



의료기술재평가보고서 2019

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 및 유효성 평가

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 및 유효성 평가

2019. 10.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-16)의 일환으로 수행한 연구 사업의 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

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연 구 진

담당연구원

신호균 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

부담당연구원

설아람 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구위원

차례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	5
1.3. 국내외 급여현황	12
II. 평가 방법	15
1. 체계적 문헌고찰	15
1.1. 개요	15
1.2. PICO-T(timing)S(study design)	16
1.3. 측정방법	18
1.4. 문헌검색	18
1.5. 문헌선정	20
1.6. 비뚤림 위험 평가	20
1.7. 자료추출	21
1.8. 자료분석 및 합성	21
1.9. 근거수준 평가	22
1.10. 위원회 운영	22
III. 평가결과	23
1. 문헌선정 결과	23
1.1. 문헌선정 개요	23
1.2. 선정 문헌의 일반적 특성	24
1.3. 비뚤림 위험 평가결과	25
2. 분석 결과	28
2.1. 안전성	28
2.2. 유효성	30
2.3. GRADE 평가결과	52
2.4. 종합 분석	56
IV. 요약 및 결론	59
1. 평가기술 : 폐쇄 마이봄선 가열 치료법	59
2. 소위원회 운영	59
3. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법 평가	60
4. 평가결과	61
5. 제언	62
V. 참고문헌	63
VI. 부록	65
1. 소위원회	65
2. 문헌검색 전략	66
3. 최종 선택문헌	69
4. 배제문헌 목록	70

표차례

표 1. 안구건조증의 중증도에 대한 정의	2
표 2. 안구건조증 중증도에 따른 치료 방법	3
표 3. 건강보험요양급여비용 목록: 폐쇄 마이봄선 가열 치료법	12
표 4. 행위설명: 폐쇄 마이봄선 가열 치료법	12
표 5. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 행위정의	15
표 6. PICO-TS 세부 내용	17
표 7. 국외 전자 데이터베이스	19
표 8. 국내 데이터베이스	19
표 9. 문헌선정기준	20
표 10 Risk of Bias 평가 도구	21
표 11. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법 평가에 선택된 문헌	24
표 12. 결과변수의 중요도 결정	29
표 13. RCT 연구의 유효성 결과 요약	37
표 14. 비무작위임상연구(NRS)의 유효성 결과비교	41
표 15. Lipiflow 시술 전후연구 메타분석의 결과지표별 검정결과	50
표 16. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성 결과 (전후 비교)	51
표 17. 결과변수의 중요도 결정	52
표 18. RCT 연구의 결과지표별 GRADE: 비교군 온열요법 연구	53
표 19. RCT 연구의 결과지표별 GRADE: 비교군 비치료 연구	54
표 20. NRS연구의 결과지표별 GRADE	55

그림 차례

그림 1. 마이봄선 증증도(Korb et al 2005)	3
그림 2. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 원리	4
그림 3. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 장비: Lipiflow	5
그림 4. 마이봄선 기능검사	7
그림 5. Ocular Surface Disease Index 평가 점수	8
그림 6. the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) 설문 척도	9
그림 7. SPEED 설문도구	10
그림 8. Noninvasive tear breakup time with keratometer	11
그림 9. 문헌선정 흐름도	23
그림 10. RCT 연구의 Risk of bias graph	25
그림 11. RCT 연구의 Risk of bias summary	26
그림 12. NRS 및 전후연구의 Risk of bias graph	27
그림 13. NRS 및 전후연구의 Risk of bias summary	27
그림 14. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 마이봄선기능호전정도(MGS) 합성결과	31
그림 15. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 마이봄선기능호전정도(MGS) 합성결과	31
그림 16. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 눈물파괴시간(TBUT) 합성결과	32
그림 17. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 눈물파괴시간(TBUT) 합성결과	32
그림 18. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 증상호전(OSDI) 합성결과	34
그림 19. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 증상호전(OSDI) 합성결과	34
그림 20. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 증상호전(SPEED) 합성결과	35
그림 21. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 증상호전(SPEED) 합성결과	35
그림 22. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 안구표면염색(OSS) 합성결과	36
그림 23. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 안구표면염색(OSS) 합성결과	36
그림 24. Lipiflow 시술 전후비교: MGS	39
그림 25. Lipiflow 시술 전후비교: OSDI	40
그림 26. Lipiflow 시술 전후비교: SPEED, OSS	41
그림 27. 마이봄선 기능 호전 정도(MGS) 전후비교 결과	43
그림 28. Lipiflow 시술 전후의 마이봄선기능호전정도(MGS) 메타분석	43
그림 29. 눈물 파괴 시간(TBUT) 전후비교 결과	45
그림 30. Lipiflow 시술 전후의 눈물막파괴시간(TBUT) 메타분석	45
그림 31. Lipiflow 시술 전후의 증상호전: OSDI	47
그림 32. 증상완화 전후 비교	48
그림 33. Lipiflow 시술 전후의 증상호전: SPEED (메타분석)	49
그림 34. Lipiflow 시술 전후의 안구표면염색: OSS	50

요약문 (국문)

□ 평가배경

본 평가의 대상기술인 ‘폐쇄 마이봄선 가열 치료법’은 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합이상으로 인한 안구 건조증 환자에서 마이봄선 안쪽에서 온열하여 막힌 마이봄샘 관을 뚫어주어 안구건조증의 증상완화 및 치료하기 위한 기술이다.

해당기술은 2013년 신의료기술평가 결과 ‘폐쇄 마이봄선 가열 진동 치료법(Thermal Pulsation Treatment for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction)’이란 기술명으로 고시되었으나(보건복지부고시 제2014-20호, 2014.2.6.) 2016년 12월에 개최된 건강보험심사평가원의 의료행위전문평가위원회에서 최종 고시명이 ‘폐쇄 마이봄선 가열 치료법’으로 변경되었다(보건복지부고시 제2017-37호(2017.3.1.)).

보건복지부는 비급여 항목 485개 기술을 모두 급여항목으로 전환하기 위한 절차를 진행 중에 있으며, 동 기술은 2020년에 전환 예정인 항목 중 신의료기술평가를 받은 기술에 해당하여 이번 의료기술재평가 사업(과제번호: NR19-001, 연구책임자: 최인순)의 일환으로 근거 업데이트를 수행하게 되었다.

□ 위원회 운영

폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회의 위원은 총 5인의 관련분야 전문가로 구성하였고 총4회의 소위원회를 통해 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 소위원회는 전문분야별로 근거기반의학(호흡기내과) 1인, 안과 4인 총5인의 전문의로 구성하였다.

위원들은 연구계획서 작성부터 PICO 형식에 의한 검색어 선정, 선택 및 배제기준 등 모든 부분에 참여하여 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하였으며, 객관적인 전문가 자문을 함께 수행하였다. 또한 4차 소위원회에서 최종 결론을 확정하였으며, 이후 보완된 최종보고서 서면자문을 통해 최종 확정하였다.

□ 평가목적 및 방법

폐쇄 마이봄선 가열 치료법은 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합이상으로 인한 안구 건조증 환자에서 마이봄선 안쪽에서 온열과 진동을 주어 막힌 마이봄선 관을 뚫어주어 안구건조증의 증상완화 및 치료를 목적으로 시행하는 시술로 동 시술의 안전성과 유효성을 아래와 같이 체계적 문헌고찰을 통해 검토하였다.

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 문헌검색전략은 안검염 또는 마이봄선염을 동반한 안구 건조증 환자를 대상으로 폐쇄 마이봄선 가열 치료법을 수행하고 관습적인 치료법과 비교하여 동 동 시술의 시술 후 합병증 또는 부작용과 마이봄선 기능 호전, 눈물 파괴 시간, 증상완화, 안구표면염색을 주요 의료결과로 선정하였다.

폐쇄 마이봄선 가열 치료법에 대한 검색은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 국외의 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library 데이터베이스를 이용하였다. {(Dry Eye Syndromes.mp. OR exp Dry Eye Syndromes/) OR (Meibomian Glands.mp.) AND (Thermodynamics.mp. or exp Thermodynamics/ AND Thermal Pulsation System treatment.mp.)}를 통합한 검색전략을 통해 총 200건을 검색하였고, 동물실험이나 전 임상연구, 원저가 아닌 연구, 한국어와 영어로 출판되지 않은 연구, 증례연구 또는 증례보고, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구의 경우는 배제하였다. 중복검색된 문헌을 제거하고 총 142편(국외 142편, 국내 0편)이 확인되었다. 원문 검토 후 129편을 배제한 후 소위원회에서 확정하여 최종 13편을 선정하였다. 연구유형별로는 무작위임상시험 4편, 비무작위임상시험 2편, 전후연구 7편이었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 RCT의 경우 Cochrane RoB, NRS 및 전후연구의 경우 RoBANS II 도구를 이용하였다. 그리고 근거수준은 GRADE를 이용하였다.

□ 평가 결과

〈안전성〉

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성은 3편의 RCT연구(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016, Lane et al 2012)와 1편의 전후연구(Friedland et al 2011)로, 시술관련 합병증과 최대교정시력, 불편감/통증, 안구착색, 안압으로 평가하였다.

3편의 RCT연구에서 중증 합병증은 보고되지 않았다. 안전성을 보고한 문헌에서 Blackie 등(2016) 연구에서는 시술관련 경증합병증의 경우 19건이 보고되었다. 치료와 관련된 시술을 받은 치료군과 교차시험에 해당하는 연구대상자중 5.1%, 비교시술군인 윤열요법에서는 7.1%에서 발생하였다. 그중 가장 흔한 기기관련 합병증은 치료군에서 불편감/통증(1.5%), 비교군에서 피부염(1.5%)이었다. Lane 등(2012)에서는 안검 통증, 결막의 혈관 감염, 작열감과 같은 경증 합병증은 4주안에 후유증이나 약물치료 필요 없이 호전되었다. 최대교정시력이 2줄 이상 증가되어 연구시작점보다 의미 있게 악화된 안구의 비율은 치료군(21.5%) 비교 군(42.9%)보다 낮았으나 통계적으로 유의하지는

않았다($p=.68$). 치료 중 불편감/통증은 동 시술이 온열요법보다 높았으나, 시술의 특성상 눈이 노출되면서 자극이 되기 때문에 발생 하는 문제로 결막이나 각막에 상처가 발생한 사례는 보고되지 않았다. 안구착색은 시술 후 또는 하루만에 회복되었고, 안압은 두 군이 유사하게 감소되었다. 본 평가에서는 GRADE를 이용한 평가가 추가되었다. 결과는 안전성을 정량적으로 보고한 1편(Lane et al 2012)에서 근거수준은 Moderate로 평가되었다. 소위원회에서는 동 시술은 심각한 시술관련 합병증이 보고되지 않았고, 부작용이 발생하더라도 치료 후 또 다른 시술을 요하지 않고 완화되어 안전한 시술이라는 의견이었다.

〈유효성〉

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성은 4편의 RCT연구(Blackie et al 2016, Blackie et al 2018, Finis et al 2014, Lane et al 2012)에 대하여 마이봄선 기능 호전정도, 눈물 파괴시간, 안구건조증 증상 완화정도, 안구형광염색점수로 평가한 결과에서 온열요법과 비교한 평균 3개월 추적관찰 결과는 아래와 같다.

마이봄선 기능 호전(MGS)

폐쇄 마이봄선 가열 치료법이 온열요법보다 유의하게 마이봄선 기능이 호전되었다(7.17, 95%CI [5.57, 8.78]).

눈물파괴시간(TBUT)

폐쇄 마이봄선 가열 치료법이 온열요법보다 유의하게 눈물 파괴 시간이 길었다(1.44, 95%CI [0.47, 2.41]).

증상호전(OSDI, SPEED)

폐쇄 마이봄선 가열 치료법이 온열요법보다 유의하게 증상이 더 향상(SPEED: -2.84 95%CI [-4.47, -1.20]; OSDI: -7.33, 95%CI [-10.22, -4.44])되었다.

안구표면염색(OSS)

안구표면염색점수는 온열요법이 치료군에 비해 증가(OSS: 0.89, 95%CI [-1.84, 3.63]) 하였으나 유의하지 않았다.

GRADE 결과에서 근거수준은 마이봄선기능호전(MGS)과 증상호전(OSDI)은 High, 증상호전(SPEED)과, 눈물파괴시간(TBUT)은 Moderate, 안구표면염색(OSS)은 Very low로 평가되었다.

□ 결론

폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회에서는 이러한 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 검토결과를 제시하였다.

이러한 문헌적 근거를 토대로 폐쇄 마이봄선 가열 치료법은 장기간 효과를 볼 수 있는 비교 연구근거가 다소 부족하지만, 무작위배정 비교임상시험을 근거로 하여 안검염 또는 마이봄선염을 동반한 안구건조증 환자에서 마이봄선기능과 증상을 호전시켜주는 안전성 및 유효성이 있는 시술이라고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “기술항목명(폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 및 유효성 평가)”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.09.20.).

I

서론

1. 평가배경

1.1. 평가대상 의료기술

본 평가의 대상기술인 폐쇄 마이봄선 가열 치료법은 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합이상으로 인한 안구 건조증 환자에서 마이봄선 안쪽에서 온열하여 막힌 마이봄샘 관을 뚫어주어 안구건조증의 증상완화 및 치료하기 위한 기술이다.

해당기술은 2013년 신의료기술평가 결과 ‘폐쇄 마이봄선 가열 진동 치료법(Thermal Pulsation Treatment for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction)’ 이란 기술명으로 고시되었으나(보건복지부고시 제2014-20호, 2014.2.6.) 2016년 12월에 개최된 건강보험심사평가원의 의료행위전문평가위원회에서 최종 고시명이 변경¹⁾되었다(보건복지부고시 제2017-37호(2017.3.1)).

보건복지부는 비급여 항목 485개 기술을 모두 급여항목으로 전환하기 위한 절차를 진행 중에 있으며, 동 기술은 2020년에 전환 예정인 항목 중 신의료기술평가를 받은 기술에 해당하여 이번 의료기술재평가 사업(과제번호: NR19-001, 연구책임자: 최인순)의 일환으로 근거를 업데이트하였다.

가. 안구건조증

안구건조증은 눈물이 부족하거나 눈물막이 과도하게 증발하여 눈알 표면이 손상되고 눈에 불쾌감, 이물감, 건조감 같은 자극증상을 일으키는 눈물막의 질환을 모두 안구건조

1) 행위명이 폐쇄 마이봄선 가열 진동 치료법으로 신의료 기술 안전성 유효성평가를 받았으나, 식약처에서 해당 의료기기를 의료용 온열기로 허가를 한바, 건강보험 급여·비급여 목록에 등재시 행위명을 “폐쇄 마이봄선 가열 치료법”으로 변경함

증이라 한다. 눈물이 부족하여 안구건조증이 되는 경우에는 노화현상으로 인한 눈물분비의 감소, 쇼그렌증후군, 스티븐스-존슨증후군 등이 있고, 눈물막이 과도하게 증발하여 안구건조증이 되는 경우에는 눈꺼풀염, 마이봄선염, 눈깜박임장애 등이 있다(이진학 등 2011).

안구건조증의 진단은 병력, 임상검사, 검사실검사를 통해 진단하는데 주로 세극등검사 에서 각결막의 건조상태, 눈물피의 높이와 부유물, 점액가닥, 각막실모양체를 관찰하고 진단하며, 쉬르머검사와 눈물막파괴시간 측정, 로즈벵갈염색 상태 등을 관찰한다. 검사실 검사가 필요한 경우에는 결막의 찰과표본에서 술잔세포의 수를 측정하거나 락토펜린 효소를 측정하는데, 안구건조증은 이 수치가 낮다(이진학 등 2011).

안구건조증의 치료는 증상의 정도에 따라 인공눈물을 사용하거나 원인 질환을 치료하고, 각막이 손상될 정도로 심한 경우에는 눈물점을 막아서 눈물배출을 막는다. 건조한 상태를 피하며, 가습기를 사용하거나 특수안경을 착용하여 눈물의 증발을 막는 것이 바람직하다(이진학 등 2011).

국제적으로 눈마름 증후군의 전문가들로 구성된 Delphi panel recommendation에서는 안구건조증을 눈물기능이상증(Dysfunctional Tear Syndrome, DTS)으로 정의하고, 증상 및 징후에 따라 치료지침을 발표하였고, 주요 내용은 표 2.1과 표 2.2와 같다 (Behrens et al 2006).

표 1. 안구건조증의 중증도에 대한 정의

	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Symptoms*	mild-moderate	moderate-severe	severe	severe
Signs†	mild-moderate conjunctival signs‡	tear film signs§ fluctuation of vision	filamentary keratitis	corneal erosions conjunctival scarring
staining	none	mild punctuate corneal staining conjunctival staining	central corneal staining	severe corneal staining

* itching, scratch, burn, foreign body sensation, photophobia

† abnormal features of lid, tear film, conjunctiva, cornea and vision

‡ luster, hyperemia, wrinkle, staining, symblepharon, cicatrization

§ meniscus, foam, mucus, debris, oil excess

표 2. 안구건조증 중증도에 따른 치료 방법

중증도	치료 방법
Level 1	환자 교육, 환경개선, 알레르기 관리, Preserved tears
Level 2	Unpreserved tears, 젤, 연고, 국소적 cyclosporin A, 국소적 스테로이드, 분비촉진약(Secretagogues), 영양공급
Level 3	구강 테트라사이클린, 자가혈청, Punctal plug*
Level 4	전신 항염증제, 아세틸시스테인, 수분 보호안경, 국소적 비타민A, 수술

* punctual plug after control of inflammation

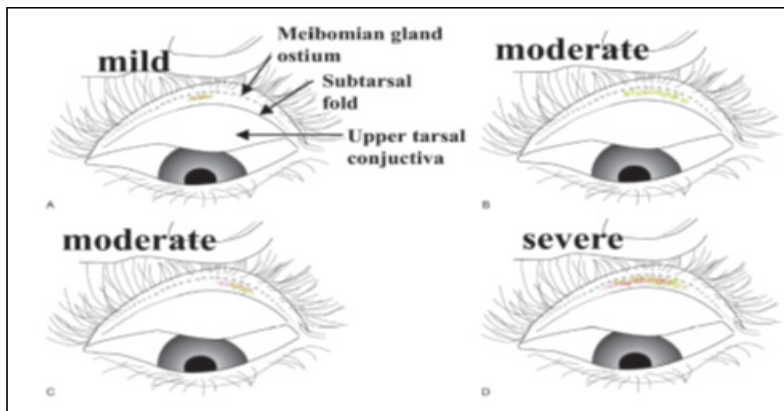


그림 1. 마이봄선 중증도(Korb et al 2005)

나. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법

1) 치료원리

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 원리는 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합 이상이 있는 안구 건조증 환자를 대상으로 안구건조증 치료 및 눈 주위 경미한 근육통 완화를 위해 눈가 주변에 온열과 진동을 가하는 기술이다.

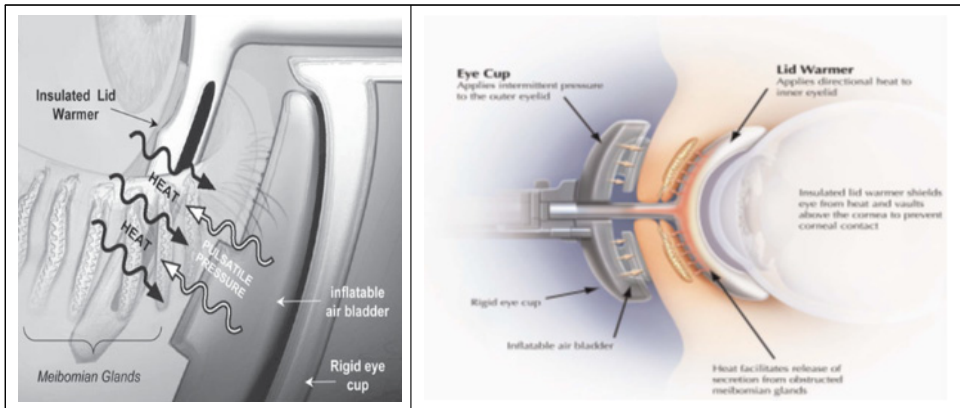


그림 2. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 원리

2) 시술 방법

폐쇄 마이봄선 가열 치료법에 사용되는 의료기기는 lipiflow 콘솔, lipiflow activator 와 connector가 cable로 연결되어 구성되어 있다. Activator를 안구에 삽입하여 안검 온열기에서 적절한 온도로 열을 가하고 바깥쪽 eye cup bladders가 간헐적으로 팽창과 수축하여 마이봄선 기능저하로 인한 안구건조증 증상완화 및 치료에 사용한다.

- ① 환자를 150도정도 젖힌 의자에 편안히 앉힘
- ② 적용하고자 하는 눈에 점안 마취를 하고 activator의 안검온열기가 환자의 안검의 상, 하 안검 밑에 위치하고 아이컵 부양은 상, 하 안검의 밖에 위치하도록 장착함
- ③ Activator와 connector cable을 환자 이마에 잘 고정하여 쉽게 움직이지 않도록 조정함
- ④ 작동함
- ⑤ 30~38도의 안검온도가 감지되면 시스템 가열이 시작되며 치료온도인 42.5도까지 온도를 높임
- ⑥ 정적 온도에 이르면 작동시간(12분)동안 압력 및 온도를 주며 실시간으로 수치와 그래프가 모니터에 나타남
- ⑦ 작동이 종료되면 자동으로 온도와 압력이 중단되고 치료 종료함

3) 사용 장비

동 기술에 사용되는 의료용 온열기는 안구건조증 증상완화 및 치료에 사용하는 기기로 식품의약품안전청장의 의료기기 수입 허가를 받았다(수허 12-1406호, 2012.9.28.).



그림 3. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 장비: Lipiflow
(출처: 제조사 홈페이지, <http://www.tearscience.com>)

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 약물치료

1) 국소적 항생제 연고

국소적 항생제 연고를 사용하여 눈꺼풀의 상주균인 *Staphylococcus. epidermidis*, *Propionibacterium*, *acnes*, *Corynebacterium species*를 조절한다.

