

경동공 온열치료의 안전성 및 유효성 평가

경동공 온열치료의 안전성 및 유효성 평가

2018. 12. 31.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NR18-001)의 일환으로 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

박동아 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단장

연 구 진

연구책임자

유근주 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 주임연구원

참여연구원

백다원 한국보건의료연구원 신의료기술평가본부 연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	9
II. 선행연구 및 급여현황	10
1. 선행연구	10
2. 급여현황	11
III. 연구방법	13
1. 행위정의	13
2. 체계적 문헌고찰	14
2.1. PICO-TS	14
2.2. 문헌검색 및 전략	15
2.3. 문헌선택 및 분류	16
2.4. 자료추출	17
2.5. 문헌의 비뚤림 위험 평가	18
2.6. 자료분석	19
IV. 연구결과	20
1. 행위정의 결과	20
2. 문헌선정 결과	20
3. 안내종양 의료결과	23
4. 혈관증식 대상 의료결과	34
5. 망막하 장액 대상 의료결과	43
V. 요약 및 결론	47
1. 연구결과 요약	47
2. 결론	49
VI. 참고문헌	50
VII. 부록	52

표차례

표 1 경동공 온열치료의 국내 적용사례	2
표 2 안종양의 종류	3
표 3 맥락막 흑색종의 TTT 가이드라인	4
표 4 망막하 장액을 일으키는 질환	8
표 5 경동공 온열치료 관련 교과서 내용	11
표 6 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여상대가치점수 (2018년 2월판)	11
표 7. 경동공 온열치료 관련 국외 급여 현황	12
표 8 경동공 온열치료 행위설명	13
표 9 PICO-TS 세부 내용	14
표 10 국내 전자 데이터베이스	15
표 11 국외 전자 데이터베이스	15
표 12 자료추출에 포함될 내용	17
표 13 Risk of Bias 평가 도구	18
표 14 경동공 온열치료의 행위정의(확정)	20
표 15 선정문헌의 일반적 특성	22
표 16 안내종양 대상 선정문헌의 환자특성	23
표 17 안내종양 대상 안전성 결과	26
표 18 안내종양 대상 유효성 결과_종양제거(완전제거, 국소조절)	27
표 19 안내종양 대상 유효성 결과_종양재발	28
표 20 안내종양 대상 유효성 결과_생존율	29
표 21 안내종양 대상 유효성 결과_종양전이	30
표 22 안내종양 대상 유효성 결과_추가치료	31
표 23 안내종양 대상 유효성 결과_전체 사망률	31
표 24 안내종양 대상 유효성 결과_흑색종 관련 사망	32
표 25 안내종양 대상 유효성 결과_동반증상 해결	33
표 26 혈관증식 대상 선정문헌의 환자특성	34
표 27 혈관증식 대상 안전성 결과	38
표 28 혈관증식 대상 유효성 결과_시술성공(혈관폐쇄)	39
표 29 혈관증식 대상 유효성 결과_시술성공(시력변화)	42
표 30 망막하 장액 대상 선정문헌의 환자특성	43
표 31 망막하 장액 대상 안전성 결과	44
표 32 망막하 장액 대상 유효성 결과_시술성공(장액제거)	45
표 33 망막하 장액 대상 유효성 결과_시술성공(시력변화)	46

그림 차례

그림 1 경동공 온열치료 시술방법	1
그림 2 Sandwich procedure	4
그림 3 전이성 종양	5
그림 4 맥락막 신생혈관	6
그림 5 DAMI 분류도구 알고리즘	17
그림 6 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	21
그림 7 안내종양 대상 문헌(RCT)의 비뚤림 위험 평가결과	24
그림 8 안내종양 대상 문헌(코호트연구)의 비뚤림 위험 평가결과	25
그림 9 혈관증식 질환 대상 문헌(RCT)의 비뚤림 위험 평가결과	36
그림 10 혈관증식 대상 문헌(코호트연구)의 비뚤림 위험 평가결과	37
그림 11 혈관증식 대상 시술성공(혈관폐쇄)의 통합분석 결과	39
그림 12 혈관증식 대상 시술성공(시력변화)의 통합분석 결과	41
그림 13 망막하장액 대상 문헌(코호트연구)의 비뚤림 위험 평가결과	44
그림 14 망막하장액 대상 시술성공(장액제거)의 통합분석 결과	45
그림 15 망막하장액 대상 시술성공(시력변화)의 통합분석 결과	46

요약문

□ 연구배경 및 목적

경동공 온열치료는 안내종양과 혈관증식, 망막하 장액을 유발하는 안질환에서 병변 제거 목적으로 저에너지 다이오드 레이저를 종양, 혈관, 장액 등에 조사하는 기술이다. 본 연구는 경동공 온열치료의 안전성 및 임상적 유효성을 평가하여 합리적인 급여기준 설정에 필요한 의학적 근거자료를 마련하고자 한다.

□ 연구 방법

경동공 온열치료에 대한 안전성 및 유효성은 행위정의를 마련하고 체계적 문헌고찰을 이용하여 문헌적 근거를 검토하였다. 체계적 문헌고찰에 사용된 PICO-TS는 [표 1]과 같다.

표 1. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용		
	안내종양	혈관증식	망막하 장액
Patients (대상 환자)	- (맥락막/포도막) 맥락막 흑색종, 맥락막 모반, 맥락막 혈관종, 맥락막 전이암, 포도막 흑색종 등 - (망막) 망막모세포종, 혈관증식성 망막종양 등	- 연령관련 황반변성 - 결절성 맥락막 혈관병증 - 근시성 맥락막 신생혈관	- 만성중심장액맥락망막병증 - 맥락막빠종
Intervention (중재법)	- 경동공 온열치료 · 일차치료 · 단독치료/병합치료/보조치료		
Comparators (비교치료법)	- 무치료 - 국소치료 (방사선치료, 광역동치료 등) - 항암치료 - 수술적 치료	- 무치료 - 약물요법(항혈관내피성장인자 등) - 국소치료(방사선치료, 광역동치료 등)	- 무치료 - 약물요법(항혈관내피성장인자 등) - 국소치료(방사선치료, 광역동치료 등)
Outcomes (결과변수)	- 치료관련 합병증 - 종양제거 - 종양 재발 - 생존율 - 종양 전이 - 추가치료 - 사망률 - 동반증상 해결	- 치료관련 합병증 - 시술성공 (혈관폐쇄, 시력향상 등)	- 치료관련 합병증 - 시술성공 (장액제거, 시력향상 등)
Time (추적기간)	- 제한두지 않음		
Study type (연구유형)	- 무작위 임상시험 (RCT) - 비무작위 연구(비무작위 임상시험(NRS), 코호트연구, 환자-대조군 연구)		

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하여 국외 3개 DB와 국내 4개 DB를 검색하였다. 문헌선정은 미리 작성된 선정 및 배제기준에 따라 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였고, 모두 2차례의 문헌선택과정을 거쳤다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하여 의견합의를 했으며, 무작위 임상시험(RCT)과 비무작위 임상시험(NRS)은 Cochrane의 Risk of Bias (Higgins 등, 2011), 코호트연구, 환자-대조군 연구는 ROBANS ver 2.0로 평가하였다. 자료 추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명 이상의 검토자가 각각 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

□ 연구 결과

경동공 온열치료의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 최종 선정된 문헌은 총 17편이었고, 평가결과는 사용대상에 따라 안내종양과 혈관증식, 망막하 장액을 유발하는 안질환으로 구분하였다.

I. 안내종양

안내종양 문헌은 총 6편으로 맥락막 흑색종(코호트연구 5편), 포도막 흑색종(무작위 임상시험 1편)을 대상으로 하였다. 경동공 온열치료는 근접방사선치료(3편)와 방사선치료(2편)를 병행하거나 단독시술(1편)로 수행하였고, 근접방사선치료, 방사선치료와 임상적 안전성 및 유효성을 비교하였다. 안내종양을 대상으로 한 문헌의 비뚤림 위험은 코호트연구(5편)는 낮고, 무작위 임상시험(1편)은 높은 것으로 판단하였다.

안전성 결과(3편)는 치료관련 합병증 발생률이 두 군간 유의한 차이가 없었고, 신생혈관 녹내장, 망막제거 등이 발생하였다.

유효성 결과는 종양제거, 종양재발, 생존율, 종양전이, 추가치료, 사망률, 동반증상 해결을 보고하였다. 안내종양의 유효성 결과는 문헌마다 지표정의와 제시한 결과값이 상이하여 추가치료를 제외한 나머지 의료결과에서 양적분석을 시행하지 못하였다. 전반적으로 종양제거(코호트연구 2편)와 생존율(코호트연구 2편)에서 두 군간 차이는 없지만 경동공 온열치료를 시행한 군에서 대조군보다 높게 보고되었다. 치료실패로 정의할 수

있는 종양재발(코호트연구 3편), 종양전이(코호트연구 5편), 추가치료(코호트연구 3편, 무작위 임상시험 1편), 사망률(코호트연구 2편)의 경우 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 1편(Marinkovic 등 2016)의 경우, 경동공 온열치료를 시행한 군에서 종양전이, 추가치료 발생률, 사망률이 높게 보고되고 있으나, 대상환자의 종양크기, 병기에서 유의한 차이를 보이므로 해석에 주의가 필요하다. 동반증상 해결은 총 4편(코호트연구)에서 시력변화 정도가 두 군간 유의하지 않았다.

II. 혈관증식 유발 안질환

혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌은 연령관련 황반변성(무작위 임상시험 5편, 비무작위 임상시험 1편, 코호트연구 2편)과 결절성 맥락막 혈관병증(코호트연구 1편)을 대상으로 하였다. 경동공 온열치료는 항체치료와 병행하거나(1편) 단독시술(8편)로 수행하였고, 항체치료(2편), 광역동치료(6편), 무치료(2편)와 임상적 안전성 및 유효성을 비교하였다. 비뚤림 위험은 무작위 임상시험(5편), 비무작위 임상시험(1편)은 높고, 코호트연구(3편)는 낮다고 판단하였다.

안전성 결과(4편)는 치료관련 합병증 발생률이 두 군간 유사하거나 모든 군에서 발생하지 않았고, 사망 또는 혈전과 같은 중증 합병증은 발생하지 않았다. 유효성 결과는 시술성공으로 혈관폐쇄(3편)와 시력변화(8편)를 보고하였고, 혈관폐쇄와 시력변화 모두 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

III. 망막하 장액 유발 안질환

망막하 장액을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌은 만성중심장액맥락망막병증(코호트연구 2편)을 대상으로 경동공 온열치료 단독시술과 광역동치료(1편), 무치료(1편)의 임상적 안전성 및 유효성을 비교하였다. 코호트연구(2편)의 비뚤림 위험은 낮은 것으로 판단하였다.

안전성 결과(1편)는 치료관련 합병증이 두 군 모두 발생하지 않았다. 유효성 결과는 시술성공으로 장액제거(2편)와 시력변화(2편)를 보고하였고, 두 지표에서 모두 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

□ 결론 및 제언

경동공 온열치료의 임상적 안전성과 유효성은 안구종양에서 방사선치료(근접방사선치료 포함)와, 혈관증식을 유발하는 안질환에서 항체치료, 광역동치료, 무치료와, 망막하 질환에서 광역동치료, 무치료와 비교하였다.

경동공 온열치료의 안전성은 비교시술과 유사한 수준으로 혈전과 같은 중증 합병증이 발생하지 않아 안전성에는 문제가 없고, 유효성 측면에서도 열등하지 않다고 판단하였다.

동 기술은 최근에 널리 사용되는 기술은 아니고 특정 의료기관에서 주로 안내종양을 대상으로 사용되고 있으나 안구적출술을 통해 비가역적으로 안구를 상실하기 전에 시도하는 보조치료 중 하나로서 의미가 있다는 전문가 의견이었다.

따라서, 본 연구의 안전성 및 유효성에 대한 문헌적 근거와 임상적 의미 등을 종합하여 적절한 정책적 결정이 필요할 것으로 판단된다.

주요어

경동공 온열치료, 안내종양, 혈관증식, 망막하 장액, 체계적 문헌고찰

1. 연구배경

1.1. 경동공 온열치료

가. 시술방법

경동공 온열치료(Transpupillary Thermotherapy, 이하 TTT)는 저온열 원리를 이용하여 810nm 저에너지 다이오드 레이저를 안구내 병변에 조사하는 시술이다(그림 1).

온열치료는 적외선 레이저를 이용하여 종양내 온도를 45℃ 이상 상승시켜 단백질 변성, 세포막 파괴, 염색체 효과, 생화학 회로 붕괴시키는 원리이다. 810nm의 다이오드 레이저는 비교적 긴 적외선 영역의 파장을 가지고 있어 기존의 광응고술보다 망막조사반이 넓고 노출시간이 길며, 응고효과가 아닌 열침투효과를 통하여 신경망막층에 대한 광동석을 감소시키고 심부조직으로의 투과성을 증가시키면서 노출된 조직의 온도는 10℃ 미만으로 상승시키는 효과가 있다(오지원 등 2003; 이준모 등 2007).

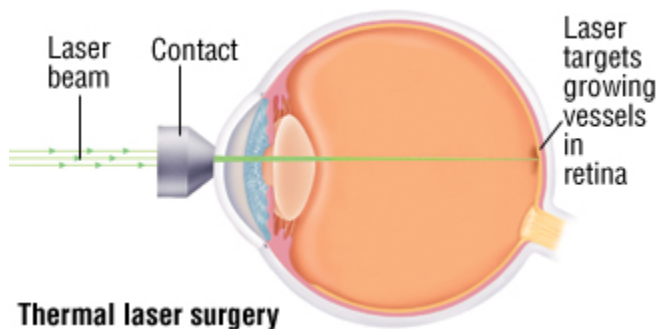


그림 1 경동공 온열치료 시술방법

* 출처 : Harvard Health Publishing 홈페이지 Available from
https://www.health.harvard.edu/a_to_z/macular-degeneration-a-to-z

나. 국내사례

TTT가 국내에서 사용된 사례는 [표 1]에서 확인할 수 있다. TTT는 국내에서 안내종양을 대상으로 근접방사선치료, 항암화학요법과 병행하였다. 이 중 4편은 동일한 기관에서 치료기간이 중복되는 환자가 연구대상으로 포함되었다.

표 1 경동공 온열치료의 국내 적용사례

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상 (대상자수, 명)	연구내용
1	Cho* (2018)	증례연구	맥락막흑색종 (88)	2006~2012년 동안 Ru106 근접방사선치료 임상효과 보고 (종양크기별 임상효과 비교분석) - 연구대상자 중 65명(75%)가 근접방사선치료와 경동공 온열치료, 근접방사선치료와 국소 절제술을 병행함
2	Lee* (2014)	증례연구	포도막흑색종 (26)	2006~2011년 동안 Ru106 근접방사선치료와 경동공 온열치료 임상효과를 PET/CT로 측정한 결과 보고 (대사성/비대사성 종양의 임상효과 비교분석)
3	Kwon* (2013)	증례연구	맥락막흑색종 (111)	1993~2010년 동안 중간크기 이상 맥락막 흑색종을 진단받은 환자의 임상적 양상과 Ru106 근접방사선치료 효과 보고 - 연구대상자 중 40명이 근접방사선치료와 경동공 온열치료를 병행함 37명(97%)이 치료후 종양높이가 감소함 - 종양퇴행(tumor regression) · 치료 후 6개월 80.2%, 12개월 73.1%, 18개월 69.2% · 2명은 완전 종양퇴행
4	Kwon* (2012)	증례연구	맥락막혈관종 (8)	2002~2010년 동안 맥락막 혈관종의 황반 박리 치료를 목적으로 경동공 온열치료와 항체치료(Bevacizumab)를 병행한 효과 보고 6명에서 치료 후 심각한 황반박리가 치료되었고, 시력이 유의하게 개선됨(logMAR BCVA 0.85→0.31, p=.027)
5	양희경 등 (2008)	증례연구	망막모세포종 (11)	2004~2007년 동안 항암화학요법과 경동공 온열치료를 병행한 효과 보고 22.3±10.7개월 후 96.6% 종양에서 완치
6	이준모 등 (2007)	증례연구	연령관련 황반변성 (32)	- 연령관련 황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에 대한 경동공온열치료의 효과 보고 6안(18%)에서 1줄 이상 시력증가, 11안(34%)은 시력변화 없음
7	김응수 등 (2003)	증례보고	안내종양 (5)	- 맥락막모세혈관종(2), 망막혈관종(1), 흑색세포종(1), 전이성 맥락막종양(1) - 전이성맥락막종양(1), 맥락막모세혈관종(1)에서 호전을 보임 - 망막혈관종(1), 흑색세포종(1), 맥락막모세혈관종(1)에서 변화 없음 - 전이성맥락막종양(1)에서 두드러진 시력호전을 보임
8	오지원 등 (2003)	증례보고	맥락막혈관종	경동공 온열치료 효과 1례 보고

* 동일 연구기관에서 수행, 연구대상의 치료기간 중복

1.2. 질병부담 및 현존하는 의료기술

가. 안내 종양(intraocular tumor)

안종양은 발생부위에 따라 안구, 눈꺼풀, 안와에 생기는 종양으로 구분할 수 있다(표 2). 안구 자체에 생기는 암(이하 ‘안내 종양’)에는 망막모세포종, 맥락막흑색종이 대표적인 암이며, 기타 전신에 생기는 암이 눈으로 전이된 전이암이 있다. 안내 종양 중에서 전이암이 가장 많으며, 전체 암으로 인한 사망자 중 60%에서 전이암 세포가 안구에서 발견되었다는 보고도 있다(국가암정보센터).

