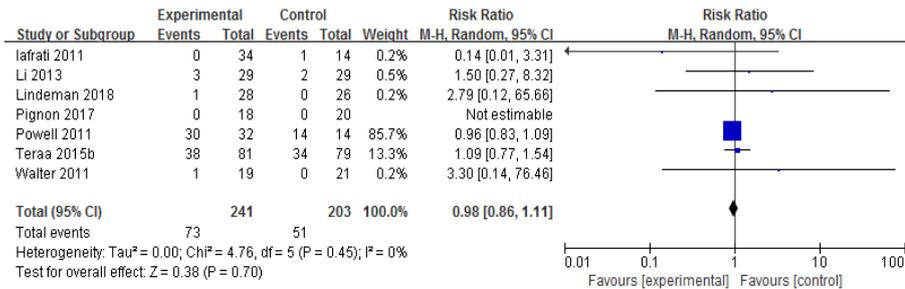


그림 3.4 이상 반응

표 3.4 선택문헌의 안전성 관련 결과 - 이상 반응

1저자(연도)	보고시점	중재군		대조군		세부항목(n)
		Total(n)	Events(%)	Total(n)	Events(%)	
Lindeman(2018)	6개월	28	1(3.5)	26	0(0.0)	I: 백혈병(1), C:-
Pignon(2017)	-	18	0(0.0)	20	0(0.0)	I: (0), C: (0)
Teraa(2015b)	6개월	81	38(46.9)	79	34(43.0)	I 혹은 C: 서혜부 혈종(1) *그 외 이상 반응은 보고하지 않음
Li(2013)	6개월	29	3(10.3)	29	2(6.8)	I: 발열(3) C: 발열(1), 뇌졸중(1)
Iafrati(2011)	3개월	34	0(0.0)	14	1(7.1)	I: (0), C: 부종(1)
Powell(2011)	6개월	32	30(93.7)	14	14(100)	I: 하지통증(13), 피부궤양(8), 메스꺼움(5), 괴저(4), 연조직염(2), 설사(4), 통증(4), 국소감염(2) 등 C: 하지통증(3), 피부궤양(1), 메스꺼움(3), 괴저(3), 연조직염(4), 설사(1), 통증(1), 국소감염(2) 등
Walter(2011)	3개월	19	1(5.3)	21	0(0.0)	I: 악성종양(1), C: (0)
Total		241	73(30.3)	203	51(25.1)	

- : 보고하지 않음, I: 중재군, C: 대조군

*Li 등(2013): 중재군에서 1건의 이상 반응을 추가로 보고하였으나, 내용을 'Myocardial'로만 보고하여 정확한 내용을 알 수 없어 결과에 포함하지 않음

*Teraa(2015b): 서혜부 혈종(1명)이 발생했다고 보고하였으나, 어느 군에서 발생했는지는 보고하지 않았고, 기타 71건의 이상반응은 보고하지 않음

*Powell 등(2011): 중재군에 '중재시술과 관련 있을 것으로 생각되는 이상 반응' 2명(연조직염(1), 국소감염(1))포함함

보고된 이상반응으로는 백혈병(Lindeman 등, 2018), 서혜부 혈종(Teraa 등, 2015b), 발열 및 뇌졸중(Li 등, 2013), 부종(Iafrati 등, 2011), 하지통증, 피부궤양, 메스꺼움, 괴저, 연조직염, 설사, 통증, 국소감염 등(Powell 등, 2011), 악성종양(Watler 등, 2011)이 발생했다고 보고하였다.

선택 문헌 2편에서만 중재시술과 이상반응의 인과관계를 보고하였는데, Teraa 등(2015b)은 중재군과 대조군에서 모두 높은 이상반응 발생 비율을 보고하였지만, 이들 모두 시술과 직접적으로 연관이 없었다고 보고하였고, Powell 등(2011)은 중재시술 6개월 후 다양한 이상 반응을 보고하였으며, 이상 반응 중 중재시술과 관련 있을 수 있는 이상 반응(possibly related)이 2명에서 나타났다고 보고하였다. 1명은 골수 흡인 후 중재시술 주입 전까지 다리에서 중등(moderate)정도의 연조직염이 나타났고, 나머지 1명에서는 중재시술을 받은 발의 첫 번째 발가락에 심각한 국소감염이 연구시작 34일째에 나타났으나 63일째에 모두 치료되었다고 보고하였다.

3.1.2 사망

사망에 대해서는 총 6편의 문헌(Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013; Iafrati 등, 2011; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)에서 보고하였으며, 전체 대상자에서 중재군 213명 중 13명(6.1%), 대조군 177명 중 14명(7.9%)에서 사망을 보고하였다(RR 0.85, 95% CI 0.42, 1.73).

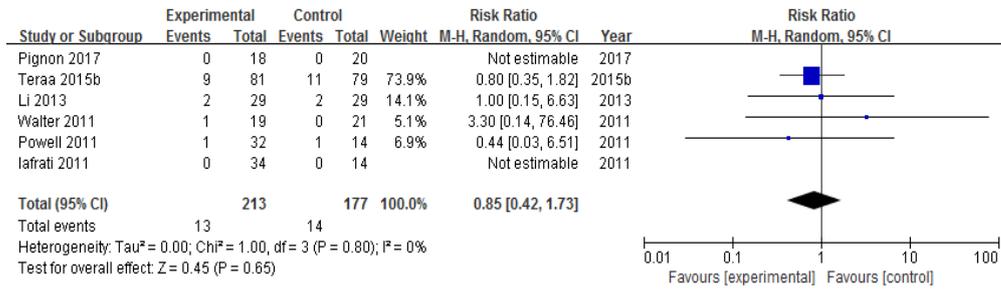


그림 3.5 사망

표 3.5 선택문헌의 안전성 관련 결과 - 사망

1저자(연도)	보고시점	중재군		대조군	
		Total(n)	Events(%)	Total(n)	Events(%)
Pignon(2017)	-	18	0(0.0)	20	0(0.0)
Teraa(2015b)	2개월	81	1(1.2)	79	2(2.5)
	6개월	81	4(4.9)	79	5(6.3)
	전체기간	81	9(11)	79	11(14)
Li(2013)	6개월	29	2(6.8)	29	2(6.8)
Walter(2011)	3개월	19	1(5.3)	21	0(0.0)
Powell(2011)	6개월	32	1(3.1)	14	1(7.1)
Iafrati(2011)	3개월	34	0(0.0)	14	0(0.0)
Total		213	13(6.1)	177	14(7.9)

- : 보고하지 않음

*Teraa(2015b)의 '전체기간'은 6개월 이후에도 추적가능한 사람의 결과로 중간값 9개월(IQT 6-20개월)임

4편의 문헌(Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)에서 사망이 발생했다고 보고하였으며, 2편의 문헌(Pignon 등, 2017; Iafrati 등, 2011)에서는 사망이 발생하지 않았다고 보고하였다(0%). 사망과 중재시술간의 연관성을 보고한 문헌은 2편(Li 등, 2013; Powell 등, 2011)으로 사망이 시술과 직접적인 연관이 없었다고 보고하였다.

3.2 유효성

유효성을 보고한 총 7편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Li 등, 2013; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)을 바탕으로 대절단, 소절단, 무절단생존율, 궤양호전, 발목위팔(혈압)지수 증가, 경피산소압 증가, 통증변화, 보행관련지표, 삶의 질을 평가하였다.