2) 항생제

Tetracycline, Doxycycline (Long-acting Semisynthetic Tetracycline) 등을 사용하여 세균의 bacterial lipases를 억제하여 마이봄선 기름이 염증을 유발시키는 free fatty acids로 변화하는 것을 억제하고, 백혈구에서 Nitric Oxide와 활성화 산소 생성을 억제하여 항염증작용을 한다.

3) 스테로이드

항생제와 스테로이드 복합 안연고(Tobradex®, Maxitrol® Ointment)를 0.1% ocumetholone을 밤에 한 방울씩 점안한다.

4) 안드로겐 호르몬

라크리말선(눈물샘)과 마이봄선의 영양에 관여하고, 항염증작용을 하는 cytokine TGF- β 생성한다.

나. 약물치료 외

1) 눈꺼풀 청소

온찜질(5-10분), 눈꺼풀 마사지(마이봄선의 분비물을 짜내듯이), 닦아내기가 있다. 밤 사이 쌓인 각질 제거가 가능하여 아침에 하는 것이 더 효과적이다.

2) 필수지방산 섭취

필수지방산을 섭취하여 눈물 분비 자극하고, 눈물의 지방층을 두껍고 강하게 하며, 항염증작용 (omega 3 필수지방산의 분해과정에서 나오는 PGE3와 LTB5, omega 6 필수지방산에서 나오는 PGE1) 한다.

다. 안구건조증 진단 검사

1) Meibimian Gland secretion Score (마이봄선기능호전정도, MGS)

MGS는 안구건조증 및 마이봄샘기능이상(MGD)에 대하여 Meibomian gland evaluator로 눌렀을 때 마이봄샘 각각에서 나오는 분비물 유무와 성질을 측정 환산하여 점수화 한 것으로, 분비되지 않는 경우는 0점, 치약 같은 분비물이 나오는 경우 1점, 탁

한 분비물이 나오면 2점, 깨끗한 분비물이 나오는 경우는 3점으로 분류한 결과를 바탕으로 총 15개의 마이봄샘에서의 점수를 합산하여 0-45점 범위로 환산한다(Korb et al., 2008, Lane et al., 2012).

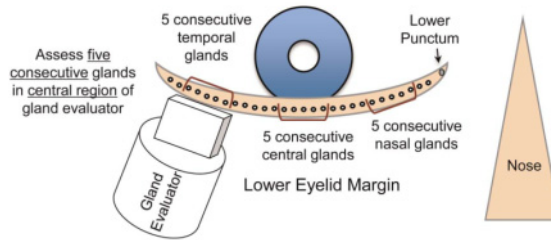


그림 4. 마이봄선 기능검사

출처: Lane et al., 2012

2) Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Ocular Surface Disease Index (이하 OSDI) 설문은 시력에 관련된 기능(6가지 문항), 안증상(3가지 문항), 증상을 야기할 수 있는 환경인자(3가지 문항)의 3가지 항목으로 구성되며 증상이 없으면 0점, 가끔 증상이 있으면 1점, 절반 정도 증상이 있으면 2점, 대부분 증상이 있으면 3점, 하루 종일 항상 증상이 있으면 4점으로 하고 OSDI점수는 다음과 같이 계산한다.

■ OSDI 점수 = (대답한 모든 항목의 합계 × 100) / (대답한 질문의 총 수 × 4)
 즉, OSDI의 점수는 0점에서 100점까지이며, 점수가 높을수록 증상이 심해서 많이 불편한 것이다.

- OSDI = 0~12: 정상
- OSDI = 13~22: 경도의 안구건조증
- OSDI = 23~32: 중등도의 안구건조증
- OSDI = 33~100: 중증의 안구건조증

OSDI 설문 도구와 평가 점수는 다음과 같다²⁾.

2) 신뢰도와 타당도가 검증된 한국어판이 없는 관계로 원문을 제시함

Ocular Surface Disease Index (이하 OSDI) 설문

Have you experienced any of the following during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light?	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

Add subtotals A, B, and C to obtain D (D = sum of scores for all questions answered)	<input style="width: 100px;" type="text" value="(D)"/>
Total number of questions answered (do not include questions answered N/A)	<input style="width: 100px;" type="text" value="(E)"/>

그림 5. Ocular Surface Disease Index 평가 점수

3) the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)

The mean Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (이하 SPEED) 설문은 안구건조증 증상완화정도를 평가하는 설문이다. SPEED 설문은 안구건조증의 증증도와 빈도를 고려한 설문으로 첫 방문 시점, 72시간 이내, 3개월 이내 측정한다(Korb et al 2005; Korb et al 2002).

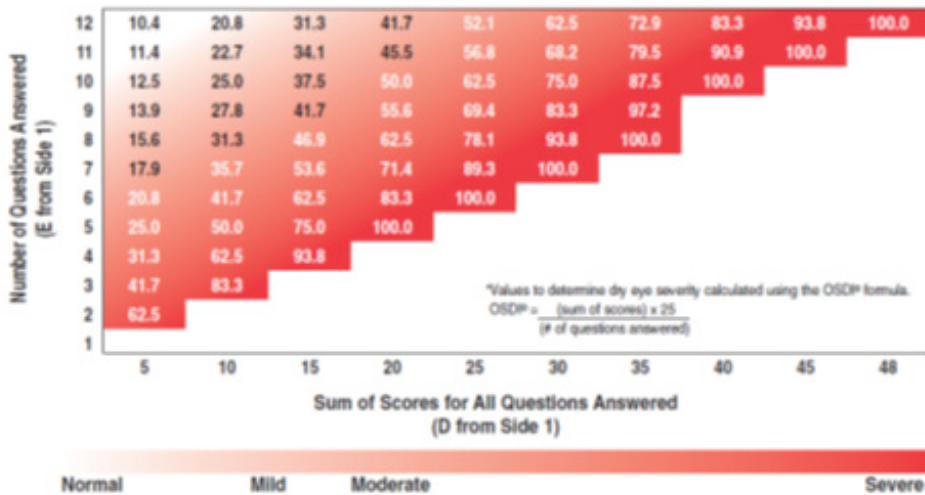


그림 6. the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) 설문 척도

점수는 0점에서 28점까지로 점수가 낮을수록 안구건조증의 빈도와 증증도가 낮다 (Blackie et al 2009).

- SPEED = 0 : 증상이 없음
- SPEED = 1~9 : 경도 또는 증증도의 안구건조증
- SPEED ≥ 10 : 중증 안구건조증

SPEED 설문 도구는 다음과 같다(신뢰도와 타당도가 검증된 한국어판이 없는 관계로 원문을 제시함).

Report the type of symptoms you experience and when they have occurred

Symptoms	At the Present time		Within past 72 hours		Within past 3 months	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Dryness						
Grittiness or Scratchiness						
Soreness or Irritation						
Burning or Watering						

Report the frequency of the above-checked symptoms as never, sometimes, often, or constant using the numbering system below

Symptoms	0	1	2	3
Dryness				
Grittiness or Scratchiness				
Soreness or Irritation				
Burning or Watering				

0 _ never
 1 _ sometimes
 2 _ Often
 3 _ Constant

Report the severity of your symptoms using the severity rating list below

Symptoms	0	1	2	3	4
Dryness					
Grittiness or Scratchiness					
Soreness or Irritation					
Burning or Watering					

0_no problems
 1 _ tolerable; not perfect but not uncomfortable
 2 _ uncomfortable; irritating but does not interfere with my day
 3 _ bothersome; irritating and interferes with my day
 4 _ intolerable; unable to perform my daily tasks

그림 7. SPEED 설문도구

라. 눈물막파괴시간 (Tear break up time, TBUT)³⁾

모든 건성안 환자에서 눈물막의 안정성이 감소되어 있는데, 눈물막파괴시간 검사로 평가한다. 주로 사용되는 방법은 형광염색액이 묻은 검사지에 보존제를 첨가하지 않은 식

3) 김은철. 안구건조증의 진단과 치료. JKMA 2018;61(6):352-364

염수를 적셔 아래 결막낭에 묻혀서 검사한다. 눈을 깜빡여 염색약을 눈물막에 퍼지게한 후, 세극등 현미경을 이용하여 눈을 뜨고 있을 때 염색된 눈물막에 첫번째 깨어짐이 관찰될 때 까지의 시간을 측정한다. 즉, Dry Eye Test(DET) 도구를 사용하여 눈을 깜박이고 난 후 각막 표면의 건성부위가 나타나기 걸리는 시간을 3회의 평균으로 구한다.

눈물막의 안정성을 평가하는 다른 방법으로 형광염색액을 사용하지 않는 비침습적 눈물막 파괴 시간이 있다. 이 방법은 타겟을 눈물막의 볼록한 표면에 비춰 그 상이 깨어지기까지의 시간을 측정하는 것으로, 각막곡률계로도 측정할 수 있다(김은철 2018).

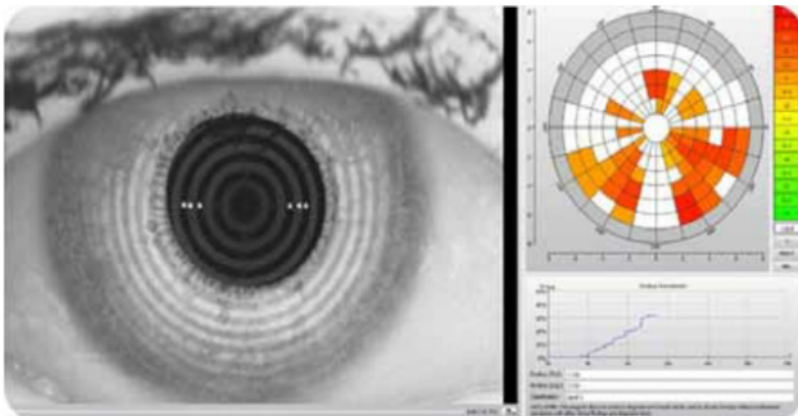


그림 8. Noninvasive tear breakup time with keratometer (김은철, 2018)

마. 안구표면염색 (Ocular surface staining, OSS)⁴⁾

염색액을 이용한 검사는 안구표면 손상과 건강상태를 평가하는 방법으로 흔히 사용된다. 손상의 심한 정도를 단계화 할 수 있으며, 치료에 대한 반응을 평가하는 데에도 이용된다. 형광염색, 로즈벵갈(rose Bengal), lissamine green 등이 있으며, 형광염색이 가장 많이 사용된다. 상피세포가 탈락되거나 느슨해졌을 때, 형광염색액이 세포 사이 공간에 침투하게 되며 상피세포의 투과성이 증가하였음을 의미한다. 점액층이 떨어져 나갔을 때 각막 상피에 침투하기도 한다. 형광염색은 일반적으로 결막보다는 각막에 강하게 염색된다. 염색이 되는 정도에 따라 점수화 하여 단계를 나누기도 하며, 황색 필터를 이용할 경우, 염색된 것을 보다 진하게 관찰할 수 있다(김은철 2018).

4) 김은철. 안구건조증의 진단과 치료. JKMA 2018;61(6):352-364

나. 국외

1) 미국

Lipiflow 기기는 미국 FDA의 승인을 받은 이후 medicare와 같은 공적보험에서는 보험급여 적용대상이 아닌 것으로 파악된다⁵⁾. 그러나 개인이 가입한 각각의 민간 보험회사의 정책의 따라 급여 적용여부가 다른 것으로 파악된다.

Lipiflow 치료에 대한 해당 CPT 코드는 다음과 같다.

- Category III CPT code 0207T (evacuation of meibomian glands, automated, using heat and intermittent pressure, unilateral)

2) 영국

LipiFlow 시스템은 현재 영국 내에서 구매할 수 있지만 영국의 공적 보험권인 NHS내에서는 급여항목으로 제공되지 않고 있으며, 현재 클리닉과 같은 개인병원에서는 자율적으로 이용이 가능한 것으로 보고된다(NICE 2015).^{6,7)}

5) 2011년 7월 美 FDA 승인(Class III), 2016년 11월 Class II Devices(510(k)) 승인:
(https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K161357.pdf)

6) NICE Evidence Review, Medtech innovation briefing [MIB29]: LipiFlow thermal pulsation treatment for dry eyes caused by blocked meibomian glands, Published date: April 2015
(<https://www.nice.org.uk/advice/mib29/chapter/Technology-overview>)

7) NICE 보고서에 따르면, lipiflow 도입비용은 핵심 구성요소 인 콘솔이 35,000파운드, 일회용 액티베이터는 각각 2,250파운드이며 서비스를 포함한 연간 소프트웨어 업그레이드 비용은 5,000파운드로 추정함(VAT 제외). 하루에 20회의 치료가 240일 동안 수행되었다고 가정하면, 치료 당 전체 장비 비용은 안구 당 228파운드 또는 양안에 대해 453파운드로 추정됨.(장비수명 3년, 할인율이 3.5% 표준연금법 가정시)

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 및 유효성 평가는 아래와 같은 방법으로 수행하였다. 평가방법은 동 기술의 평가목적에 고려하여 「폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회 (이하 '소위원회'라 한다)」의 검토를 거쳐 확정하였다.

동 기술의 구체적인 사용목적, 대상 방법이 명시된 건강보험 행위 급여·비급여 목록에 정의된 행위정의는 아래와 같다.

표 5. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 행위정의

구분	내용
행위명(한글)	폐쇄 마이봄선 가열 치료법
행위명(영문)	Thermal Treatment for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction
정의 및 적응증	<p>〈사용목적〉 안구건조증 증상완화 및 치료</p> <p>〈사용대상〉 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합 이상으로 인한 안구건조증 환자</p>
실시방법	<p>① 적용하고자 하는 눈에 점안마취를 하고 activator의 안검온열기가 환자의 안검 상, 하 안검밑에 위치하고 eye cup bladder는 상, 하 안검의 밖에 위치하도록 장착함</p> <p>② 30~38도의 안검온도가 감지되면 시스템 가열이 시작되며, 치료온도인 42.5도까지 온도를 높임</p> <p>③ 정적온도에 이르면 작동시간(12분)동안 압력 및 온도를 주며 실시간으로 수치와 그래프가 lipiflow 콘솔 모니터에 나타남</p>

1.2. PICO-T(timing)S(study design)

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다.

동 기술의 평가는 2013년 기 평가된 기술에 대한 재평가이며, 당시 확정된 PICO를 초안으로 하여 제1차 소위원회에서 논의한 후 수정된 의견에 대해 합의를 도출하고 그 내역을 확정하였다.

가. 대상환자(patients)

- 안검염 또는 마이봄선염을 동반한 안구건조증 환자

나. 중재시술(intervention)

- 폐쇄 마이봄선 가열 치료법

다. 비교시술(comparators)

- 관습적인 치료법
 - 온열요법
 - 안검세척
 - 인공누액 등

라. 의료결과(outcomes)

- 안전성
 - 최대교정시력
 - 불편감/통증
 - 안구착색
 - 안압
- 유효성
 - 마이봄선 기능 호전정도 (MGS)
 - standardized diagnostic expression technique
 - 눈물 파괴 시간(tear break-up time, TBUT): 눈을 깜박이고 난 후 각막 표면의 건성부위가 나타 나기 걸리는 시간

- the dry eye test (DETTM)
- 증상 완화
 - Ocular Surface Disease Index (OSDI)
 - Standard Patient Evaluation for Eye Dryness (SPEED)
- 안구표면염색
 - Ocular Surface Staining (OSS)

표 6 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	안검염 또는 마이봄선염을 동반한 안구건조증 환자
Intervention (중재법)	폐쇄 마이봄선 가열 치료법
Comparators (비교치료법)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 관습적인 치료법 - 온열요법 - 안검세척 - 인공누액 등
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성 <ul style="list-style-type: none"> - 최대교정시력 - 불편감/통증 - 안구착색 - 안압 ■ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> - 마이봄선 기능 호전 <ul style="list-style-type: none"> · standardized diagnostic expression technique - 눈물 파괴 시간(tear break-up time, TBUT) <ul style="list-style-type: none"> · the dry eye test (DETTM) - 증상 완화 <ul style="list-style-type: none"> · Ocular Surface Disease Index (OSDI) · Standard Patient Evaluation for Eye Dryness (SPEED) - 안구표면염색 <ul style="list-style-type: none"> · Ocular Surface Staining (OSS)
Time (추적기간)	- 제한두지 않음
Study type (연구유형)	<ul style="list-style-type: none"> - 무작위배정 임상시험 (RCT) - 비무작위연구(비무작위임상시험, 코호트연구, 환자-대조군 연구, 증례연구)

1.3. 측정방법

마이봄선기능 호전정도(MGS)는 눈꺼플 가장자리를 따라 5개의 코샘, 5개의 중앙샘, 5개의 측두샘, 총 15개의 샘을 자극하여 표출 분비물을 측정한다. 각각의 샘을 3점(내용물이 없는 수분), 2점(혼탁한 분비물), 1점(농축된/치약 같은 분비물), 0점(분비물 없음)으로 점수화하여 총점이 0~45점이 된다.

눈물파괴시간(TBUT)은 Dry Eye Test(DET) 도구를 사용하여 눈을 깜박이고 난 후 각막 표면의 건성부위가 나타나기 걸리는 시간을 3회의 평균으로 구한다.

증상완화정도는 SPEED 설문과 OSDI 설문으로 평가하였다. SPEED 설문은 3개월 이상의 안구건조증의 증증도와 빈도를 고려한 설문으로 점수는 0점에서 28점까지이다. SPEED 점수 결과에 따라 점수가 낮을수록 안구건조증의 빈도와 증증도가 낮다. SPEED 점수가 0점인 경우 정상으로 하고, 1-9점을 경미 또는 증증의 안구건조증, 10점 이상은 심각한 안구건조증으로 분류한다.

OSDI 설문은 시력에 관련된 기능(6가지 문항), 안증상(3가지 문항), 증상을 야기할 수 있는 환경인자(3가지 문항)의 3가지 항목으로 구성되며 증상이 없으면 0점, 가끔 증상이 있으면 1점, 절반 정도 증상이 있으면 2점, 대부분 증상이 있으면 3점, 하루 종일 항상 증상이 있으면 4점으로 하고 OSDI점수는 다음과 같이 계산한다. OSDI의 총점은 0점에서 100점까지이며, 점수가 높을수록 증상이 심해서 많이 불편한 것이다. OSDI 점수 결과에 따라 OSDI 점수가 0-12점인 경우 정상으로 하고, 13-22점을 경도의 안구건조증, 23-32점을 증증도의 안구건조증, 33-100점을 증증의 안구건조증으로 분류한다.

안구표면염색은 (ocular staining score, OSS)는 각막형광염색에대한 점수(대략 0-6 점)와 lissamine green 결막염색(nasal and temporal bulbar)에 대한점수(대략 0-3 점) 의 합계이며 총 점수는 0-18이다.

1.4. 문헌검색

문헌검색에 사용된 검색어는 기존의 신의료기술평가에 활용된 PICO 형식에 의해 그 범위를 보다 명확히 하여 초안을 작성한 후 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

문헌은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행하였다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같다.

가. 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰시 주요 검색원으로 간주되는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library를 이용하였다. 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원 별 특성에 맞게 수정하여 검색어를 사용하였고, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다.

표 7. 국외 전자 데이터베이스

데이터베이스 명	홈페이지 주소(URL)
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
The Cochrane library	http://www.cochranelibrary.com

나. 국내

국내 데이터베이스는 아래에 기술된 5개의 검색 엔진을 이용하였다.

표 8. 국내 데이터베이스

데이터베이스 명	홈페이지 주소(URL)
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
한국의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
National Digital Science Library (NDSL)	http://scholar.ndsl.kr/

1.5. 문헌선정

기 평가시, 문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하며, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다.

본 평가에서의 문헌선정기준은 상기와 같이 기 평가시에 사용했던 내용을 준용하되, 재평가 1차 소위원회회를 통해 충분한 논의 후 의견을 수렴하여 확정하였다.

표 9. 문헌선정기준

구분	내용
선택기준 (Inclusion criteria)	사전에 정의한 연구대상자로 연구한 문헌 사전에 정의한 중재법에 대해 연구한 문헌 사전에 정의한 비교법과 비교되어 연구한 문헌 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 문헌 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 문헌
배제기준 (Exclusion criteria)	동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies) 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces, case report etc.) 한국어와 영어로 출판되지 않은 연구 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 초록만 발표된 연구 중복문헌 원문 확보 불가

1.6. 비뚤림 위험 평가

기술의 비뚤림 위험 평가는 문헌이 무작위배정임상연구(RCT)일 경우 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 사용하였다(Higgins et al., 2011). Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 문항은 적절한 순서생

성방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다.

표 10 Risk of Bias 평가 도구

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

비무작위임상연구(Non-randomized studies)와 전후연구는 RoBANS ver 2.0을 활용하여 평가를 수행하였다.

1.7. 자료추출

선택된 문헌에서의 자료추출은 두명 이상의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 자료추출 한 내용에 있어 의견의 불일치가 있을 경우 제3자와의 논의를 통해 합의하며, 추출내용으로는 일반사항, 대상자특성, 중재특성, 비교중재특성, 주요결과(안전성, 유효성), 결론, 연구비 출처 등이 있다.

1.8. 자료분석 및 합성

연구결과는 최종 선정된 문헌은 양적 분석(quantitative analysis)의경우 메타분석을 수행하고 불가능한 경우는 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 메타분석

수행시 자료합성, 이질성 검정분석을 시행하고 통계분석은 RCT 연구의 경우 RevMan 5.3, 전후연구의 경우 Comprehensive Meta Analysis (CMA) 3.3을 사용하였다.

1.9. 근거수준 평가

동 평가에서는 검색된 일차문헌들의 주요결과를 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)를 이용하여 근거수준을 평가하였다.