표 2 안종양의 종류

구 분	내 용
안구에 생기는 종양	망막모세포종, 맥락막 흑색종, 맥락막 전이암, 맥락막 혈관종, 맥락막 모반(점), 결막종양, 홍채종양
눈꺼풀에 생기는 종양	바닥세포암(기저세포암), 피지샘암, 편평세포암
안와에 생기는 종양	림프선암, 림프종양, 눈문샘 종양

* 출처 : 국가암정보센터 홈페이지 Available from <https://www.cancer.go.kr/>

1) 맥락막 흑색종

맥락막 흑색종(Choroidal melanoma)은 가장 흔한 원발성 안구내 악성 종양으로 미국에서는 인구 백만 명당 6명 정도이고, 동양인은 미국 백인의 약 1/4정도의 유병률을 보이는 것으로 알려져 있다. 맥락막 흑색종의 생존율은 종양의 크기에 따라 차이가 있는데 5년 사망률을 비교하면 큰 종양은 40~50% 정도를 보이지만 종양 자체에 의한 사망률은 30~35% 정도이다. 중간 크기(높이 3.0에서 8.0mm, 직경 16.0mm이하)는 20~30% 이고 종양 자체에 의한 사망은 10% 정도이며, 크기가 작은 경우(종양 높이 3.0mm 미만)는 15% 미만으로 종양 자체에 의한 사망은 1% 정도로 보고되고 있다(국가암정보센터). TTT는 1994년 맥락막 흑색종으로 소개되어 일차치료와 보조치료 모두에서 치료효과를 보고하고 있다. TTT와 근접방사선치료 병행요법을 ‘Sandwich procedure’라고 한다. 방사선 동위원소가 들어있는 플라그를 공막 외벽에 위치시켜 종양 기저면과 공막까지 확산한 종양을 치료하고 TTT가 방사선량이 충분히 닿지 않는 안구내 종양부위에 작용한다(Houston et al 2013).

표 3 맥락막 흑색종의 TTT 가이드라인

구 분	내 용
적응증	작은 종양의 일차치료: 기저직경 10mm 미만, 두께 3.5mm 미만 플러그 방사선치료와 병행(Sandwich 치료방법)
금기증	배지 혼탁(media opacities): 각막혼탁, 백내장, 유리체 출혈 동공확장 또는 환자 자세고정 어려운 경우 시신경유도에 접해있거나 침범(overhanging)한 경우 멜라닌결핍 종양(amelanotic tumor)
시술방법	종양과 종양테두리에서 1.5mm까지 포함하여 직접조사 Near-infrared diode laser(810nm) Setting: Spot size 2~3mm, 전압 300~600mW, 최대 1분 레이저 노출

* 출처 : Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Lasers for the treatment of intraocular tumors. Lasers Med Sci. 2013; 28: 1025-1034.

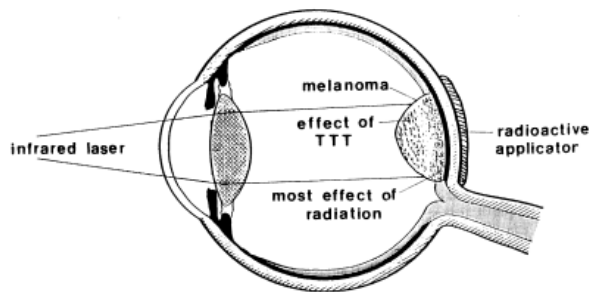


그림 2 Sandwich procedure

* 출처 : Journée-de Korver JG, Keunen JE. Thermotherapy in the management of choroidal melanoma. Progress in Retinal and Eye Research 2002; 21: 303-317.

2) 망막모세포종

망막모세포종(retinoblastoma)은 망막의 시신경세포에서 발생하는 원발성 악성 종양으로 국내 보고에 의하면 약 2만명당 1명 정도에서 발생하고 어느 연령에서나 생길 수 있지만 전체 망막모세포종의 80%가 3세 이하의 어린이에서 발생한다는 보고가 있다(국가암정보센터). 망막모세포종에서 TTT는 1982년 Lagendijk에 의해서 특수 고안된 전자파 장치를 전체 눈에 조사하여 2명에서 종양의 퇴행을 가져왔다는 보고가 있다. 이후 몇몇 연구에서 TTT 단독 혹은 항암화학요법과의 병용치료 효과를 보고하였으나 표준화된 방법이나 적응증에 대한 통일된 견해는 없다(양희경 등 2008).

3) 전이성 종양

안내 종양전이에는 포도막에서 가장 흔하며, 포도막 전이의 88%가 맥락막을 포함한다(Konstantinidis *et al* 2017). 맥락막 전이암(choroidal metastatic tumor)은 1971년 Bloch와 Gartner에 의해서 악성종양으로 사망한 환자의 약 10%에서 안구 종양이 확인된 이후 안구 내에서 가장 많은 종양으로 알려져 있다(국가암정보센터). 원발암은 주로 유방암과 폐암이며, 망막침범 또는 망막박리로 인해 흐린 시력(blurred vision), 시력저하를 일으킨다. 또한 망막하 장액으로 인해 안저촬영시 흰색 또는 노란색 종양을 볼 수 있다(Konstantinidis *et al* 2017). 환자의 상태와 원발병소에 따라 단독 항암치료, 단독 방사선치료, 항암치료와 방사선 병합치료, 면역치료, 분자표적치료, 광역학치료, 경동공온열치료, 방사선근접치료, 안구제거술 등이 고려될 수 있다(오재현 등 2017).

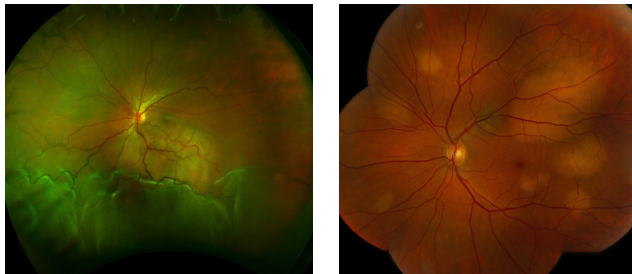


그림 3 전이성 종양

* 출처 : Konstantinidis L, Damato B. Intraocular Metastases—A Review. Asia-Pac J Ophthalmol 2017;6:208-214.

4) 현존하는 의료기술

안내종양 치료는 안구제거술, 방사선치료, 광응고술, 항암화학요법 등이 있다.

안구 제거술(enucleation)은 종양이 전신으로 퍼지지 않았을 때 실시할 수 있는 치료법으로 안구를 제거하고 난 공간에는 구 모양의 삽입물을 삽입한다. 안구 제거술 이후 장기간 의안을 착용함에 따라 안와 삽입물과 안와 내용물이 중력에 의해 아래쪽으로 이동함에 따라 눈꺼풀 올림근과 위 눈꺼풀이 아래로 처지는 안와이완이 흔하게 발생한다(국가암정보센터). 안내 종양의 병태생리가 밝혀지고 치료기술이 발전함에 따라 안구를 보존하는 방법을 선호하게 되면서 안구 제거술은 마지막 치료법으로 고려되고 있다(Houston *et al* 2013).

방사선 치료는 안구와 시력을 보존할 수 있다는 측면에서 아주 유효한 치료법으로 중간크기 이하에서 시행한다. 시술방법은 수술을 통해 방사성 물질을 종양이 있는 안구 근

처에 고정시키는 근접조사 방법과 양성자나 헬륨 이온 같은 것을 이용하여 외부에서 조사하는 방법이 있다(국가암정보센터). 근접방사선치료(brachytherapy)는 근접조사 방식으로 cobalt 60, iodine 125, ruthenium 106 등이 사용되어 국소적인 악성 맥락막종양에서 85~94% 치료효과가 보고되었다. 안내종양에서 대부분 방사선치료가 우선 선택되고 있으나 방사선 자체로 인한 건성안, 백내장, 방사선망막병증, 방사선 유두병증 등의 합병증으로 시력저하의 위험이 있다(김응수 등 2003).

광응고술(photoagulation therapy)은 크기가 작거나 방사선 치료 후 남은 병변에 보조적으로 사용하며, 국소 마취만으로 간단히 시행할 수 있고 다른 치료법에 비해 합병증이 적다는 장점이 있어서 널리 이용되고 있다. 항암화학요법은 전신으로 퍼진 암에 시행하는 것으로 아직 그 효과가 미미하여 생명 연장에 큰 효과가 없는 것으로 알려져 있다(국가암정보센터).

가. 혈관증식을 유발하는 안질환

맥락막신생혈관막(choroidal neovascularization, 이하 CNV)은 맥락막에서 기원한 혈관이 망막 또는 망막색소상피 아래로 증식하는 질환으로 삼출물과 혈액성분을 유출하고 섬유화를 초래하여 심각한 시력저하의 원인이 된다(이준모 등 2007). CNV를 일으키는 원인질환으로 연령관련 황반변성, 병적 근시(pathological myopia), 탄력섬유거짓황색종(pseudoxanthoma elasticum), 파제트병(paget's disease) 등이 있다. CNV에서 레이저 치료는 혈액이 누출되는 혈관을 레이저 빔으로 막는 방법으로 중심와밖 CNV(extrafoveal CNV)와 중심와결 CNV(juxtafoveal CNV)에서만 고려될 수 있다(Liu et al 2013).

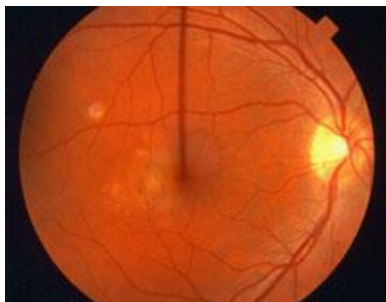


그림 4 맥락막 신생혈관

* 출처 : American Academy of ophthalmology 홈페이지 Available from <https://www.aao.org/eye-health/diseases/choroidal-neovascular-membranes>

1) 연령관련 황반변성

연령관련 황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 황반의 망막색소상피와 부르크막 및 맥락막 모세혈관의 변성을 특징으로 하는 만성질환이다. 50세 이상의 연령층에서 주로 발생하는데 서구에서는 60세 이상에서 실명의 가장 주된 원인이다. 위축성 형태와 삼출성 형태로 구분되며 CNV는 삼출성 형태에서 발생한다. 삼출성 형태는 나이관련 황반변성의 약 10%를 차지하며 망막 밑에 맥락막에서 신생혈관이 자라서 생기는 것으로 망막색소상피박리, 감각망막박리, 망막색소상피 파열 등의 증상이 포함한다. 이러한 신생혈관은 황반부에 삼출물, 출혈 등을 일으켜 중심시력에 영향을 주며 발생 후 2개월~3년 사이에 실명을 초래한다(조남천, 2007). 2008~2009년 국내에서 시행된 역학 연구에서의 AMD 유병률은 40세 이상에서 5.4%, 60세 이상에서 11.7%를 보여준 바 있다(희귀질환 헬프라인)

2) 현존하는 의료기술

CNV 치료는 항 혈관내피성장인자(Vascular Endothelium Growth Factor, 이하 'VEGF') 억제제를 이용한 약물치료, 광역학치료, 약물치료와 병행한 방사선치료, 맥락막 신생혈관 제거술, 황반변위술 등 비약물치료가 있다.

항 VEGF 치료는 중심와/중심와결 CNV의 일차치료(first-line treatment)로 혈관신생을 억제하는 방법이다. VEGF 억제제로 Pegaptanib, Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab 등이 있다. 항VEGF 치료는 4주~6주 간격으로 반복해야 치료효과가 나타난다. 이로 인해 안구 염증, 망막손상, 안구내염을 일으킬 위험이 높아진다. 항VEGF 치료가 CNV 표준치료로 자리를 잡았지만 장기간 복용에 따른 위해반응을 예방하기 위해 광역학치료와 병행한 혼합요법을 적용하기도 한다.(Liu et al 2013).

광역학치료(photodynamic therapy)는 광감각제(photosensitizer)인 verteporfin을 정맥내로 주사한 후 비열성 저에너지 레이저를 조사하여 활성화된 verteporfin에서 유리된 발생기 산소와 free radical이 CNV에 선택적으로 광화학적 손상을 일으키는 방법이다(류익희 등 2003). 망막에 손상을 주지 않고 맥락막 신생혈관을 치료하는 개념으로 시도되었으나, 정상적인 맥락막 모세혈관에서 혈전형성을 동반한 혈관폐쇄를 일으켜 조직 허혈이 발생하여 국소적인 VEGF를 증가시킨다(김경래 등 2018).

다. 망막하 장액을 유발하는 안질환

망막하 장액(subretinal fluid)는 망막손상 없이 망막하 공간으로 투명하거나 지방이 풍부한 삼출물이 축적되는 것으로 망막색소상피, 부르크막, 맥락막 등 망막과 주변 조직의 정

상구조가 파괴된 것을 의미한다. 망막하 장액을 일으키는 질환으로 염증성 질환, 자가면역 질환, 감염질환, 종양, 혈관질환, 선천적 이상 등으로 [표 4]와 같이 구분할 수 있다 (Schmidt-Erfurth et al 2014).

표 4 망막하 장액을 일으키는 질환

분 류	질환명
염증성/ 자가면역 질환	후부공막염, 전신홍반루푸스, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 결절 다발동맥염(polyarthritis nodosa), 재발 다발연골염(relapsing polychondritis), 피부근염, 구드패스츠허어병(Goodpasture's disease), 류마티스 관절염, 사코이드증(sarcoidosis), 교감눈염증(sympathetic ophthalmia), 보그트 고야나기 하라다병(Vogt-Koyanagi-Harada disease), 염증성 장질환, 헤장염
감염질환	매독, 톡소플라스마증, 결핵, 라임병, 고양이 발톱병(cat-scratch disease), 거대세포바이러스 감염, 히스토플라스마증, 콕시듐육아증, 크립토코커스, HIV 감염
종양	맥락막 흑색종, 맥락막 모반, 망막 또는 맥락막 혈관종, 전이성 맥락막 종양, 망막모세포종, 백혈병, 다발골수종
혈관질환	당뇨병성 망막병증, 망막정맥 폐색, 망막 대혈관류, 고혈압망막병, 파종혈관내응고, 혈전성 저혈소판자반, 신부전, 자간증/자간전증
선천적 이상	코츠병(coat's disease), 가족성삼출유리체망막병증, 망막 혈관종, 시신경 오목, 시신경 유두, 망막의 선천적 결손(colobomas), 나팔꽃증후군(morning glory syndrome), 소안증(nanophthalmos)
기타	중심장액성맥락망막병증, 유리체 황반 견일을 일으키는 병리학적 후방 유리체박리, 망막앞막, 삼출성 연령관련 황반변성(폴립모양 맥락막 혈관병증, 망막 혈관중성 증식과 같은 신생혈관증 포함), 포도막 삼출증후군, 인터페론 또는 리바비린 치료 관련성(iatrogenic(interferon or ribavirin treatment-related, among other dugs)), 양측성 포도막 멜라닌세포 증식(bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation, BDUMP)

* 출처 : Schmidt-Erfurth U, Kohnen T. Encyclopedia of Ophthalmology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

1) 만성중심장액맥락망막병증

중심장액맥락망막병증(Central Serous Chorioretinopathy, 이하 CSCR)은 망막색소상피층의 병변과 이에 동반된 장액성 감각망막박리를 특징으로 하는 질병으로 대부분의 경우에는 특별한 치료 없이도 좋은 시력예후를 보인다. 하지만 일부 환자들에서는 미완성의 망막색소상피위축과 색소상피박리를 동반하고 불명확하거나 다발성의 누출점을 가지며 만성적이고 재발성의 경과를 보이는데 이러한 환자군에서의 시력예후는 불량한 것으로 알려져 있다. 이러한 환자군은 전형적인 CSCR과 임상경과가 달라 만성중심장액맥락망막병증(Chronic CSCR)으로 따로 분류하고 있다(김마르다 등 2009). CSCR의 병리기전이 명확하게 밝혀지지 않았지만, 맥락막 혈관의 투과성 증가와 망막색소상피의 펌프 기능과 방어벽 기능저하로 인해 장액성 망막박리 및 망막색소상피박리가 유발되는 것으로

로 알려져 있다. 이러한 기전에 착안하여 광역학치료, 유리체강내 항 VEGF 주입술이 시도되었다(김정아 등 2015).

2) 현존하는 의료기술

망막하 장액 치료방법으로 국소 레이저 광응고법, 광역학치료, 항 VEGF 주사치료가 알려져 있다. 국소 레이저 광응고법은 삼출이 있는 혈관을 막아 망막색소상피층이 액체를 맥락막모세혈관층으로 펌프작용 할 수 있도록 한다. 그러나 중심/중심부근 암점, 명암 민감도의 상실, 의도하지 않은 황반부 손상, 맥락막의 신생혈관과 같은 합병증을 유발할 수 있다. 광역학치료는 삼출이 있는 맥락막 혈관의 일시적인 저관류를 유발하여 구조적, 시기능적 측면에서 좋은 결과를 보이고 있다. 그러나 비용이 비싸고 진행성 망막색소상피 위축과 맥락막 허혈과 같은 합병증을 유발할 수 있다. 항 VEGF 주사는 혈관의 투과성을 안정화시키는 데 관여한다고 알려져 있으나 작용기전이 명확하게 밝혀져 있지 않다(김재민 등 2018).