3.2.1 대절단(Major amputation)

대절단에 대해서는 선택된 7편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Li 등, 2013; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)에서 보고하였다.

대절단 비율을 살펴보면 전체 대상자 중재군 242명 중 46명(19%)에서, 대조군 199명 중 43명(21.6%)에서 나타났다고 보고하였다. 대절단을 보고한 문헌 7편에 대해 메타분석 한 결과, 중재군과 대조군간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 0.81, 95% CI 0.54, 1.23).

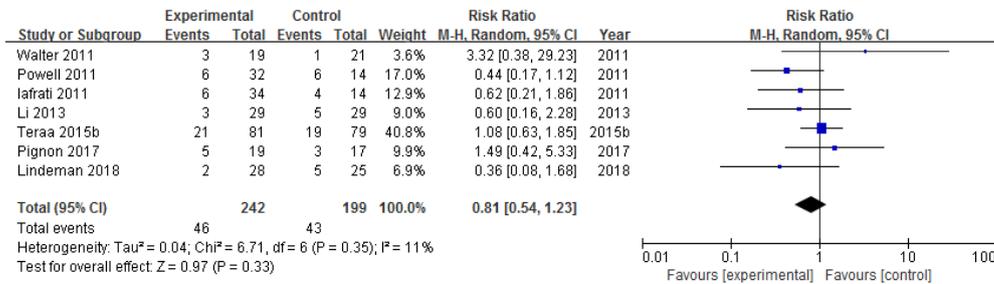


그림 3.6 대절단

표 3.6 대절단(Major amputation) 결과

1저재(연도)	보고시점	중재군		대조군		p
		Total(n)	Event(%)	Total(n)	Event(%)	
Lindeman(2018)	6개월	28	1(3.6)	25	4(16)	-
	12개월	28	1(3.6)	25	1(4)	-
	전체기간	28	2(7.1)	25	5(20)	-
Pignon(2017)	6개월	19	5(26)	17	3(18)	-
	12개월	19	5(26)	17	3(18)	0.55
Teraa(2015b)	2개월	81	6(7)	79	6(8)	1
	6개월	81	15(19)	79	10(13)	0.31
	전체기간	81	21(26)	79	19(24)	0.81
Li(2013)	6개월	29	3(10)	29	5(17)	0.706
Iafrazi(2011)	3개월	34	6(17.6)	14	4(28.6)	0.448
Walter(2011)	3개월	19	3(15.7)	21	1(4.8)	-
Powell(2011)	6개월	32	6(19)	14	6(43)	-
Total		242	46(19)	199	43(21.6)	0.33

- : not reported, 95% CI: Confidence Interval,

*Powell(2011): total patients experiencing event

*Teraa(2015b)의 overall은 6개월 이후에도 추적가능한 사람의 결과로 중간값 9개월(IQT 6-20개월)임

3.2.2 소절단(Minor amputation)

소절단을 보고한 문헌 2편(Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b)에 대해 메타분석 한 결과, 중재군과 대조군간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.02, 95% CI 0.46, 2.24).

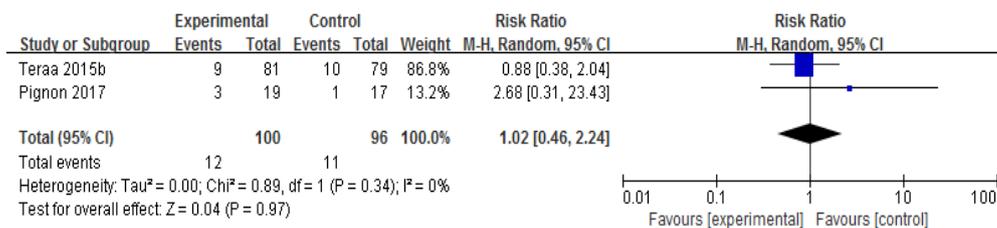


그림 3.7 소절단

표 3.7 소절단(Minor amputation)

1저자(연도)	보고시점	중재군		대조군		p
		Total(n)	Event(%)	Total(n)	Event(%)	
Pignon(2017)	6개월	19	3(15.7)	17	1(5.9)	-
	12개월	19	3(15.7)	17	1(5.9)	-
Teraa(2015b)	6개월	81	9(11.1)	79	10(12.6)	0.95

- : not reported, 95% CI: Confidence Interval

3.2.3 무절단생존율

무절단생존율은 1편의 문헌(Powell 등, 2011)에서 보고하였다.

Powell 등(2011)은 무절단생존율의 Kaplan-Meier 생존곡선을 제시하였다. 중재군 32명의 무절단생존율은 100일차에 29명(90.6%), 200일에 20명(62.5%), 300일에 16명(50.0%) 이었다. 대조군 14명의 무절단생존율은 100일차에 8명(57.1%), 200일에 8명(57.1%), 300일에 6명(42.8%) 이었다고 보고하였고, 6개월 집단을 비교한 결과, 두 군간 유의한 차이가 있다고 보고하였다(p=0.0376).

표 3.8 무절단생존율 결과

1저자(연도)	보고시점	중재군		대조군		p
		Total(n)	Event(%)	Total(n)	Event(%)	
Powell(2011)	100일	32	29(90.6)	14	8(57.1)	0.0376
	200일	32	20(62.5)	14	8(57.1)	
	300일	32	16(50)	14	6(42.8)	

*p값은 문헌에서 logrank p값을 제시함

3.2.4 궤양호전

궤양호전에 대해서는 총 5편 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013; Walter 등, 2011)에서 보고하였다.

Pignon 등(2017)은 문헌에서 관찰한 어떤 군에서도 궤양호전에 대한 유의한 변화가 관찰되지 않았다고 보고하였다.

궤양크기가 호전된 수치를 연속형으로 2편의 문헌(Teraa 등, 2015b; Walter 등, 2011)에서 보고하였다.

Teraa 등(2015b)는 시술 전, 중재시술 2개월, 6개월 후 궤양크기 변화에 대해 보고하였다. 2개월 뒤 중재군 41명에서 시술 전 2.0cm²에서 평균 0.8cm²가 감소하였고, 대조군 39명에서는 시술 전 1.7cm²에서 평균 0.7cm²가 감소했다고 보고하였다. 6개월 뒤 결과에서는 중재군 34명에서 평균 0.5cm²가 감소하였고, 대조군 37명에서는 평균 0.4cm²가 감소했다고 보고하였다.

Walter 등(2011)은 시술 전, 중재시술 후 3개월 시점의 궤양크기에 대해 보고하였다. 중재시술 전 중재군 19명의 궤양크기는 3.21cm²에서 3개월 뒤 1.75cm²로 줄어들었고, 중재시술 전 대조군 21명의 궤양크기 2.92cm²에서 3개월 뒤 2.89cm²로 감소하였으며, 통계적 두 군간 차이는 보고되지 않았다.