1.10. 위원회 운영

가. 기획관리위원회

건강보험심사평가원에서 비급여 항목에 대한 안전성 및 유효성 등 평가에 대해 의뢰하였다(2019년 재평가 사업 관련 의료자원과 업무 협의 회의, 2019.1.30.). 이에 따라 연구심의위원회 심의 후 과제를 개시하게 되었다. 「폐쇄 마이봄선 가열 치료법」 안전은 예비급여 도입 항목의 2020년 의사결정 예정 건 중 신의료기술평가 업데이트 시술 11항목에 포함되어 평가하게 되었다.

나. 소위원회

폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회는 기존 신의료기술평가 당시 참여했던 소위원회 위원 3인(안과 2인)과 유사기술인 안구건조증 치료를 위한 마사지 요법 소위원회 위원 2인(안과, 근거중심의학 1인)으로 구성하였다.⁸⁾

소위원회는 모두 4차례 개최되었으며 위원들은 연구계획서 작성부터 PICO 형식에 의한 검색어 선정, 선택 및 배제 기준 등 모든 부분에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 또한 4차 소위원회를 진행한 후, 최종 보고서 검토를 서면자문으로 받았다.

위원회 운영에 대한 세부사항은 부록 1 ‘소위원회’에 자세히 기술하였다.

8) 기 평가시 참여하였던 소위원회 위원들을 대상으로 무작위 배정함.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스 검색 후 중복검색된 문헌을 제거하고 총 142편(국외 142편, 국내 0편)이 확인되었다. 이후 원문 검토 후 배제기준에 의해 129편을 제외하여 소위원회 논의를 거쳐 최종 13편을 선택하였다.

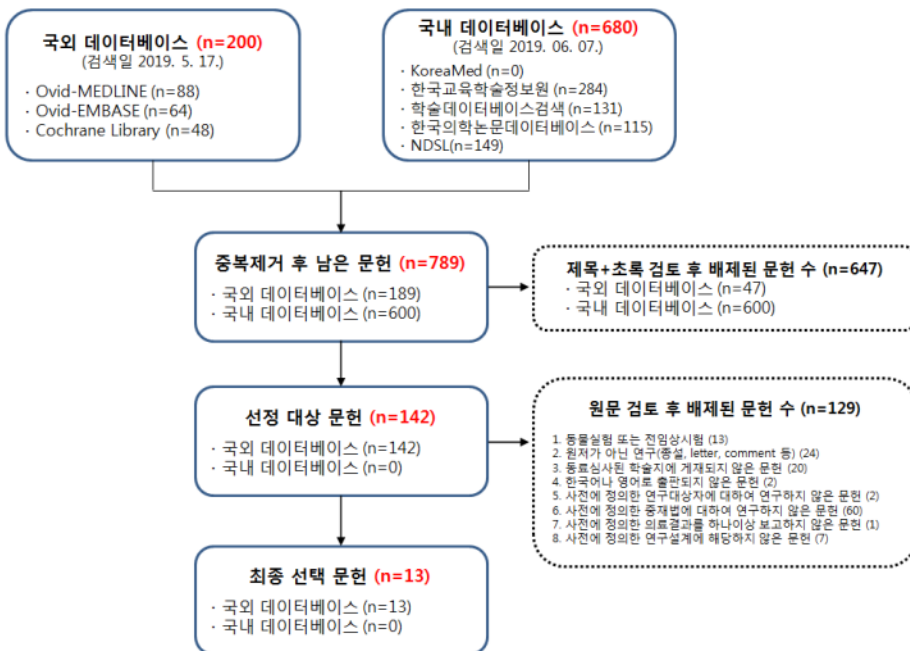


그림 9. 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌의 일반적 특성

연구에 포함된 문헌 13편을 연구유형별로 구분 시 무작위임상시험 4편, 비무작위임상시험 2편, 전후연구 7편으로 확인되었다.

표 11. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법 평가에 선택된 문헌

연구 유형	연번	제1저자 (출판년도)	연구대상	치료군		비교군		출판 국가
				시술명	명(눈)	시술명	명(눈)	
무작위 임상시험	1	Blackie (2018)	마이봄선 기능 저하증	열박동	29 (58)	비치료	26 (52)	미국
무작위 임상시험	2	Blackie (2016)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	101 (202)	온열 요법	99 (198)	미국
무작위 임상시험	3	Finis (2014a)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	17(34)	온열 요법	14(28)	독일
무작위 임상시험	4	Lane (2012)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	69 (138)	온열 요법	70 (140)	미국
비무작위 임상연구	5	Zhao (2016a)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	24 (48)	온열 요법	22 (44)	싱가포르
비무작위 임상연구	6	Zhao (2016b)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	29 (29)	비치료	29 (29)	중국
전후 연구	7	Epitropoulos (2017)	소그렌 증후군(SS)을 동반한 마이봄선 기능 저하증	SS-positive + 열 박동 치료법	43	-	-	미국
				SS-negative + 열 박동 치료법	59	-	-	
전후 연구	8	Greiner (2016)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	40	-	-	미국
전후 연구	9	Satjawatharaphong (2015)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	32 (64)	-	-	미국
전후 연구	10	Finis (2014b)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	26 (52)	-	-	독일
전후 연구	11	Greiner (2013)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	18	-	-	미국
전후 연구	12	Greiner (2012)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	21(42)	-	-	미국
전후 연구	13	Friedland (2011)	마이봄선 기능 저하증	열 박동 치료법	14	열 박동치료법 + 온열 요법	14	미국

1.3. 비뚤림 위험 평가결과

가. RCT 연구: Cochrane RoB

최종선택된 RCT 문헌에 대해 비뚤림 위험평가는 Cochrane에서 개발한 Risk of Bias (RoB)를 이용하였다. 무작위 배정순서, 배정순서 은폐, 연구참여자/연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과보고, 기타항목으로 민간연구비 지원 비뚤림의 7가지 평가 영역에 대해 Low, Unclear, High의 3등급으로 평가하였다.

선택된 총 4편 RCT 문헌에 대한 7가지 평가 영역별 비뚤림 평가 결과에서 불충분한 결과자료, 선택적 보고항목에 대해서는 Low Risk등급이 50%이상을 차지함에 따라 비뚤림이 낮았다. 배정순서은폐⁹⁾와 민간연구비 지원 항목에 대해서는 High Risk등급이 50% 이상 차지함에 따라 비뚤림이 높았다. 무작위배정순서는 Unclear등급이 50%이상 차지함에 따라 비뚤림이 불확실하였다. 참여자, 연구자 눈가림, 결과평가자 눈가림 항목에 대해서는 비뚤림의 높고 낮음에 대한 비율이 비슷하였다.

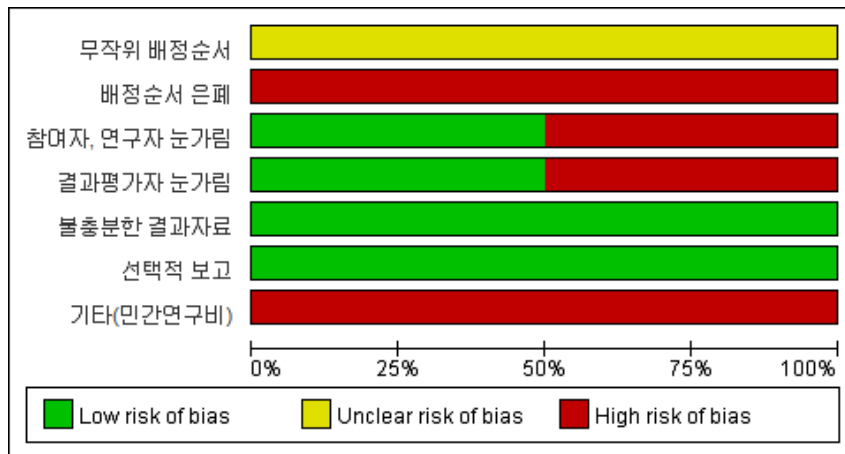


그림 10. RCT 연구의 Risk of bias graph

9) 본 평가대상 문헌의 연구설계는 모두 Crossover RCT로, 중재군과 대조군에 대하여 무작위화가 되어 있고, 배정순서 은폐가 되어 있는지 여부가 중요하지만 단순히 crossover RCT라는 이유로 비뚤림 위험이 높다고 판단할 근거는 없으며, 특히 본 평가대상의 경우 효과가 빠르나, 아무런 처치가 없을 경우 단기간 내 원상태가 복귀되므로, crossover RCT는 적합한 연구설계로 볼 수 있음.

4편 문헌 각각에 대한 비뚤림 평가결과 2편(Finis et al 2014, Lane et al 2012)은 Low Risk등급, 나머지 2편(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016)에서는 High Risk 등급의 개수가 더 많았다.

	무작위 배정순서	배정순서 은폐	참여자, 연구자 눈가림	결과평가자 눈가림	불완전한 결과자료	선택적 보고	기타(민간연구비)
Blackie 2016	?	-	-	-	+	+	-
Blackie 2018	?	-	-	-	+	+	-
Finis 2014	?	-	+	+	+	+	-
Lane 2012	?	-	+	+	+	+	-

그림 11. RCT 연구의 Risk of bias summary

나. NRS 및 전후연구: RoBANS II

최종선택된 NRS문헌 2편과 전후연구 7편 총9편에 대한 비뚤림 위험평가는 RoBANS II 도구를 이용하였다. 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과평가 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비지원 비뚤림의 9가지 평가 영역에 대해 Low, Unclear, High의 3등급으로 평가하였다.

선택된 총 9편 RCT 문헌에 대한 9가지 평가 영역별 비뚤림 평가 결과, 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 노출측정, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고의 경우 Low Risk 등급이 50% 이상을 차지함에 따라 비뚤림 위험이 낮았다. 교란변수¹⁰⁾, 평가자의 눈가림¹¹⁾, 민간연구비 지원 항목은 High Risk 등급이 50% 이상을 차지함에 따라 비뚤림 위험이 높았다.

9편 문헌 각각에 대한 비뚤림 평가결과 8편은 Low Risk등급, 나머지 1편(Zhao et al 2014a)에서는 High Risk 등급의 개수가 더 많았다.

10) 주요 교란변수를 다루지 않았음

11) 눈가림이 이루어지지 않았거나 불완전하며, 눈가림 여부가 결과 측정에 영향을 미치는 것으로 판단될 경우

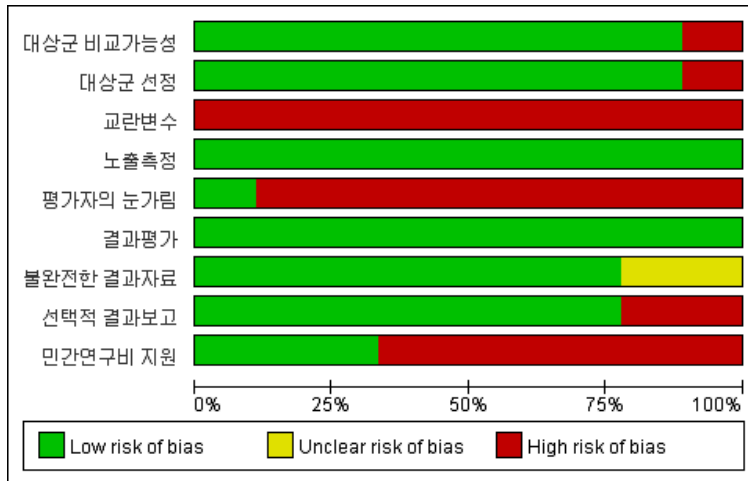


그림 12. NRS 및 전후연구의 Risk of bias graph

	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정	평가자의 눈가림	결과평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고	민간연구비 지원
Epitropoulos 2017	+	-	-	+	-	+	+	+	-
Finis 2014b	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Friedland 2011	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Greiner 2012	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Greiner 2013	+	+	-	+	-	+	?	+	+
Greiner 2016	+	+	-	+	-	+	?	+	-
Satjawatcharaphong 2015	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Zhao 2016a	-	+	-	+	-	+	+	-	-
Zhao 2016b	+	+	-	+	+	+	+	-	-

그림 13. NRS 및 전후연구의 Risk of bias summary

2. 분석결과

2.1. 안전성

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성은 시술 관련 합병증과 부작용으로 평가하였다. 안전성을 보고한 문헌은 총 4편이며, 연구유형별로 RCT연구 3편(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016, Lane et al 2012)과, 전후연구 1편(Friedland et al 2011)에서 안전성을 보고하였다.

가. RCT 연구

Blackie 등(2018)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 55명(110눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 비치료 비교군 26명(52눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법(Lipiflow)으로 교차시험 하였다. 본 연구에서 중증 합병증은 보고되지 않았으며, 열박동 치료법과는 무관한 안구증상(5명), 전신증상(6명)을 보고하였다.

Blackie 등(2016)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 200명(400눈)을 대상으로 열박동 치료법 101명(202눈), 온열요법(온열 및 안검청소) 99명(198눈)으로 무작위 할당 하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. 중증 합병증은 보고 되지 않았다. 시술관련 경증합병증의 경우 19건이 보고되었다. 치료와 관련된 시술을 받은 치료군과 교차시험에 해당하는 연구대상자중 5.1%, 비교시술군인 온열요법에서는 7.1%에서 발생하였다. 그중 가장 흔한 기기관련 합병증은 치료군에서 불편감/통증(1.5%), 비교군에서 피부염(1.5%)이었다.

Lane 등(2012)의 무작위임상시험(RCT)에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 139명을 대상으로 열박동 치료법 69명(138눈), 온열요법 70명(140눈)(장비명 : iHeat portable warm compress)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 온열요법 2주 후 열박동 치료법으로 교차시험하였다. 중증 합병증은 보고되지 않았다. 경증 합병증은 치료군 42.9%(4례; 중증 안검 통증 3례, 중증 결막의 혈관 감염 1례), 비교군 21.4%(2례; 중증 안구 작열감 2례)이었다($p=.45$). 모든 합병증은 4주안에 후유증이나 약물치료 필요 없이 호전되었다.

그 외 이차적인 안전성 결과로 최대교정시력, 불편감/통증, 안구착색, 안압을 평가하였다. 최대교정시력은 2주 시점에서 최대교정시력이 2줄이상 증가되어 연구시작점보다 악화된 안구가 치료군 2(1.5%), 비교군 4(2.9%) 이었다($p=.68$).

치료 중 불편감/통증(11점 척도)은 치료군 1.4 ± 1.4 , 비교군 0.1 ± 0.7 이었고($p < .00$), 치료 후 불편감/통증은 치료군 0.2 ± 0.6 , 비교군 0.0 ± 0.2 이었다($p=.00$).

표 12. 가열 진동 치료법과 온열요법의 안전성 결과 비교

안전성 결과	치료군(138안구)	비교군(140안구)	군간 차이
합병증			
시술 관련 합병증	4명(2.9%)	2명(1.4%)	p=.45
최대교정시력(BSCVA)			
2주 시점, 최대교정시력이 2줄이상 증가됨. 연구시작점 보다 악화됨(≥ 0.20 logMAR)	2명(1.5%)	4명(2.9%)	p=.68
불편감/통증 점수			
	Mean (SD)	Mean (SD)	
시술 중 불편감/통증 점수	1.4(1.4)	0.1 (0.7)	p<.00
시술 후 불편감/통증 점수	0.2 (0.6)	0.0 (0.2)	p=.00
안구착색(총점)			
수술 전/후 각막착색 변화	0.8 (2.2)	0.2 (1.3)	p=.00
연구시작점/ 2주 후 각막착색 변화	-0.4 (2.1)	0.0 (1.7)	p=.07
수술 전/후 결막착색 변화			
연구시작점/ 2주 후 결막착색 변화	0.4 (2.0)	0.0 (2.2)	p=.11
안압(IOP) (mm Hg)			
수술 전/후 안압 변화	0.8 (2.7)	0.9 (2.3)	p=.56
연구시작점/ 2주 후 안압 변화	-0.5 (2.7)	-0.2 (2.6)	p=.29

안구착색은 수술 전/후 각막착색 변화가 치료군 0.8 ± 2.2 , 비교군 0.2 ± 1.3 이었고 ($p=.00$), 연구시작점/ 2주 후 각막착색 변화가 치료군 -0.4 ± 2.1 , 비교군 0.0 ± 1.7 이었고($p=.07$), 수술 전/후 결막착색 변화가 치료군 0.1 ± 2.7 , 비교군 0.0 ± 1.3 이었고 ($p=.65$), 연구시작점/ 2주 후 결막착색 변화가 치료군 0.4 ± 2.0 , 비교군 0.0 ± 2.2 이었다 ($p=.11$).

안압은 수술 전/후 안압 변화가 치료군 0.8 ± 2.7 , 비교군 0.9 ± 2.3 이었고($p=.56$), 연구시작점/ 2주 후 안압 변화가 치료군 -0.5 ± 2.7 , 비교군 -0.2 ± 2.6 이었다($p=.29$).

나. 전후연구

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 결과를 보고한 연구는 1편(Friedland et al 2011)이었다.

Friedland 등(2011)의 전후에서는 안구건조증환자 14명에서 양안 중 한쪽 눈을 열박 등 치료법을 수행하였다. 불편감/통증(11점 척도)은 2.4 ± 1.6 점이었다.

2.2. 유효성

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성은 마이봄선 기능호전정도, 눈물 파괴시간, 안구 건조증 증상완화정도, 안구표면염색점수, 로 평가하였다. 동 시술의 유효성은 연구유형별로 구분(RCT, NRS, 전후연구)하여 기술하였다.

가. RCT 연구

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성 결과에 대한 무작위배정임상시험연구는 총4편(Blackie et al 2016, Blackie et al 2018, Finis et al 2014, Lane et al 2012)이었다. 그중 비교군이 온열요법인 경우는 3편, 비치료인 경우는 1편으로 각각 메타분석을 수행하였다.

마이봄선기능호전정도: MGS

RCT 연구에서 마이봄선 기능 호전정도를 보고한 연구는 총 3편(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016, Lane et al 2012)이었다.

Blackie 등(2018)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 55명(110눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 비치료 비교군 26명(52눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. 마이봄선 기능 호전정도는 치료군 시술 전 8.0 ± 3.5 , 1개월 후 19.7 ± 9.2 , 3개월 후 20.4 ± 9.1 ($p < .0001$), 비교군 시술 전 8.2 ± 4.2 3개월 후 9.6 ± 5.7 이었다.

Blackie 등(2016)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 200명(400눈)을 대상으로 열박동 치료법 101명(202눈), 온열요법(온열 및 안검청소) 99명(198눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. 마이봄선 기능 호전정도는 치료군 시술전 6.2 ± 3.7 , 3개월 후 11.6 ± 9.9 ($p < .0001$), 비교군 시술 전 6.3 ± 3.7 , 시술 후 4.5 ± 7.8 이었다.

Lane 등(2012)의 무작위임상시험에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 139명을 대상으로 열박동 치료법 69명(138눈), 온열요법 70명(140눈)(장비명 : iHeat portable warm compress)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 온열요법 2주 후 열박동 치료법으로 교차 시험하였다. 마이봄선 기능 호전 정도는 치료군 시술전 6.3 ± 3.5 , 2주 후 14.3 ± 8.7 , 4주 후 16.7 ± 8.7 ($p < .00$ / $p < .00$), 비교군 시술 전 5.6 ± 3.9 , 2주 후 6.1 ± 5.6 , 4주 후(열박동 치료법으로 교차 한 2주 후) 11.7 ± 7.3 ($p = .32$ / $p < .00$)이었다.

메타분석이 가능한 문헌은 3개였다. 그중 2편의 연구(Blackie et al 2016, Lane et al 2012)에서는 비교군이 온열요법이며, 나머지 1편의 연구(Blackie et al 2018)에서는 비교군 비치료군임에 따라 나누어 분석을 시행하였다. 비교군이 온열요법인 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 중재군이 비교군보다 마이봄선 기능 호전정도가 증가하였으며, 중재군과 비교군(온열요법) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(7.17, 95% CI [5.57, 8.78]). 비교군이 비치료인 경우에도 중재군이 비교군보다 마이봄선기능 호전정도가 증가하였고, 중재군과 비교군(비치료) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(11.00, 95% CI [6.02, 15.98]).

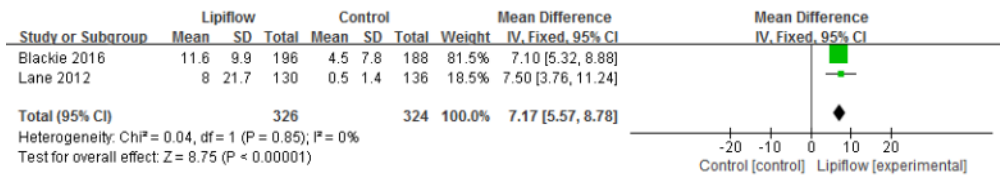


그림 14. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 마이봄선기능호전정도(MGS) 합성결과

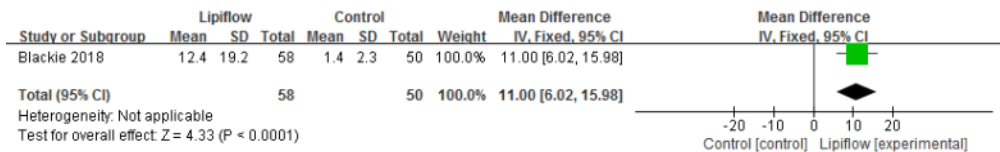


그림 15 Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 마이봄선기능호전정도(MGS) 합성결과

눈물 파괴 시간: TBUT

RCT 연구에서 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고한 연구는 총 3편(Blackie et al 2018, Finis et al 2014a, Lane et al 2012)이었다.

Blackie 등(2018)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 55명(110눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 비치료 비교군 26명(52눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. 눈물막파괴시간(TBUT)은 치료군 시술 전 4.8±2.7, 1개월 후 5.7±3.5, 3개월 후 6.5±4.0(p=.0005), 비교군 시술 전 4.6±2.0, 3개월 후 4.3±1.7 이었다.