2. 연구목적

본 연구에서는 안내종양, 혈관증식과 망막하 장액을 일으키는 안질환에서 경동공 온열치료의 안전성 및 임상적 유효성을 평가하여 합리적인 급여기준 설정에 필요한 의학적 근거자료를 마련하고자 한다. 체계적 문헌고찰의 연구목적에 대한 핵심질문은 다음과 같다.

- 1) 맥락막 흑색종 등 안내종양의 제거를 위한 경동공 온열치료는 다른 치료법에 비해 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- 2) 연령관련 황반변성 등 혈관증식을 유발하는 안질환의 치료에서 경동공 온열치료는 다른 치료법에 비해 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- 3) 만성중심장액맥락망막병증 등 망막하 장액을 유발하는 안질환의 치료에서 경동공 온열치료는 다른 치료법에 비해 임상적으로 안전하고 효과적인가?

II

선행연구 및 급여현황

1. 선행연구

1.1. 체계적 문헌고찰 및 의료기술 평가

국내에서는 예비평가와 전문가 자문을 통해 동 기술의 근거평가를 시행한 바 있다(한국보건 의료연구원, 2013). 평가결과, 동 기술이 맥락막 흑색종, 망막모세포종, 맥락막혈관종, 맥락막신생혈관에서 다른 치료에 비해 부작용이 크고 효과가 낮았으며, 다른 치료대안의 발달로 현재는 거의 이루어지지 않은 기술이지만 망막모세포종과 같이 희귀난치 질환에서 마지막 치료대안으로 고려될 수 있는 것으로 판단하였다.

국외 의료기술 평가 경험을 알아보기 위해 2018년 8월 13일 Cochrane Library 와 TRIP Database에서 ‘transpupillary thermotherapy’로 검색하였고, NICE guidance (2004) 1편이 확인된다. NICE guidance(2004)에서는 연령관련 황반변성(age-related macular degeneration)에서 경동공 온열치료를 적용하는 것에 대해 현재까지 안전성과 유효성에 대한 근거가 부족하다고 하였다.

1.2. 임상진료지침 및 교과서

동 기술과 관련한 국내외 임상가이드라인은 Google 및 TripDatabase에서 확인되지 않는다. 임상교과서는 Schachat 등(2017)이 저술한 Ryan’s Retina에서 경동공 온열치료가 맥락막 흑색종과 맥락막 혈관종의 치료방법으로 기술하고 있다.

표 5 경동공 온열치료 관련 교과서 내용

구분	주요 내용
Ryan's Retina 2017	■ Circumscribed Choroidal Hamangioma TTT is felt to be most appropriate for circumscribed choroidal hemangiomas with shallow subretinal fluid that are posterior to the equator, with a tumor base <10 mm and tumor thickness <4 mm.
	■ Choroidal Melanoma TTT may be applied prior or during treatment or after completing brachytherapy. The simultaneous use of TTT and (local) brachytherapy of uveal melanomas has been originally suggested by the Leiden Group as "sandwich therapy" (brachytherapy of the tumor base and TTT of the tumor apex) as both treatment modalities may be synergistic. The rationale for "sandwich therapy" is the enhanced cytotoxic effect of radiation and the potential reduction of radiation dose when thermotherapy and radiation are combined. 32

2. 급여현황

2.1. 국내 급여 현황

경동공 온열치료는 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」 “조-662”로 확인된다.

표 6 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여상대가치점수(2018년 2월판)

분류번호	코드	분류
조-662	-	경동공 온열치료(Transpupillary Thermotherapy)

2.2. 국외 급여현황

경동공 온열치료에 대한 국외 급여현황은 Google 검색엔진을 활용하여 광범위하게 검색하였고, 미국 CPT code와 민간보험사의 Medical Policy나 Coverage 기준에 대한 내용이 확인되었다.

동 기술의 CPT code는 67299(Unlisted procedure, posterior segment)로 확인되었다. Federal Register(2002)에서는 G0185와 G0186에 시행하는 경동공 온열치료는 CPT code 0016T와 0017T를 사용하도록 하였으나 2011년 0016T가 삭제되고 code 67299이 추가되었다.

표 7. 경동공 온열치료 관련 국외 급여 현황

구분	내 용
CPT code ¹⁾	Federal Register vol. 67, No.251 G0185 Destruction of localized lesion of choroids for example, choroidal neovascularization; transpupillary thermotherapy (one or more sessions) and G0186 Destruction of localized lesion of choroids for example, choroidal neovascularization; photocoagulation, feeder vessel technique (one or more sessions). Services formerly billed under G0185 will be billed using CPT code 0016T, Destruction of localized lesion of choroids (e.g., choroidal revascularization), transpupillary thermotherapy, and G0186 will be billed using CPT code 0017T, Destruction of macular drusen, photocoagulation. CPT code 0016T/0017T → Category III(emerging technologies)
Aetna ²⁾	I. Aetna considers transpupillary thermotherapy (thermal therapy) medically necessary for either of the following indications: A. <u>Retinoblastoma</u> involving less than 50 % of the retina, and without associated vitreal or subretinal seeds at the time of thermotherapy; or B. Small (2 to 3 mm) <u>choroidal melanomas</u> located posterior in the globe. II. Aetna considers transpupillary thermotherapy experimental and investigational for the following indications and all other indications other than those listed above because of the lack of prospective, controlled clinical studies supporting its effectiveness for these indications: ■ Central serous chorioretinopathy ■ Choroidal indeterminate melanocytic lesions ■ Choroidal metastases ■ Choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration ■ Circumscribed choroidal hemangioma ■ Polypoidal choroidal vasculopathy ■ Retinopathy of prematurity.

1) Oxford health plans(Policy Number: VISION 027.5 T2, 2018.6.1.), PARAMOUNT HEALTHCARE Medical Policy(PG0149, Last Review 2017.8.8.)

2) aetna 홈페이지(http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0490.html) Last Review 2017.8.21.

III

연구방법

1. 행위정의

건강보험심사평가원의 경동공 온열치료 행위정의는 [표 8]과 같다.

표 8 경동공 온열치료 행위설명

행위명	행위정의
경동공 온열치료	연령관련 황반변성 등에서 망막하 맥락막 신생혈관을 제거함으로 실명을 예방하고자 항암치료에 사용하는 저온열원리를 이용한 시술임. 연령관련 황반변성 중 광역학요법(PDT)이 적응증이 되지 않는 잠복형(Occult type)에 주로 실시하며 실시방법은 810nm의 저에너지 다이오드레이저를 사용하여 60초간 360-1000mW의 power로 콘택트렌즈를 사용하여 망막하 신생혈관에 조사함

경동공 온열치료의 사용대상은 “연령관련 황반변성 등”으로 대상범위가 광범위하고, 국내 의료기술평가에서 행위정의와 관련된 검토가 이루어지 않았다. 본 연구에서는 국내외 의료기술 평가내용, Ovid-MEDLINE을 이용한 문헌검토, 안과 전문의의 자문을 받아 동 기술의 사용대상, 사용목적, 시술방법에 대한 행위정의를 마련하였다.

문헌검토는 2018년 7월 30일 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)(1946 to July 27, 2018)에서 ‘transpupillary thermotherapy.mp.’으로 검색된 초록 455편 중 TTT와 관련된 초록 205편의 사용대상, 사용목적, 시술방법을 검토하였다.

2. 체계적 문헌고찰

2.1. PICO-TS

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행한다. 본 연구와 관련한 핵심질문은 앞서 기술하였다. PICO-TS는 경동공 온열치료의 사용대상과 사용목적에 따라 의료결과가 다르므로 안내종양, 혈관증식, 망막하 장액으로 나누어 각 구성 요소에 따른 세부사항 사항들을 [표 9]와 같이 제시하였다.

표 9 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용		
	안내종양	혈관증식	망막하 장액
Patients (대상 환자)	- (맥락막/포도막) 맥락막 흑색종, 맥락막 모반, 맥락막 혈관종, 맥락막 전이암, 포도막 흑색종 등 - (망막) 망막모세포종, 혈관증식성 망막종양 등	- 연령관련 황반변성 - 결절성 맥락막 혈관병증 - 근시성 맥락막 신생혈관	만성중심장액맥락망막병증 맥락막배종
Intervention (중재법)	- 경동공 온열치료 · 일차치료 · 단독치료/병합치료/보조치료		
Comparators (비교치료법)	- 무치료 - 국소치료 (방사선치료, 광역동치료 등) - 항암치료 - 수술적 치료	- 무치료 - 약물요법(항혈관내피성장인자 등) - 국소치료(방사선치료, 광역동치료 등)	- 무치료 - 약물요법(항혈관내피성장인자 등) - 국소치료(방사선치료, 광역동치료 등)
Outcomes (결과변수)	- 치료관련 합병증 - 종양제거 - 종양 재발 - 생존율 - 종양 전이 - 추가치료 - 사망률 - 동반증상 해결	- 치료관련 합병증 - 시술성공 (혈관폐쇄, 시력향상 등)	- 치료관련 합병증 - 시술성공 (장액제거, 시력향상 등)
Time (추적기간)	- 제한두지 않음		
Study type (연구유형)	- 무작위배정 임상시험 (RCT) - 비무작위연구(비무작위임상시험, 코호트연구, 환자-대조군 연구)		

2.2. 문헌검색 및 전략

가. 문헌검색

문헌검색은 국내외 데이터베이스를 이용하여 출판연도 및 언어, 검색기간과 연구유형은 제한을 두지 않았으며, 구체적인 검색전략은 [부록 1]에 제시하였다.

1) 국내

국내 문헌검색은 2018년 10월 3일 아래의 4개 검색엔진을 이용하였으며, 검색어로는 Intervention 영역의 용어로 ‘경동공’, ‘동공경유’, ‘온열치료’, ‘온열요법’을 조합하는 전략을 활용하여 데이터베이스별 특성에 따라 적용하였다.

표 10 국내 전자 데이터베이스

학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

2) 국외

국외 데이터베이스는 2018년 10월 3일 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 간주되는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하였다. 국외 자료원에서의 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원 별 특성에 맞게 수정하여 검색어를 사용하였고, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다.

표 11 국외 전자 데이터베이스

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

2.3. 문헌선택 및 분류

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 초록을 검토하여 아래의 선택/배제 기준에 따라 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하였다. 2차 선택·배제 과정에서는 문헌의 전문을 검토하여 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다.

가. 선택기준

- 사전에 정의한 비교군과 비교되어 해당 의료결과를 하나 이상 보고한 문헌
- 사전에 정의한 연구유형에 해당하는 문헌

나. 배제기준

- 동물실험, 전임상시험연구
- 원저가 아닌 연구(종설, editorial, comments 등)
- 초록만 발표된 연구
- 동료심사를 거쳐 학술지에 게재하지 않은 문헌
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌
- 중복 문헌
- 원문확보 불가

다. 문헌의 분류

문헌의 분류는 김수영 등 (2013)이 개발한 문헌의 분류도구 DAMI(study Design Algorithm for Medical literature of Intervention)를 기준으로 하여 본 연구에서 포함하는 무작위배정 비교임상시험과 비무작위연구를 선정하였다. 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하여 의견합일을 이루며, 의견이 일치하지 않을 경우 제 3자와의 논의를 통해 결정하였다.

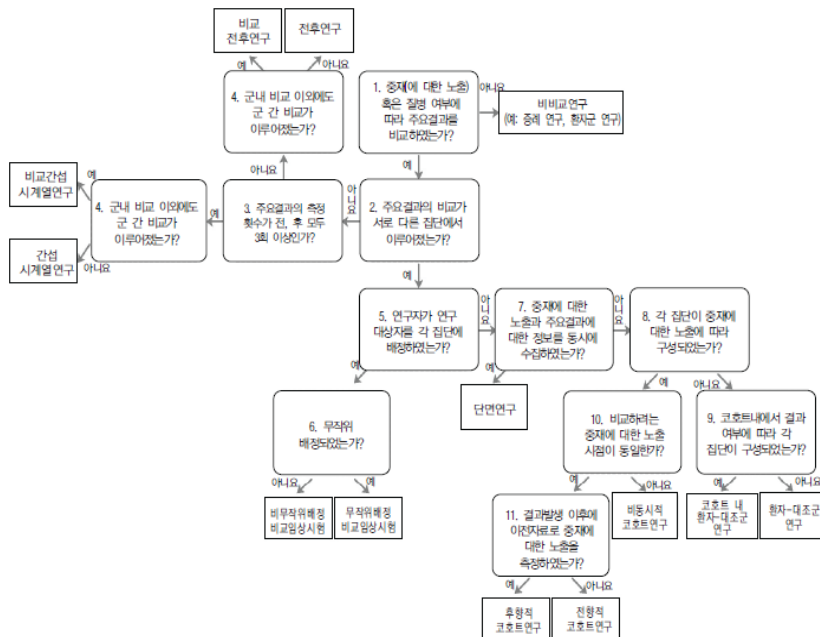


그림 5 DAMI 분류도구 알고리즘

2.4. 자료추출

자료 추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명 이상의 검토자가 각각 독립적으로 자료를 추출하며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료추출 할 주요 내용은 연구설계, 연구대상 특성, 연구방법 자료와 본 연구에서 정의한 결과지표 자료를 추출하였다.

표 12 자료추출에 포함될 내용

구분	주요 내용	
연구특성	연구 ID, 출판연도, 연구설계	
	연구국가, 연구기관 정보, 대상자 모집기간	
연구방법	연구대상	환자군 정의, 선택/배제기준, 군 배정방법, 일반적 특성 등
	중재시술	시술명, 레이저파장, 전압, 시술주기, 시술목적 등
	비교시술	시술명, 레이저파장, 전압, 시술주기, 시술목적 등
	추적관찰	검사명, 검사주기, 추적기간 등
	통계분석	지표정의, 일차지표, 통계방법, p값 등
연구결과	안전성 결과	치료관련 합병증
	유효성 결과	각 연구대상의 유효성 지표
비고	결론, 참고사항 등	

2.5. 문헌의 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al 2011). 무작위배정 임상연구에서 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 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.

비무작위 연구(Non-randomized studies)의 비뚤림 위험 평가도구는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS)를 사용하였다(김수영 등 2013). 동 도구는 코크란의 RoB 도구와 유사하게 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위 임상시험 이외의 비무작위 연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 구체적인 평가항목은 [표 13]와 같다.

표 13. Risk of Bias 평가 도구

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

2.6. 자료분석

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

이분형 자료일 경우 상대 위험비(relative risk, RR)를 구하며, 연속형 자료의 경우에는 가중 평균 차이(weighted mean difference)나 표준화 평균 차이(standardized mean difference)로 분석하여 95% 신뢰구간과 함께 제시한다. 이분형 자료의 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)을 사용하고, 연속형 자료의 경우 각 결과변수의 평균효과와 95% 신뢰구간은 역-분산 방법(inverse-variance method)을 사용한 변량효과모형으로 분석하였다.

이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고 Cochrane Q statistic ($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용한다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 (Higgins 등 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.

또한, 결과의 특성과 방향에 따라 연구가 출판되거나 출판되지 않는 출판 비뮴림(publication bias)을 그래프를 이용한 방법으로 Funnel plot을 활용하며, Funnel plot의 비대칭성 여부는 낮은 검정력 때문에 포함된 연구들이 적어도 10개 이상인 경우에만 사용될 수 있기 때문에 포함연구수를 고려하여 수행하였다(Higgins et al., 2008).

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

IV

연구결과

1. 행위정의 결과

경동공 온열치료(Transpupillary thermotherapy, 이하 ‘TTT’)에 대한 현황 및 문헌 검토, 전문가 자문을 통해 다음과 같이 행위정의를 마련하였고, 대한안과학회 추천을 받은 전문가 2인의 자문을 받아 확정하였다.

표 14 경동공 온열치료의 행위정의(확정)

행위구분	내용
대상	맥락막 흑색종, 망막모세포종 등 안내 종양(intraocular tumor) 종양 이외에 연령관련 황반변성, 만성증심장맥락망막병증 등 혈관증식, 망막하 장액을 유발하는 안질환
목적	종양·신생혈관·망막하 장액을 제거하는 치료목적
방법	저에너지 다이오드 레이저를 병변(종양, 혈관, 장액 등)에 조사

2. 문헌선정 결과

2.1. 문헌선정 개요

연구주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 1,240건이었다. Reference manager 프로그램을 이용하여 중복 검색된 472건을 제외하고 768건을 대상으로 문헌 선택/배제를 진행하였다. 1차 초록검토를 통해 38편을 선정하였고, 원문을 검토하여 최종 17편의 문헌을 선정하였다. 본 연구의 문헌선정 흐름도는 [그림6]과 같으며 최종 선택문헌과 배제문헌 목록은 [부록 2]와 [부록 3]에 자세히 기술하였다.