표 3.9 궤양호전 관련 결과(연속형)

1저자(연도)	보고시점	중재군			대조군			p
		Total(n)	mean	SD (95% CI)	Total(n)	mean	SD (95% CI)	
Teraa(2015b)	baseline	81	2.0	(1.0,4.5)	79	1.7	(1.0,4.3)	-
	2개월	41	-0.8	(-1.1,2.8)	39	-0.7	(-1.7,0.3)	-
	6개월	34	-0.5	(-4.1,5.1)	37	-0.4	(-3.8,4.6)	-
Walter(2011)	baseline	19	3.21	4.5	21	2.92	3.5	-
	3개월	19	1.75	3.2	12	2.89	4.1	-

*단위: cm²

- : not reported.

*Teraa는 궤양의 크기가 감소된 평균값과 95% CI값을 제시함

*Walter는 궤양의 크기를 보고함

궤양크기가 호전된 수치를 이분형으로 2개 문헌(Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013)에서 보고하였다.

표 3.10 궤양호전 관련 결과(이분형)

1저자(연도)	보고시점	중재군		대조군		p
		Total(n)	Event(%)	Total(n)	Event(%)	
Teraa(2015b)	6개월	51	19(37)	50	14(28)	-
Li(2013)	6개월	19	5(26.3)	17	0(0)	0.047

- : not reported

*Teraa(2015b)에서는 궤양의 완전한 상피화(epithelialization)으로 정의하였고, baseline에서 사망하거나 대절단을 받은 환자들을 치유되지 않은 궤양으로 정의함

*Li(2013)에서는 궤양호전을 허혈피부궤양을 컬러사진으로 보면서, 궤양부위를 기준부위의 절반 이하로 감소되었을 때 개선되었다고 정의함

Teraa 등(2015b)는 중재시술 후 6개월 시점의 족부궤양이 호전된 환자의 비율에 대해 보고하였는데, 중재군 51명 중 19명(37%), 대조군 50명 중 14명(28%)에서 궤양이 호전되었다고 보고하였다.

Li 등(2013)은 중재시술 후 6개월 시점의 족부궤양이 호전된 환자에 대해 보고하였다. 중재군 19명 중

5명(26.3%)에서 개선되었고, 대조군 17명에서는 개선된 사람이 없었다고 보고하였으며(0%), 통계적으로 두 군간 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였다($p=0.047$).

3.2.5 발목위팔(혈압)지수(ABI)증가

발목위팔(혈압)지수(ABI)는 7편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011; Li 등, 2013; Iafrati 등, 2011)에서 보고하였다.

Pignon 등(2017)은 정확한 값을 제시하지 않았지만 관찰한 어떤 군에서도 ABI 값의 유의한 변화가 관찰되지 않았다고 보고하였다($p=NS$).

발목위팔(혈압) 지수(ABI)를 연속형 지표로 제시한 5편 문헌(Lindeman 등, 2018; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Powell 등, 2011; Walter 등, 2011)에 대해서 합성이 가능한 3편(Lindeman 등, 2018; Teraa 등, 2015b; Powell 등(2011)에 대해 메타분석한 결과, 중재군과 대조군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD 0.03, 95% CI -0.03, 0.08).

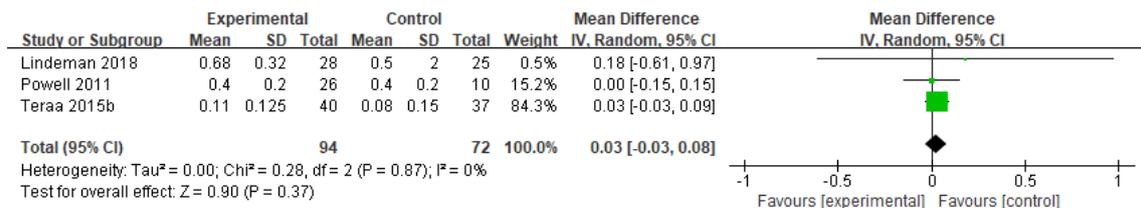


그림 3.8 ABI(연속형)

표 3.11 ABI 관련 결과(연속형)

1저자(연도)	보고시점	중재군			대조군			P
		Total(n)	mean (median)	SD (95% CI)	Total(n)	mean (median)	SD (95% CI)	
Lindeman (2018)	baseline	28	0.57	0.31	25	0.46	0.21	-
	6개월	28	0.62	0.25	25	0.56	0.2	-
	12개월	28	0.68	0.32	25	0.5	2	0.5
Teraa(2015b)	baseline	81	0.5	(0.36, 0.66)	79	0.5	(0.39, 0.77)	-
	2개월	40	0.05	(0.00, 0.10)	37	0.05	(0.00, 0.10)	-
	6개월	40	0.11	(0.06, 0.15)	37	0.08	(0.02, 0.13)	-
Iafrati(2011)	baseline	34	0.46	-	14	0.4	-	-
	3개월	22	0.12	-	6	-0.17	-	0.13
Powell(2011)	6개월	26	0.4	0.2	10	0.4	0.2	0.5
Walter(2011)	baseline	19	0.66	-	21	0.64	-	-
	3개월	14	0.75	-	19	0.66	-	0.6

- : not reported

*Teraa는 95% CI값을 제시하였고, SD값은 RevMan을 이용해 계산하여 메타분석함

*Lindeman의 값은 treated side의 값임

*Walter의 값은 median 값임

또한 ABI 지표가 개선되었다고 이분형으로 보고한 3개의 문헌(Iafrati 등, 2011; Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013)에 대해서 메타분석한 결과, 중재군과 대조군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR

4.37, 95% CI 0.80, 23.97).

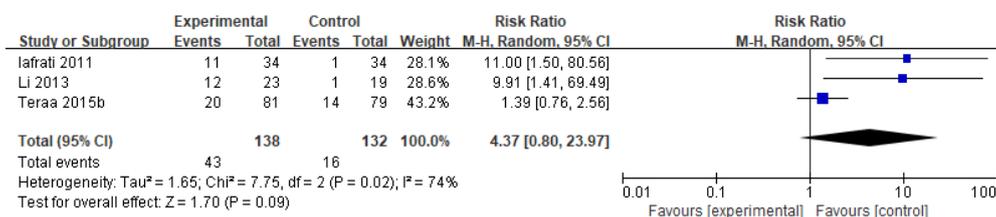


그림 3.9 ABI(이분형)

표 3.12 ABI 관련 결과(이분형)

1저자(연도)	상세지표	보고시점	중재군		대조군		p
			Total(n)	Event(%)	Total(n)	Event(%)	
Teraa(2015b)	ABI개선	6개월	81	20(25)	79	14(18)	-
Li(2013)	ABI개선	6개월	23	12(52.2)	19	1(5.3)	0.002
lafrati(2011)	ABI개선	6개월	34	11(32.4)	34	1(7.1)	0.08

- : not reported

*Teraa(2015b), lafrati(2011)는 ABI가 0.1이라도 개선되었다면 개선된 것으로 정의함

*Li(2013)에서는 ABI가 15%이상 개선된 것으로 정의함

3.2.6 경피산소압(TcPO₂) 증가

경피산소압(TcPO₂)증가는 4편의 문헌(Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011; Walter 등, 2011)에서 보고하였고, 문헌에서 합성이 가능한 결과 값이 없어 메타분석을 수행할 수 없었다.