Finis 등(2014a)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 31명(62눈)을 대상으로 열박동 치료법 17명(34눈), 온열요법(온열 및 안검청소) 14명(28눈)으로 무작위 할당하였

다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. 눈물막파괴시간(TBUT)은 치료군 시술전 7.9±8.5, 1개월 후 9.5±7.2, 3개월 후 9.9±7.0, 비교군 시술 전 7.7±6.1, 1개월 후 9.9±7.2, 3개월 후 7.5±6.1 이었다.

Lane 등(2012)의 무작위임상시험에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 139명을 대상으로 열박동 치료법 69명(138눈), 온열요법 70명(140눈)(장비명: iHeat portable warm compress)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 온열요법 2주 후 열박동 치료법으로 교차 시험하였다. 눈물파괴시간은 치료군 시술 전 5.5±2.9분, 2주 후 6.9±5.0분, 4주 후 7.4±5.5(p<.00/ p<.00), 비교군 시술 전 5.4±3.5분, 2주 후 5.3±3.5, 4주 후(열박동 치료법으로 교차 한 2주 후) 6.3±4.7분(p=.65/ p=.00)이었다.

메타분석이 가능한 문헌은 3개였다. 그중 2편의 연구(Finis et al 2014, Lane et al 2012)에서는 비교군이 온열요법이며, 나머지 1편의 연구(Blackie et al 2018)에서는 비교군 비치료군임에 따라 각각 근거합성을 시행하였다. 비교군이 온열요법인 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 중재군이 비교군보다 눈물파괴시간이 증가하였으며, 중재군과 비교군(온열요법) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(1.44, 95% CI [0.47, 2.41]). 비교군이 비치료인 경우에도 중재군이 비교군보다 눈물파괴시간이 증가하였고, 중재군과 비교군(비치료) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(2.20, 95% CI [1.07, 3.33]).

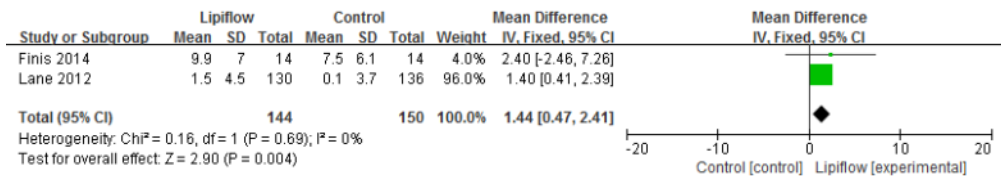


그림 16 Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 눈물파괴시간(TBUT) 합성결과

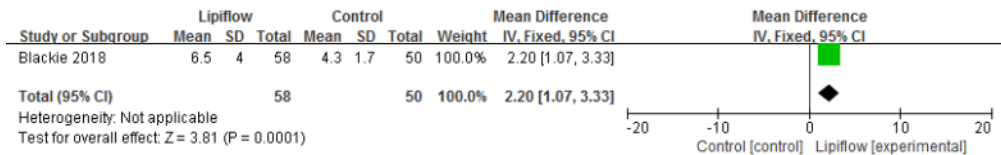


그림 17, Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 눈물파괴시간(TBUT) 합성결과

증상 완화: OSDI

RCT 연구에서 증상완화(OSDI)는 4편(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016, Finis et al 2014a, Lane et al 2012)모두 보고하였다.

Blackie 등(2018)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 55명(110눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 비치료 비교군 26명(52눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. 증상완화 OSDI 결과는 치료군 시술 전 39.6 ± 16.4 , 1개월 후 15.7 ± 13.4 , 3개월 후 13.4 ± 15.5 ($p=.0002$), 비교군 시술 전 40.8 ± 20.3 , 3개월 후 37.5 ± 23.8 이었다.

Blackie 등(2016)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 200명(400눈)을 대상으로 열박동 치료법 101명(202눈), 온열요법(온열 및 안검청소) 99명(198눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. OSDI는 ITT 치료군에서 시술 전 45.6 ± 21.2 , 3개월 후 -23.4 ± 20.6 (mean difference, $p=.0068$), 비교군 시술 전 51.8 ± 23.1 , 시술 후 -17.8 ± 19.9 (mean difference)이었다.

Finis 등(2014a)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 31명(62눈)을 대상으로 열박동 치료법 17명(34눈), 온열요법(온열 및 안검청소) 14명(28눈)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 3개월 이후 열박동 치료법으로 교차시험 하였다. OSDI는 치료군 시술 전 46.2 ± 14.8 , 1개월 후 30.9 ± 20.8 , 3개월 후 34.6 ± 19.6 (전/ 3달, $p<.01$), 비교군 시술 전 40.1 ± 16.7 , 1개월 후 35.6 ± 20.9 , 3개월 후 40.0 ± 23.4 이었다.

Lane 등(2012)의 무작위임상시험에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 139명을 대상으로 열박동 치료법 69명(138눈), 온열요법 70명(140눈)(장비명 : iHeat portable warm compress)으로 무작위 할당하였다. 비교군은 온열요법 2주 후 열박동 치료법으로 교차 시험하였다. 증상완화를 OSDI로 측정한 결과, 치료군 시술 전 32.0 ± 20.0 , 2주 후 17.3 ± 17.2 이었고($p<.00$), 비교군 시술 전 34.7 ± 19.6 , 2주 후 26.9 ± 18.2 이었다($p<.00$). 치료군은 중등도의 안구건조증이 2주 후 경도의 안구건조증으로 유의하게 호전되었고, 비교군은 중증의 안구건조증이 중등도의 안구건조증으로 유의하게 호전되었다.

메타분석이 가능한 문헌은 4개였다. 그중 3편의 연구(Blackie et al 2016, Finis et al 2014, Lane et al 2012)에서는 비교군이 온열요법이며, 나머지 1편의 연구(Blackie et al 2018)에서는 비교군 비치료군임에 따라 각각 근거합성을 시행하였다. 비교군이 온열요법인 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 중재군이 비교군보다 증상이 호전되었으며, 중재군과 비교군(온열요법) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(-7.33 , 95% CI $[-10.22, -4.44]$). 비교군이 비치료인 경우에도 중재군이 비교군보다 증상이 호전되

였으며, 증재군과 비교군(비치료) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(-24.10, 95% CI [-31.81, -16.39]).

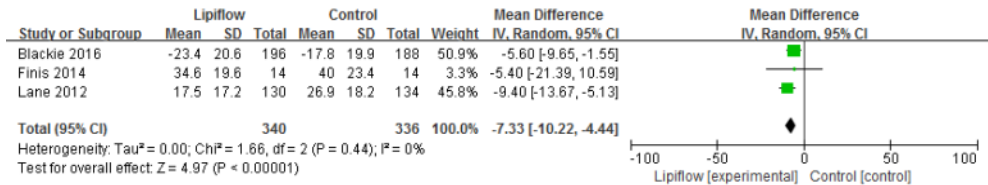


그림 18. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 증상호전(OSDI) 합성결과

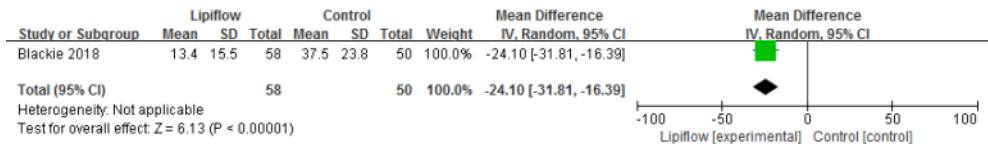


그림 19. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 증상호전(OSDI) 합성결과

증상 완화: SPEED

RCT 연구에서 증상완화(SPEED)를 보고한 연구는 총 3편(Blackie et al 2018, Finis et al 2014a, Lane et al 2012)이었다.

Blackie 등(2018)의 연구의 증상완화 SPEED는 치료군 시술 전 14.5±3.5, 1개월 후 6.2±4.2, 3개월 후 6.1±4.6(p<.0001), 비교군(비치료) 시술 전 15.3±4.5, 3개월 후 14.5±5.3 이었다. 치료군은 중증의 안구건조증에서 중등도의 안구건조증으로 유의하게 향상되었고, 비교군은 시술 3개월 후에도 중증의 안구건조증을 보였다.

Finis 등(2014a)의 연구에서는 치료군 시술 전 16.8±5.6, 1개월 후 12.7±7.9, 3개월 후 14.5±7.2(p=.55), 비교군(온열요법) 시술 전 15.9±6.6, 1개월 후 12.9±6.0, 3개월 후 14.7±7.1 이었다. 치료군은 중증의 안구건조증에서 다소 호전되었으나 중증의 안구건조증을 보였으며 유의한 결과는 아니었다. 비교군 또한 시술 3개월 후에도 중증의 안구건조증을 보였다.

Lane 등(2012) 무작위임상시험 치료군은 치료전 14.3±4.8, 2주 후 8.1±5.5이었고(p<.00), 비교군(온열요법)은 치료전 14.8±4.8, 2주 후 11.2±5.4 (p<.00)이었다. 치료군은 중증의 안구건조증에서 중등도의 안구건조증으로 유의하게 향상되었고, 비교군은 시술 2주후에도 중증의 안구건조증을 보였다.

메타분석이 가능한 문헌은 3개였다. 그중 2편의 연구(Finis et al 2014, Lane et al 2012)에서는 비교군이 온열요법이며, 나머지 1편의 연구(Blackie et al 2018)에서는 비교군 비치료군임에 따라 각각 근거합성을 시행하였다. 비교군이 온열요법인 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 중재군이 비교군보다 증상이 호전되었으며, 중재군과 비교군(온열요법) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(-2.84, 95%CI: [-4.47 to -1.20]). 비교군이 비치료인 경우에도 중재군이 비교군보다 증상이 호전되었으며, 중재군과 비교군(비치료) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(-8.40, 95%CI: [-10.29, -6.51]).

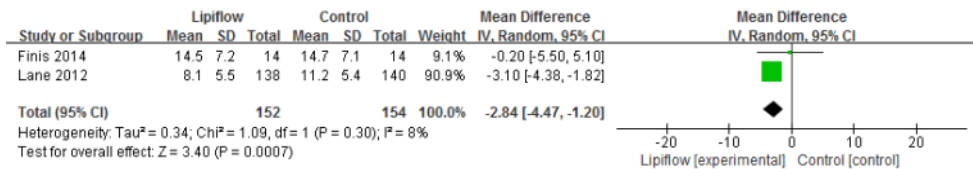


그림 20. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 증상호전(SPEED) 합성결과

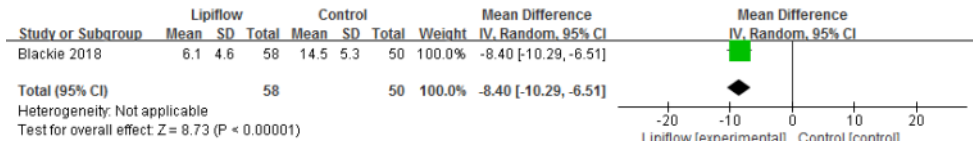


그림 21. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 증상호전(SPEED) 합성결과

안구표면염색: OSS

RCT 연구에서 안구표면염색을 보고한 연구는 총 3편(Blackie et al 2018, Finis et al 2014a, Lane et al 2012)이었다.

Blackie 등(2018)의 연구에서 치료군은 시술전 3.5±3.0, 1개월 후 3.8±3.2, 3개월 후 3.4±3.3(p=.04), 비교군(비치료)은 시술 전 4.3±3.6, 3개월 후 5.6±4.5 이었다.

Finis 등(2014a)의 연구에서는 치료군 시술전 2.6±2.4, 1개월 후 2.1±2.2, 3개월 후 3.5±2.7, 비교군(온열요법) 시술 전 1.9±2.4, 1개월 후 2.3±2.2, 3개월 후 1.1±1.4 이었다. 치료군과 비교군간 차이는 제시되지 않았다.

Lane 등(2012) 무작위임상시험군에서의 2주후 각막착색 변화는 치료군은 -0.4±2.1 이었고, 비교군(온열요법) 0.0±1.7이었다. 결막착색 변화는 치료군 0.4±2.0, 비교군 0.0±2.2 이었다.

메타분석이 가능한 문헌은 3개였다. 그중 2편의 연구(Finis et al 2014, Lane et al 2012)에서는 비교군이 온열요법이며, 나머지 1편의 연구(Blackie et al 2018)에서는 비교군 비치료군임에 따라 각각 근거합성을 시행하였다. 비교군이 온열요법인 2편 연구를 종합적으로 고려해 보았을 때, 중재군이 비교군보다 점수가 증가하였으나 중재군과 비교군(온열요법) 간 유의한 차이는 없는것으로 나타났다(0.89, 95%CI: [-1.84, 3.63]). 비교군이 비치료인 경우에는 중재군이 비교군보다 점수가 감소하였으며, 중재군과 비교군(비 치료) 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(-2.20, 95%CI: [-3.71, -0.69]).

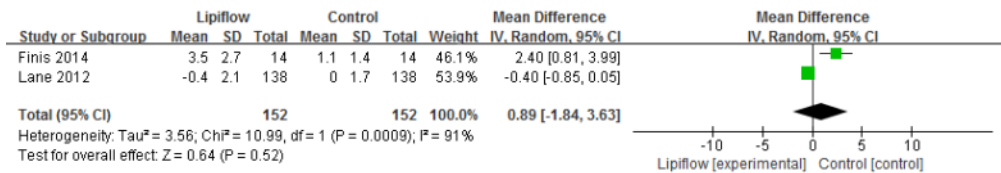


그림 22. Lipiflow 시술과 비교군(온열요법)의 안구표면염색(OSS) 합성결과

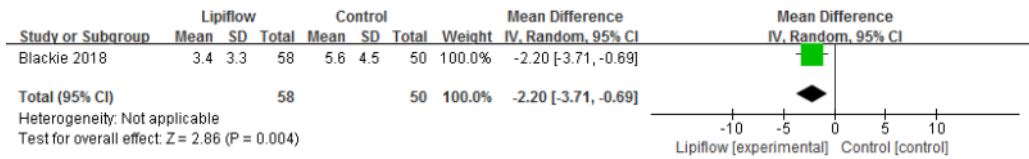


그림 23. Lipiflow 시술과 비교군(비치료)의 안구표면염색(OSS) 합성결과

RCT연구 총 4편에 대한 유효성 결과를 요약하면 아래 표와 같다.

표 13. RCT 연구의 유효성 결과 요약

저자 (출판년도)	연구대상 (명)	기간	마이봄선 기능 호전 정도			눈물파괴시간			증상완화			연구표면염색 (OSS)		
			치료군	비교군	비교군	치료군	비교군	비교군	치료군	비교군	비교군	치료군	비교군	비교군
Blackie (2018)	마이봄선 기능 저하증 (55)	시술 전	8.0±3.5	8.2±4.2	4.8±2.7	4.6±2.0	39.6±16.4	15.3±4.5	14.5±3.5	15.3±4.5	3.5±3.0†	4.3±3.6		
		1달 후	19.7±9.2	NR	5.7±3.5	NR	15.7±13.4	NR	6.2±4.2	NR	3.8±3.2	NR		
		3달 후 ^C	20.4±9.1 *	9.6±5.7	6.5±4.0*	4.3±1.7	13.4±15.5*	14.5±5.3	6.1±4.6*	14.5±5.3	3.4±3.3*	5.6±4.5		
		4달 후	22.4±9.4	NR	5.3±2.4	NR	13.8±11.2	NR	7.4±5.0	NR	3.6±3.7	NR		
Blackie (2016)	마이봄선 기능 저하증 (200)	시술 전	6.2±3.7	6.3±3.7	-	-	45.6±21.2	51.8±23.1	-	-	-	-		
		3달 후 ^C (mean change)	11.6±9.9	4.5±7.8	-	-	-23.4±20.	-17.8±19.	-	-	-	-		
		1년 후	17.3*	18.4*	-	-	21.6*	24.0*	-	-	-	-		
Fins (2014a)	마이봄선 기능 저하증 (31)	시술 전	-	-	7.9±8.5	7.7±6.1	46.2±14.8	40.1±16.7	16.8±5.6	15.9±6.6	2.6±2.4	1.9±2.4		
		1달 후	-	-	9.5±7.2	9.9±7.2	30.9±20.8	35.6±20.9	12.7±7.9	12.9±6.0	2.1±2.2	2.3±2.2		
		1년 후	-	-	9.9±7.0	7.5±6.1	34.6±19.6 *	40.0±23.4	14.5±7.2	14.7±7.1	3.5±2.7	1.1±1.4		
Lane (2012)	마이봄선 기능 저하증 (139)	시술 전	6.3±3.5	5.6±3.9	5.5±2.9	5.4±3.5	32.0±20.0	34.7±19.6	14.3±4.8	14.8±4.8	NR	NR		
		2주 후	14.3±8.7 *	6.1±5.6	7.4±5.5*	5.3±3.5	17.3±17.2*	26.9±18.2*	8.1±5.5*	11.2±5.4 *	-0.4±2.1	0.0±1.7*		
		4주 후	16.7±8.7 *	11.7±7.3 *	7.1±5.6 *	6.3±4.7*	16.6±18.1*	21.0±18.3*	7.6±5.8*	7.9±5.6*	-	-		

SPEED, The mean Standard Patient Evaluation of Eye Dryness; OSDI, Ocular Surface Disease Index

*, 연구시작시점과 비교 시 통계적으로 유의함(p<.05)

†, Oxford scale staining; †, Conjunctival staining; C: 시점 이후 교차시험(Crossover); †: 연구(각막)착색 변화(총점)

나. NRS 연구

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성 결과에 대한 비무작위임상시험연구는 연구는 2편 (Zhao et al 2016a, Zhao et al 2016b)이었다.

마이봄선 기능 호전 정도: MGS

NRS 연구 2편 모두 마이봄선 기능 호전정도를 보고하였다.

Zhao 등 (2016a)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 24명(48눈), 온열요법 비교군 22명(44눈)으로 할당하였다. 마이봄선기능 호전정도에서 치료군은 시술전 45.6 ± 25.2 , 1개월 후 $\Delta 30.5\% \pm 31.6$ ($p < .01$)로 감소하였으며, 비교군은 시술 전 52.4 ± 20.4 , 1개월 후 $\Delta 15.9\% \pm 15.9$ ($p < .05$)¹²⁾로 감소하였다. 3개월 후 결과의 군간차이는 유의하지 않았다($p = .081$).

마이봄선담샘의 수(Number of glands with liquid secretion)는 치료군에서 치료 전 4.9개, 1개월 후 5.1개($p = .004$), 3개월 후 8.2개($p = .001$)개로 증가하였다.

Zhao 등 (2016b)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 온열요법 비교군 29명(58눈)으로 할당하였다. 마이봄선기능 호전정도는 MGYLS 로 보고하였다. 치료전 1.79 ± 1.78 , 1주 후 3.75 ± 2.82 , 1개월 4.56 ± 2.85 , 3개월 4.75 ± 3.08 로 증가하였으며, 각각의 보고시점에서 치료 전과의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < .0001$)

눈물 파괴 시간: TBUT

NRS 연구는 2편 모두 눈물파괴시간을 보고하였다.

Zhao 등 (2016a)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 24명(48눈), 온열요법 비교군 22명(44눈)으로 할당하였다. 눈물파괴시간 (TBUT)에서 치료군은 시술전 2.42 ± 1.09 , 1개월 후 $89.2\% \pm 198.2$ 로 증가하였으며 이는 통계적으로 유의하였다($p = .48$). 비교군은 시술 전 2.35 ± 1.30 , 1개월 후 $63.0\% \pm 158.0$ ¹³⁾ 증가하였으나 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p = .14$). 1개월, 3개월 결과의 군간차이는 유의하지 않았다($p = .66$, $p = .081$).

12) Percentage(%) change로 보고함

13) Percentage(%) change로 보고함

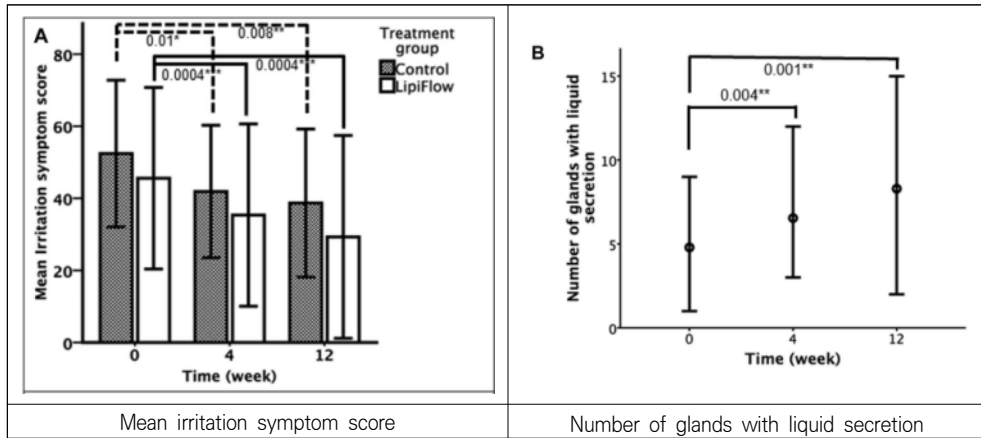


그림 24. Lipiflow 시술 전후비교: MGS

출처: Zhao 등 (2016a)

Zhao 등 (2016b)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 온열요법 비교군 29명(58눈)으로 할당하였다. 눈물파괴시간 (TBUT)은 치료군에서 시술 전 2.48 ± 0.83 , 1주 후 3.24 ± 1.02 , 1개월 3.62 ± 1.15 , 3개월 3.52 ± 1.4 로 증가하였으며, 각각의 보고시점에서 치료 전과의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < .005$). 비교군은 시술전 2.7, 1주 후 2.5, 1개월 2.8, 3개월 2.9 이었다. 치료군과 비교군과의 균간차이는 3개월($p = .002$) 시점에서만 유의하였다.