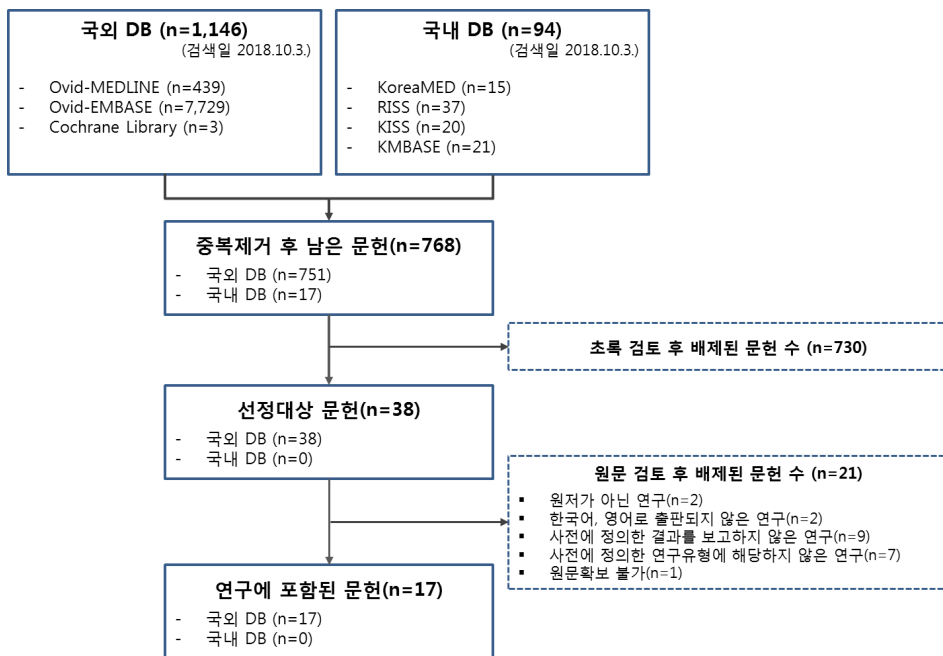


그림 6 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

2.2. 연구에 포함된 문헌의 일반적 특성

본 연구에서 선택된 17편 중 안내종양을 대상으로 한 문헌은 총 6편, 혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌은 총 9편, 망막하장액을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌은 총 2편이었다. 선정문헌은 2003년부터 2017년까지 출판되었고, 연도별 1~2편씩 골고루 분포하였다. 연구수행은 네덜란드, 프랑스, 스웨덴 등 유럽국가에서 주로 분포되었으며, 아시아 국가로는 인도(3편)와 일본(1편)이 있었다. 연구유형은 무작위 임상시험 6편, 비무작위 임상시험 1편, 전향적 코호트연구 6편, 후향적 코호트연구 4편이었다.

중재시술은 TTT를 단독요법 혹은 병합요법으로 수행하였다. 병합요법은 안내종양을 대상으로 한 문헌 5편에서 근접방사선치료(brachytherapy, 이하 'BT'), 방사선치료(radiotherapy, 이하 'RT') 후 TTT를 추가 수행하였다. 나머지 12편은 단독요법으로 수행하였다. 비교시술은 병합요법을 수행한 5편의 연구에서는 근접방사선치료, 방사선치료 단독요법이었고, 단독요법을 수행한 12편의 연구에서는 RT, 항체치료(Ranibizumab, Bevacizumab), 광역동치료(photodynamic therapy, 이하 'PDT'), 무치료와 비교하였다. 안내종양을 대상으로 한 문헌에서 BT와 RT가 비교시술로 사용되었고, 혈관증식과 망막하장액을 유발하는 질환을 대상으로 한 문헌에서 항체치료, PDT, 무치료가 사용되었다.

표 15 선정문헌의 일반적 특성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	의료결과
						C	비교시술	
1	Marinkovic (2016)	네덜 란드	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	치료관련 합병증, 국소조절, 종양전이, 사망률, 추가치료, 시력변화
						253	BT	
2	Cassoux (2013)	프랑 스	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	108	51	TTT+PBRT	치료관련 합병증, 종양전이, 생존율, 추가치료, 시력변화
						57	PBRT	
3	Yarovoy (2012)	러시 아	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	종양제거, 종양재발, 생존율, 추가치료, 시력변화
						70	BT	
4	Sagoo (2011)	미국	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	549	307	TTT+plaque RT	종양재발, 종양전이, 사망률
						242	plaque RT	
5	Harbour (2003)	미국	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	36	18	TTT	종양재발, 시력변화
						18	plaque RT	
6	Desjardins (2006)	프랑 스	RCT	포도막 흑색종	151	76	TTT+RT	추가치료, 망막박리 제거
						75	RT	
7	Soderberg (2012)	스웨 덴	RCT	AMD	92	48	TTT+항체치료 ¹⁾	추가치료, 시력변화
						44	shame TTT +항체치료 ¹⁾	
8	Odergren (2010)	스웨 덴	RCT	AMD	98	52	TTT+shame PDT	시력변화
						46	shame TTT+PDT	
9	Odergren (2008)	스웨 덴	RCT	AMD	98	52	TTT+shame PDT	시력변화
						46	shame TTT+PDT	
10	Myint (2006)	영국	RCT	AMD	25	14	TTT	시력변화
						11	shame TTT	
11	Gustavsson (2005)	스웨 덴	RCT	AMD	21	13	TTT	시력변화
						8	shame TTT	
12	Tewari (2007)	인도	non -RCT	AMD	30	14	TTT	치료관련 합병증, 시력변화
						16	PDT	
13	Nowak (2012)	폴란 드	코호트 (Pro)	AMD	426	222	TTT	시력변화
						100	PDT	
						104	항체치료 ²⁾	
14	Maberley (2005)	영국	코호트 (Pro)	AMD	115	52	TTT	출혈해결, 시력변화
						63	PDT	
15	Mitamura (2009)	일본	코호트 (Retro)	PCV	46	19	TTT	치료관련 합병증, 출혈해결, 시력변화
						27	PDT	
16	Manayath (2017)	인도	코호트 (Pro)	CSC	42	22	TTT	치료관련 합병증, 시력변화
						20	PDT	
17	Shukla (2008)	인도	코호트 (Pro)	CSC	39	25	TTT	장액제거, 시력변화
						14	무치료(관찰)	

1) Ranibizumab, 2) intravitreal Bevacizumab

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, AMD: age-related macular degeneration, PCV: oypoidal choroidal vasculopathy, CSC, Chronic Central Serous Chorioretinopathy, TTT: transpupillary thermotherapy, BT: brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, RT: Radiotherapy, PDT: photodynamic therapy

3. 안내종양 의료결과

3.1. 대상환자 특성

안내종양을 대상으로 TTT를 기존의 치료법과 비교하여 임상적 안전성과 효과성을 분석하는데 포함된 문헌은 총 6편이었다. 이 중 5편은 맥락막 흑색종을 대상으로 한 코호트연구였고, 나머지 1편은 포도막 흑색종 대상의 무작위 임상시험이었다.

문헌에 포함된 환자는 총 1,423명이었고, 평균연령은 58.5세였다. 평균 추적기간은 평균 76개월로 최소 3개월부터 최장 10년간 장기추적한 연구도 있었다. 문헌에 포함된 환자의 종양크기는 평균직경 12.66mm, 평균두께 6.55mm로 두 군간 유의한 차이를 보인 1편(Marinkovic 등 2016)을 제외하고 중재군과 대조군의 종양크기는 유사하였다.

표 16 안내종양 대상 선정문헌의 환자특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 연령 (세)	종양크기(mm)		평균 추적관찰 (mo)
					C	비교시술		평균 직경	평균 두께	
1	Marinkovic (2016)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	61.4	11.2*	10.8*	82.8*
					253	BT	63.5	4.5*	3.8*	
2	Cassoux (2013)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	108	51	TTT+PBRT	59	17.4	8.0	102.8
					57	PBRT	56	17.5	8.0	114.3
3	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	50.7	13.0	6.4	42
					70	BT	54.5	12.9	6.3	
4	Sagoo (2011)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	549	307	TTT+plaque RT	55.8	10.6	7.8	10yr
					242	plaque RT				
5	Harbour (2003)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	36	18	TTT	65.8	7.4	2.7	33
					18	plaque RT	61.8	9.5	3.5	
6	Desjardins (2006)	RCT	포도막 흑색종	151	76	TTT+PBRT	59	17.6	7.6	38
					75	PBRT	56	17.6	7	

* 계산값(Wan *et al* 2014)

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, mo: month, yr: year, BT: Brachytherapy, PBRT: Proton Beam radiotherapy RT: Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

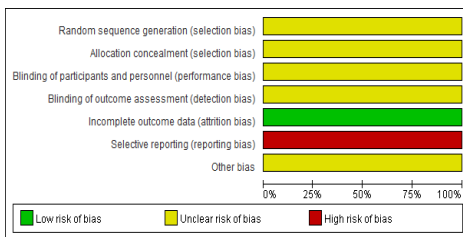
3.2. 비뚤림 위험

선택된 문헌은 맥락막 흑색종을 대상으로 하는 코호트연구 5편과 포도막 흑색종을 대상으로 하는 RCT 1편이었다. 안내종양 선정문헌의 비뚤림 위험은 대상환자와 연구설계를 구분하여 수행하였다.

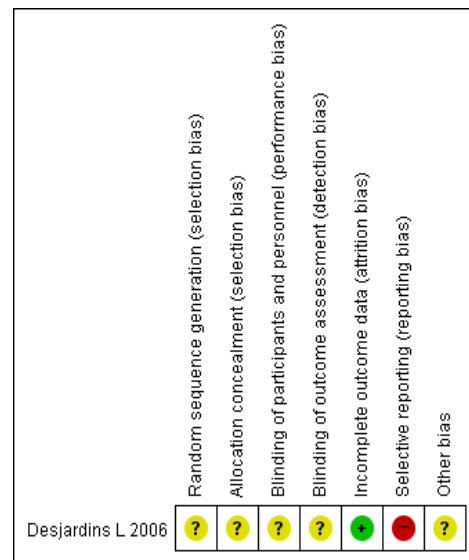
가. 무작위 임상시험

포도막 흑색종을 대상으로 한 무작위 임상시험 1편의 비뚤림 위험 평가는 무작위배정, 배정은닉, 눈가림 수행, 결과평가 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 기타 비뚤림의 7가지 평가 영역에 대해 low, unclear, high 세 등급으로 평가하였다. 평가결과 및 평가요약 그래프는 [그림 7]과 같이 제시하였다.

포도막 흑색종을 대상으로 한 선정문헌 1편은 대상자 선정과정과 눈가림 과정에 대한 명확한 기술이 없어 ‘unclear’로 평가되었다. 그리고 연구목적이 TTT를 광역동치료와 병합하는 경우의 유효성 평가로서 병합치료에 대한 결과값으로 기술하고 있어 TTT 유효성 결과를 해석하는데 주의가 필요하였다. 따라서 선정문헌의 비뚤림 위험이 전반적으로 불확실하므로 방법론적인 질은 높지 않은 것으로 판단된다.



[비뚤림 위험 그래프: 평가영역별 결과]



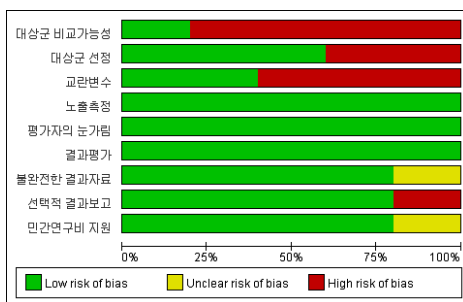
[비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약]

그림 7 안내종양 대상 문헌(RCT)의 비뚤림 위험 평가결과

나. 비무작위 임상시험

맥락막 흑색종을 대상으로 한 코호트연구 5편의 비뚤림 위험 평가는 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원의 9가지 영역에 대해 low, unclear, high 세 등급으로 평가하였다. 평가결과 및 평가요약 그래프는 [그림 8]과 같이 제시하였다.

맥락막 흑색종을 대상으로 한 선정문헌들은 일정기간 선정기준에 부합한 대상환자를 모집한 후 임상적 판단으로 결정된 시술방법에 따라 대상군이 배정되거나 의무기록을 대상으로 후향적으로 의료결과를 분석하였다. 이에 대상군간 종양특성에 유의한 차이를 보여 대상군 비교가능성에서 대부분 'high'로 평가되었다. 그러나 의료결과는 객관적 검사 결과에 기반하여 종양환자를 대상으로 대상자 모집이 어려운 연구에서 3년이상 장기추적한 결과를 보고하였다. 따라서 맥락막 흑색종을 대상으로 한 선정문헌의 비뚤림 위험은 전반적으로 낮은 것으로 판단된다.



[비뚤림 위험 그래프: 평가영역별 결과]

	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정	평가자의 노가임	결과평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고	민간연구비 지원
Cassoux N 2013	●	●	●	●	●	●	?	●	●
Harbour J 2003	●	●	●	●	●	●	●	●	?
Marinkovic M 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sagoo M 2011	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Yarovoy A 2012	●	●	●	●	●	●	●	●	●

[비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약]

그림 8 안내종양 대상 문헌(코호트연구)의 비뚤림 위험 평가결과

3.3. 안전성 결과

평가에 선택된 문헌 6편 중 3편에서 치료관련 합병증을 보고하였다.

Marinkovic 등(2016) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 449명(TTT와 BT 병행군 196명:BT군 253명)을 82.8개월 추적관찰한 결과, TTT와 BT를 병행한 군 91명(46.4%), BT군 113명(44.7%)에서 치료관련 합병증이 발생하였다. TTT와 BT를 병행한 군에서 발생한 합병증은 망막제거(28건), 포도막염(4건), 혈관사고(17건), 복시(24건), 망막병증(46건), Opticopathy(2건), 신생혈관 녹내장(1건)이 발생하였다.

Cassoux 등(2013) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 108명(TTT와 RT 병행군 51명:RT군 57명)을 각각 102.8개월, 114.3개월 추적관찰한 결과, TTT와 RT 병행군 25명(49%), RT군 33명(58%)에서 신생혈관 녹내장이 발생하였다.

Desjardins 등(2016) 연구에서는 포도막 흑색종 환자 151명(TTT와 RT 병행군 76명: RT군 75명)을 38개월간 추적 관찰한 결과, 두 군의 치료관련 합병증 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았다.

표 17 안내종양 대상 안전성 결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	치료결과 합병증		
						C	비교시술	발생률 (n(%))	p	중재군 발생률(n)
1	Marinkovic (2016)	네덜 란드	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	91 (46.4)	NS	망막제거(28), 포도막 염(4), 혈관사고(17), 복시(24), 망막병증(4 6), Opticopathy(2), 신생혈관 녹내장(1)
						253	BT	113 (44.7)		
2	Cassoux (2013)	프랑 스	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	108	51	TTT+PBRT	25 (49)	-	신생혈관 녹내장
						57	PBRT	33 (58)		
3	Desjardins (2006)	프랑 스	RCT	포도막 흑색종	151	76	TTT+PBRT	-	NS	백내장, 황반병증, papillopathy, 녹내장
						75	PBRT	-		

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, BT: Brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy, NS: not significant

3.4. 유효성 결과

안내종양을 대상으로 하는 선정문헌은 종양제거(2편), 종양재발(3편), 생존율(2편), 종양전이(5편), 추가치료(4편), 사망률(2편), 동반증상 해결(4편)을 보고하였다.

가. 종양제거

종양제거는 맥락막 흑색종을 대상으로 한 코호트연구 2편에서 보고하였다.

Marinkovic 등(2016) 연구에서는 종양의 국소조절은 flat scar 또는 활동성이 없는 병변으로 ① 초음파 검사(Ultrasonography, 이하 ‘USG’)상 불충분한 종양 퇴행이 보이고, 형광안저 혈관조영술(Fluorescein angiography, 이하 ‘FAG’)상 활동성이 있어 추가치료 필요, ② 종양 성장, ③ 재발(초기 종양 퇴행 후 성장)을 특징으로 하는 종양으로 정의하였다. 맥락막 흑색종 환자 449명(TTT와 BT 병행군 196명:BT군 253명)을 82.8개월간 추적관찰한 결과, TTT와 BT를 병행한 군 11.2%, BT군 5.2%에서 113명(44.7%)에서 종양이 국소조절 되었다.

Yarovoy 등(2012)에서는 종양이 완전히 제거된 경우와 부분만 제거된 경우를 종양 전체가 제거된 것으로 정의하였다. 종양이 완전히 제거된 경우(완전제거)는 검안경과 초음파상 편평한 scar 또는 두께 2.5mm 초과하지 않는 scar만 남거나 새로운 종양이 있을 가능성이 있는 경우이다. 부분만 제거된 경우(부분제거)는 검안경상 약간의 두께로 잔

여종양이 있고, 크기가 유지되는 새로운 종양이 있을 가능성이 있는 경우이다. 맥락막 흑색종 환자 133명(TTT와 BT 병행군 63명:BT군 70명)을 각각 42개월, 34.4개월간 추적 관찰한 결과 TTT와 BT를 병행한 군 63%와 BT군 49%에서 종양 전체가 제거되었고 ($p=.04$), 이 중 완전제거는 TTT와 BT를 병행한 군 52%, BT군 29%였다($p=.01$).