Teraa 등(2015b)는 중재시술 2개월, 6개월 후 경피산소압의 변화량을 보고하였다. 2개월 후 중재군 62명의 평균 경피산소압은 6.8mmHg, 대조군 62명은 평균 2.4mmHg로 보고하였으며, 6개월 후 중재군 57명의 평균 경피산소압은 10.4mmHg이었고, 대조군 56명에서는 6.7mmHg이었다고 보고하였다.

Iafrati 등(2011)은 중재시술 후 3개월 시점의 평균 경피산소압을 보고하였으며, 시술 전보다 중재군 34명은 12mmHg에서 25mmHg으로, 대조군 14명에서는 15mmHg에서 17mmHg로 증가했다고 보고하였다.

Walter 등(2011)은 중재시술 후 3개월 후 경피산소압을 중간값(median)으로 보고하였으며, 시술 전보다 중재군 6명은 31.6 mmHg에서 40.5 mmHg로 증가하였고, 대조군 10명에서는 46.9 mmHg에서 39.7 mmHg로 감소했다고 보고하였다.

Pignon 등(2017)은 중재시술 6개월 후 경피산소압 개선이 관찰되었지만 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하였다(p=NS).

표 3.13 TcPO2 관련 결과

1저자(연도)	보고시점	중재군			대조군			p
		Total(n)	mean (median)	SD (95% CI)	Total(n)	mean (median)	SD (95% CI)	
Teraa(2015b)	baseline	81	35	22	79	36	22	-
	2개월	62	6.8	(1.6-12.0)	62	2.4	(-2.0-6.8)	-
	6개월	57	10.4	(4.2-16.6)	56	6.7	(1.3-12.1)	-
Iafrazi(2011)	baseline	34	12	-	14	15	-	NS
	3개월	34	25	-	14	17	-	
Walter(2011)	baseline	6	31.6	24	10	46.9	11	-
	3개월	6	40.5	23	10	39.7	17	-
Pignon(2017)	baseline	20	4	1-32	18	5	2-26	0.68
	6개월	중재군과 대조군 모두 개선이 관찰되었지만 통계적으로 유의하지 않음						NS

단위: mmHg

- : not reported, NS: not significant, 두 군간 통계적으로 유의하지 않음

* Teraa(2015b)는 95% CI값을 제시함

* Walter(2011)의 값은 median 값임

* Pignon(2017)의 baseline은 median(IQR)값임

3.2.7 통증변화

통증변화에 대해서는 총 6편(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013; Iafrazi 등, 2011; Walter 등, 2011)에서 보고하였다. 해당 문헌들은 합성이 가능한 공통의 지표가 없거나, 중간값 및 사분위수(Interquartile range, IQR)로 보고하여 합성할 수 없었다.

통증변화에 대해 4편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Pignon 등, 2017; Teraa 등, 2015b; Walter 등, 2011)에서 연속형 지표로 보고하였다.

Lindeman 등(2018)은 통증관련 지표로 BPI-SF(Brief Pain Inventory score)를 시술 전, 6개월, 12개월 변화 값을 보고하였다. 중재군 28명은 시술 전 평균 5.5, 6개월 뒤 4.9, 12개월 뒤 4.6으로 감소하였고, 대조군 25명은 시술 전 평균 5.6, 6개월 뒤 4.1, 12개월 뒤 4.8로 감소하였다 다시 증가한 결과를 보고하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 보고하였다($p=0.23$).

Pignon 등(2017)은 중재군에서 중재시술 6개월 후 통증 변화정도가 시술 전과 비교해 통계적으로 유의하게 감소하였고($p=0.05$), 대조군에서도 통계적으로 유의하게 감소했다고($p=0.002$) 보고하였다. 그러나 그룹간 통증 개선정도의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다고 보고하였다.

Teraa 등(2015b)은 통증관련 지표로 VAS(Visual Analogue Scale)를 중재시술 2개월, 6개월 후 군간 차이 값을 보고하였다. 중재군은 평균 군간 차이 1.1(95% CI -0.1, 2.3), 대조군은 1.4(95% CI 0.1-2.7)로 보고하였다.

Walter 등(2011)은 통증관련 지표로 휴식통(rest pain)을 제시하였고, 시술 전, 중재시술 후 3개월의

값을 보고하였다. 중재군은 평균 5.2에서 2.2로 감소하였고, 대조군에서는 4.5에서 3.9로 감소하였다고 보고하였다.

표 3.14 통증변화 관련 지표(연속형)

1저자(연도)	상세지표	보고시점	중재군			대조군			p
			Total (n)	mean	SD (95%CI, IQR)	Total (n)	mean	SD (95%CI, IQR)	
Lindeman (2018)	BPI-SF	baseline	28	5.5	2.3	25	5.6	1.8	-
		6개월	28	4.9	2.5	25	4.1	1.9	-
		12개월	28	4.6	2.6	25	4.8	1.9	0.23
Pignon(2017)	VAS	baseline	20	55	40 - 85	20	50	30 - 70	0.48
		6개월	-	-	-	-	-	-	NS
Teraa(2015b)	VAS	2개월	55	-0.3	-1.2 - 0.6	45	-1.4	-0.1 - 2.3	-
		6개월	54	-1.0	-1.9 - 0.0	48	-2.4	-3.2 - -1.5	-
		군간 차이		1.1	-0.1 - 2.3		1.4	0.1 - 2.7	-
Walter(2011)	휴식통 (rest pain)	baseline	19	5.2	1.8	21	4.5	2.4	-
		3개월	19	2.2	1.3	19	3.9	2.6	-

- : not reported

*BPI-SF: Brief pain Inventory score, VAS: Visual Analogue Scale

*Teraa(2015b)는 mean difference값으로 보고함

*Pignon(2017)은 median, interquartile range(IQR)로 보고하였고, 6개월 값은 구체적으로 제시하지 않았으나 통계적으로 유의하지 않았다고 보고함

*Lindeman(2018)은 primary-endpoint의 p값

통증 변화정도에 대한 이분형 지표는 3편의 문헌(Teraa 등, 2015b; Li 등, 2013; Iafrati 등, 2011)에서 보고하였고, 통증이 개선된 환자의 비율을 보고한 2편의 문헌(Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011)을 메타분석한 결과 군 간 유의한 차이가 없었다(RR 0.97, 95% CI 0.54, 1.72).

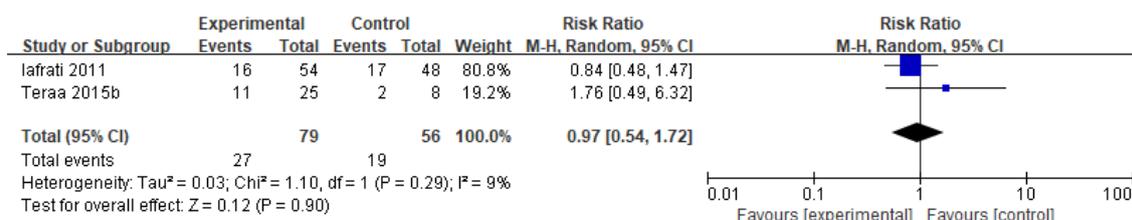


그림 3.10 통증개선(이분형)

표 3.15 통증변화 관련 지표(이분형)

1저자(연도)	상세지표	보고시점	중재군		대조군		p
			Total(n)	Event(%)	Total(n)	Event(%)	
Teraa(2015b)	통증개선	6개월	54	16(30)	48	17(35)	0.021
	통증악화		54	8(15)	48	0(0)	
	변화없음		54	30(57)	48	31(65)	
Li(2013)	50%이상 통증 감소한 환자의 비율	baseline	29	27(93.1)	29	26(89.6)	NS
		6개월	26	11(42.3)	17	2(11.7)	0.045
lafrati(2011)	통증개선	3개월	25	11(44.0)	8	2(25.0)	0.54
	통증악화		25	2(8.0)	8	6(75.0)	
	변화없음		25	12(48.0)	8	0(0)	

- : not reported

*lafrati(2011), Teraa(2015b): 통증을 100 mm VAS(visual analog scale)로 보고하였는데, 시술 전과 비교해 VAS가 30 mm이상 변화했으면 '통증개선' 혹은 '통증악화', 30 mm이하이면 '변화없음'으로 정의함

*Li(2013): 통증의 변화가 50%이상 감소한 환자의 비율을 보고함

3.2.8 보행관련지표

보행에 관련된 지표를 보고한 문헌은 총 1편의 문헌(Lindeman 등, 2018)에서 보고하였다.