증상호전: OSDI

NRS 연구중 증상호전(OSDI)을 보고한 연구는 1편(Zhao 2016b) 이었다.

Zhao 등 (2016b)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 온열요법 비교군 29명(58눈)으로 할당하였다. 증상호전 (OSDI)는 치료군에서 시술 전 31.5 1주 후 22.5, 1개월 18.5, 3개월 16.5로 감소하였으며, 각각의 보고시점에서 치료 전(연구시작시점)과의 차이는 통계적으로 유의하였다 ($p < .001$). 비교군의 결과는 보고하지 않았다.

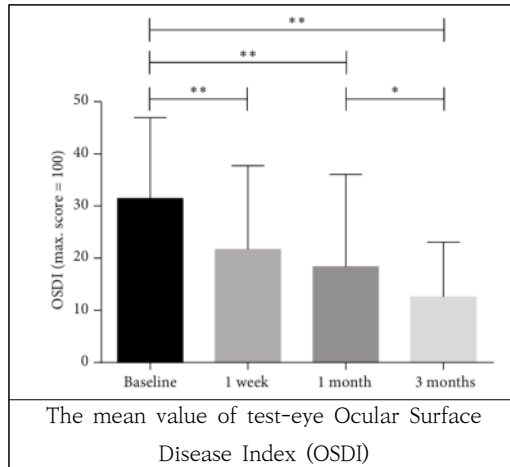


그림 25. Lipiflow 시술 전후비교: OSDI

출처: Zhao 등 (2016b)

증상호전: SPEED

NRS 연구중 증상호전(SPEED)을 보고한 연구는 1편(Zhao 2016b) 이었다.

Zhao 등 (2016b)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 온열요법 비교군 29명(58눈)으로 할당하였다. 증상호전(OSDI)는 치료군에서 시술 전 11.22 ± 4.87 , 1주 후 7.43 ± 5.18 , 1개월 6.55 ± 5.57 , 3개월 4.59 ± 3.40 로 감소하였으며, 각각의 보고시점에서 치료 전(연구시작시점)과의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < .001$). 비교군 결과는 보고하지 않았다.

안구표면염색: OSS

NRS 연구중 안구표면염색(SPEED)을 보고한 연구는 1편(Zhao 2016b) 이었다.

Zhao 등 (2016b)의 연구에서는 마이봄선 기능 저하증 환자 46명(92눈)을 대상으로 열박동 치료법 29명(58눈), 온열요법 비교군 29명(58눈)으로 할당하였다. 형광염색(Corneal stain score)은 치료군에서 시술 전 2.34 ± 1.77 , 1주 후 1.63 ± 1.50 , 1개월 1.50 ± 1.41 , 3개월 1.31 ± 1.49 로 감소하였으며, 각각의 보고시점에서 치료 전(연구시작시점)과의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < .002$). 비교군에서는 시술전 1.7, 1주 후 1.61, 1개월 1.55, 3개월 1.45 이었다.

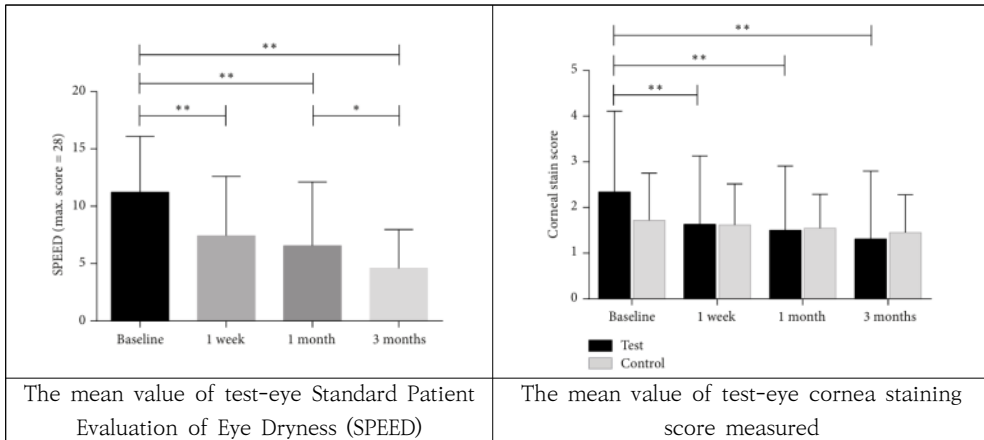


그림 26. Lipiflow 시술 전후비교: SPEED, OSS

출처: Zhao 등 (2016b)

아래 표는 NRS연구의 유효성 결과를 요약, 비교한 표이다.

표 14. 비무작위임상연구(NRS)의 유효성 결과비교

저자 (출판 년도)	연구 대상 (명)	연구 기간	마이봄선 기능 회전 정도		눈물파괴시간		증상완화				안구표면염색	
			MGS		TBUT		ODSI		SPEED		OSS	
			치료군	비교군	치료군	비교군	치료군	비교군	치료군	비교군	치료군	비교군
Zuo (2016)	마이 봄선 기능 저하 증 (46)	시술 전	45.6± 25.2†	52.4± 20.4	2.42± 1.09	2.35± 1.30	N/R					
		1달	36	42	3.8*	3.4						
		3달	30*	39*	2.7	4.3						
Zuo (2016)	마이 봄선 기능 저하 증 (29)	시술 전	1.79± 1.78†	2.1	2.48± 0.83	2.7	31.5	-	11.22 ±4.87	-	2.34± 1.77†	1.70
		1주	3.75± 2.82*	2.6	3.24± 1.02*	2.5	22.5*	-	7.43± 5.18*	-	1.63± 1.50*	1.61
		1달	4.56± 2.85*	3.2	3.62± 1.15*	2.8	18.5*	-	6.55± 5.57*	-	1.50± 1.41*	1.55
		3달	4.75± 3.08*	3.0	3.52± 1.4*	2.9	16.5*	-	4.59± 3.40*	-	1.31± 1.49*	1.45

SPEED, The mean Standard Patient Evaluation of Eye Dryness; OSDI, Ocular Surface Disease Index

*, 연구시작시점과 비교 시 통계적으로 유의함(p<.05)

†, Symptom Score

‡, MGYLS, meibomian glands yielding liquid secretion

†, Fluorescein staining

다. 전후연구

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성에 대한 전후 결과를 보고한 연구는 모두 7편 (Epitropoulos et al 2017, Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012, Friedland et al 2011)이었다.

마이봄선 기능 호전 정도: MGS

전후연구에서 마이봄선 기능 호전정도를 보고한 연구는 총 6편(Epitropoulos et al 2017; Greiner et al 2016; Satjawatcharaphong et al 2015, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012, Friedland et al 2011) 이었다

Epitropoulos 등(2017)¹⁴의 전후 연구는 총 59명(102눈)을 대상으로 쇼그렌 증후군을 동반한 마이봄선 기능장애(SS-positive, SSP) 환자 43명과, 쇼그렌 증후군을 동반하지 않은 마이봄선 기능장애(SS-negative, SSN) 환자 59명을 할당하여 마이봄선기능호전 정도를 측정하였다. 치료군 SSP 그룹에서는 치료전 2.1에서 치료 2개월 뒤 13.0으로 증가하였다($p<0.001$). 비교군 SSN 그룹에서는 치료전 2.4에서 치료 2개월 뒤 15.9로 증가하였다($p<0.001$). 2개월 뒤 결과에서 군간비교 결과는 유의하였다($p=.021$)

Greiner 등(2016)의 전후연구(20명, 40눈)에서는 마이봄선 기능 호전정도가 시술 전 4.50 ± 0.78 , 1개월 후 12.00 ± 1.13 (연구시작시점과 비교시 $p\leq 0.001$), 3년 후 18.40 ± 1.39 (연구시작시점과 비교시 $p\leq 0.001$)이었다.

Satjawatcharaphong 등(2015)의 전후연구(32명, 64눈)에서는 마이봄선 기능 호전 정도가 시술 전 17.3 ± 12.9 , 2개월 후 29.0 ± 12.6 (연구시작시점과 비교시 $p<0.001$)이었다. 시작시점과의 평균의 차이(Mean difference)는 $7.8(95\%CI(-16.6 \text{ to } -7.0))$ 이었다.

Greiner 등(2013)의 전후 연구에서는 마이봄선 기능 호전 정도가 시술 전 4.0 ± 3.4 , 1달 후 11.3 ± 4.7 (연구시작시점과 비교시 $p<0.00$), 1년 후 7.3 ± 4.6 이었다(연구시작시점과 비교시 $p<0.05$).

Greiner 등(2012)의 전후 연구에서는 마이봄선 기능 호전 정도가 시술 전 4.4 ± 4.0 , 1달 후 11.3 ± 6.2 (연구시작시점과 비교시 $p<0.00$), 9달 후 11.7 ± 5.9 이었다(연구시작시점과 비교시 $p>0.05$).

Friedland 등(2011)의 전후 연구에서는 안구건조증환자 14명에서 양안 중 한쪽 눈을 열박동 치료법을 수행하였다. 마이봄선 기능 호전정도는 치료군 시술 전 3.4 ± 3.2 , 1주 후 8.8 ± 3.0 , 1달 후 9.3 ± 2.3 , 3달 후 9.9 ± 3.2 (연구시작시점과 비교시 $p<0.00$)이었다.

14) 메타분석시 동일한 중재군과의 근거합성을 위해 쇼그렌증후군을동반하지않은(SS-negative)군의 결과활용

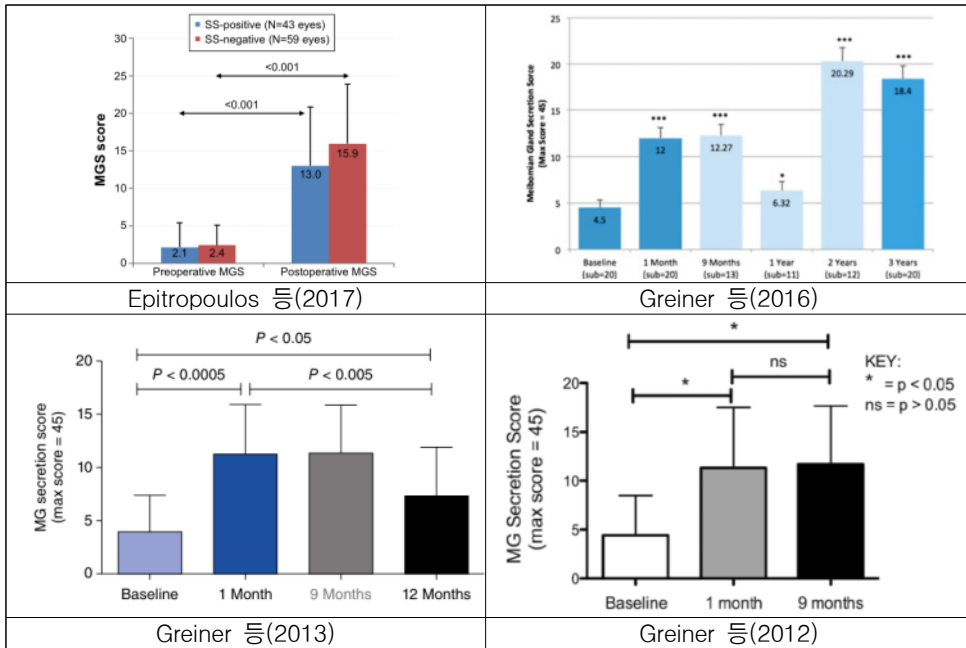


그림 27. 마이봄선 기능 호전 정도(MGS) 전후비교 결과

메타분석이 한 문헌은 6편(Epitropoulos et al 2017, Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012, Friedland et al 2011) 이었다. 분석결과를 종합적으로 고려해 보았을 때, 시술 이후 마이봄선기능 호전 정도(MGS) 점수가 증가하였으며 시술 전후 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(0.70, 95%CI: [0.52, 0.88]).

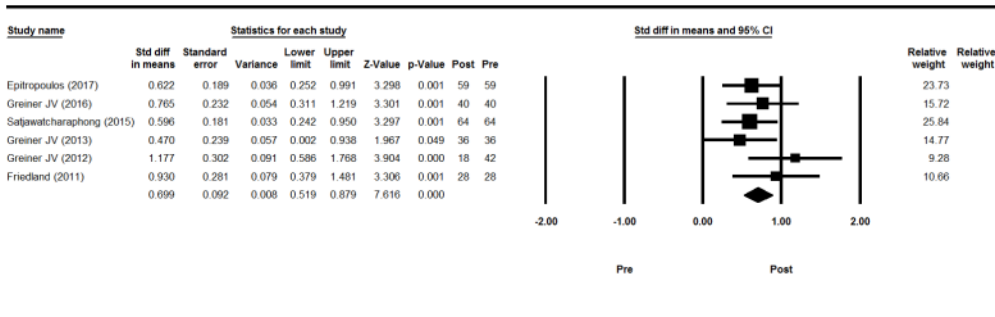


그림 28. Lipiflow 시술 전후의 마이봄선기능호전정도(MGS) 메타분석

눈물 파괴 시간: TBUT

전후연구에서 눈물파괴시간(TBUT)을 보고한 연구는 총 7편(Epitropoulos et al 2017; Greiner et al 2016; Satjawatcharaphong et al 2015, Greiner et al 2013; Greiner et al 2012; Friedland et al 2011) 이었다.

Epitropoulos 등(2017)의 전후 연구는 총 59명(102눈)을 대상으로 쇼그렌 증후군을 동반한 마이봄선 기능장애(SS-positive, SSP) 환자 43명과, 쇼그렌 증후군을 동반하지 않은 마이봄선 기능장애(SS-negative, SSN) 환자 59명을 할당하여 눈물파괴시간(TBUT)을 측정하였다. 치료군 SSP 그룹에서는 치료전 3.7에서 치료 2개월 뒤 9.6으로 증가하였다($p < 0.001$). 비교군 SSN 그룹에서는 치료전 3.8에서 치료 2개월 뒤 8.3로 증가하였다($p < 0.001$). 그러나 2개월 뒤 결과에서 군간비교 결과는 유의하지 않았다($p = 0.136$)

Greiner 등(2016)의 전후연구(20명, 40눈)에서는 눈물파괴시간(TBUT)이 시술 전 4.1 ± 0.4 , 1개월 후 7.9 ± 1.4 (연구시작시점과 비교시 $p < 0.05$), 3년 후 4.5 ± 0.6 (연구시작시점과 비교시 $p > 0.05$)이었다.

Satjawatcharaphong 등(2015)의 전후연구(32명, 64눈)에서는 눈물파괴시간을 비침습적눈물막파괴시간(NITBUT)¹⁵과 침습적눈물막파괴시간(ITBUT) 모두를 보고하였다. NITBUT는 시술 전 6.1 ± 3.2 , 2개월 후 7.6 ± 2.6 (연구시작시점과 비교시 $p < 0.001$)이었으며 평균의 차이는 1.5 증가하였으며 유의한 결과였다(95% CI: [0.6, 2.3]). ITBUT는 시술 전 4.3 ± 2.2 , 2개월 후 5.0 ± 3.8 (연구시작시점과 비교시 $p = 0.121$)이었으며 평균의 차이는 0.7로 증가하였으나 유의하지 않았다(95% CI: [-0.2, 1.7]).

Finis 등(2014b)의 전후연구(26명, 52눈)에서는 눈물파괴시간이 시술 전 9.5 ± 8.7 , 6개월 후 10.0 ± 6.7 (연구시작시점과 비교시 $p = 0.72$) 이었다.

Greiner 등(2013)의 전후 연구(18명, 36눈)에서는 눈물파괴시간이 시술 전 4.9 ± 3.0 분, 1달 후 9.5 ± 6.9 (연구시작시점과 비교시 $p < 0.05$), 1년 후 6.0 ± 4.4 이었다(연구시작시점과 비교시 $p < 0.05$).

Greiner 등(2012)의 전후 연구(21명, 42눈)에서는 눈물파괴시간이 시술 전 4.8 ± 3.2 분, 1달 후 9.6 ± 7.6 분(연구시작시점과 비교시 $p < 0.05$), 9달 후 7.1 ± 5.6 분이었다(연구시작시점과 비교시 $p > 0.05$).

Friedland 등(2011)의 전후 연구(14명)에서는 안구건조증환자 14명에서 양안 중 한쪽 눈을 열박동 치료법을 수행하였다. 눈물파괴시간은 치료군 시술 전 5.2 ± 2.6 , 1주 후 10.1 ± 7.6 , 1달 후 10.1 ± 6.2 , 3달 후 11.0 ± 6.3 (연구시작시점과 비교시 $p < 0.001$)이었다.

15) 근거합성을 위한 메타분석시 NITBUT값 활용

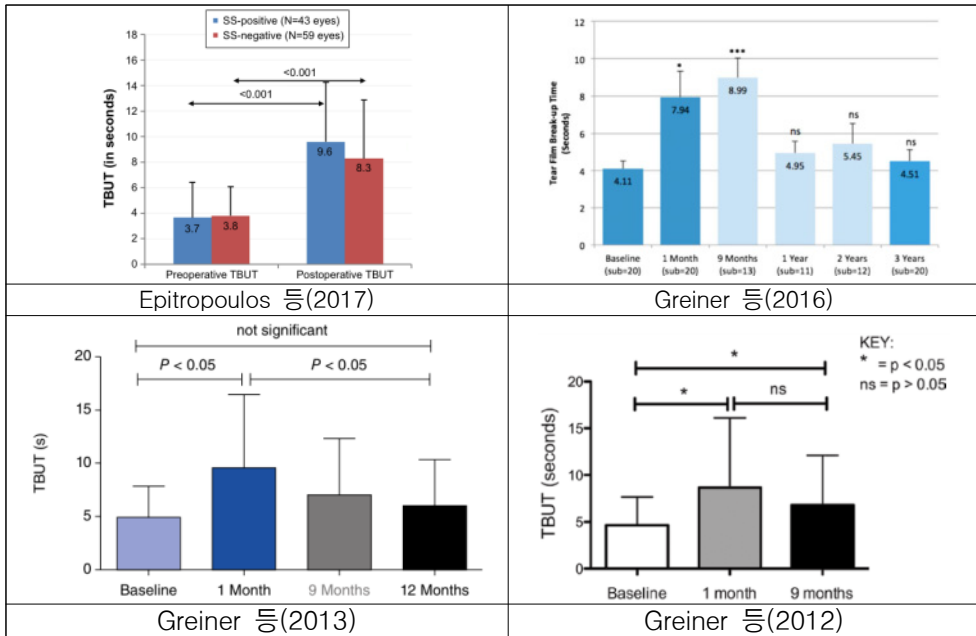


그림 29. 눈물 파괴 시간(TBUT) 전후비교 결과

메타분석이 가능한 문헌은 7편(Epitropoulos et al 2017, Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012, Friedland et al 2011)이었다. 분석결과를 종합적으로 고려해 보았을 때, 시술이후 눈물파괴시간(TBUT)이 증가하였으며 시술전후간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(0.41, 95%CI: [0.25, 0.57]).

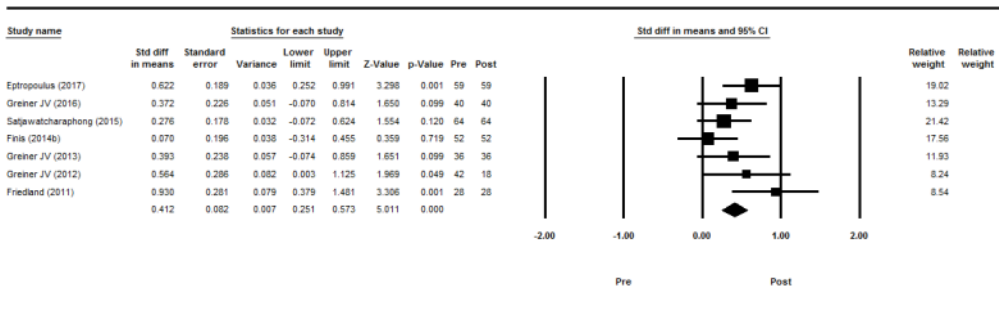


그림 30. Lipiflow 시술 전후의 눈물막파괴시간(TBUT) 메타분석

증상 완화: OSDI

증상완화 OSDI 설문결과를 보고한 연구는 총 5편(Greiner et al 2016; Finis et al 2014b, Greiner et al 2013; Greiner et al 2012; Friedland et al 2011) 이었다

Greiner 등(2016)의 전후연구(20명, 40눈)에서 동 시술을 수행한 후 안구건조증 증상완화 정도에 대한 OSDI 측정 결과는 시술 전 25.96 ± 4.63 , 1개월 후 14.74 ± 4.29 (연구시작시점과 비교시 $p \leq .001$, $n=20$), 1년 후 8.43 (연구시작시점과 비교시 $p \leq .001$, $n=11$), 3년 후 22.52 ± 5.43 (연구시작시점과 비교시 $p > .05$, $n=20$)이었다. 이는 경도의 안구건조증이 1년 후 까지 유의하게 호전되는 결과를 보였다.

Finis 등(2014b)의 전후연구(26명, 52눈)에서 동 시술을 수행한 후 안구건조증 증상완화 정도에 대한 OSDI 측정 결과는 시술 전 42 ± 19 , 6개월 후 33 ± 21 (연구시작시점과 비교시 $p < .005$) 이었다. 연구대상자 26명 중 19명(73%)이 증상완화됨을 보고하였다. 이는 중증의 안구건조증이 6개월 까지 유의하게 증상이 호전되는 결과를 보였다.

Greiner 등(2013)의 전후 연구에서는 안구건조증 환자 18명을 대상으로 동 시술을 수행한 후 안구건조증 증상완화 정도에 대한 OSDI 측정 결과는 시술전 22.2 ± 14.2 , 시술 1개월 후 8.5 ± 7.5 (연구시작시점과 비교시 $p < .00$), 시술 1년 후 12.4 ± 14.6 이었다(연구시작시점과 비교시 $p < .05$). 이는 경도의 안구건조증이 1개월 후부터 1년 후까지 정상으로 유의하게 호전되는 결과를 보였다.