표 18 안내종양 대상 유효성 결과_종양제거(완전제거, 국소조절)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	종양제거
					C	비교시술		
1	Marinkovic (2016)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	82.8*	11.2(6.8-15.6) vs 5.2(2.4-7.9), $p=.07$ - (지표정의) 국소조절¹⁾ 실패의 5년 추적발생률**
					253	BT		
2	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+ BT	42	(전체제거²⁾) 63% vs 49%, $p=.04$ (완전제거) 52% vs 29%, $p=.01$
					70	BT		

* 계산값(Wan *et al* 2014) ** %(95% CI)

- 1) flat scar 또는 활동성이 없는 병변(① USG상 불충분한 종양 퇴행이 보이고, FAG상 활동성이 있어 추가 치료 필요, ② 종양 성장, ③ 재발(초기 종양 퇴행 후 성장))
 2) 전체제거: 완전제거+부분제거, 완전제거: 검안경과 초음파상 편평한 scar 또는 두께 2.5mm 초과하지 않는 scar만 남은 경우, 새로운 종양이 있을 가능성이 있는 경우, 부분제거: 검안경상 약간의 두께로 잔여종양이 있고, 크기가 유지되는 새로운 종양이 있을 가능성이 있는 경우

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, BT: Brachytherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

나. 종양재발

종양재발은 맥락막흑색종을 대상으로 한 코호트연구 3편에서 보고하였다.

Yarovoy 등(2012)에서는 맥락막 흑색종 환자 133명(TTT와 BT 병행군 63명:BT군 70명)을 각 42개월, 34.4개월간 5년 무재발률을 추적관찰한 결과 TTT와 BT를 병행한 군(96%)이 BT군(83%)에 비해 유의하게 높았다($p<.03$).

Sagoo 등(2011)에서는 맥락막 흑색종 환자 549명(TTT와 RT 병행군 307명:RT군 242명)을 33개월간 종양두께 증가 또는 기저직경 증가소견 여부를 추적관찰한 결과 TTT와 RT를 병행한 군 28명(9%), RT군 34명(14%)에서 종양이 재발하였고, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=.79$).

Harbour 등(2003) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 36명(TTT군 18명:RT군 18명)을 각 33개월, 40개월간 추적관찰한 결과, TTT군 3명(17%), RT군 1명(6%)에서 종양이 재발하였고, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=.33$).

표 19 안내종양 대상 유효성 결과_종양재발

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	종양재발(n(%))
					C	비교시술		
1	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	42	(5년 무재발률) 96% vs 83%, $p<.03$ - (지표정의) 추적관찰 기간동안 치료실패와 재발없는 환자비율
					70	BT	10yr	
2	Sagoo (2011)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	549	307	TTT+ PBRT	33	28(9) vs 34(14), $p=.79$ - (지표정의) 종양두께 증가 또는 기저직경 증가 소견이 있는 경우
					242	PBRT		
3	Harbour (2003)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	36	18	TTT	33	3(17) vs 1(6), $p=.33$
					18	plaque RT	40	

I: intervention group, C: control group, Retro: retrospective study, BT: RU106 Brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

다. 생존율

생존율은 맥락막 흑색종 환자를 대상으로 한 코호트연구 2편에서 보고하였다.

Cassoux 등(2013) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 108명(TTT와 RT 병행군 51명:RT군 57명)을 대상으로 각 102.8개월, 114.3개월간 추적관찰하였다. 이차 안구적출술이 없는 2년 생존율은 TTT와 RT를 병행한 군 98%, RT군 88.8%였고, 신생혈관 녹내장이 없는 2년 생존율은 TTT와 RT를 병행한 군 62.1%, RT군 54.6%였다.

Yarovoy 등(2012)에서는 맥락막 흑색종 환자 133명(TTT와 BT 병행군 63명:BT군 70명)을 각 42개월, 34.4개월간 전체 생존율과 5년 무재발 생존율을 추적관찰하였다. 전체 생존율은 TTT와 BT를 병행한 군 91%, BT군 81%였고, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p>.39$). 5년 무재발 생존율은 TTT와 BT를 병행한 군(89%)이 BT군(67%)보다 유의하게 높았다($p<.02$).

표 20 안내종양 대상 유효성 결과_생존율

연구 번호	제1저자 (출판연 도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	생존율
					C	비교시술		
1	Cassoux (2013)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	108	51	TTT+PBRT	102.8	(이차 안구적출술 없는 2년 생존율) 98% vs 88.8% (신생혈관 녹내장 없는 2년 생존율) 62.1% vs 54.6%
					57	PBRT	114.3	
2	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	42	(전체생존율) 91% vs 81%, $p>.39$ (5년 무재발생존율) 89% vs 67%, $p<.02$
					70	BT		

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, BT: RU106 Brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

라. 종양전이

종양전이는 맥락막 흑색종을 대상으로 한 코호트연구 5편에서 보고하였다.

Marinkovic 등(2016) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 449명(TTT와 BT 병행군 196명:BT군 253명)을 82.8개월간 추적관찰한 결과, 종양전이의 5년 축적 발생률은 TTT와 BT 병행군(11.2%)이 BT군(6.2%)보다 유의하게 높았다.

Cassoux 등(2013) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 108명(TTT와 RT 병행군 51명, RT군 57명)을 대상으로 각각 102.8개월, 114.3개월간 추적관찰하였다. 2년후 종양전이 발생률은 TTT와 RT 병행군 7명(14%), RT군 8명(14%)이었고, 5년 후 발생률은 TTT와 RT 병행군 37.25%, RT군 33.3%였다.

Yarovoy 등(2012)에서는 맥락막 흑색종 환자 133명(TTT와 BT 병행군 63명:BT군 70명)을 각 42개월, 34.4개월간 추적관찰한 결과, 5년 무전이율은 TTT와 BT 병행군 93%, BT군 81%로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p>.22$).

Sagoo 등(2011) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 549명(TTT와 RT 병행군 307명:RT군 242명)을 대상으로 10년동안 추적관찰한 결과 TTT와 RT 병행군 29명(9%), RT군 24명(10%)였고, 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.07$).

Harbour 등(2003) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 36명(TTT군 18명:RT군 18명)을 대상으로 각 33개월, 40개월간 추적관찰한 결과, 두 군 모두 종양전이가 발생하지 않았다.

표 21 안내종양 대상 유효성 결과_종양전이

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	종양전이
					C	비교시술		
1	Marinkovic (2016)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	82.8*	▪ (5년 추적 발생률**) 11.2(6.8-15.6) vs 6.2(3.1-9.2), p=.04
					253	BT		
2	Cassoux (2013)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	108	51	TTT+PBRT	102.8	▪ (2년후 발생률***) 7(14) vs 8(14) ▪ (5년후 발생률) 37.25% vs 33.3%
					57	PBRT	114.3	
3	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	42	▪ (5년 무전이율) 93% vs 81%, p=.22
					70	BT		
4	Sagoo (2011)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	549	307	TTT+plaque RT	10yr	▪ (발생률***) 29(9) vs 24(10), p=.07
					242	plaque RT		
5	Harbour (2003)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	36	18	TTT	33	▪ 두 군 모두 발생하지 않음
					18	plaque RT	40	

* 계산값(Wan *et al* 2014), ** %(95%CI), *** n(%)

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, BT: Brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, RT: Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

마. 추가치료

추가치료는 맥락막 흑색종을 대상으로 한 코호트연구 3편과 포도막 흑색종을 대상으로 한 RCT 1편에서 보고하였다.

Marinkovic 등(2016) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 449명(TTT와 BT 병행군 196명:BT군 253명)을 82.8개월간 추적관찰한 결과, TTT와 BT 병행군 22명(11.2%), BT군 17명(6.2%)에서 BT, 안구적출술, TTT를 추가 시행하였다(p=.09).

Cassoux 등(2013) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 108명(TTT와 RT 병행군 51명, RT군 57명)을 대상으로 각각 102.8개월, 114.3개월간 추적관찰한 결과, TTT와 RT 병행군 5명(10%), RT군 14명(25%)이 안구적출술을 추가 시행하였다.

Yarovoy 등(2012)에서는 맥락막 흑색종 환자 133명(TTT와 BT 병행군 63명:BT군 70명)을 각 42개월, 34.4개월간 추적관찰한 결과, TTT와 BT 병행군(2%)이 BT군(13%)보다 유의하게 안구적출술을 적게 시행하였다(p<.02).

Desjardins 등(2006) 연구에서는 포도막 흑색종 환자 151명(TTT와 RT 병행군 76명:RT군 75명)을 38개월간 추적관찰한 결과 중재군에서 유의하게 안구적출술 추가시행이 낮았다(p<.01).

표 22 안내종양 대상 유효성 결과_추가치료

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적관찰 (mo)	추가치료		
					C	비교시술		발생률 (n(%))	p	비고
1	Marinkovic (2016)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	82.8*	22 (11.2)	.09	BT(1), 안구적출술 (13), TTT(8)
					253	BT		17 (6.7)		BT(4), 안구적출술 (8), TTT(5)
2	Cassoux (2013)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	171	51	TTT+PBRT	102.8	5(10)	-	안구적출술
					57	PBRT	114.3	14(25)		
3	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	42	2%	<.02	안구적출술
					70	BT		13%		
4	Desjardins (2006)	RCT	포도막 흑색종	151	76	TTT+PBRT	38	중재군 낮음**	<.01	안구적출술
					75	PBRT				

* 계산값(Wan *et al* 2014), ** Kaphlan-Meier log rank test

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, BT: Brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

바. 사망률

사망률은 맥락막 흑색종을 대상으로 한 코호트연구 2편에서 각각 전체 사망률과 흑색종 관련 사망 발생률을 보고하였다.

전체 사망률은 Marinkovic 등(2016) 연구에서 맥락막 흑색종 환자 449명(TTT와 BT 병행군 196명:BT군 253명)을 82.8개월간 추적관찰한 결과, TTT와 BT 병행군 73명(37.2%), BT군33명(13.0%)였다.

표 23 안내종양 대상 유효성 결과_전체 사망률

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적관찰 (mo)	전체 사망률	
					C	비교시술		발생률(n(%))	p
1	Marinkovic (2016)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	82.8*	73(37.2)	-
					253	BT		33(13.0)	

* 계산값(Wan *et al* 2014)

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, BT: RU106 Brachytherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

흑색종 관련 사망 발생률은 Sagoo 등(2011) 연구에서 맥락막 흑색종 환자 549명(TTT와 RT 병행군 307명:RT군 242명)을 대상으로 10년동안 추적관찰한 결과, TTT와 RT 병행군 7명(2%), RT군 12명(5%)에서 발생하였고, 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.54$).

표 24 안내종양 대상 유효성 결과_흑색종 관련 사망

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적관찰 (mo)	흑색종 관련 사망	
					C	비교시술		발생률(n(%))	p
1	Sagoo (2011)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	549	307	TTT+ plaque RT	10yr	7(2)	.54
					242	plaque RT		12(5)	

I: intervention group, C: control group, Retro: retrospective study, RT: Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy

사. 동반증상 해결

본 연구에서 동반증상 해결은 안내종양을 대상으로 경동공 온열치료 후 종양이 제거됨으로써 동반되는 시력변화, 신생혈관 또는 망막하 장액의 제거 등 증상완화로 정의하였다. 선정문헌 6편에서 동반증상 해결을 보고한 문헌은 총 4편으로 모두 시력변화를 보고하였다.

Marinkovic 등(2016) 연구에서 맥락막 흑색종 환자 449명(TTT와 BT 병행군 196명:BT군 253명)을 82.8개월간 추적관찰하였고, 시력변화를 0.33 미만으로 유효시력이 상실된 증상발생률로 제시하였다. 시술 1년 후 TTT와 BT 병행군(98명(50%))이 BT군(62명(24.5%))보다 유의하게 높았다($p=.01$). 이후 2년 후, 3년 후에는 두 군간 유의한 차이가 없었다.

Cassoux 등(2013) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 108명(TTT와 RT 병행군 51명, RT군 57명)을 대상으로 각각 102.8개월, 114.3개월간 추적관찰하였고, 시력변화는 시술 전과 시술 2년 후 시력범위 분포로 제시하였다. TTT와 RT 병행군은 시술 전 1/100미만 5명(10%), 1/100~20/50 34명(70%), 20/50 이상이 10명(20%)이었고, 2년 후 1/100~20/50인 환자(11명(26%))와 20/50 이상인 환자(1명(2%))는 감소하고 1/100 미만인 환자(31명(72%))는 증가하였다. RT군은 시술 전 1/100 미만이 18명(18%), 1/100~20/50이 31명(55%), 20/50 이상이 15명(27%)이었고, 2년 후 1/100~20/50인 환자(17명(28%))와 20/50 이상인 환자(3명(5%))는 감소하였고, 1/100 미만인 환자(41명(67%))는 증가하였다.

Yarovoy 등(2012)에서는 맥락막 흑색종 환자 133명(TTT와 BT 병행군 63명:BT군 70명)을 각 42개월, 34.4개월간 추적관찰한 결과, 전체 환자의 7%(4명)가 시력이 개선되었고, TTT와 BT 병행군 13명(22%)과 BT군 17명(29%)은 시력이 유지되었다($p=NS$).

시력이 감소한 환자는 TTT와 BT 병행군 43명(71%), BT군 38명(64%)이었고, 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=NS$).

Harbour 등(2003) 연구에서는 맥락막 흑색종 환자 36명(TTT군 18명:RT군 18명)을 대상으로 각 33개월, 40개월간 추적관찰한 결과, snellen line 변화는 TTT군 -2.9, RT군 -3.1이었고, 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.92$). 시술 후 시력이 유지되거나 향상된 환자는 TTT군 6명(33%), RT군 5명(28%)이었고, 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.73$).

표 25 안내종양 대상 유효성 결과_동반증상 해결

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	동반증상 해결(n(%))
					C	비교시술		
1	Marinkovic (2016)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	449	196	TTT+BT	82.8*	유효시력 상실(<0.33) 발생률 ▪ (1년후) 98(50.0) vs 62(24.5), $p=.01$ ▪ (2년후) 107(54.6) vs 86(34.0), $p=.28$ ▪ (3년후) 121(61.7) vs 116(45.8), $p=.61$
					253	BT		
2	Cassoux (2013)	코호트 (Pro)	맥락막 흑색종	108	51	TTT+PBRT	102.8	시력범위 분포변화(초기→2년후) ▪ <1/100 5(10)→31(72) vs 10(18)→41(67) ▪ 1/100~20/50 34(70)→11(26) vs 31(55)→17(28) ▪ >20/50 10(20)→1(2) vs 15(27)→3(5)
					57	PBRT	114.3	
3	Yarovoy (2012)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	133	63	TTT+BT	42	▪ (시력증가) 133명 중 4명(7%) ▪ (시력유지) 13(22) vs 17(29), $p=NS$ ▪ (시력감소) 43(71) vs 38(64), $p=NS$
					70	BT		
4	Harbour (2003)	코호트 (Retro)	맥락막 흑색종	36	18	TTT	33	▪ (snellen line 변화) -2.9 vs -3.1, $p=.92$ ▪ (시력 유지 또는 향상) 6(33) vs 5(28), $p=.73$
					18	plaque RT	40	

n(%), * 계산값(Wan *et al* 2014)

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, BT: Brachytherapy, PBRT: Proton Beam Radiotherapy, RT: Radiotherapy, TTT: transpupillary thermotherapy, NS: not significant

4. 혈관증식 대상 의료결과

4.1. 대상환자 특성

혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 TTT를 기존의 치료법과 비교하여 임상적 안전성과 효과성을 분석하는데 포함된 문헌은 총 9편이었다. 이 중 Odergren 등(2010)과 Odergren 등(2008)은 동일한 환자를 대상으로 다른 의료결과를 제시하였다. 선정문헌 총 9편 중 5편은 무작위배정 임상시험, 1편은 비무작위 임상시험, 나머지 3편은 코호트 연구였다.

문헌에 포함된 환자는 총 853명이었고, 평균연령은 73.4세였다. 연령관련 황반변성(age-related macular degeneration, 이하 AMD)을 대상으로 한 문헌이 7편이었고, 나머지 1편은 결절성 맥락막 혈관병증(polypoidal choroidal vaculopathy, 이하 PCV)을 대상으로 하였다. TTT를 항체치료와 병합한 문헌은 1편이었고 나머지 7편은 단독시술이었다. 경동공 온열치료 단독시술의 비교시술은 PDT가 5편, 무치료가 2편이었다. 비교시술이 항체치료인 문헌은 2편으로 1편은 TTT와 항체치료를 병합하였고, 나머지 1편은 단독시술이었다. 평균 추적관찰 기간은 12.7개월이었다.