Lindeman 등(2018)은 최대 보행거리(max walking distance)와, 통증 없는 보행거리(pain-free walking)에 대해 중재시술 6개월, 12개월 후 시점의 결과를 보고하였다. 최대 보행거리에 대해서는 중재군 28명에서는 시술 전 평균 306m에서 6개월 359m, 12개월 353m, 대조군 25명에서는 시술 전 300m에서 6개월 417m, 12개월 371m로 변화하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.32$). 통증 없이 걷는 거리에 대해서는 중재군 28명이 시술 전 평균 158m에서 6개월 209m, 12개월 128m로 변화하였으며, 대조군 25명은 시술 전 평균 106m에서 6개월 199m, 12개월 160m로 변화하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.87$).

표 3.16 보행 관련 지표

1저자(연도)	상세지표	보고시점	중재군			대조군			p
			Total(n)	mean	SD	Total(n)	mean	SD	
Lindeman(2018)	최대보행거리(max walking distance)	baseline	28	306	188	25	300	186	-
		6개월	28	359	146	25	417	135	-
		12개월	28	353	167	25	371	171	0.32
	통증없는 보행거리(pain-free walking distance)	baseline	28	158	155	25	106	74	-
		6개월	28	209	175	25	199	111	-
		12개월	28	128	71	25	160	111	0.87

*단위: m

*p값은 primary-end point간의 통계적 유의수준

- : not reported, NS: not significant, 두 군간 통계적으로 유의하지 않음

3.2.9 삶의 질

삶의 질에 대해 보고한 문헌은 총 3편의 문헌(Lindeman 등, 2018; Teraa 등, 2015b; Iafrati 등, 2011)에서 보고하였고, 각 문헌별 보고한 지표가 상이하여 메타분석을 수행할 수 없었다.

Lindeman 등(2018)은 시술 전, 중재시술 후 6개월, 12개월까지의 삶의 질 지표 중 하나인 SF-36의 8개 지표로 보고하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 지표는 없었다고 보고하였다.

Teraa 등(2015b)은 중재시술 후 2개월, 6개월까지의 삶의 질 지표 중 하나인 SF-36의 2개 지표(PCS, MCS)와 EQ-5D로 보고하였고, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 지표는 없었다고 보고하였다.

Iafrati 등(2011)은 시술 전에서 중재시술 후 3개월까지 차이를 삶의 질 지표 중 하나인 Rand-36 지표 8개를 이용해 보고하였으며, 두 군간 시술 전, 후에 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보고한 지표가 없었다고 보고하였다.

표 3.17 삶의 질 관련 지표

1저자 (연도)	상세지표	보고시점	중재군			대조군			p
			total (n)	mean	SD (95%CI)	total (n)	mean (median)	SD (95%CI)	
Lindeman (2018)	(SF-36) -physical functioning	baseline	28	15.9	3.5	25	16.6	4.4	-
		6개월	28	17.8	4.5	25	18.2	5.2	-
		12개월	28	18.9	5.3	25	17.2	4.0	0.84
	(SF-36) role limit (physical health)	baseline	28	22.0	3.5	25	24.1	34.4	-
		6개월	28	22.4	37.2	25	24.0	36.4	-
		12개월	28	50.0	45.9	25	24.0	36.1	0.88
	(SF-36) role limit (emotion. Problem)	baseline	28	41.3	34.1	25	57.2	45.2	-
		6개월	28	63.2	45.7	25	52.6	45.4	-
		12개월	28	63.3	45.9	25	53.8	47.2	0.45
	(SF-36) energy/fatigue	baseline	28	47.6	11.6	25	50.9	14.1	-
		6개월	28	46.8	11.2	25	52.3	15.7	-
		12개월	28	52.0	11.4	25	47.5	10.0	0.2
	(SF-36) emotional well-being	baseline	28	58.2	12.7	25	62.9	17.0	-
		6개월	28	63.4	10.2	25	66.2	15.8	-
		12개월	28	66.2	16.1	25	61.9	12.0	0.51
	(SF-36) social functioning	baseline	28	46.00	12.9	25	41.2	12.3	-
		6개월	28	46.1	12.6	25	41.8	12.2	-
		12개월	28	42.5	11.0	25	44.5	13.2	0.92
	(SF-36) pain	baseline	28	66.3	24.6	25	67.9	20.7	-
		6개월	28	49.9	20.6	25	56.1	26.2	-
12개월		28	52.4	28.8	25	58	22.5	0.4	
(SF-36) general health	baseline	28	62.9	11.8	25	56.1	13.6	-	
	6개월	28	61.1	9.7	25	59.6	13.6	-	
	12개월	28	56.3	11.2	25	61	11.3	0.7	
Teraa (2015b)	(SF-36) - PCS	2개월	53	4	2.1-6.0	48	4.6	2.8-6.5	NS
		6개월	46	6.3	4.1-8.4	49	6.4	3.9-8.8	NS
	(SF-36) - MCS	2개월	53	-0.5	-3.8-2.9	48	4.8	1.8-7.9	NS
		6개월	46	3.9	0.0-7.8	49	1.7	-2.6-5.9	NS
	EQ-5D	2개월	61	0.13	0.04-0.22	53	0.19	0.11-0.27	NS

		6개월	55	0.21	0.12-0.31	54	0.19	0.08-0.31	NS
	(Rand-36)	baseline	-	2.46	-	-	-2.2	-	0.45
	General health	-3개월							
	(Rand-36)	baseline	-	4.58	-	-	-15.3	-	0.06
	Physical function	-3개월							
	(Rand-36)	baseline	-	10.77	-	-	-2	-	0.24
	Role physical	-3개월							
	(Rand-36)	baseline	-	6.73	-	-	15	-	0.51
	Role emotional	-3개월							
lafrati	(Rand-36)	baseline	-	4.5	-	-	0.4	-	0.44
(2011)	Vitality	-3개월							
	(Rand-36)	baseline	-	5.12	-	-	9.2	-	0.47
	Mental health	-3개월							
	(Rand-36)	baseline	-	6.35	-	-	-4.3	-	0.15
	Social function	-3개월							
	(Rand-36)	baseline	-	8.96	-	-	1.6	-	0.35
	Bodily pain	-3개월							

- : not reported, NS: not significant, 두 군간 통계적으로 유의하지 않음

*Teraa는 두 군간 차이의 95% CI값을 제시하였으며, 그 값이 통계적 유의함을 나타내는 0을 포함하고 있지 않아 NS로 표기함

*lafrati는 두 군간 평균 차이 값을 보고하였음

3.3 GRADE 근거 평가

GRADE 방법론을 사용하여 근거수준을 평가하였다.