Greiner 등(2012)의 전후 연구에서는 안구건조증 환자 21명(42안구)을 대상으로 동 시술을 수행한 후 OSDI 측정 결과는 시술전 23.4 ± 14.4 , 시술 1개월 후 10.9 ± 13 (연구시작시점과 비교시 $p < .00$), 시술 9달 후 12.4 ± 15.3 이었다(연구시작시점과 비교시 $p < .05$). 이는 중증의 안구건조증이 1개월 후부터 9개월까지 정상으로 유의하게 호전되는 결과를 보였다.

Friedland 등(2011)의 전후 연구에서는 안구건조증환자 14명에서 양안 중 한쪽 눈을 열박동 치료법을 수행하였다. 안구건조증 증상완화 정도는 OSDI로 측정한 결과, 치료군 시술 전 37.0 ± 23.8 , 1주 후 25.6 ± 21.7 , 1달 후 18.6 ± 19.1 , 3달 후 18.3 ± 14.0 (연구시작시점과 비교시 $p < .00$)이었다. 이는 중증의 안구건조증이 1달 후, 3달 후까지 경도의 안구건조증으로 호전되는 결과를 보였다.

메타분석이 가능한 문헌은 5편(Greiner et al 2016, Finis et al 2014b, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012; Friedland et al 2011)이었다. 분석결과를 종합적으로 고려해 보았을 때, 시술이후 증상이 호전되었으며 시술전후 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(-0.56 , 95%CI: $[-0.77, -0.34]$).

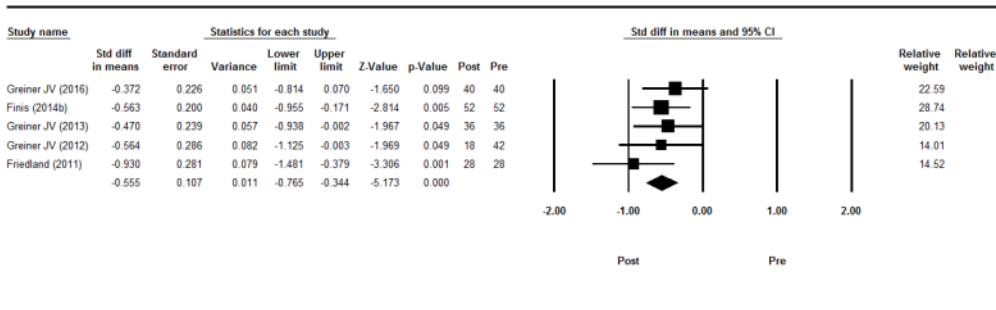


그림 31 Lipiflow 시술 전후의 증상호전: OSDI

증상 완화: SPEED

증상완화에 대한 SPEED 설문결과는 전후연구 7편 모두 보고하였다.

Epitropoulos 등(2017)의 전후 연구는 총 59명(102눈)을 대상으로 쇼그렌 증후군을 동반한 마이봄선 기능장애(SS-positive, SSP) 환자 23명과, 쇼그렌 증후군을 동반하지 않은 마이봄선 기능장애(SS-negative, SSN) 환자 36명을 할당하여 안구건조증 증상완화 정도에 대한 SPEED를 측정하였다. 치료군 SSP 그룹에서는 치료전 17.9에서 치료 2개월 뒤 12.5로 유의하게 호전되었다(p=0.005). 비교군 SSN 그룹에서는 치료전 15.9에서 치료 2개월 뒤 10.1로 유의하게 호전되었다(p<0.001). 그러나 2개월 뒤 결과에서 군간비교 결과는 유의하지 않았다(p=0.163).

Greiner 등(2016)의 전후연구(20명, 40눈)에서 동 시술을 수행한 후 안구건조증 증상완화 정도에 대한 SPEED 측정 결과는 시술 전 13.4±1.0, 1개월 후 6.5±1.3(연구시작시점과 비교시 p<0.001), 3년 후 9.5±1.6(연구시작시점과 비교시 p≤0.001)이었다. 이는 중증의 안구건조증이 1개월 후부터 3년 후까지 중증도의 안구건조증으로 유의하게 호전되는 결과를 보였다.

Satjawatcharaphong 등(2015)의 전후연구(32명, 64눈)에서 동 시술을 수행한 후 안구건조증 증상완화 정도에 대한 SPEED 측정 결과는 시술 전 15.7±5.5(중증), 2개월 후 12.9±5.7(중증, 연구시작시점과 비교시 p<0.001)이었다. 평균의 차이는 △3.0 감소하였으며 95% 신뢰구간은 유의한 결과였다(95% CI(-4.4 to -1.2)).

Finis 등(2014b)의 전후연구(26명, 52눈)에서는 눈물파괴시간이 시술 전 16±7, 6개월 후 12±7(연구시작시점과 비교시 p<0.001)이었다. 연구대상자 26명 중 22명(84.6%)이 증상완화됨을 보고하였으며. 이는 중증의 안구건조증이지만 6개월까지 유의하

게 증상이 호전됨을 나타낸 결과이다.

Greiner 등(2013)의 SPEED 설문결과는 시술전 12.9±3.8, 시술 1개월 후 6.4±5.5 (연구시작시점과 비교시 p<.00), 시술 1년 후 6.3±5.5이었다(연구시작시점과 비교시 p<.00). 이는 중증의 안구건조증이 1개월 후부터 1년 후까지 중등도의 안구건조증으로 유의하게 호전되는 결과를 보였다.

Greiner 등(2012)의 전후 연구에서는 안구건조증 환자 21명(42안구)의 SPEED 측정 결과는 시술전 12.9±4.0, 시술 1개월 후 6.3±5.4(연구시작시점과 비교시 p<.00), 시술 9달 후 6.2±7.1이었다(연구시작시점과 비교시 p<.05). 이는 시술 전 중증의 안구건조증이 1개월, 9개월시점까지 경중도의 안구건조증으로 유의하게 호전되는 결과를 보였다.

Friedland 등(2011)의 전후 연구에서는 안구건조증환자 14명에서 양안 중 한쪽 눈을 열박동 치료법을 수행하였다. SPEED로 측정한 결과 치료군 시술 전 16.2±5.4, 1주 후 10.2±4.2, 1달 후 7.4±4.4, 3달 후 7.8±4.8(연구시작시점과 비교시 p<.00)이었다. 이는 중증의 안구건조증이 1달 후, 3달 후까지 중등도의 안구건조증으로 호전되는 결과를 보였다.

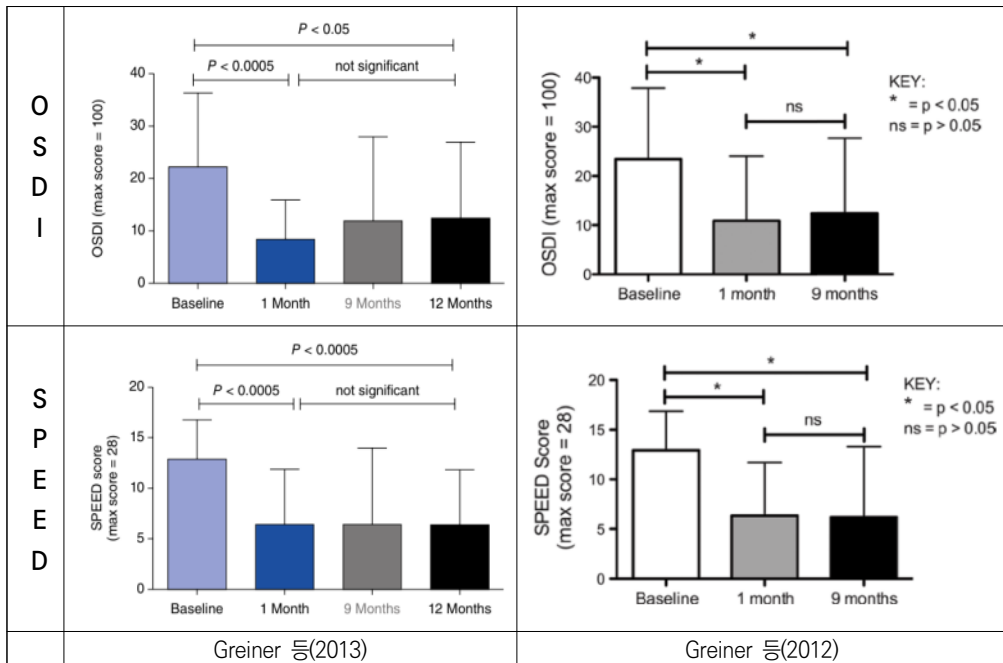


그림 32. 증상완화 전후 비교

메타분석이 가능한 문헌은 7편(Epitropoulos et al 2017, Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012; Friedland et al 2011)이었다. 분석결과를 종합적으로 고려해 보았을 때, 시술 이후 증상(SPEED)이 호전되었으며 전후 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다 (-0.72, 95%CI: [-0.89, -0.55]).

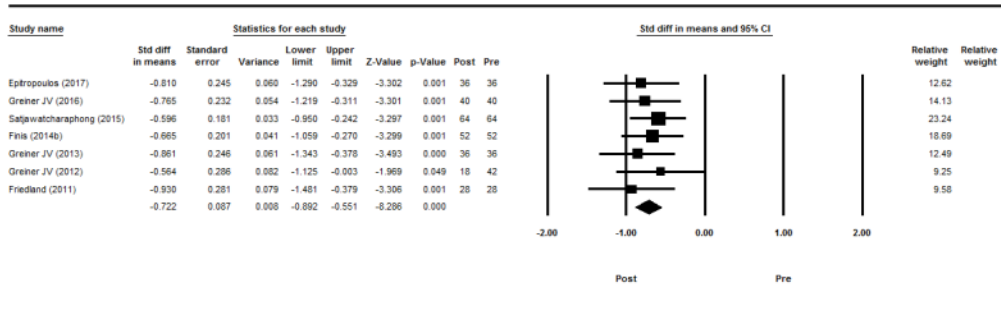


그림 33. Lipiflow 시술 전후의 증상호전: SPEED (메타분석)

안구표면염색: OSS

안구표면염색(Ocular Surface Staining, OSS) 결과를 보고한 연구는 총4편 (Greiner et al 2016; Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Friedland et al 2011)이었다.

Greiner 등(2016)의 전후연구(20명, 40눈)에서 안구표면염색에 대하여 Total sodium fluorescein staining score로 측정한 결과는 시술 전 0.35 ± 0.28 , 1개월 후 0.35 ± 0.36 , 3년 후 0.90 ± 0.55 이었다. 점수가 3년후에 증가하였으나 임상적으로 유의한 결과는 아님을 보고하고 있다.

Satjawatcharaphong 등(2015)의 전후연구(32명, 64눈)에서는 안구표면염색에 대해 각막, 결막 염색결과를 각각 보고하였다. 각막염색은 시술 전 1.8 ± 3.8 , 2개월 후 2.8 ± 6.6 (연구시작시점과 비교시 $p=0.382$)이었다. 평균의 차이는 $\Delta 0.2$ 감소하였으나 유의한 결과는 아니었다. 결막염색은 시술 전 1.4 ± 2.1 , 시술 후 1.4 ± 2.0 (연구시작시점과 비교시, $P=0.569$)이었다. 평균의 차이는 $\Delta 0.2$ 감소하였으나 유의한 결과는 아니었다.

Finis 등(2014b)의 전후연구(26명, 52눈)에서 측정한 안구표면염색점수(Oxford scale staining)는, 시술 전 2.0 ± 2.0 , 6개월 후 2.4 ± 2.3 (연구시작시점과 비교시 $P=0.36$)로 증가하였으나 유의한 결과는 아니었다.

Friedland 등(2011)의 전후 연구에서는 안구건조증환자 14명에서 양안 중 한쪽 눈을 열박동 치료법을 수행하였다. 안구표면염색점수(Corneal Fluorescein Staining) 측정 결과 시술 전 0.6 ± 0.8 , 1주 후 0.2 ± 0.4 (연구시작시점과 비교시 $p < .001$), 1달 후 0.2 ± 0.4 (연구시작시점과 비교시 $p < .05$), 3달 후 0.1 ± 0.3 (연구시작시점과 비교시 $p < .05$)로 연구시작시점에 유의하게 감소하였다.

메타분석이 가능한 문헌은 4편(Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Friedland et al 2011)이었다. 분석결과를 종합적으로 고려해 보았을 때, 시술이후 안구표면염색점수가 증가하였으나 시술전후 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(0.06 , 95%CI: $[-0.15, -0.26]$).

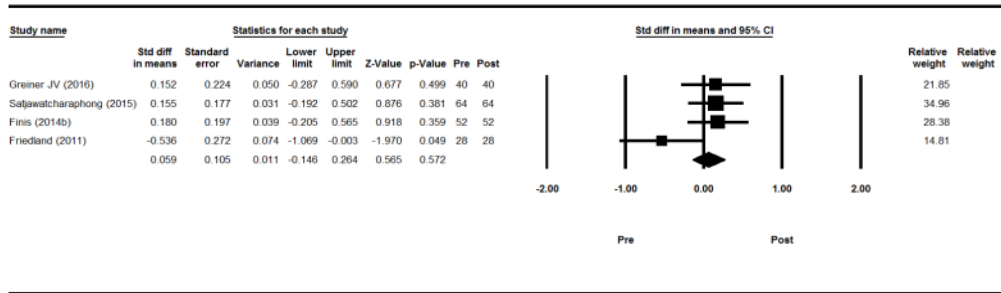


그림 34. Lipiflow 시술 전후의 안구표면염색: OSS

전후연구를 각 지표별로 메타분석한 결과 결과지표별 이질성 검정에서 마이봄선기능호전정도, 증상호전(OSDI, SPEED), 눈물파괴시간(TBUT)의 경우 근거합성된 문헌간의 이질성이 낮은 것으로 분석되었다. 그러나, 안구표면염색(OSS) 점수의 경우 문헌 간 이질성이 다소 높게($I^2=46.7$) 분석되었다.

표 15. Lipiflow 시술 전후연구 메타분석의 결과지표별 검정결과

Test	Heterogeneity				Tau-squared			
	Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
MGS	4.684	5	0.456	0.00	0.000	0.033	0.001	0.000
OSDI	2.563	4	0.633	0.00	0.000	0.041	0.002	0.000
SPEED	1.900	6	0.929	0.00	0.000	0.031	0.001	0.000
TBUT	8.564	6	0.200	29.94	0.021	0.040	0.002	0.144
OSS	5.628	3	0.131	46.70	0.040	0.070	0.005	0.199

전후연구 유효성 결과를 종합한 결과는 아래와 같다.

표 16. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성 결과 (전후 비교)

저자 (출판 년도)	연구대상 (명)	기간	마이봄선 기능 호전 정도 (MGS)	눈물파괴시간 (TBUT) ※ (TBUT / NTBUT)	증상완화			안구표면 염색 ※ (Corneal / Conjunctival)	
					OSDI	SPEED			
Epitropoulos (2017)	마이봄선 기능 저하증 (59)	시술 전	2.4	3.8	-	-	15.9	중증	-
		1달 후	15.9*	8.3*	-	-	10.1	중증	-
Greiner (2016)	마이봄선 기능 저하증 (20)	시술 전	4.5±0.8	4.1±0.4	26.0±4.6	중등	13.4±1.0	중증	0.35±0.28
		1달 후	12.0±1.1*	7.9±1.4*	14.7±4.3*	경도	6.5±1.3*	중등	0.35±0.36
		3년 후	18.4±1.4*	4.5±0.6	22.5±5.4	경도	9.5±1.6*	중증	0.90±0.55
Sajavatic harahong (2015)	마이봄선 기능 저하증 (32)	시술 전	17.3±12.9	(4.3±2.2 / 6.1±3.2)	-	-	15.7±5.5	중증	(1.8±3.8 / 1.4±2.1)
		2달 후	29.0±12.6*	(5.0±3.8 / 7.6±2.6*)	-	-	12.9±5.7*	중증	(2.8±6.6 / 1.4±2.0)
Finis (2014b)	마이봄선 기능 저하증 (26)	시술 전	-	9.5±8.7	42±19	중증	16±7	중증	2.0±2.0 [†]
		6달 후	-	10.0±6.7	33±21*	중증	12±7*	중증	2.4±2.3
Greiner (2013)	마이봄선 기능 저하증 (18)	시술 전	4.0±3.4	4.9±3.0	22.2±14.2	경도	12.9±3.8	중증	-
		1달 후	11.3±4.7*	9.5±6.9*	8.5±7.5*	정상	6.4±5.5*	중등	-
		1년 후	7.3±4.6*	6.0±4.4*	12.4±14.6*	정상	6.3±5.5*	중등	-
Greiner (2012)	마이봄선 기능 저하증 (21)	시술 전	4.4±4.0	4.8±3.2	23.4±14.4	중등	12.9±4.0	중증	-
		1달 후	11.3±6.2*	9.6±7.6*	10.9±13.1*	정상	6.3±5.4*	중증	-
		9달 후	11.7±5.9	7.1±5.6	12.4±15.3*	정상	6.2±7.1*	중증	-
Friedland (2011)	마이봄선 기능 저하증 (14)	시술 전	3.4±3.2	5.2±2.6,	37.0±23.8	중증	16.2±5.4	중증	0.6±0.8 [†]
		1주 후	8.8±3.0	10.1±7.6	25.6±21.7	중등	10.2±4.2	중증	0.2±0.4*
		1달 후	9.3±2.3	10.1±6.2	18.6±19.1	경도	7.4±4.4	중등	0.2±0.4*
		3달 후	9.9±3.2*	11.0±6.3*	18.3±14.0	경도*	7.8±4.8*	중등	0.1±0.3*

SPEED, The mean Standard Patient Evaluation of Eye Dryness; OSDI, Ocular Surface Disease Index

* 연구시작시점과 비교 시 통계적으로 유의함(p<.05)

2.3. GRADE 평가결과

가. GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

GRADE를 위한 결과변수의 중요도는 소위원회 위원의 의견을 반영하여 결정하였다.

안전성 결과변수는 최대교정시력은 2점(덜 중요한), 불편감/통증 5점(중요하지만 핵심적이지 않은), 안구착색 2점(덜 중요한), 안압 2점(덜 중요한)이며, 유효성 결과변수 중 마이봄선기능호전(MGS), 눈물파괴시간(TBUT), 증상완화(OSDI)변수는 각각 8점(핵심적인), 증상완화(SPEED)의 경우 7점, 안구표면염색(OSS)의 경우 4점(중요하지만 핵심적이지 않은)을 부여받았다.

이후 4점 이상의 점수를 부여받은 안전성 결과의 '불편감/통증'과 유효성 결과변수 전체에 대하여 GRADE를 진행하였다.

표 17. 결과변수의 중요도 결정

구분		결과변수의 중요도									
		scale									결정
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	최대교정시력	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
	불편감/통증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5
	안구착색	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
	안압	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
유효성	마이봄선 기능 호전: MGS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8
	눈물파괴시간: TBUT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8
	증상완화: OSDI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8
	증상완화: SPEED	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7
	안구표면염색: OSS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4

라. GRADE 결정

결과변수 중 안전성 및 유효성 지표에 대해서 근거수준평가를 수행하였다.

1) RCT 연구

비교군 온열요법 연구

안전성 결과지표인 불편감/통증(Discomfort/Pain)은 ‘Moderate’ 근거수준으로 평가되었다. 유효성 결과지표인 마이봄선기능호전정도(MGS)와 증상호전(OSDI)의 경우 ‘High’, 증상호전(SPEED)과 눈물파괴시간(TBUT)은 ‘Moderate’, 안구표면염색(OSS)은 ‘Very Low’의 근거수준으로 평가되었다.

표 18. RCT 연구의 결과지표별 GRADE: 비교군 온열요법 연구

문헌 수	연구 설계	평가기준				대상자수		효과 Absolute (95%CI)	근거수준	중요도
		비플림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	중재군	비교군			
안전성										
Discomfort/Pain (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 2)										
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	137	140	MD 1.2 higher (1.09 higher to 1.31 higher)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	IMPORT ANT
유효성										
MGS (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 45)										
2	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	326	324	MD 7.17 higher (5.57 higher to 8.78 higher)	⊖⊖⊖⊖ HIGH	CRITICAL
OSDI (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 100)										
3	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	340	336	MD 7.33 lower (10.22 lower to 4.44 lower)	⊖⊖⊖⊖ HIGH	CRITICAL
SPEED (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 28)										
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	152	154	MD 2.84 lower (4.47 lower to 1.2 lower)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
TBUT (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 20)										
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^b	144	150	MD 1.44 higher (0.47 higher to 2.41 higher)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
OSS (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 18)										
2	RCT	not serious	very serious ^a	not serious	serious ^b	150	152	MD 1.2 higher (1.09 higher to 1.31 higher)	⊖⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORT ANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference
 a. I²값이 75% 이상임에 따라 연구간의 이질성이 높음 (2등급 낮춤)
 b. 대상자수가 100-200명 이하 인 경우 (1등급 낮춤)

비교군 비치료 연구

비교군 비치료 RCT연구 1편에 대한 유효성 결과변수 근거수준은 모두 'Low'로 평가되었다. 비플림(risk of bias) 영역은 참여자, 연구자 눈가림 실시하지 않아 1등급을 낮추었으며, 결과평가자 눈가림을 실시하지 않음에 따라 1등급 낮추어 최종 'Very serious'로 평가되었다.