표 26 혈관증식 대상 선정문헌의 환자특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 연령 (세)	병변크기(mm)		평균 추적관찰 (mo)
					C	비교시술		평균 직경	평균 두께	
1	Soderberg (2012)	RCT	AMD	92	48	TTT+ 항체치료 ¹⁾	79.5	3.3m ²	328	24
					44	shame TTT +항체치료 ¹⁾	78.4	2.8m ²	367	
2	Odergren (2010)	RCT	AMD	98	52	TTT+ shame PDT	76.2	8.4m ²	308.4	12
					46	shame TTT+ PDT	73.5	7.7m ²	286.4	
3	Odergren (2008)	RCT	AMD	98	52	TTT+ shame PDT	76.2	8.4m ²	308.4	12
					46	shame TTT+ PDT	73.5	7.7m ²	286.4	
4	Myint (2006)	RCT	AMD	25	14	TTT	76	-	-	12
					11	shame TTT	72	-	-	

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 연령 (세)	병변크기(mm)		평균 추적관찰 (mo)
					C	비교시술		평균 직경	평균 두께	
5	Gustavsson (2005)	RCT	AMD	21	13	TTT	78	3.4	-	12
					8	shame TTT	79	3.2	-	
6	Tewari (2007)	non- RCT	AMD	30	14	TTT	66.1	3.1	-	6
					16	PDT	66.1	3.0	-	
7	Nowak (2012)	코호트 (Pro)	AMD	426	222	TTT	75.2	-	-	12.3
					100	PDT	74.1	-	-	
					104	항체치료 ²⁾	73.8	-	-	
8	Maberley (2005)	코호트 (Pro)	AMD	115	52	TTT	79	4.1	-	12.2
					63	PDT	59	3.3	-	12.0
9	Mitamura (2009)	코호트 (Retro)	PCV	46	19	TTT	72.2	-	0.46	12
					27	PDT	70.1	-	0.46	

1) Ranibizumab, 2) intravitreal Bevacizumab

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, AMD: age-related macular degeneration, PCV: oypoidal choroidal vasculopathy, PDT: Photodynamic therapy, TTT: transpupillary thermotherapy

4.2. 비둘림 위험

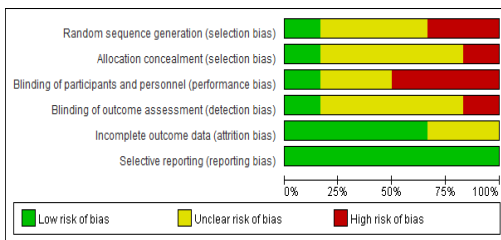
혈관증식을 치료하는 목적으로 TTT를 시행한 문헌은 총 9편이었고, 무작위 임상시험 5편, 비무작위 임상시험 1편, 코호트연구 3편이었다. 혈관증식 질환을 대상으로 한 선정 문헌의 비둘림 위험은 무작위 임상시험 5편과 비무작위 임상시험 1편은 Risk of Bias, 코호트연구 3편은 RoBANS를 이용하여 평가하였다.

가. 무작위 임상시험

혈관증식 치료목적의 선정문헌 RCT 6편의 비둘림 위험 평가는 무작위배정, 배정은닉, 눈가림 수행, 결과평가 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고의 6가지 평가 영역에 대해 low, unclear, high 세 등급으로 평가하였다. 평가결과 및 평가요약 그래프는 [그림 9]와 같이 제시하였다.

선택 문헌들에서 대부분 방법 수행에 대한 명확한 기술이 없어 'Unclear'로 평가되는 경우가 많았다. 평가 영역별 살펴보면 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 결과평가 눈가림에 대한 언급이 없어 'Unclear'로 평가하였다. 무작위 배정순서 생성 방법으로 1

편에서는 ‘pseudo-randomization method’, 다른 1편에서는 대상환자가 선택한 치료 방법으로 군 배정이 이루어져 ‘high’로 평가하였다. 2편에서는 눈가림을 시행하지 않았다는 사실만 언급하였다. 따라서 선택 문헌들의 전반적인 비뚤림 위험 수준은 높은 것으로 판단된다.



[비뚤림 위험 그래프: 평가영역별 결과]

	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)
Gustavsson 2005	?	?	?	?	+	+
Myint 2006	-	?	?	?	+	+
Odergren 2008	?	?	-	-	?	+
Odergren 2010	?	?	-	?	?	+
Soderberg 2012	+	+	+	+	+	+
Tewari 2007	-	-	-	?	+	+

[비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약]

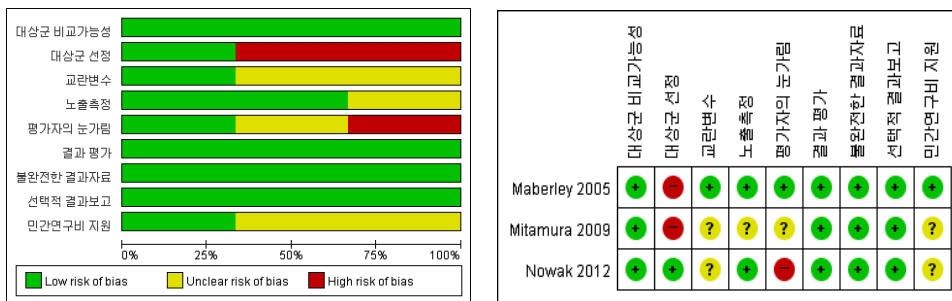
그림 9 혈관증식 질환 대상 문헌(RCT)의 비뚤림 위험 평가결과

나. 비무작위 임상시험

혈관증식 치료목적의 선정문헌 코호트연구 3편의 비뚤림 위험 평가는 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원의 9가지 영역에 대해 low, unclear, high 세 등급으로 평가하였다. 평가결과 및 평가요약 그래프는 [그림 10]과 같이 제시하였다.

혈관증식 치료목적의 선정문헌들은 대상군 선정에서 Marberley 등(2005)은 종양특성보다 대상환자 선호도에 따라 시술방법이 결정되었고, Mitamura 등(2009)는 군별로 대

상자를 시간차이를 두고 모집하여 'high'로 평가하였다. 그러나 문헌에서 언급되지 않아 'unclear'로 평가된 항목을 제외하면 대부분 대상군 비교가능성, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고에서 'low'로 평가되었다. 따라서 혈관증식 치료목적의 선정문헌의 비뚤림 위험은 전반적으로 낮은 것으로 판단된다.



[비뚤림 위험 그래프: 평가영역별 결과]

[비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약]

그림 10 혈관증식 대상 문헌(코호트연구)의 비뚤림 위험 평가결과

4.3. 안전성 결과

평가에 선택된 문헌 9편 중 4편에서 치료관련 합병증을 보고하였다.

Gustavsson 등(2005) 연구에서는 AMD환자 21명(TTT군 13명:무치료군 8명)을 12개월간 추적 관찰한 결과, TTT군 2명(15.4%)에게 황반허혈(1명)과 색소상피박리(1명)가 발생하였다.

Tewari 등(2007) 연구에서는 AMD환자 30명(TTT군 14명: PDT군 16명)을 6개월간 추적 관찰한 결과, TTT군 4명(28.6%)과 PDT군 5명(31.3%)에서 치료관련 합병증이 발생하였다. TTT군에서 발생한 합병증은 망막 색소상피 위축(3명)과 출혈(1명)이었다.

Nowak 등(2012) 연구에서는 AMD환자 426명(TTT군 222명: PDT군 100명: 항체치료 104명)을 12.3개월간 추적 관찰한 결과, 세 군에서 혈전 또는 사망, 안구내염, 망막 박리, 출혈 등이 발생하지 않았다.

Mitamura 등(2009) 연구에서는 PCV 46명(TTT군 19명: PDT군 27명)을 12개월간 추적 관찰한 결과, TTT군 5명(26.3%)과 PDT군 4명(14.8%)에서 치료관련 합병증이 발생하였다. TTT군에서 발생한 합병증은 유리체 출혈(2명)과 맥락막 혈관증식(3명)이었다.

표 27 혈관증식 대상 안전성 결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	치료결과 합병증(n(%))
					C	비교시술		
1	Gustavsson (2005)	RCT	AMD	21	13	TTT	12	- 중재군에서 2(15.4) 발생 - TTT치료 24시간 이내 황반 허혈 (macular infarction) 1명, 색소상피 박리 1명
2	Tewari (2007)	non-RCT	AMD	30	14	TTT	6	(발생률) 4(28.6) vs 5(31.3) (중재군) 망막 색소상피 위축(3), 출혈(1)
					16	PDT		
3	Nowak (2012)	코호트 (Pro)	AMD	426	222	TTT	12.3	- 세 군 모두 혈전 또는 사망 없음 - 세 군 모두 안구내염, 망막박리, 출혈 등 발생 없음
					100	PDT		
					104	항체치료 ¹⁾		
4	Mitamura (2009)	코호트 (Retro)	PCV	46	19	TTT	12	(발생률) 5(26.3) vs 4(14.8) (중재군) 유리체 출혈(2), 맥락막 혈관증식(3)
					27	PDT		

1) intravitreal Bevacizumab

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, Retro: Retrospective study, AMD: age-related macular degeneration, PCV: oypoidal choroidal vasculopathy, PDT: photodynamic therapy, TTT: transpupillary thermotherapy

4.4. 유효성 결과

혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 하는 선정문헌은 시술성공 지표로서 혈관폐쇄(3편)와 시력변화(8편)에 대한 유효성 결과를 보고하였다.

가. 혈관폐쇄

Soderberg 등(2012) 연구에서는 AMD환자 92명(TTT와 항체치료 병행군 48명: 항체치료군 44명)을 24개월간 혈액누출과 섬유화를 추적관찰하였다. 혈액누출은 TTT와 항체치료 병행군 16명(34.8%)과 항체치료군 9명(23.1%)에서 지속되었고, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(p=NS). 출혈부위 섬유화는 TTT와 항체치료 병행군 16명(34.8%)와 항체치료군 20명(51.3%)에서 진행되었고, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(p=NS).

Odergern 등(2008) 연구에서는 AMD환자 98명(TTT군 52명: PDT군 46명)을 12개월간 추적관찰한 결과, TTT군 88%와 PDT군 93%에서 출혈이 멈추었다.

Maberley 등(2005) 연구에서는 AMD환자 115명(TTT군 52명: PDT군 63명)을 각각 12.2개월, 12개월간 추적관찰한 결과, TTT군 22명(42%)과 PDT군 19명(30%)에서 혈액

누출이 멈추었다.

Soderberg 등(2012)은 각 대상군에서 추적관찰 결과 누출이 지속된 환자를 제외한 나머지 환자를 누출이 중지한 환자로 정의하고, Odergren 등(2008)은 출혈이 중지된 환자비율을 환자수로 전환하여 메타분석을 수행하였다. 메타분석에서는 RCT의 경우 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았고, 중간정도 이질성을 보였다 (RR 0.99, 95% CI 0.85, 1.14, $I^2 = 50\%$)

표 28 혈관증식 대상 유효성 결과_시술성공(혈관폐쇄)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	혈관폐쇄
					C	비교시술		
1	Soderberg (2012)	RCT	AMD	92	48	TTT+ 항체치료 ¹⁾	24	(출혈지속) 16(34.8) vs 9(23.1), p=NS (섬유화) 16(34.8) vs 20(51.3), p=NS
					44	shame TTT +항체치료 ¹⁾		
2	Odergren (2010,2008)	RCT	AMD	98	52	TTT+ shame PDT	12	(출혈중지) 88% vs 93%
					46	shame TTT+ PDT		
3	Maberley (2005)	코호트 (Pro)	AMD	115	52	TTT	12.2	(누출중지) 22(42) vs 19(30)
					63	PDT	12.0	

n(%), 1) Ranibizumab

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, PDT: Photodynamic Therapy, TTT: transpupillary thermotherapy

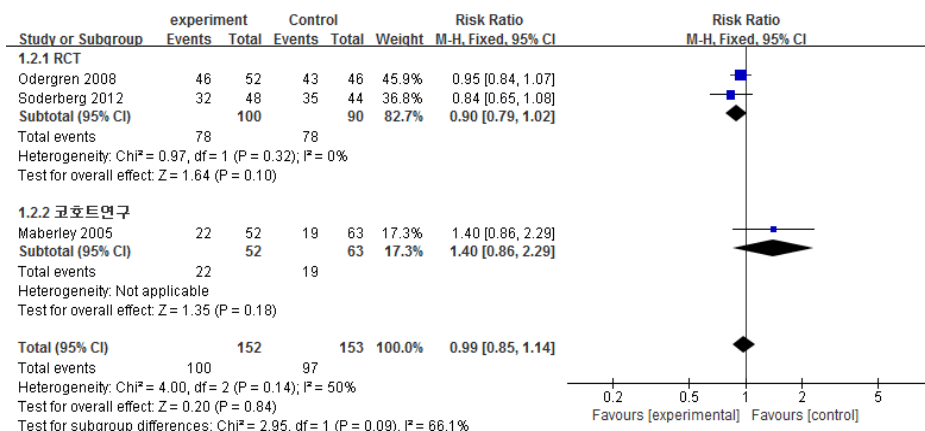


그림 11 혈관증식 대상 시술성공(혈관폐쇄)의 통합분석 결과

나. 시력변화

혈관증식을 유발하는 질환을 대상으로 하는 문헌 8편에서 시력변화를 보고하였다. 시력은 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS) chart(letters)와 Logarithm of the minimum angle of resolution(logMAR)를 이용하여 전후 변화량을, 추적관찰 기간동안 시력변화 양상을 비교하였다.

Soderberg 등(2012) 연구에서는 AMD환자 92명(TTT와 항체치료 병행군 48명: 항체치료군 44명)을 24개월간 ETDRS를 이용하여 시력변화를 추적관찰한 결과, TTT와 항체치료 병행군 $+1.0 \pm 2.8$ letters, 항체치료군 $+4.0 \pm 1.8$ letters 변화였으나 두 군간 유의한 차이는 보이지 않았다($p=NS$). TTT와 항체치료 병행군의 79.9%, 항체치료군의 90%에서 치료 후 ETDRS상 15letters 미만으로 시력이 저하되었다(시력안정, $p=NS$). 이 중 TTT와 항체치료 병행군의 18.4%와 항체치료군의 7.5%는 치료 후 ETDRS상 15letters 이상 시력이 개선되었다($p=NS$).

Odergern 등(2008) 연구에서는 AMD환자 98명(TTT군 52명: PDT군 46명)을 12개월간 ETDRS를 이용하여 시력변화를 추적 관찰한 결과, 두 군 모두 -7.2 letters 변화를 보였다. TTT군의 75%와 PDT군의 73.9%에서 치료 후 ETDRS상 15letters 미만으로 시력이 저하되었다(시력안정, $p=NS$).

Odergren 등(2010) 연구에서는 Odergren 등(2008) 연구대상자에게 주관적 시력변화를 NEI VFQ-25 설문도구를 이용하여 조사하였다. 조사결과 TTT군 +1.2점, PDT군 +0.7점으로 주관적으로 시력이 개선되었다고 응답하였으나 두 군간 유의한 차이는 보이지 않았다.

Myint 등(2006) 연구에서는 AMD환자 25명(TTT군: 14명, 무치료군: 11명)을 12개월간 logMAR를 이용하여 시력변화를 추적 관찰하였다. 장거리 시력은 TTT군은 +0.19, 무치료군은 +0.19 변화하였고, 근거리 시력은 TTT군 +0.15, 무치료군 +0.34 변화하였다. 치료 후 15 letters 이상 시력이 저하된 환자는 TTT군 6명(42%), 무치료군 4명(36%)였고, 이 중 TTT군 1명(7%)와 무치료군 2명(18%)은 30 letters 이상 시력이 저하되었다.

Gustavsson 등(2005) 연구에서는 AMD환자 21명(TTT군 13명:무치료군 8명)을 12개월간 ETDRS를 이용하여 시력변화를 추적 관찰한 결과, TTT군 5명(38.0%)와 무치료군 2명(25%)에서 치료 후 15 letters이상 시력이 저하되었으나 두 군간 유의한 차이는 보이지 않았다($p=.27$).

Tewari 등(2007) 연구에서는 AMD환자 30명(TTT군 14명: PDT군 16명)을 6개월간 ETDRS를 이용하여 시력변화를 추적관찰 하였다. TTT군 14명(88.0%)과 PDT군 13명(81.0%)에서 치료 후 15 letters 이하로 감소한 시력안정 상태였고, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=1.0$).

Nowak 등(2012) 연구에서는 AMD환자 426명(TTT군 222명: PDT군 100명: 항체치료

104명)을 12.3개월간 logMAR를 이용하여 시력변화를 추적 관찰한 결과, TTT군 +0.05, PDT군 +0.12, 항체치료군 -0.03 시력변화를 보였다. TTT군 143명(64.4%), PDT군 58명(58%), 항체치료군 64명(61.5%)은 치료 후에도 시력이 유지되었고, TTT군 33명(14.9%), PDT군 10명(10%), 항체치료군 21명(20.2%)은 시력이 개선되었다. TTT군 46명(20.7%), PDT군 32명(32%), 항체치료군 19명(18.3%)는 치료 후 시력이 저하되었다.

Mitamura 등(2009) 연구에서는 PCV 46명(TTT군 19명: PDT군 27명)을 12개월간 logMAR를 이용하여 시력변화를 추적 관찰한 결과, TTT군(1명(5.3%)) 보다 PDT군(10명(37.0%))에서 치료 후 시력이 향상된 환자수가 유의하게 높았다($p=0.01$).