모든 결과지표는 ①핵심적인(Critical), ②중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③덜 중요한(limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하여 GRADE 근거수준을 확인하였다. 근거수준 평가 및 근거요약표는 표 3.18와 같다.

표 3.18 결과변수의 중요도 결정

구분		결과변수의 중요도 결정사항
안전성	시술로 인한 사망	핵심적인(Critical)
	이상 반응	
유효성	궤양 호전	핵심적인(Critical)
	주요 족부절단(major amputation)	
	비주요 족부절단(minor amputation)	
	Amputation free survival	
	통증 변화	중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)
	경피산소압(TcPO2) 증가	
	발목위팔(혈압)지수(ABI) 증가	
보행 관련		
삶의 질 향상(QoL)		

표 3.19 GRADE 근거평가(안전성)

문헌수	연구 유형	비뚤림 위험	질평가			출판 비뚤림	환자수		효과	근거 수준	중요도
			비 일관성	비 직접성	비 정밀성		중재군	비교군			
이상 반응											
7	RCT	Serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	241	203	RR 0.98 (0.86 to 1.11)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
사망											
6	RCT	Serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	213	177	RR 0.85 (0.42 to 1.73)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

a. 불완전한 결과보고

b. 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림

표 3.20 GRADE 근거평가(유효성)

문헌수	연구 유형	비뚤림 위험	질평가			출판 비뚤림	환자수		효과	근거수준	중요도
			비 일관성	비 직접성	비 정밀성		중재군	비교군			
대절단(Major Amputation)											
7	RCT	Serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	242	199	RR 0.81 (0.54 to 1.23)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
소절단(Minor Amputation)											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	100	96	RR 1.02 (0.46 to 2.24)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
무절단생존율(Amputation Free Survival)											
1	RCT	Serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	32	14	중재군: 90.6%→62.5%→50.0% 대조군: 57.1%→57.1%→42.8% ($p=0.038$)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
궤양 호전(연속형)											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	53	49	* 평균변화량 Teraa(2015b): I(-0.8→-0.5), C(-0.7→-0.4) * 크기변화 Walter(2011): I(3.21cm ² →1.75cm ²), C(2.92cm ² →2.89cm ²)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
궤양 호전(이분형)											
2	RCT	Serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	70	67	RR 2.32 (0.36 to 14.86)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
통증 변화(연속형)											
4	RCT	Serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	121	112	〈BPI-SF〉 Lindeman(2018): 6,12개월 후 감소($p=0.23$) 〈VAS〉 Pignon(2017): 6개월 후 균간차이없음 Teraa(2015b): MD I(1.1.), C(1.4) 〈rest pain〉 Walter(2011): MD I(3.0), C(0.6)	⊕⊕⊕○ MODERATE	Important but not critical

문헌수	연구 유형	비돌림 위험	질평가			출판 비돌림	환자수		효과	근거수준	중요도
			비 일관성	비 직접성	비 정밀성		중재군	비교군			
통증변화(이분형)											
2	RCT	Serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	79	56	통증 개선된 비율 I:38/105(36.2%),C:21/73(28.8%)	⊕⊕⊕○ MODERATE	Important but not critical
경피산소압(TcPO₂)											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	111	98	3개 문헌(Teraa(2015), lafrati(2011), Walter(2011))에서 두 군간 유의한 차이 없었다고 보고하였고, 1개 문헌(Pignon(2017))에서는 통계적 유의성 보고 하지 않음	⊕⊕⊕⊕ High	Important but not critical
발목위팔(혈압)지수(ABI) - 연속형											
5	RCT	Serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	94	72	합성이 가능한 3편의 문헌에 대해 메타분석함 MD 0.03(-0.03, 0.08)	⊕⊕⊕○ MODERATE	Important but not critical
발목위팔(혈압)지수(ABI) - 이분형											
3	RCT	Serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	138	132	RR 4.37 (0.80-23.97)	⊕⊕⊕○ MODERATE	Important but not critical
보행 관련											
1	RCT	Serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	28	28	Lindeman(2018)에서만 보고하고 있으며, 최대보행거리($\rho=0.32$), 통증없는 보행거리($\rho=0.87$) 모두 통계적으로 유의한 차이 없음	⊕⊕⊕○ MODERATE	Important but not critical
삶의 질(QoL)											
3	RCT	Serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	123	93	3개 문헌 모두 통계적 유의한 차이 없음	⊕⊕⊕○ MODERATE	Important but not critical

a. 불안정한 결과보고

b. 연구참여자, 연구자에 대한 눈가림

*MD:mean different, I: 중재군, C:대조군

1. 평가결과 요약

자가 골수 줄기세포 치료 중 원심분리하여 주입하는 경우에 대한 임상진료지침 검토와 업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 평가하였다.

최근 2017년, 2019년 발표된 관련 국제학회(혈관외과, 심장) 임상진료지침에서는 중증 하지 허혈 환자를 치료하는데 줄기세포치료 혹은 세포 치료법의 사용을 권고하고 있지 않음을 확인하였다.

업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 자가 골수 줄기세포 치료 중 원심분리하여 주입하는 경우에 대한 안전성과 유효성을 총 7편 문헌을 바탕으로 평가하였다.

1.1 임상진료지침 검토

2017년 유럽심장학회(ESC), 유럽혈관외과학회(ESVS)이 공동으로 발표한 말초동맥질환의 치료 임상진료지침에서는 만성(중증) 하지 허혈(Chronic(critical) limb-threatening ischemia, CLTI)환자에서 혈관형성 유전자 치료 및 줄기세포 치료법(Angiogenic gene and stem cell therapy)은 근거가 부족해 추가적인 연구가 필요한 기술로, 권고등급 III(권고하지 않음), 근거수준 B(데이터를 단일 RCT 혹은 대규모 nRCT에서 획득)로 언급하였다. 또한 2019년 미국혈관외과학회(SVS), 유럽혈관외과학회(ESVS), 국제혈관학회(WFVS)이 공동으로 발표한 만성(중증) 하지 허혈(CLTI) 치료 임상진료지침에서는 유전자 치료 및 세포치료법에 대해 현재 유효성을 입증하기에는 임상 3상연구가 더 필요하며, 근거가 더 축적될 때 까지 '연구 목적의(investigational)' 기술로 간주되어야 한다고 언급하였다. 따라서 이 치료법을 임상시험에 등록된 만성하지허혈 환자를 대상으로 혈관형성(angiogenesis) 치료목적으로 제한적으로 사용하는 것에 대해 권고등급 1(strong), 근거수준 B(moderate)로 권고한 바 있다.

1.2 안전성

중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료법 중 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 안전성은 이상 반응, 사망을 지표로 평가하였다.