표 19. RCT 연구의 결과지표별 GRADE: 비교군 비치료 연구

문헌 수	연구설계	평가기준				대상자수		효과	근거수준	중요도
		비플림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	중재군	비교군	Absolute (95%CI)		
유효성										
MGS (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 45)										
1	RCT	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	58	50	MD 11 higher (5.53 higher to 16.47 higher)	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
OSDI (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 100)										
1	RCT	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	58	50	MD 24.1 lower (32.02 lower to 16.08 lower)	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
SPEED (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 28)										
1	RCT	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	58	50	MD 8.4 lower (10.36 lower to 6.44 higher)	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
TBUT (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 20)										
1	RCT	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	58	50	MD 2.2 higher (0.97 higher to 3.45 higher)	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
OSS (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 18)										
1	RCT	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	58	50	MD 2.2 lower (3.76 lower to 0.64 higher)	⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. 참여자, 연구자 눈가림 실시하지 않음 (1등급 낮춤)

b. 결과평가자 눈가림 실시하지 않음 (1등급 낮춤)

2) NRS연구의 GRADE 결정

NRS연구 총 2편에 대한 GRADE 결과는 아래 표와 같다. 유효성 결과변수별 근거수준은 모두 'Low'로 평가되었다.

표 20. NRS연구의 결과지표별 GRADE

문헌 수	연구설계	평가기준				대상자수		효과	근거수준	중요도
		비돌림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	중재군	비교군	Absolute (95%CI)		
유효성										
MGS (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 45)										
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	77		-	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
OSDI (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 100)										
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	29		-	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
SPEED (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 28)										
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	29		-	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
TBUT (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 20)										
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	77		-	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
OSS (follow up: mean 3 months; Scale from: 0 to 18)										
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	29		-	⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT

2.4. 종합 분석

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성과 유효성은 총13편의 연구로 평가하였다.

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성은 안전성을 보고한 3편의 RCT연구(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016, Lane et al 2012)와 1편의 전후연구(Friedland et al 2011)로, 시술관련 합병증과 최대교정시력, 불편감/통증, 안구착색, 안압으로 평가하였다.

3편의 연구에서 중증 합병증은 보고되지 않았다. 안전성을 보고한 문헌에서 Blackie 등(2016) 연구에서는 시술관련 경증합병증의 경우 19건이 보고되었다. 치료와 관련된 시술을 받은 치료군과 교차시험에 해당하는 연구대상자중 5.1%, 비교시술군인 온열요법에서는 7.1%에서 발생하였다. 그중 가장 흔한 기기관련 합병증은 치료군에서 불편감/통증(1.5%), 비교군에서 피부염(1.5%)이었다. Lane 등(2012)에서는 안검 통증, 결막의 혈관 감염, 작열감과같은 경증 합병증은 4주안에 후유증이나 약물치료 필요 없이 호전되었다. 최대교정시력이 2줄이상 증가되어 연구시작점보다 의미 있게 악화된 안구의 비율은 치료군이(21.5%) 비교군(42.9%)보다 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=.68$). 치료 중 불편감/통증은 동 시술이 온열요법보다 높았으나, 시술의 특성상 눈이 노출되면서 자극이 되기 때문에 발생하는 문제로 결막이나 각막에 상처가 발생한 사례는 보고되지 않았다. 안구착색은 시술 후 또는 하루만에 회복되었고, 안압은 두 군이 유사하게 감소되었다.

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성은 4편의 RCT연구(Blackie et al 2016, Blackie et al 2018, Finis et al 2014, Lane et al 2012)와 2편의 NRS연구(Zhao et al 2016a, Zhao et al 2016b), 7편의 전후연구(Epitropoulos et al 2017, Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012, Friedland et al 2011) 총13편의 연구에 대하여 마이봄선 기능호전정도, 눈물 파괴시간, 안구건조증 증상 완화정도, 안구형광염색점수로 평가하였다.

4편의 무작위 임상시험 중 온열요법과 비교한 3개의 연구에서는 평균 3개월 추적관찰 기간 동안 가열 진동 치료법이 온열요법보다 유의하게 마이봄선 기능이 호전되었고(7.17, 95%CI [5.57, 8.78]), 눈물 파괴 시간은 길었으며(1.44, 95%CI [0.47, 2.41]), 증상이 더 향상(SPEED: -2.84 95%CI [-4.47, -1.20]; OSDI: -7.33, 95%CI [-10.22, -4.44])되었다. 안구표면염색점수는 온열요법이 치료군에 비해 증가(OSS: 0.89, 95%CI [-1.84, 3.6]) 하였으나 유의하지 않았다.

비교군 비치료 1편의 연구에서는 3개월 추적관찰 기간 동안 가열 치료법이 비교군(비치료)보다 유의하게 마이봄선 기능이 호전되었고(11.00, 95%CI [6.02, 15.98]), 눈물 파

괴 시간은 길었으며(2.20, 95%CI: 1.07 to 3.33), 증상이 더 향상(SPEED: -8.40, 95%CI [-10.29, -6.51]; OSDI: -24.10 95%CI [-31.81, -16.39])되었다. 안구표면염색 점수는 유의하게 감소(OSS: -2.20, 95%CI [-3.71, -0.69]) 하였다.

전후연구 7편(Epitropoulos et al 2017, Greiner et al 2016, Satjawatcharaphong et al 2015, Finis et al 2014b, Greiner et al 2013, Greiner et al 2012, Friedland et al 2011) 분석결과를 종합적으로 고려해 보았을 때, 시술 이후 마이봄선기능 호전 정도(MGS) 점수가 증가하였으며 시술 전후간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(0.70, 95%CI: [0.52, 0.88]). 눈물파괴시간(TBUT)은 증가하였으며 시술전후간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(0.58, 95%CI: [0.42, 0.74]). 시술이후 증상이 호전(OSDI: -0.57, 95%CI: [-0.78, -0.36], SPEED: -0.68, 95%CI: [-0.85, -0.51]) 되었으며 시술 전후간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 시술이후 안구표면염색점수가 증가하였으나 시술전후 간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(0.06, 95%CI: [-0.15, 0.26]).

IV

요약 및 결론

1. 평가기술: 폐쇄 마이봄선 가열 치료법

본 평가의 대상기술인 폐쇄 마이봄선 가열 치료법(Thermal Treatment for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction)은 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합이상으로 인한 안구 건조증 환자에서 마이봄선 안쪽에서 온열과 진동을 주어 막힌 마이봄샘 관을 뚫어주어 안구건조증의 증상완화 및 치료를 위한 기술이다.

해당기술은 2013년 신의료기술평가 결과 ‘폐쇄 마이봄선 가열 진동 치료법(Thermal Pulsation Treatment for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction)’ 이란 기술명으로 고시되었으나(보건복지부고시 제2014-20호, 2014.2.6.) 2016년 12월에 개최된 건강보험심사평가원의 의료행위전문평가위원회에서 최종 고시명이 ‘폐쇄 마이봄선 가열 치료법’으로 변경¹⁶⁾되었다(보건복지부고시 제2017-37호(2017.3.1.)).

2. 소위원회 운영

폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회의 위원은 총 5인의 관련분야 전문가로 구성하였고 총 4회의 소위원회를 통해 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 소위원회는 전문분야별로 근거기반의학(호흡기내과) 1인, 안과 4인 총 5인의 전문의로 구성하였다.

위원들은 연구계획서 작성부터 PICO 형식에 의한 검색어 선정, 선택 및 배제기준 등 모든 부분에 참여하여 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하였으며, 객관적인 전문가 자문을

16) 행위명이 폐쇄 마이봄선 가열 진동 치료법으로 신의료 기술 안전성 유효성평가를 받았으나, 식약처에서 해당의료기기를 의료용 온열기로 허가를 한바, 건강보험 급여·비급여 목록에 등재시 최종고시 행위명을 “폐쇄 마이봄선 가열 치료법”으로 수정함.

함께 수행하였다. 또한 4차 소위원회에서 최종 결론을 확정하였으며, 이후 보완된 최종 보고서 서면자문을 통해 최종 확정하였다.

3. 폐쇄 마이봄선 가열 치료법 평가

1.1. 평가목적

폐쇄 마이봄선 가열 치료법은 마이봄선의 기능저하나 마이봄선과 라크리말선의 복합 이상으로 인한 안구 건조증 환자에서 마이봄선 안쪽에서 온열과 진동을 주어 막힌 마이봄선 관을 뚫어주어 안구건조증의 증상완화 및 치료를 목적으로 시행하는 시술로 동 시술의 안전성과 유효성을 아래와 같이 체계적 문헌고찰을 통해 검토하였다.

1.2. 평가방법

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 문헌검색전략은 안검염 또는 마이봄선염을 동반한 안구 건조증 환자를 대상으로 폐쇄 마이봄선 가열 치료법을 수행하고 관습적인 치료법과 비교하여 동 시술의 시술 후 합병증 또는 부작용과 마이봄선 기능 호전, 눈물 파괴 시간, 증상완화, 안구표면염색을 주요 의료결과로 선정하였다.

폐쇄 마이봄선 가열 치료법은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 국외의 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library 데이터베이스를 이용하였다. ((Dry Eye Syndromes.mp. OR exp Dry Eye Syndromes/) OR (Meibomian Glands.mp.) AND (Thermodynamics.mp. or exp Thermodynamics/ AND Thermal Pulsation System treatment.mp.))를 통합한 검색전략을 통해 총 200건을 검색하였고, 동물실험이나 전 임상연구, 원저가 아닌 연구, 한국어와 영어로 출판되지 않은 연구, 증례연구 또는 증례보고, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구의 경우는 배제하였다. 중복검색된 문헌을 제거하고 총 153편(국외 153편, 국내 0편)이 확인되었다. 1차로 제목 초록을 검토하여 21편을 선별하고 최종 원문확인 후 최종 13편을 선정하였다. 연구유형별로는 무작위임상시험 4편, 비무작위임상시험 2편, 전후연구 7편이었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 RCT의 경우

Cochrane RoB, NRS 및 전후연구의 경우 RoBANS II 도구를 이용하였으며 이에 따라 GRADE를 이용하여 평가하였다.

4. 평가결과

가. 안전성

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성은 3편의 RCT연구(Blackie et al 2018, Blackie et al 2016, Lane et al 2012)와 1편의 전후연구(Friedland et al 2011)로, 시술관련 합병증과 최대교정시력, 불편감/통증, 안구착색, 안압으로 평가하였다.

3편의 RCT연구에서 중증 합병증은 보고되지 않았다. 안전성을 보고한 문헌에서 Blackie 등(2016) 연구에서는 시술관련 경증합병증의 경우 19건이 보고되었다. 치료와 관련된 시술을 받은 치료군과 교차시험에 해당하는 연구대상자중 5.1%, 비교시술군인 온열요법에서는 7.1%에서 발생하였다. 그중 가장 흔한 기기관련 합병증은 치료군에서 불편감/통증(1.5%), 비교군에서 피부염(1.5%)이었다. Lane 등(2012)에서는 안검 통증, 결막의 혈관 감염, 작열감과 같은 경증 합병증은 4주안에 후유증이나 약물치료 필요 없이 호전되었다. 최대교정시력이 2줄 이상 증가되어 연구시작점보다 의미 있게 악화된 안구의 비율은 치료군이(21.5%) 비교 군(42.9%)보다 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=.68$). 치료 중 불편감/통증은 동 시술이 온열요법보다 높았으나, 시술의 특성상 눈이 노출되면서 자극이 되기 때문에 발생 하는 문제로 결막이나 각막에 상처가 발생한 사례는 보고되지 않았다. 안구착색은 시술 후 또는 하루만에 회복되었고, 안압은 두 군이 유사하게 감소되었다. 본 평가에서는 GRADE를 이용한 평가가 추가되었다. 결과는 안전성을 정량적으로 보고한 1편(Lane et al 2012)에서 근거수준은 Moderate로 평가되었다.

소위원회에서는 동 시술은 심각한 시술관련 합병증이 보고되지 않았고, 부작용이 발생 하더라도 치료 후 또 다른 시술을 요하지 않고 완화되어 안전한 시술이라는 의견이었다.

나. 유효성

폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 유효성은 4편의 RCT연구(Blackie et al 2016, Blackie et al 2018, Finis et al 2014, Lane et al 2012)에 대하여 마이봄선 기능호전정도, 눈물 파괴시간, 안구건조증 증상 완화정도, 안구형광염색점수로 평가한 결과 온열요법과 비교한 평균 3개월 추적관찰 결과는 아래와 같다.

마이봄선 기능 호전(MGS)

폐쇄 마이봄선 가열 치료법이 온열요법보다 유의하게 마이봄선 기능이 호전되었다 (7.17, 95%CI [5.57, 8.78]).

눈물파괴시간(TBUT)

폐쇄 마이봄선 가열 치료법이 온열요법보다 유의하게 눈물 파괴 시간이 길었다(1.44, 95%CI [0.47, 2.41]).

증상호전(OSDI, SPEED)

폐쇄 마이봄선 가열 치료법이 온열요법보다 유의하게 증상이 더 향상(SPEED: -2.84 95%CI [-4.47, -1.20]; OSDI: -7.33, 95%CI [-10.22, -4.44])되었다.

안구표면염색(OSS)

안구표면염색점수는 온열요법이 치료군에 비해 증가(OSS: 0.89, 95%CI [-1.84, 3.63]) 하였으나 유의하지 않았다.

GRADE 결과에서 근거수준은 마이봄선기능호전(MGS)과 증상호전(OSDI)은 High, 증상호전(SPEED)과, 눈물파괴시간(TBUT)은 Moderate, 안구표면염색(OSS)은 Very low로 평가되었다.

5. 제언

폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회에서는 이러한 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 검토결과를 제시하였다.

이러한 문헌적 근거를 토대로 폐쇄 마이봄선 가열 치료법은 장기간 효과를 볼 수 있는 비교 연구근거가 다소 부족하지만, 무작위배정 비교임상시험을 근거로 하여 안검염 또는 마이봄선염을 동반한 안구건조증 환자에서 마이봄선기능과 증상을 호전시켜주는 안전성 및 유효성이 있는 시술이라고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “기술항목명(폐쇄 마이봄선 가열 치료법의 안전성 및 유효성 평가)”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.09.20.).



참고문헌

- 김은철. 안구건조증의 진단과 치료. JKMA 2018;61(6):352-364
- 이진학, 이하범, 허원, 홍영재. 안과학. 2011. 일조각.
- 전연숙. 눈마름 증후군의 최근 개념과 약물치료. 대한의사학회지 2007; 50: 842-847.
- 폐쇄 마이봄선 가열 진동 치료법. 신의료기술평가보고서. 한국보건 의료연구원. 2014; 1(5): 1-78. (보건복지부 고시 제2014-20호, 2014.2.6.).
- Blackie CA, Coleman CA, Nichols KK, Jones L, Chen PQ, Melton R, et al. A single vectored thermal pulsation treatment for meibomian gland dysfunction increases mean comfortable contact lens wearing time by approximately 4 hours per day. *Clinical Ophthalmology*. 2018;12:169-83.
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, Dua HS, Hom M, Karpecki PM, Laibson PR, Lemp MA, Meisler DM, Del Castillo JM, O'Brien TP, Pflugfelder SC, Rolando M, Schein OD, Seitz B, Tseng SC, van Setten G, Wilson SE, Yiu SC; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 25: 900-907.
- Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:1385-96.
- Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner JV, Lemp MA, Korb DR. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* 2009; 28: 789-794.
- Epitropoulos AT, Goslin K, Bedi R, Blackie CA. Meibomian gland dysfunction patients with novel sjogren's syndrome biomarkers benefit significantly from a single vectored thermal pulsation procedure: A retrospective analysis. *Clinical Ophthalmology*. 2017;11:701-6.
- Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocular surface*. 2014;12(2):146-54.
- Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea*. 2014;33(12):1265-70.

- Friedland BR, Fleming CP, Blackie CA, Korb DR. A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction. *Curr Eye Res.* 2011;36(2):79-87.
- Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Current eye research.* 2012;37(4):272-8.
- Greiner JV. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013;41(6):524-30.
- Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye Contact Lens.* 2016;42(2):99-107.
- Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008; 27: 1142-7
- Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, Glonek T, Olson MC. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. Official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists 2002; 28: 211-216.
- Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA, Douglass T. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 2-8.
- Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, Holland EJ, Lemp MA, McDonald JE, Silbert DI, Blackie CA, Stevens CA, Bedi R. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012; 31: 396-404.
- Satjawatcharaphong P, Ge S, Lin MC. Clinical Outcomes Associated with Thermal Pulsation System Treatment. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry.* 2015;92(9):e334-e41.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-621.
- Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, Rooney DM, Acharya RU, Tan JH, et al. Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Pretreatment Meibography. *Eye Contact Lens.* 2016;42(6):339-46.
- Zhao Y, Xie J, Li J, Fu Y, Lin X, Wang S, et al. Evaluation of Monocular Treatment for Meibomian Gland Dysfunction with an Automated Thermodynamic System in Elderly Chinese Patients: A Contralateral Eye Study. *J Ophthalmol.* 2016; 2016:1-8.

VI

부록

1. 소위원회

폐쇄 마이봄선 가열 치료법 소위원회는 기존 신의료기술평가 당시 참여했던 소위원회 위원 3인(안과 2인)과 유사기술인 안구건조증 치료를 위한 마사지 요법 소위원회 위원 2인(안과, 근거중심의학 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 4월 24일
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 5월 27일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 27일
- 회의내용: 자료추출 및 질평가 결과, 메타분석계획 논의

1.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 30일
- 회의내용: 결과합성 및 최종 결론논의

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to May 16, 2019) <검색일: 2019.05.17>

구분	연번	검색어	문헌수 (기존)	문헌수 (업데이트)
Patients	1	Dry Eye Syndromes.mp. or exp Dry Eye Syndromes/	14,159	18,069
	2	meibomian gland dysfunction.mp	285	686
	3	Meibomian Glands.mp.	1,015	1,524
	4	blepharitis.mp.	1,472	1,898
	5	OR/1-4	16,265	20,883
Intervention	6	Thermodynamics.mp. or exp Thermodynamics/	400,607	486,847
	7	Thermal Pulsation System treatment.mp.	1	4
	8	thermodynamic treatment.mp.	76	92
	9	thermal therapy.mp.	647	1,174
	10	LipiFlow.mp.	3	22
	11	Hyperthermia.mp.	26,028	33,949
	12	OR/6-11	421,818	515,469
P&I	13	5 AND 12	87	158
Limit: year	14	limit 13 to yr="2012-Current"	-	88
MEDLINE			87	88

2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 May 16) <검색일: 2019.05.17>

구분	연번	검색어	문헌수 (기존)	문헌수 (업데이트)
Patients	1	Dry Eye Syndromes.mp. or exp Dry Eye Syndromes/	642	13,429
	2	Dry Eye.mp.	7,217	15,125
	3	meibomian gland dysfunction.mp	288	1,149
	4	Meibomian Glands.mp.	317	792
	5	blepharitis.mp.	1,628	3,221
	6	OR/1-5	8,721	18,319
Intervention	7	Thermodynamics.mp. or exp Thermodynamics/	63,604	110,408
	8	Thermal Pulsation System treatment.mp.	1	6
	9	thermodynamic treatment.mp.	52	87
	10	thermal therapy.mp.	761	1,709
	11	LipiFlow.mp.	4	47
	12	Hyperthermia.mp.	16,046	39,094
	13	OR/7-12	80,194	150,813
P&I	14	6 AND 13	29	85
Limit: year	15	limit 14 to yr="2012-Current"	-	64
EMBASE			29	64

2.1.3. Cochrane Library (Search Trials (CENTRAL)) <검색일: 2019.5.17>

구분	연번	검색어	문헌수
Patients	1	Dry Eye Syndromes	845
	2	Dry Eye	2,680
	3	meibomian gland dysfunction	220
	4	Meibomian Glands	136
	5	blepharitis	270
	6	OR/1-5	2,964
Intervention	7	Thermodynamics	167
	8	Thermal Pulsation System treatment	11
	9	thermodynamic treatment	14
	10	thermal therapy	1,944
	11	LipiFlow	18
	12	Hyperthermia	1,517
	13	OR/7-12	3,530
P&I	14	6 AND 13	56
Limit	15	Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Apr 2019	48
Cochrane			48

2.2. 국내 데이터 베이스 <검색일: 2019.5.17>

데이터베이스	검색어	관련	검색	비고
		문헌	문헌	
KoreaMed	(Dry Eye Syndromes) AND (thermodynamic treatment)	0	0	
	(Dry Eye Syndromes) AND (Thermodynamics)	0	0	
	Thermal Pulsation System treatment	0	0	영어로 검색
	LipiFlow	0	0	
	소계	0	0	
한국교육학술정보원	Thermal Pulsation System treatment	0	0	
	LipiFlow	0	0	
	안검염	0	25	국내학술지논문
	마이봄선염	0	3	
	온열치료	0	256	상세검색함
	(열 박동) AND (건조안)	0	0	검색필드: 전체
	(열 박동) AND (마이봄선)	0	0	키워드검색
	(열 박동) AND (눈물기능이상증)	0	0	
	(열 박동) AND (눈마름 증후군)	0	0	
소계	0	284		
학술데이터베이스검색	Thermal Pulsation System treatment	0	0	
	LipiFlow	0	0	
	안검염	0	25	검색필드: 전체
	마이봄선염	0	0	
	온열치료	0	106	
	(열 박동) AND (건조안)	0	0	
	(열 박동) AND (마이봄선)	0	0	
	(열 박동) AND (눈물기능이상증)	0	0	
	(열 박동) AND (눈마름 증후군)	0	0	
소계	0	131		
한국의학논문 데이터베이스	Thermal Pulsation System treatment	0	1	
	LipiFlow	0	0	
	안검염	0	33	검색결과내 검 색함
	마이봄선염	0	1	
	온열치료	0	81	
	(열 박동) AND (건조안)	0	0	검색필드: 전체
	(열 박동) AND (마이봄선)	0	0	
	(열 박동) AND (눈물기능이상증)	0	0	
	(열 박동) AND (눈마름 증후군)	0	0	
소계	0	115		
NDSL	Thermal Pulsation System treatment	0	0	
	LipiFlow	0	0	
	안검염	0	7	검색결과내 검 색함
	마이봄선염	0	0	
	온열치료	0	142	
	(열 박동) AND (건조안)	0	0	검색필드: 전체
	(열 박동) AND (마이봄선)	0	0	
(열 박동) AND (눈물기능이상증)	0	0		

데이터베이스	검색어	관련 문헌	검색 문헌	비고
	(열 박동) AND (눈마름 증후군)	0	0	
	소계	0	149	
	전체	0	680	

3. 최종 선택 문헌

선택된 문헌은 대상환자, 제1저자의 알파벳, 출판년도의 역순 순으로 구분하였다.