ETDRS를 이용한 문헌 4편(Soderberg 등 2012; Odergren 등 2008; Gustavsson 등 2005; Tewari 등 2007)에서는 15 letters 변화량을 기준으로 15 letters 미만으로 저하된 경우를 '시력안정', 15 letters 이상 증가한 경우를 '시력개선', 15letters 이상 감소한 경우를 '시력저하'로 정의하였다. logMAR를 이용한 문헌(Myint 등 2006; Nowak 등 2012, Mitamura 등 2009)은 치료 후 logMAR가 감소한 경우를 '시력개선', 변함없는 경우를 '시력안정', logMAR가 증가한 경우를 '시력저하'로 정의하였다.

본 연구에서는 선정문헌들에서 정의한 시력변화 양상 중 치료 후 시력안정과 시력개선을 보고한 문헌 5편(Soderberg 등 2012; Odergren 등 2008; Tewari 등 2007; Nowak 등 2012, Mitamura 등 2009)으로 통합분석한 결과, 두 군간 시력변화에서 유의한 차이를 보이지 않았다(RR 1.05, 95% CI 0.95, 1.15, $I^2 = 10\%$).

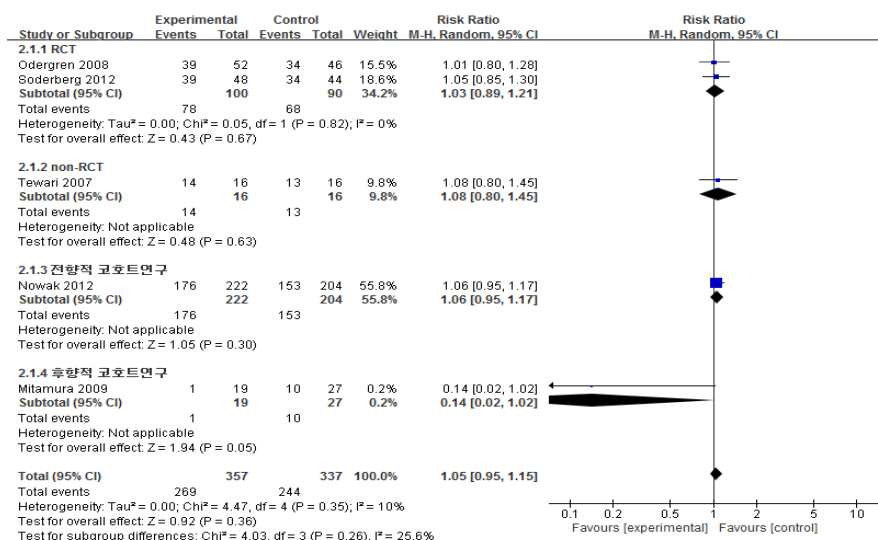


그림 12 혈관증식 대상 시술성공(시력변화)의 통합분석 결과

표 29 혈관증식 대상 유효성 결과_시술성공(시력변화)

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	평균 추적 관찰 (mo)	시력변화
					C	비교시술		
1	Soderberg (2012)	RCT	AMD	92	48	TTT+항체치료 ¹⁾	24	+1.0±2.8 vs +4.0±1.8, p=NS (안정) 79.9% vs 90.0%, p=NS - (지표정의) ETDRS 15letters 미만 상실 (개선) 18.4% vs 7.5%, p=NS - (지표정의) ETDRS 15letters 이상 증가
					44	shame TTT +항체치료 ¹⁾		
2	Odergren (2010)	RCT	AMD	98	52	TTT+ shame PDT	12	(주관적 시력) +1.2 vs +0.7, p=NS - (지표정의) NEI VFQ-25 점수변화
					46	shame TTT+ PDT		
3	Odergren (2008)	RCT	AMD	98	52	TTT+ shame PDT	12	-7.2 vs -7.2 (안정) 75.0% vs 73.9%, p=NS - (지표정의) ETDRS 15letters 미 만 변화
					46	shame TTT+ PDT		
4	Myint (2006)	RCT	AMD	25	14	TTT	12	- 장거리시력(logMAR) - (중재군) 0.67 → 0.86 - (대조군) 0.69 → 0.88 - 근거리시력(logMAR) - (중재군) 0.95 → 1.2 - (대조군) 0.86 → 1.2 - 시력상실 - (15letters 이상) 6(42) vs 4(36) - (30letters 이상) 1(7) vs 2(18)
					11	shame TTT		
5	Gustavsson (2005)	RCT	AMD	21	13	TTT	12	- 시력상실 - (15letters 이상) 5(38) vs 2(25), p=.27
					8	shame TTT		
6	Tewari (2007)	non -RCT	AMD	30	14	TTT	6	(시력안정) 14(88) vs 13(81), p=1.0 - (지표정의) ETDRS 15letters 이하 감소
					16	PDT		
7	Nowak (2012)	코호트 (Pro)	AMD	426	222	TTT	12.3	(logMAR) +0.05 vs +0.12 vs -0.03 (시력유지) 143(64.4) vs 58(58) vs 64(61.5) (시력개선) 33(14.9) vs 10(10) vs 21(20.2) (시력저하) 46(20.7) vs 32(32) vs 19(18.3)
					100	PDT		
					104	항체치료 ²⁾		
8	Mitamura (2009)	코호트 (Retro)	PCV	46	19	TTT	12	(시력향상) 1(5.3) vs 10(37.0), p=.01
					27	PDT		

1) Ranibizumab, 2) intravitreal Bevacizumab

I: intervention group, C: control group, RCT: randomized controlled trial, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, PDT: Photodynamic therapy, TTT: transpupillary thermotherapy, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution

5. 망막하 장액 대상 의료결과

5.1. 대상환자 특성

망막하 장액을 유발하는 질환을 대상으로 하는 선정문헌은 총 2편(코호트연구)이었다. 2편 모두 만성중심장액맥락망막병증(Chronic Central Serous Chorioretinopathy, 이하 'CSC')를 대상이었고, 문헌에 포함된 환자수는 총 81명이었다. 중재시술은 TTT 단독요법 이었고, 비교시술은 PDT 1편, 무치료 1편으로 평균 6개월 추적관찰 하였다.

표 30 망막하 장액 대상 선정문헌의 환자특성

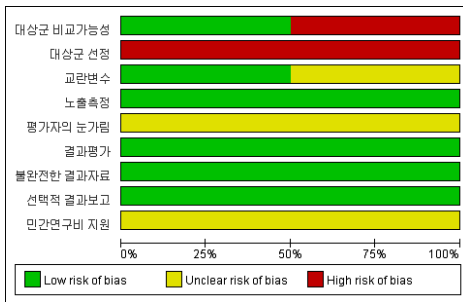
연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	연령(세)	병변두께	추적관찰
					C	비교시술			
1	Manayath (2017)	코호트 (Pro)	CSC	42	22	TTT	46.5	0.36	6
					20	PDT	50.6	0.33	
2	Shukla (2008)	코호트 (Pro)	CSC	39	25	TTT	41.4	-	6.5
					14	무치료	42	-	10.5

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, Retro: retrospective study, PDT: Photodynamic study, TTT: transpupillary thermotherapy

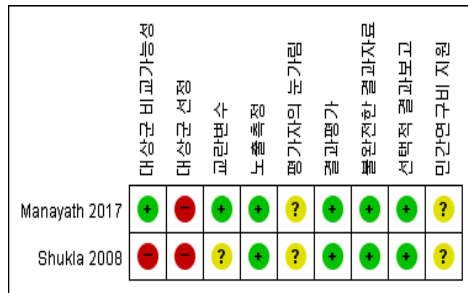
5.2. 비뚤림 위험

망막하 장액을 유발하는 질환을 대상으로 한 선정문헌은 코호트연구 2편이었다. 선정 문헌 2편의 비뚤림 위험 평가는 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원의 9 가지 영역에 대해 low, unclear, high 세 등급으로 평가하였다. 평가결과 및 평가요약 그래프는 [그림 13]과 같이 제시하였다.

선정문헌 2편은 대상자 선정과정에서 비뚤림 위험이 높은 것으로 판단된다. 2편 모두 대상환자가 선택한 치료방법으로 군배정이 이루어져, Shukla 등(2008)의 경우 두 군간 병력기간에서 유의한 차이를 보였다. 그러나 유효성 측정, 결과보고 측면에서는 언급되지 않은 영역을 제외하고 'low'로 평가되어 전반적으로 비뚤림 위험은 낮은 것으로 판단된다.



[비뚤림 위험 그래프: 평가영역별 결과]



[비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약]

그림 13 망막하장액 대상 문헌(코호트연구)의 비뚤림 위험 평가결과

5.3. 안전성 결과

평가에 선택된 문헌 2편 중 1편(Manayath 2017)에서만 안전성 결과를 보고하였다. Manayath 등(2017) 연구에서는 CSC환자 42명(TTT군 22명:PDT 20명)을 6개월간 추적 관찰한 결과, 두 군에서 모두 치료관련 합병증은 발생하지 않았다.

표 31 망막하 장액 대상 안전성 결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	치료결과 합병증		
						C	비교시술	발생률 (n(%))	p	중재군 발생례(n)
1	Manayath (2017)	인도	코호트 (Pro)	CSC	42	22	TTT	-	-	두 군 모두 발생하지 않음
						20	PDT	-		

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, CSC, Chronic Central Serous Chorioretinopathy, PDT: photodynamic therapy, TTT: transpupillary thermotherapy

5.4. 유효성 결과

평가에 선택된 문헌 2편은 시술성공 지표로서 장액제거와 시력변화에 대한 유효성 결과를 보고하였다.

가. 장액제거

Manayath 등(2017) 연구에서는 CSC환자 42명(TTT군 22명:PDT군 20명)을 6개월간 추적관찰한 결과, TTT군 17명(77.3%), PDT군 17명(85.0%)이 망막하 장액 또는 피브린이 제거되었다.

Shulka 등(2008) 연구에서는 CSC환자 39명(TTT 25명:무치료 14명)을 대상으로 각각 6.5개월, 10.5개월 추적 관찰한 결과, TTT군 24명(96%)과 무치료군 6명(40.0%)이 장액성 박리와 국소 누출이 해결되었다.

메타분석에서는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(RR 3.01, 95% CI 2.06, 4.40, $I^2=48\%$).

표 32 망막하 장액 대상 유효성 결과_시술성공(장액제거)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	추적 관찰 (mo)	증상해결		
					C	비교시술		지표정의	n(%)	p
1	Manayath (2017)	코호트 (Pro)	CSC	42	22	TTT	6	망막하 장액 또는 피브린 제거	17(77.3)	-
					20	PDT			17(85.0)	
2	Shukla (2008)	코호트 (Pro)	CSC	39	25	TTT	6.5	장액성 박리, 국소 누출 해결	24(96.0)	-
					14	무치료	10.5		6(40.0)	

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, CSC: Chronic Central Serous Chorioretinopathy, PDT: Photodynamic therapy, TTT: transpupillary thermotherapy

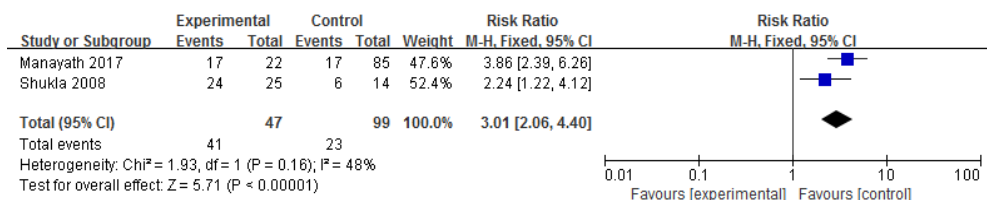


그림 14 망막하장액 대상 시술성공(장액제거)의 통합분석 결과

나. 시력변화

평가에 선택된 문헌 2편 중 1편(Manayath 등 2017)은 시력변화를 logMAR를 이용한 변화량으로, 2편은 치료후 시력변화 양상(향상, 유지, 저하)을 비교하였다.

Manayath 등(2017) 연구에서는 CSC환자 42명(TTT군 22명:PDT군 20명)에게 Snellen test로 측정한 시력을 logMAR(unit)로 변환하여 전후 변화값과 치료 후 시력이 향상된 환자수를 비교하였다. 6개월간 추적관찰한 결과, logMAR 변화량(TTT군 -0.23unit:PDT군 -0.26unit)과 시력향상된 환자수(TTT군 16명(72.7%):PDT군 13명(65.0%)) 모두 두 군간 유의한 차이가 없었다(각 $p=.73$, $p=.59$).

Shulka 등(2008) 연구에서는 CSC환자 39명(TTT 25명:무치료 14명)을 대상으로 각

각 6.5개월, 10.5개월 추적 관찰하여 두 군의 시력변화 양상(향상, 유지, 저하)을 비교하였다. 추적관찰 결과 중재군은 모두 시력이 향상되거나 유지되었고, 대조군은 2명을 제외한 13명(87%)이 치료를 받지 않은 상태에서 시력이 향상되거나 유지되었다.

메타분석 결과, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(RR 1.10, 95% CI 0.90, 1.36, I²=0%)

표 33 망막하 장액 대상 유효성 결과_시술성공(시력변화)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	대상 환자	N	I	중재시술	추적 관찰 (mo)	시력변화(n(%))
					C	비교시술		
1	Manayath (2017)	코호트 (Pro)	CSC	42	22	TTT	6	(logMAR변화) -0.23unit vs -0.26unit, p=.73 (시력향상*) 16(72.7) vs 13(65.0), p=.59
					20	PDT		
2	Shukla (2008)	코호트 (Pro)	CSC	39	25	TTT	6.5	(시력향상*) 23(92.0) vs 5(33.0) (시력유지) 2(8.0) vs 8(53.0) (시력저하) 0(0) vs 2(13.0)
					14	무치료	10.5	

* Snellen lines 1개 이상 변화

I: intervention group, C: control group, Pro: prospective study, CSC: Chronic Central Serous Chorioretinopathy, PDT: Photodynamic therapy, TTT: transpupillary thermotherapy, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution

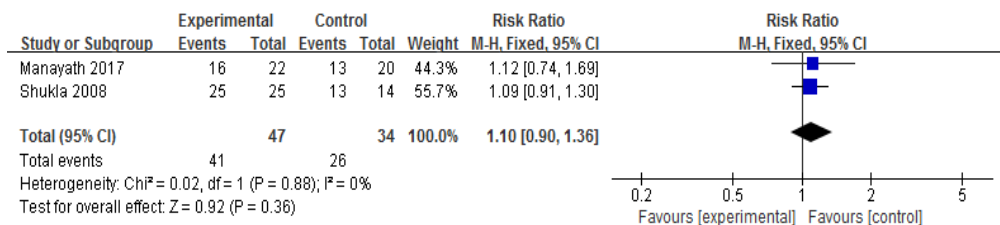


그림 15 망막하장액 대상 시술성공(시력변화)의 통합분석 결과

1. 연구결과 요약

경동공 온열치료는 안내종양과 혈관증식, 망막하 장액을 유발하는 안질환에서 병변 제거 목적으로 저에너지 다이오드 레이저를 종양, 혈관, 장액 등에 조사하는 기술이다. 본 연구는 합리적인 급여기준 설정에 필요한 의학적 근거자료를 마련하기 위하여 체계적 문헌고찰을 통해 안전성과 유효성을 평가하였다. 대한안과학회에서 추천한 2인의 전문가로부터 연구과정 전반에 걸쳐 자문을 받았으며, 사용대상에 따라 안구종양과 혈관증식, 망막하 장액을 유발하는 안질환으로 구분하여 안전성과 유효성을 확인하였다.

1.1. 안내종양

안내종양 문헌은 총 6편으로 맥락막 흑색종(코호트연구 5편), 포도막 흑색종(무작위 임상시험 1편)을 대상으로 하였다. 경동공 온열치료는 근접방사선치료(3편)와 방사선치료(2편)를 병행하거나 단독시술(1편)로 수행하였고, 근접방사선치료, 방사선치료와 임상적 안전성 및 유효성을 비교하였다. 안내종양을 대상으로 한 문헌의 비뚤림 위험은 코호트연구(5편)는 낮고, 무작위 임상시험(1편)은 높은 것으로 판단하였다.

가. 안전성 결과

안내종양을 대상으로 한 문헌 3편(무작위 임상시험 1편, 코호트연구 2편)에서 안전성으로 치료관련 합병증을 보고하였다. 치료관련 합병증 발생률은 두 군간 유의한 차이가 없었고, 신생혈관 녹내장, 망막제거 등이 발생하였다.

나. 유효성 결과

안내종양의 유효성 결과는 종양제거, 종양재발, 생존율, 종양전이, 추가치료, 사망률, 동반증상 해결을 보고하였다. 안내종양의 유효성 결과는 문헌마다 지표정의와 제시한 결과값이 상이하여 추가치료를 제외한 나머지 의료결과에서 양적분석을 시행하지 못하였다. 전반적으로 종양제거(코호트연구 2편)와 생존율(코호트연구 2편)에서 두 군간 차이는 없지만 TTT를 시행한 군에서 대조군보다 높게 보고되었다. 치료실패로 정의할 수 있는 종양재발(코호트연구 3편), 종양전이(코호트연구 5편), 추가치료(코호트연구 3편, 무작위 임상시험 1편), 사망률(코호트연구 2편)의 경우 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 1편(Marinkovic 등 2016)의 경우, TTT를 시행한 군에서 종양전이, 추가치료 발생률, 사망률이 높게 보고되고 있으나, 대상환자의 종양크기, 병기에서 유의한 차이를 보이므로 해석에 주의가 필요하다. 동반증상 해결은 총 4편(코호트연구)에서 시력변화 정도 차이가 유의하지 않았다.