이상반응을 보고한 7편의 문헌을 메타분석 한 결과, 중재군 241명 중 73명(30.3%), 대조군 203명

중 51명(25.1%)이 발생한 것으로 보고하였고, 군 간 이상반응 발생에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.98, 95% CI 0.86, 1.11). 보고된 이상반응으로는 백혈병, 서혜부 혈종, 발열, 뇌졸중, 부종, 하지통증, 피부궤양, 국소감염 등이 발생했다고 보고하였으나, 이들 이상반응과 중재시술과의 관련을 보고한 문헌은 2편(Teraa 등, 2015b; Powell 등, 2011)으로 제한적이었다. 사망을 보고한 6편의 문헌을 메타분석 한 결과, 중재군 213명 중 13명(6.1%), 대조군 177명 중 14명(7.9%)에서 사망을 보고하였고, 군 간 사망 발생에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.85, 95% CI 0.42, 1.73). 사망과 중재시술간의 연관성을 보고한 문헌은 2편(Li 등, 2013; Powell 등, 2011)으로 사망이 시술과 직접적인 연관이 없었다고 보고하였다.

1.3 유효성

중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료법 중 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 유효성은 족부절단(대절단(Major Amputation), 소절단(Minor Amputation)), 무절단생존율(Amputation-free survival), 궤양호전, 발목위팔(혈압)지수(Ankle-Brachial pressure Index, ABI)증가, 경피산소압(TcPO₂) 증가, 통증변화, 보행 관련 지표, 삶의 질에 대해 평가하였다.

대절단을 보고한 7편의 문헌을 기준으로 메타분석 결과, 중재군과 대조군(placebo) 간 대절단 발생 비율은 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났고(RR 0.81, 95% CI 0.54, 1.23), 소절단에 대해 보고한 2편을 메타분석 한 결과에서도 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.02, 95% CI 0.46, 2.24). 무절단생존율을 보고한 1편의 연구에서는 중재군과 대조군(placebo) 간 무절단생존율이 통계적으로 유의한 차이가 있었다고 보고하였다($p=0.0376$).

궤양 크기 변화를 연속형 지표로 보고한 2편과 궤양이 호전된 환자의 비율을 이분형으로 보고한 2편 문헌에서, 두 군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 발목위팔(혈압)지수(ABI) 증가에 대해 보고한 7편의 문헌 중 ABI 지수의 변화량을 연속형으로 보고한 5편의 문헌 중 합성이 가능한 3편의 메타분석 결과 두 군간 통계적 유의한 차이가 없었다(MD 0.03, 95% CI -0.03, 0.08). ABI 지수가 개선된 환자의 비율을 이분형으로 보고한 3편의 문헌에 대해 메타분석 결과 또한 중재군과 대조군 간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 4.37, 95% CI 0.80, 23.97). 통증이 개선된 환자의 비율을 보고한 3편의 문헌 중 합성이 가능한 2편의 문헌의 메타분석 결과 중재군과 대조군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났고(RR 0.97, 95% CI 0.54, 1.72), 통증변화를 연속형 지표로 보고한 4편, 경피산소압(TcPO₂)을 보고한 4편, 보행관련지표를 보고한 1편, 삶의 질을 보고한 3편의 문헌에서 모두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

2. 결론

본 평가의 소위원회에서는 다음과 같이 중증 하지 허혈 환자에서 자가 골수 줄기세포 치료-골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 안전성 및 유효성 결과를 제시하였다.

자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 소위원회에서는 안전성과 관련하여 위약군(placebo)과 비교한 결과 이상 반응과 사망 결과에서 문헌의 근거수준은 '보통(Moderate)'로 평가하였다. 하지만 모두 통계적 유의한 차이가 없고, 이상 반응 및 사망이 시술과 직접적 연관성이 있다고 보고한 문헌이 부족하며, 안전성을 판단하기에 근거가 부족한 기술로 평가하였다.

유효성과 관련하여 주요지표인 대절단/소절단, 무절단생존율, 궤양호전 결과에서 중재군의 효과가 일관되게 보고되지 않았으며, 기타지표(ABI, TcPO₂, 통증변화, 보행관련지표, 삶의 질)에서 또한 유의한 개선효과를 확인할 수 없어 동 기술은 유효성이 없는 기술로 평가하였다. 문헌의 근거수준 또한 일부 문헌에서 '연구참여자, 연구자에 대한 눈가림', '불완전한 결과자료'에 대해 주요 지표의 비뚤림 위험이 높게 평가된 것을 고려하였으며, 'Moderate'와 'High'로 평가하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 '자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우'에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다 (2021.1.15.).

의료기술재평가위원회는 중증 하지 허혈 환자의 혈관신생을 유도하여 족부절단 지연, 피부궤양 치료, 기능적 향상을 위해 자가 골수 줄기세포 치료 - 중증 하지 허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 주사하는 것에 대해 권고하지 않음(권고등급 II)으로 심의하였다. 권고사유는 다음과 같다.

자가 골수 줄기세포 치료 - 중증하지허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우는 위약군(placebo)과 비교하여, 안전성과 관련하여 이상 반응 및 사망의 군간 유의한 차이를 확인할 수 없고, 중재시술과 직접적으로 연관성이 있다고 보고한 문헌이 부족하여, 안전성을 판단할 수 있는 근거가 충분하지 않으며, 유효성과 관련된 주요 지표에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없어 동 기술은 유효성이 없는 기술로 판단하였다.



1. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)
2. 건강보험심사평가원. 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3)
3. 건강보험심사평가원. 서현주, 김소희, 박성희. 신의료기술평가보고서-비대상성간경변 환자에서 자가 조혈 모세포 주입. 2008
4. 최승혁. 말초동맥 폐쇄증의 치료. J Korean Med Assoc 2010; 53(3): 228-235.
5. 당뇨병의 말초동맥질환 진료지침. 보건복지부지정 2형 당뇨병 임상연구센터.
6. Harrison's 내과학, Dennis Kasper et al., 대한내과학회, 2017
7. 한국보건의료연구원. 혈관외과 영역에서 자가 줄기세포 치료술. 신의료기술평가보고서 HTA-2013-15.
8. 한국보건의료연구원. 줄기세포치료의 모든 것. 2015
9. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;12. Art. No.: CD008347.
10. 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 (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 8. Art. No.: CD010747.
11. Mauro Rigato, Matteo Monami, Gian Paolo Fadini. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. Circulation Research April. 2017;4(14):1327-1340.
12. Wei Gao, Dawei Chen, Guanjian Liu, Xingwu Ran, Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Stem Cell Research & Therapy. 2019;10:140.
13. Baocheng Xie, Houlong Luo, Yusheng Zhang, Qinghui Wang, Chenhui Zhou, Daohua Xu. Autologous Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized onrolled Trials. Stem Cells International. 2018. Article ID 7528464, 12 pages.
14. Xiuqin Sun, Jilin Ying, Yunan Wang, Wei Li, Yaojiang Wu, Baoting Yao, Ying Liu, et al., Meta-analysis on autologous stem cell transplantation in the treatment of limb ischemic. Int J Clin Exp Med. 2015;8(6):8740-8748.
15. Tianyue Pan, Zheng Wei, Yuan Fang, Zhihui Dong, Weiguo Fu. Therapeutic efficacy of CD34 + cell-involved mononuclear cell therapy for no-option critical limb ischemia: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Vascular Medicine 2018;23(3): 219-231.
16. Mark D. Iafrati, John W. Hallett, George Geils, Gregory Pearl, Alan Lumsden, Eric Peden, Dennis Bandyk, et al., Early results and lessons learned from a multicenter, randomized, double-blind trial of bone marrow aspirate concentrate in critical limb ischemia. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY. 2011; 54(6); 1650-1658.
17. Jan H. N. Lindeman, Jaap Jan Zwaginga, Graziella Kallenberg-Lantrua, Rob C. van Wissen, Abbey Schepers, Hajo J. van Bockel, Willem E. Fibbe, et al., No Clinical Benefit of Intramuscular Delivery of Bone Marrow-derived Mononuclear Cells in Nonreconstructable