연 번	1저자 (발행연도)	제목	서지정보
RCT연구			
1	Blackie (2018)	A single vectored thermal pulsation treatment for meibomian gland dysfunction increases mean comfortable contact lens wearing time by approximately 4 hours per day.	Clinical Ophthalmology. 2018;12:169-83.
2	Blackie (2016)	The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye.	Clinical Ophthalmology. 2016;10:1385-96.
3	Finis (2014a)	Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial.	Ocular surface. 2014;12(2):146-54.
4	Lane (2012)	A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction.	Cornea. 2012;31(4):396-404.
NRS 연구			
5	Zhao (2016a)	Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Pretreatment Meibography.	Eye Contact Lens. 2016;42(6):339-46.
6	Zhao (2016b)	Evaluation of Monocular Treatment for Meibomian Gland Dysfunction with an Automated Thermodynamic System in Elderly Chinese Patients: A Contralateral Eye Study.	J Ophthalmol. 2016; 2016: 9640643.
전후연구			
7	Epitropoulos (2017)	Meibomian gland dysfunction patients with novel sjogren's syndrome biomarkers benefit significantly from a single vectored thermal pulsation procedure: A retrospective analysis.	Clinical Ophthalmology. 2017;11:701-6.
8	Greiner (2016)	Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms.	Eye Contact Lens. 2016;42(2):99-107.
9	Satjawatcharaphong (2015)	Clinical Outcomes Associated with Thermal Pulsation System Treatment.	Optometry and vision science. 2015;92(9):e334-e41.
10	Finis (2014b)	Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy.	Cornea. 2014; 33(12): 1265-70.
11	Greiner	Long-term (12-month) improvement in meibomian gland	Clin Experiment

연 번	1저자 (발행연도)	제목	서지정보
	(2013)	function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment.	Ophthalmol. 2013;41(6):524-30.
12	Greiner (2012)	A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months.	Current eye research. 2012;37(4):272-8.
13	Friedland (2011)	A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction.	Curr Eye Res. 2011;36(2):79-87.

4. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 동물실험 또는 전임상시험
2. 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)
3. 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌
5. 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌
6. 사전에 정의한 연구대상자에 대하여 연구하지 않은 문헌
7. 사전에 정의한 중재법에 대하여 연구하지 않은 문헌
9. 사전에 정의한 의료결과를 하나이상 보고하지 않은 문헌
10. 사전에 정의한 연구설계에 해당하지 않은 문헌

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	Ozsoy	Carbonic anhydrase enzymes: Likely targets for inhalational anesthetics	Medical Hypotheses. 2019;123:118-24.	1
2	Toda	Dry eye after lasik	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59(14 Special Issue):DES109-DES15.	7
3	Ma	Research progress in physical therapy for dry eye	International Eye Science. 2018;18(4):660-3.	2
4	Nelson	Interests	Ocular Surface. 2017;15(4):651.	2
5	Mandal	Drugs - Do we need them? Applications of non-pharmaceutical therapy in anterior eye disease: A review	Contact Lens and Anterior Eye. 2017;40(6):360-6.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
6	Wladis	Treatment of ocular rosacea	Survey of Ophthalmology. 2018;63(3):340-6.	2
7	Yu	Current and emerging treatment options for meibomian gland dysfunction	Zhonghua Shiyan Yanke Zazhi/Chinese Journal of Experimental Ophthalmology. 2018;36(2):150-5.	2
10	Sledge	Conformational and thermodynamic features of meibum in adolescents and adults with graft-versus-host disease	FASEB Journal Conference: Experimental Biology. 2018;32(1 Supplement 1).	3
11	Arita	Efficacy of repeated lipiflow treatment for obstructive meibomian gland dysfunction	Investigative Ophthalmology and Visual Science Conference. 2017;53(8).	3
12	Jones	TFOS DEWS II Management and Therapy Report	Ocular Surface. 2017;15(3):575-628.	2
13	Sledge	Human meibum age, lipid-lipid interactions and lipid saturation in meibum from infants	International Journal of Molecular Sciences. 2017;18 (9) (no pagination)(1862).	7
14	Hamedani	Eyelid dysfunction in neurodegenerative, neurogenetic, and neurometabolic disease	Frontiers in Neurology. 2017;8 (JUL) (no pagination)(329).	2
15	Nassiri	Current and emerging therapy of dry eye disease	Expert Review of Ophthalmology. 2017;12(4):299-312.	2
17	Efron	Lid wiper epitheliopathy	Progress in Retinal and Eye Research. 2016;53:140-74.	2
18	Petzold	Management of dry-eye syndrome after laser in situ keratomileusis with a vectored thermal pulsation system	JCRS Online Case Reports. 2016;4(2):34-7.	10
19	Akhter	Improving the topical ocular pharmacokinetics of an immunosuppressant agent with mucoadhesive nanoemulsions: Formulation development, in-vitro and in-vivo studies	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2016;148:19-29.	1
21	McPherson	Daily warm compress therapy augmented with manual lid expressions vs a single thermal pulsation system treatment for evaporative dry eye disease secondary to meibomian gland dysfunction	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57 (12):5680.	3
22	Nam	Evaluation of KCL 1100 automated thermodynamic system treatment for dry eye with meibomian gland dysfunction	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57 (12):5679.	3
23	Hou	Longitudinal changes in tear evaporation rates after eyelid warming therapies in meibomian gland dysfunction	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2016;57 (12):5675.	3

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
24	Blackie	Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: A review	Current Opinion in Ophthalmology. 2015;26(4):306-13.	2
25	Jain	A review on medicinal importance of Emblica officinalis	International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2015;6(1):72-84.	2
26	Saad	A computer-based image analysis for tear ferning featuring	Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2015;8 (5) (no pagination)(1550015).	7
28	Liang	Clinical evaluation of a thermodynamic treatment system for meibomian gland dysfunction	Chinese journal of ophthalmology. 2015;51(12):924-31.	5
29	Goslin	Evaluation of a single thermal pulsation treatment for dry eye and meibomian gland dysfunction and likelihood of positive sjo test	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56 (7):3050.	3
30	Liu	Systematic review and meta-analysis on the efficacy of LipiFlow device in the treatment of Meibomian Gland Dysfunction	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56 (7):4433.	2
31	Hynes	Design of a subtarsal ultrasonic transducer for mild hyperthermia of meibomian glands treating Dry Eye Disease	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56 (7):297.	3
32	Butovich	Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55(1):87-101.	2
33	Bremond-Gignac	Pharmacokinetic evaluation of diquafosol tetrasodium for the treatment of Sjogren's syndrome	Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. 2014;10(6):905-13.	3
34	Schallhorn	Effectiveness of an eyelid thermal pulsation procedure to treat recalcitrant dry eye symptoms after refractive surgery	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55 (13):3694.	3
35	Rooney	Thermal pulsation for meibomian gland dysfunction in Asian patients	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55 (13):46.	3
36	Attar	The rate and extent of cyclosporine absorption is formulation and tissue dependent following topical ophthalmic administration	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55 (13):457.	3
37	Finis	Implications of meibomian gland atrophy on the efficacy of lipiflow treatment	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55 (13):33.	3
38	Satjawatcharaphong	Effects of LipiFlow treatment on dry eye symptoms, tear film stability, and meibomian gland expression 1Pam Satjawatcharaphong	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2014;55 (13):32.	10
39	Ferreira	Structure-based analysis of A19D, a variant of transthyretin involved in familial amyloid cardiomyopathy	PLoS ONE. 2013;8 (12) (no pagination)(e82484).	7

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
40	Gicquel	Emerging treatments for dry eye: Some like it hot, while others may prefer a good stimulation	British Journal of Ophthalmology. 2013;97(5):539-40.	2
41	Korb	Case report: A successful lipiflow treatment of a single case of meibomian gland dysfunction and dropout	Eye and Contact Lens. 2013;39(3):e1-e3.	10
42	Lu	Differential scanning calorimetric evaluation of human meibomian gland secretions and model lipid mixtures: Transition temperatures and cooperativity of melting	Chemistry and Physics of Lipids. 2013;170-171:55-64.	7
43	Chauhan	Pathophysiology and Management Principles	Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2013;21(1):127-36.	2
44	Qiao	Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction	Clinical Ophthalmology. 2013;7:1797-803.	2
45	Rosenfeld	Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis	CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2012;18(2):366-83.	2
46	Telenius	Role of neutral lipids in tear fluid lipid layer: Coarse-grained simulation study	Langmuir. 2012;28(49):17092-100.	7
47	Kenrick	The Limitation of Applying Heat to the External Lid Surface: A Case of Recalcitrant Meibomian Gland Dysfunction	Case Reports in Ophthalmology. 2017;8(1):7-12.	10
48	Mircheff	Molecular Evidence for Precursors of Sjogren's Foci in Histologically Normal Lacrimal Glands	International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(1):08.	1
49	Ngo	An Eyelid Warming Device for the Management of Meibomian Gland Dysfunction	J. 2019;12(2):120-30.	7
50	Calonge	Controlled Adverse Environment Chambers in Dry Eye Research	Current Eye Research. 2018;43(4):445-50.	2
51	Turnbull	Comparison of treatment effect across varying severities of meibomian gland dropout	Contact lens anterior eye. 2018;41(1):88-92.	7
52	Bilkhu	Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes	Optom Vis Sci. 2014;91(2):163-70.	7
53	Massie	Cryopreservation and hypothermic storage of lacrimal gland: towards enabling delivery of regenerative medicine therapies for treatment of dry eye syndrome	J Tissue Eng Regen Med. 2017;11(12):3373-84.	1
54	Nencheva	Effects of Lipid Saturation on the Surface Properties of Human Meibum Films	International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(8):28.	7
55	Chan	Validity and Reliability of a Novel Handheld Osmolarity System for Measurement of a National Institute of Standards Traceable Solution	Cornea. 2018;37(9):1169-74.	7

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
56	Godin	Outcomes of Thermal Pulsation Treatment for Dry Eye Syndrome in Patients With Sjogren Disease	Cornea. 2018;37(9):1155-8.	7
57	Thulasi	Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease	Ophthalmology. 2017;124(11S):S27-S33.	2
58	Matteoli	Ocular surface temperature in patients with evaporative and aqueous-deficient dry eyes: a thermographic approach	Physiol Meas. 2017;38(8):1503-12.	7
59	Albietz	Randomised controlled trial of topical antibacterial Manuka (Leptospermum species) honey for evaporative dry eye due to meibomian gland dysfunction	Clin Exp Optom. 2017;100(6):603-15.	7
60	Gibbons	Ocular Surface Parameters Predicting Patient Satisfaction After a Single Vectored Thermal Pulsation Procedure for Management of Symptomatic Meibomian Gland Dysfunction	Cornea. 2017;36(6):679-83.	7
61	Lee	Mechanical meibomian gland squeezing combined with eyelid scrubs and warm compresses for the treatment of meibomian gland dysfunction	Clin Exp Optom. 2017;100(6):598-602.	7
62	Olzyska	Behavior of sphingomyelin and ceramide in a tear film lipid layer model	Ann Anat. 2017;210:128-34.	7
63	Su	Infrared thermography in the evaluation of meibomian gland dysfunction	J Formos Med Assoc. 2017;116(7):554-9.	7
64	Alghamdi	Compliance and Subjective Patient Responses to Eyelid Hygiene	Eye Contact Lens. 2017;43(4):213-7.	7
66	Auw-Hadrach	[Treatment options for chronic blepharitis considering current evidence]	Ophthalmologe. 2016;113(12):1082-5.	2
67	Tan	Screening for dry eye disease using infrared ocular thermography	Contact lens anterior eye. 2016;39(6):442-9.	7
68	Kang	Cyclosporine Amicellar delivery system for dry eyes	Int J Nanomedicine. 2016;11:2921-33.	7
69	Kovacs	Lacosamide diminishes dryness-induced hyperexcitability of corneal cold sensitive nerve terminals	Eur J Pharmacol. 2016;787:2-8.	7
70	van	Evidence of seasonality and effects of psychrometry in dry eye disease	Acta Ophthalmol (Oxf). 2016;94(5):499-506.	7
71	Yeo	Longitudinal Changes in Tear Evaporation Rates After Eyelid Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(4):1974-81.	7
72	Shetty	Bowman Break and Subbasal Nerve Plexus Changes in a Patient With Dry Eye Presenting With Chronic Ocular Pain and Vitamin D Deficiency	Cornea. 2016;35(5):688-91.	10
74	Garcia	Lack of Agreement among Electrical Impedance and Freezing-Point Osmometers	Optom Vis Sci. 2016;93(5):482-7.	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
75	Bilkhu	Microwave decontamination of eyelid warming devices for the treatment of meibomian gland dysfunction	Contact lens anterior eye. 2016;33(4):233-7.	7
76	Yingfang	Pimecrolimus micelle exhibits excellent therapeutic effect for Keratoconjunctivitis Sicca	Colloids Surf B Biointerfaces. 2016;14(1):1-10.	7
77	Kovacs	Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease	Pain. 2016;157(2):399-417.	7
78	Hynes	Design of a Subtarsal Ultrasonic Transducer for Mild Hyperthermia Treatment of Dry Eye Disease	Ultrasound Med Biol. 2016;42(1):232-42.	1
79	Abusharha	Effect of Ambient Temperature on the Human Tear Film	Eye Contact Lens. 2016;42(5):308-12.	7
81	Rocha-Cabrera	Detection of Acanthamoeba on the ocular surface in a Spanish population using the Schirmer strip test: pathogenic potential, molecular classification and evaluation of the sensitivity to chlorhexidine and voriconazole of the isolated Acanthamoeba strains	J Med Microbiol. 2015;64(8):849-53.	7
82	Murakami	All Warm Compresses Are Not Equally Efficacious	Optom Vis Sci. 2015;92(9):e327-33.	7
83	Thode	Current and Emerging Therapeutic Strategies for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction (MGD)	Drugs. 2015;75(11):1177-85.	2
84	Wang	Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies	Contact lens anterior eye. 2015;33(6):430-4.	1
85	Arita	Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction	Ocular surf. 2015;13(4):321-30.	7
86	Lacroix	Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks	Contact lens anterior eye. 2015;33(3):152-6.	7
87	Hunter	Pilot study of the influence of eyeliner cosmetics on the molecular structure of human meibum	Ophthalmic Research. 2015;53(3):131-5.	7
88	Wang	A thermo-responsive protein treatment for dry eyes	J Controlled Release. 2015;199:156-67.	1
89	Villani	Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study	Int Ophthalmol. 2015;35(3):319-23.	7
90	Doan	Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study	J Fr Ophthalmol. 2014;37(10):763-72.	7
91	Black	Psychological distress, job dissatisfaction, and somatic symptoms in office workers in 6 non-problem buildings in the Midwest	Ann Clin Psychiatry. 2014;26(3):171-8.	7

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
92	Hirata	Hyperosmolar tears enhance cooling sensitivity of the corneal nerves in rats: possible neural basis for cold-induced dry eye pain	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(9):5821-33.	1
93	Lam	Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction	J Lipid Res. 2014;55(9):1959-69.	7
94	Su	Randomized, double-blind, controlled study to evaluate the effect of vidian nerve cauterization on lacrimation	Am J Rhinol Allergy. 2014;28(3):255-9.	7
95	Georgiev	Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids	Soft matter. 2014;10(30):5579-88.	7
96	Parra	Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea	Pain. 2014;155(8):1481-91.	7
97	Doumas	Essential mixed cryoglobulinemia manifesting as recurrent perioral edema: report of a case	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117(1):e57-60.	10
98	Kojima	Evaluation of a thermosensitive atelocollagen punctal plug treatment for dry eye disease	Am J Ophthalmol. 2014;157(2):311-7.	7
99	Pescosolido	New therapies in common ocular surface disorders	Clin Ter. 2013;164(5):e405-11.	2
100	Mudgil	Lipid order, saturation and surface property relationships: a study of human meibum saturation	Exp Eye Res. 2013;116:79-85.	7
101	Vehof	Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity	JAMA Ophthalmol. 2013;131(10):1304-8.	7
102	Craig	More than scratching the surface: a shift of focus in blepharitis management	Clin Experiment Ophthalmol. 2013;41(6):522-3.	2
103	Rantamaki	Melting points--the key to the anti-evaporative effect of the tear film wax esters	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(8):5211-7.	1
104	Kurose	Dry eye modifies the thermal and menthol responses in rat corneal primary afferent cool cells	J Neurophysiol. 2013;110(2):495-504.	1
105	Purslow	Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction	Contact lens anterior eye. 2013;36(5):226-31.	7
106	Raju	Interfacial dilatational viscoelasticity of human meibomian lipid films	Current Eye Research. 2013;38(9):817-24.	1
108	Finis	[Meibomian gland dysfunction]	Klin Monatsbl Augenheilkd. 2012;229(5):506-13.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
109	Leiske	Temperature-induced transitions in the structure and interfacial rheology of human meibum	Biophys J. 2012;102(2):369-76.	7
110	MbMbnies	The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation	Contact lens anterior eye. 2012;35(4):148-54.	7
111	Hirata	Ocular dryness excites two classes of corneal afferent neurons implicated in basal tearing in rats: involvement of transient receptor potential channels	J Neurophysiol. 2012;107(4):1199-209.	1
112	Khanal	Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements	British Journal of Ophthalmology. 2012;96(3):341-4.	7
116	Tctr.	Comparison of an automated thermodynamic treatment system (LipiFlow Å®) and eyelid warm compress for the treatment of meibomian gland dysfunction	http://www.hioint/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=tctr20170905001.2017.	3
117	Nct.	Treatment of Meibomian Gland Dysfunction Prior to Cataract Surgery	https://clinicaltrials.gov/show/nct01808660.2013.	3
118	Bilkh	Randomised masked clinical trial of the MGD Rx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye	British journal of ophthalmology. 2014;98(12):1707-11.	7
119	Nct.	Efficacy of IPL Treatment of Dry Eye and Ocular Rosacea	https://clinicaltrials.gov/show/nct03194698.2017.	7
120	Wang	Comparison of Self-applied Heat Therapy for Meibomian Gland Dysfunction	Optom Vis Sci. 2015;92(9):e321-6.	7
121	Chi	Evaluation of the effectiveness of LipiFlow in the treatment of MGD	http://www.hioint/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=chctr-inr-17013866.2017.	3
122	Bitton	In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks	Contact lens anterior eye. 2016;39(4):311-5.	1
123	Baumann	Meibomian gland dysfunction: a comparative study of modern treatments	Journal francais d'ophtalmologie. 2014;37(4):303-12.	5
124	Nct.	Randomized Controlled Trial of Long-term Treatment Effectiveness for Meibomian Gland Dysfunction (MGD) and Dry Eye	https://clinicaltrials.gov/show/nct01521507.2012.	3
125	Hagen	Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3-month course of daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction	Clinical ophthalmology (auckland, NZ). 2018;12:161-8.	7
126	Nct.	Effectiveness and Safety of Intense Pulsed Light in Patients With Meibomian Gland Dysfunction	https://clinicaltrials.gov/show/nct03518398.2018.	7
127	He	Comparative study between the Meibomian pulsation system and the warm compress treatment for MGD	International eye science. 2018;18(7):1324-8.	3

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
128	Nct.	Treatment of Meibomian Gland Dysfunction and Dry Eye in Contact Lens Wearers	https://clinicaltrials.gov/show/nct02102464 .2014.	3
129	Nct.	Lipiflow Versus Warm Compresses in Parkinson's Disease	https://clinicaltrials.gov/show/nct02894658 .2016.	6
130	Tan	The effects of a hydrating mask compared to traditional warm compresses on tear film properties in meibomian gland dysfunction	Contact lens anterior eye. 2018;41(1):83-7.	7
131	Jprn	Efficacy of expression treatment on o-MGD (obstructive meibomian gland dysfunction)	http://www.who.int/trialssearch/trial2.aspx?Trialid=jprn-unin000025159 .2017.	7
132	Nct.	Efficacy and Safety of Thermic Devices in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction	https://clinicaltrials.gov/show/nct03767530 .2018.	7
133	Tctr.	Comparison of Efficacy Between Thermal Pulsatile System (Lipiflow [®]) And Conventional Lid Hygiene In Anti-Glaucoma Agent Related Meibomian Gland Dysfunction	http://www.who.int/trialssearch/trial2.aspx?Trialid=tctr20150919001.2015 .	3
134	Lee	A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye	British journal of ophthalmology. 2014;98(1):46-51.	11
135	Badawi	A novel system, TearCare [®] , for the treatment of the signs and symptoms of dry eye disease	Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2018;12:683-94.	7
137	Alvarez	Danazol improves thrombocytopenia in HCV patients treated with peginterferon and ribavirin	Annals of hepatology. 2011;10(4):458-68.	7
138	Zhang	Clinical effect of vitamin A palmitate eye gel on early ocular surface reconstruction after thermal or chemical injuries	International eye science. 2015;15(11):1949-52.	6
139	Badawi	TearCare [®] system extension study: evaluation of the safety, effectiveness, and durability through 12 months of a second TearCare [®] treatment on subjects with dry eye disease	Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2019;13:189-98.	7
140	Hong	Clinical trial for evaluation of the efficacy and safety of monochromatic red and polychromatic white LED devices for periocular wrinkles	Journal of dermatological science. 2016;84(1):e127.	7
141	Nct.	TTT Versus PDT for Treatment of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration	https://clinicaltrials.gov/show/nct00260403 .2005.	3
142	Friedland	A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction	Curr Eye Res. 2011;36(2):79-87.	7



발행일 2019. 12. 31.

발행인 이 영 성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-599-9



의료기술재평가보고서 2019