1.2. 혈관증식 유발 안질환

혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌은 연령관련 황반변성(무작위 임상시험 5편, 비무작위 임상시험 1편, 코호트연구 2편)과 결절성 맥락막 혈관병증(코호트연구 1편)을 대상으로 하였다. 경동공 온열치료는 항체치료와 병행하거나(1편) 단독시술(8편)로 수행하였고, 항체치료(2편), 광역동치료(6편), 무치료(2편)와 임상적 안전성 및 유효성을 비교하였다. 비돌림 위험은 무작위 임상시험(5편), 비무작위 임상시험(1편)은 높고, 코호트연구(3편)는 낮다고 판단하였다.

가. 안전성 결과

혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌 4편(무작위 임상시험 1편, 비무작위 임상시험 1편, 코호트연구 2편)에서 안전성으로 치료관련 합병증을 보고하였다. 치료관련 합병증 발생률은 두 군간 유사하거나 모든 군에서 발생하지 않았고, 사망 또는 혈전과 같은 중증 합병증은 발생하지 않았다.

나. 유효성 결과

혈관증식을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌의 유효성 결과는 시술성공으로 혈관 폐쇄(3편)와 시력변화(8편)를 보고하였고, 혈관폐쇄와 시력변화 모두 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

1.3. 망막하 장액 유발 안질환

망막하 장액을 유발하는 안질환을 대상으로 한 문헌은 만성중심장액맥락망막병증(코호트연구 2편)을 대상으로 경동공 온열치료 단독시술과 광역동치료(1편), 무치료(1편)의 임상적 안전성 및 유효성을 비교하였다. 코호트연구(2편)의 비폴립 위험은 낮은 것으로 판단하였다.

안전성 결과로 치료관련 합병증을 보고한 1편의 문헌에서는 두 군 모두 합병증이 발생하지 않았다. 유효성 결과는 시술성공으로 모두 장액제거와 시력변화를 보고하였고, 두 지표에서 모두 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 결론

본 연구에서는 안내종양에서 근접방사선치료, 방사선치료와, 혈관증식을 유발하는 안질환에서 항체치료, 광역동치료, 무치료와, 망막하 장액을 유발하는 안질환에서 광역동치료, 무치료와 경동공 온열치료의 안전성과 유효성 결과를 비교하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 경동공 온열치료는 비교시술과 유사한 수준으로 혈전과 같은 중증 합병증이 발생하지 않아 안전성에는 문제가 없고, 유효성 측면에서도 열등하지 않다고 판단하였다. 동 기술이 최근에 널리 사용되는 기술은 아니고 특정 의료기관에서 주로 안내종양을 대상으로 사용되고 있으나 안구적출술을 통해 비가역적으로 안구를 상실하기 전에 시도하는 보조치료 중 하나로서 의미가 있다는 전문가 의견이었다.

따라서, 본 연구의 안전성 및 유효성에 대한 문헌적 근거와 임상적 의미 등을 종합하여 적절한 정책적 결정이 필요할 것으로 판단된다.

VI

참고문헌

- 국가암정보센터 홈페이지. August 31. 2018. Available from URL: <https://www.cancer.go.kr/>
- 김경래, 박성표. 나이관련 황반변성의 최신지견. 대한의사협회지 2018; 61: 416-425.
- 김마르다, 정흠. 만성중심장맥락망막병증에 대한 광역학치료 결과. 대한안과학회지 2009; 15: 1035-1043.
- 김응수, 유승영, 김선옥, 곽형우. 안내종양에 대한 경동공온열치료의 적용 5예. 대한안과학회지 2003; 44: 2942-2949.
- 김재민, 김주연. 중심장액맥락망막병증 환자에서 선택적 망막치료술의 효과와 안전성. 대한안과학회지 2018; 59: 915-921.
- 김정아, 신주영, 배소현, 안지윤, 정흠, 허장원. 만성중심장액맥락망막병증에서 광역학치료와 유리체강내 라니비주맙 주입술 전후의 맥락막 과투과성 변화에 대한 정량적 비교. 대한안과학회지 2015; 56: 205-212.
- 류익희, 김봉균, 이성철. 근시성 맥락막신생혈관에서 Verteporfin을 이용한 광역학 치료. 대한안과학회지 2003; 44: 1991-1995.
- 양희경, 김정훈, 정호경, 김성준, 유영석. 망막모세포종에서 항암화학요법과 경동공온열치료의 병용치료. 대한안과학회지 2008; 49: 1619-1628.
- 오재현, 고상준, 양연식, 최창욱. 폐암에 의한 맥락막 전이암 1예. 대한안과학회지 2017; 58: 106-112.
- 오지원, 윤일환. 경동공온열치료를 이용한 국한성맥락막혈관종 치료 1예. 대한안과학회지 2003; 44:992-997.
- 이준모, 금지은, 이성철. 연령관련황반변성에서 발생한 맥락막신생혈관에서 경동공 온열치료의 효과. 대한안과학회지 2007;48:919-924.
- 조남천. 삼출성 나이관련황반변성의 치료. 대한의사협회지 2007; 50: 731-735.
- 질병관리본부 희귀질환헬프라인 홈페이지. August 31. 2018. Available from URL: helpline.nih.go.kr/
- 한국보건 의료연구원. 비급여의료행위 중 처치 및 수술에 대한 근거평가연구-4대 중증질환 중심으로-. 2013.
- Cho Y, Cho Y, Chang JS, Yoon JS, Lee SC, Kim YB, Kim JH, Keum KC. Ruthenium-106 Brachytherapy with or without Additional Local Therapy Shows Favorable Outcome for Variable-Sized Choroidal Melanomas in Korean Patients. Cancer Research & Treatment 2018; 50: 138-147.
- Federal Register Vol.67, No. 251 December 31, 2002 Rules and Regulations
- Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Lasers for the treatment

- of intraocular tumors. *Lasers Med Sci.* 2013; 28: 1025-1034.
- Konstantinidis L, Damato B. Intraocular Metastases—A Review. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2017;6:208-214.
- Kwon HJ, Ko JS, Kim, Kwon HJ, Ko JS, Kim M, Lee CS, Lee SC. Prognosis of choroidal melanoma and the result of ruthenium brachytherapy combined with transpupillary thermotherapy in Korean patients. *British Journal of Ophthalmology* 2013; 97: 653-658.
- Kwon HJ, Kwon HJ, Kim M, Lee CS, Lee SC. Treatment of serous macular detachment associated with circumscribed choroidal hemangioma. *American Journal of Ophthalmology* 2012; 154: 137-145.
- Lee CS, Cho A. Regression of uveal melanoma after RU-106 brachytherapy and thermotherapy based on metabolic activity measured by positron emission tomography/computed tomography. *Retina* 2014; 34: 182-187.
- Liu J, Ye P, Xu W. Current Choroidal Neovascularization Treatment. *Ophthalmologica* 2013; 230: 55-61.
- NICE guideline. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration. *Intervention Procedure Guidance* 58. 2004.5.
- Schachat, Andrew P., MD; Sadda, Srinivas R., MD; Hinton, David R., MD; Wilkinson, C.P., MD; Wiedemann, Peter, MD. *Ryan's Retina Sixth Edition.* 2017.4.
- Schmidt-Erfurth U, Kohnen T. *Encyclopedia of Ophthalmology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

VII

부록

1. 문헌 검색 전략

1.1. 국외 데이터베이스

가. Ovid MEDLINE(Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to October 03, 2018) <검색일: 2018. 10. 3.>

No.	Searches	MEDLINE
1	exp Choroid Neoplasms/ or choroidal neoplasm*.mp.	5,097
2	choroidal melanoma*.mp.	2,152
3	choroidal nev*.mp.	241
4	circumscribed choroidal hemangioma.mp.	119
5	choroidal meta*.mp.	601
6	exp Uveal Neoplasms/ or uveal neoplasm*.mp.	9,115
7	uveal melanoma*.mp.	3,665
8	exp RETINOBLASTOMA/ or retinoblastoma.mp.	21,130
9	vasoproliferative retinal tumor.mp.	12
10	age-related macular degeneration.mp.	15,087
11	polypoidal choroidal vasculopathy.mp.	996
12	exp Central Serous Chorioretinopathy/ or Central Serous Chorioretinopathy.mp.	1,690
13	exp Choroidal Neovascularization/ or Choroidal Neovascularization.mp.	7,254
14	exp Retinal Detachment/ or retinal detachment.mp.	24,284
15	macular detachment.mp.	599
16	exp Subretinal Fluid/ or Subretinal Fluid.mp.	2,684
17	(CCH or VPRT or AMD or ARMD or PCV or CSC or CNV).mp.	32,180
18	OR 1-17	94,751
19	transpupillary adj3 thermotherap*.mp.	455
20	TTT.mp.	1,214
21	19 or 20	1,435
22	18 AND 21	439

나. Ovid-Embase(1974 to 2018 October 03) <검색일: 2018. 10. 3.>

No.	Searches	EMBASE
1	exp choroid melanoma/ or choroid melanoma*.mp.	2,794
2	choroidal nev*.mp.	321
3	circumscribed choroidal hemangioma.mp.	146
4	choroidal meta*.mp.	707
5	exp uvea melanoma/ or uveal melanoma*.mp	5,789
6	exp RETINOBLASTOMA/ or retinoblastoma.mp.	27,331
7	vasoproliferative retinal tumor.mp.	23
8	age related macular degeneration.mp. or exp age related macular degeneration/	21,425
9	polypoidal choroidal vasculopathy.mp. or exp polypoidal choroidal vasculopathy/	1,459
10	exp Central Serous Chorioretinopathy/ or Central Serous Chorioretinopathy.mp.	2,910
11	exp Choroidal Neovascularization/ or Choroidal Neovascularization.mp.	10,580
12	exp Retinal Detachment/ or retinal detachment.mp.	30,579
13	macular detachment.mp.	730
14	exp Subretinal Fluid/ or Subretinal Fluid.mp.	4,161
15	(CCH or VPRT or AMD or ARMD or PCV or CSC or CNV).mp.	48,406
16	OR 1-15	125,263
17	transpupillary thermotherapy.mp. or exp transpupillary thermotherapy/	768
18	TTT.mp.	1,846
19	17 or 18	2,304
20	16 AND 19	704

다. Cochrane Library <검색일: 2018. 10. 3.>

#	Searches	Cochrane
1	transpupillary thermotherapy	3

1.2. 국내 데이터 베이스

가. KoreaMed 〈검색일자: 2018. 10. 3.〉

#	Searches	KoreaMed
1	transpupillary thermotherapy	15

나. RISS(국내학술지논문으로 제한) 〈검색일자: 2018. 10. 3.〉

#	Searches	RISS
1	transpupillary thermotherapy	18
2	경동공온열요법	5
3	경동공온열치료	12
4	동공경유온열요법	2
5	동공경유온열치료	0

다. KISS(학술지로 제한) 〈검색일자: 2018. 10. 3.〉

#	Searches	KISS
1	transpupillary thermotherapy	11
2	경동공온열요법	3
3	경동공온열치료	5
4	동공경유온열요법	1
5	동공경유온열치료	0

라. KMBASE(국내발표논문으로 제한) 〈검색일자: 2018. 10. 3.〉

#	Searches	KMBASE
1	transpupillary thermotherapy	14
2	경동공온열요법	2
3	경동공온열치료	5
4	동공경유온열요법	1
5	동공경유온열치료	0

2. 최종 선택 문헌

번호	1저자	연도	제목	저널
안내종양(6편)				
1	Marinkovic	2016	Ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanoma without transpupillary thermotherapy: Similar efficacy with improved visual outcome.	European Journal of Cancer 2016; 68: 106-113.
2	Cassoux	2013	Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation?	Retina 2013; 33: 1441-1447.
3	Yarovoy	2012	The comparison of ruthenium brachytherapy and simultaneous transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with brachytherapy alone.	Brachytherapy 2012; 11: 224-229.
4	Sagoo	2011	Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases.	Ophthalmology 2011; 118: 402-407.
5	Harbour	2003	Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas.	Ophthalmology 2003; 110: 2207-2214.
6	Desjardins	2006	Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients.	Ophthalmic Research 2006; 38: 255-260.
혈관종식(9편)				
7	Soderberg	2012	Combination therapy with low-dose transpupillary thermotherapy and intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a 24-month prospective randomised clinical study.	British Journal of Ophthalmology 2012; 96: 714-718.
8	Odergren	2010	Vision-related function after low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration.	Acta Ophthalmologica 2010; 88: 426-430.
9	Odergren	2008	A prospective randomised study on low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration.	British Journal of Ophthalmology 2008; 92: 757-761.
10	Myint	2006	Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study.	Acta Ophthalmologica Scandinavica 2006; 84: 328-332.

번호	1저자	연도	제목	저널
11	Gustavsson	2005	Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization: a 1-year, prospective randomized pilot study.	A c t a Ophthalmologica Scandinavica 2005; 83: 148-153.
12	Tewari	2007	A pilot trial for comparison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for the management of classic subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.	Indian Journal of Ophthalmology 2007; 55: 277-281.
13	Nowak	2012	A prospective study on different methods for the treatment of choroidal neovascularization. The efficacy of verteporfin photodynamic therapy, intravitreal bevacizumab and transpupillary thermotherapy in patients with neovascular age-related macular degeneration.	Medical Science Monitor 2012; 18 : CR374-CR380.
14	Maberley	2005	Comparison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.	Canadian Journal o f Ophthalmology 2005; 40: 378-383.
15	Mitamura	2009	Comparison of photodynamic therapy to transpupillary thermotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy.	Eye 2009; 23: 67-72.
망막하 장액(2편)				
16	Manayath	2017	Low Fluence Photodynamic Therapy Versus Graded Subthreshold Transpupillary Thermotherapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Results From a Prospective Study. Ophthalmic Surgery,	Lasers & Imaging Retina 2017; 48: 334-338.
17	Shukla	2008	Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy.	Eye 2008; 22: 100-106.

3. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 원저가 아닌 연구(종설, editorial, comments 등)
2. 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌
3. 사전에 정의한 비교군과 비교되어 해당 의료결과를 하나이상 보고하지 않은 문헌
4. 사전에 정의한 연구유형에 해당하지 않은 문헌
5. 원문확보가 불가능한 문헌

연도	저자	제목	저널명	배제 사유
2016	Cennamo	Transpupillary thermotherapy as a primary treatment for circumscribed choroidal haemangioma	A c t a Ophthalmologica	1
2016	Chawla	Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study	Indian Journal of Ophthalmology	3
2015	Al-Haddad	Indocyanine Green-Enhanced Thermotherapy for Retinoblastoma	Ocular Oncology & Pathology	3
2014	Huang	Clinical therapeutic effect of two therapies on circumscribed choroidal hemangioma	International Eye Science	2
2013	Francis	Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma	British Journal of Ophthalmology	3
2013	Ghassemi	Regression patterns in treated retinoblastoma with chemotherapy plus focal adjuvant therapy	Pediatric Blood & Cancer	3
2013	Zarranz-Ventura	Massive lipid exudation and retinal detachment after combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma	Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia	4
2012	Furdova	One-day session LINAC-based stereotactic radiosurgery of posterior uveal melanoma	European Journal of Ophthalmology	3
2010	Ghassemi	Small choroidal melanoma with monosomy 3	Middle East African journal of ophthalmology	4

연도	저자	제목	저널명	배제 사유
2010	Gunduz	Ruthenium-106 plaque radiotherapy alone or in combination with transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma	Japanese Journal of Ophthalmology	3
2010	Verschueren	Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma	Radiotherapy & Oncology	4
2009	Pilotto	Long-term choroidal vascular changes after iodine brachytherapy versus transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma	European Journal of Ophthalmology	5
2007	El-Malt	Efficacy of TTT (transpupillary thermotherapy) in treatment of myopic subretinal choroidal neovascular membranes (SNVMs)	Journal of Medical Sciences	4
2005	Chew	Socioeconomic status and clinical features of patients undergoing photodynamic therapy or transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.	Canadian Journal of Ophthalmology	3
2004	Kiratli	Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal metastases	European Journal of Ophthalmology	4
2003	Augsburger	Transpupillary Thermotherapy versus Plaque Radiotherapy for Suspected Choroidal Melanomas: Discussion	Ophthalmology	1
2003	Greuloch	Hemorrhage in patients who have received transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization	Canadian Journal of Ophthalmology	4
2003	Kiratli	Serum melatonin levels following enucleation and transpupillary thermotherapy in patients with choroidal melanoma	Clinical & Experimental Ophthalmology	3
2001	Hamon	Photodynamic therapy with verteporfin following transpupillary thermotherapy for CNV evolving from an initially occult to a predominantly classic form, in patients with AMD	Seminars in Ophthalmology	4
2001	Langmann	Transpupillary thermotherapy (TTT), Ruthenium 106 brachytherapy and Leksell Gamma Knife Radiosurgery. State of the art	Spektrum der Augenheilkunde	2
1998	Weenink	Lens transmission by fluorophotometry after brachytherapy and thermotherapy of choroidal melanoma	Ophthalmic Research	3



발행일 2019. 5. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-548-7