- Peripheral Arterial Disease Results of a Phase-III Randomized-controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2018;268(5):756-761.
18. Richard J. Powell, Anthony J. Comerota, Scott A. Berceli, Raul Guzman, Timothy D. Henry, Edith Tzeng, Omaid Velazquez, et al., Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind trial comparing multicenter phase II expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY*. 2011; 54(4): 1032-1040.
 19. Min Li, Hua Zhou, Xing Jin, Mo Wang, Shiyi Zhang, Lei Xu. Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplant in Patients With Critical Leg Ischemia: Preliminary Clinical Results. *Experimental and Clinical Transplantation* 2013;5: 435-439.
 20. Martin Teraa, Ralf W. Sprengers, Yolanda van der Graaf, Charmaine E. J. Peters, Frans L. Moll, and Marianne C. Verhaar. Autologous Bone Marrow-Derived Cell Therapy in Patients With Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Annals of Surgery*. 2013;258(6):922-929.
 21. Dirk H. Walter, Hans Krankenberg, Jörn O. Balzer, Christoph Kalka, Iris Baumgartner, Michael Schlüter, Torsten Tonn, Florian Seeger, et al., Intraarterial Administration of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With Critical Limb Ischemia A Randomized-Start, Placebo-Controlled Pilot Trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:26-37.
 22. Bernard Pignon, Marie-Antoinette Sevestre, Lukshe Kanagaratnam, Gilles Pernod, Dominique Stephan, Joseph Emmerich, Claude Clement, et al., Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation and Its Impact on the Outcome of Patients With Critical Limb Ischemia — Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial —. *Circulation Journal*. 2017;81:1713-1720.
 23. Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E. L. Bartelink, Martin Bjorck, Marianne Brodmann, et al., The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018; 39:763-821.
 24. Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E. L. Bartelink, Martin Bjorck, Marianne Brodmann, et al., The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) - Web Addenda., *European Heart Journal*. 2017;00:1-22.
 25. Eriko Tateishi-Yuyama, Hiroaki Matsubara, Toyooki Murohara, Uichi Ikeda, Satoshi Shintani, Hiroya Masaki, Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial, *Cell Transplantation*, 2002;360(11):747-752.
 26. 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.
 27. 자가골수줄기세포치료란 무엇인가?. 헬스조선 https://m.health.chosun.com/column/column_view.jsp?idx=9239

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 자가 골수 줄기세포 - 중증 하지 허혈 - 골수 채취 후 원심분리하여 허혈부위에 주사하는 경우의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2020년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 4월 9일 ~ 4월 17일
- 회의내용: 재평가 평가계획서 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2021년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 12월 31일 ~ 2021년 1월 6일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

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

2. 소위원회

중증 하지 허혈에 대한 자가 골수 줄기세포 치료술의 소위원회는 외과(혈관외과) 1인, 흉부외과 1인, 순환기 내과 2인, 영상의학과 2인, 정형외과 1인, 근거기반의학(마취통증의학과) 1인 등 총 8인으로 구성되어 있다. 소위원회 활동은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 4일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 11월 30일
- 회의내용: 최종 선택문헌 결과보고, 자료 정리 방향 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 12월 21일
- 회의내용: 분석 결과 보고 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE

(검색일: 2020.09.16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
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 extremity\$ ischemi\$.mp.	631
		12	or/1-11
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	연번	검색어	검색결과(건)
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 extremity\$ 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 CENTRAL

(검색일: 2020.09.16.)

구분	No.	검색어	검색결과(건)
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 국내데이터 베이스(연도제한: 2011~2020)

(검색일: 2020.09.16.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	((autologous bone marrow stem cell[All])) OR (bone marrow stem cell transplantation[All])) OR (bone marrow stem cell infusion[All])	343	advanced search
	소계		343	
한국의학논문데이터 베이스(KMbase)	1	autologous bone marrow stem cell	6	검색필드의 전체를 이용
	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	
	소계		34	
한국학술정보(KISS)	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	상세검색이용
	소계		178	
한국교육학술정보원 (RISS)	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	상세검색 이용 국내학술지
	소계		665	
한국과학기술정보연구원 (NDSL)	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=줄기세포주입 OR 전체=줄기세포 이식 OR 전체=줄기세포이식	460	국내검색
	소계		460	

※연도제한: 2011-현재

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

연번(Ref ID)		
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	

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재평가

연번(Ref ID)									
1저자(출판연도)									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가* 연구설계: 연구기관: 예) 센터(병원) 연구대상자 모집기간: 연구대상: <ul style="list-style-type: none"> - 질환명 - 동반 수술 또는 부위가 있다면 기술... 선택기준 - 								
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> - 배제기준 - - 환자수 : 총 명 평균연령: 세 (Range:) 								
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 								
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> 수술명 의료기기(장비명) 								
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 탈락률 								
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수(정의 포함) 통계방법 								
연구결과-안전성	<table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군 n/N</th> <th>비교군 n/N</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value				
	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value					
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수 - 이분형 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군 n/N</th> <th>비교군 n/N</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value				
결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value						

연번(Ref ID)
1저자(출판연도)

- 연속형 결과변수(1)

결과변수	치료군		비교군		군간 P-value
	n	M±SD	n	M±SD	

결론
funding
비고

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Mark D. lafrati	Early results and lessons learned from a multicenter, randomized, double-blind trial aspirate concentrate in critical of bone marrow limb ischemia	J Vasc Surg. 2011;54:1650-8.
2	Min Li	Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplant in Patients With Critical Leg Ischemia: Preliminary Clinical Results	Experimental and Clinical Transplantation. 2013; 5: 435-439.
3	Jan H. N. Lindeman	No Clinical Benefit of Intramuscular Delivery of Bone Marrow-derived Mononuclear Cells in Nonreconstructable Peripheral Arterial Disease Results of a Phase-III Randomized-controlled Trial	Ann Surg. 2018;268:756-761.
4	Richard J. Powell	Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia	J Vasc Surg. 2011;54:1032-41.
5	Martin Teraa	Effect of Repetitive Intra-Arterial Infusion of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With No-Option Limb Ischemia - The Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) Trial	Circulation. 2015; 131:851-860.
6	Dirk H. Walter	Intraarterial Administration of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With Critical Limb Ischemia - A Randomized-Start, Placebo-Controlled Pilot Trial (PROVASA)	Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:26-37.
7	Bernard Pignon	Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Implantation and Its Impact on the Outcome of Patients With Critical Limb Ischemia - Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial -	Circ J. 2017; 81: 1713 - 1720.

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 : 978-89-6834-769-6