



의료기술재평가보고서 2019

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종] 과 초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증] 의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

**자기공명영상유도하
고강도초음파집속술 [자궁근종] 과
초음파유도하
고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증] 의
안전성 및 유효성 평가**

자기공명영상유도하
고강도초음파집속술 [자궁근종]과
초음파유도하 고강도초음파집속술
[자궁근종, 자궁선근증]의
안전성 및 유효성 평가

2019. 11.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-12)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

양장미 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

부담당연구원

유근주 한국보건의료연구원

환자중심의료기술최적화연구사업단 주임연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 질병 및 현존하는 의료기술	1
1.2. 산부인과 영역에서의 고강도초음파집속술	5
1.3. 국내외 급여현황	11
1.4. 신의료기술 평가결과	13
2. 평가목적	16
II. 평가방법	17
1. 업데이트 체계적 문헌고찰	17
1.1. 개요	17
1.2. PICO-T(timing)S(study design)	17
1.3. 문헌검색	19
1.4. 문헌선정	20
1.5. 비뚤림 위험 평가	21
1.6. 자료추출	22
1.7. 자료합성	23
1.8. 근거수준 평가	23
1.9. 위원회 운영	24
III. 평가결과	25
1. 문헌선정 결과	25
2. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]	27
2.1. 선정 문헌 특성	27
2.2. 비뚤림 위험 평가결과	30
2.3. 안전성 분석결과	31
2.4. 유효성 분석결과	35
2.5. GRADE 결과	44
3. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]	47
3.1. 선정 문헌 특성	47
3.2. 비뚤림 위험 평가 결과	49
3.3. 안전성 분석결과	49
3.4. 유효성 분석결과	52
3.5. GRADE 수행 결과	54
IV. 요약 및 결론	55
1. 평가결과 요약	55
1.1. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]	55

1.2. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]	57
2. 결론	58
V. 참고문헌	61
VI. 부록	65
1. 소위원회	65
2. 문헌검색 전략	66
3. 기존 신의료기술평가 선정문헌 검토결과	71
4. 최종 선택문헌	73
5. 배제문헌 목록	80

표 차례

표 1 자궁근종(D25) 건강보험심사평가원 청구현황	2
표 2 MRgHIFU 장비의 식약처 허가현황	7
표 3 USgHIFU 장비의 식약처 허가현황	8
표 4 MRgHIFU 의료기술평가 경험	9
표 5 고강도초음파집속술(HIFU) 진료지침 일부	10
표 6 질병군 포괄수가제도 요양급여비용	11
표 7 HIFU 국내 급여현황	12
표 8 해외 급여 현황	13
표 9 신의료기술 평가현황	13
표 10 자궁근종 대상 MRgHIFU의 신의료기술 평가결과	14
표 11 자궁근종 대상 USgHIFU의 신의료기술 평가결과	14
표 12 자궁근종, 자궁선근증 대상 USgHIFU의 신의료기술 평가결과	15
표 13 PICO-TS	18
표 14 국내 전자 데이터베이스	19
표 15 국외 전자 데이터베이스	20
표 16 선정배재기준	20
표 17 Risk of Bias 평가 도구	22
표 18 자료추출 서식	22
표 19 배제문헌 중 국내 연구기관에서 수행한 연구	26
표 20 MRgHIFU 선정문헌의 일반적 특성	28
표 21 MRgHIFU의 안전성 결과(비교연구)	32
표 22 MRgHIFU의 안전성 결과(비비교연구)	33
표 23 MRgHIFU의 유효성 결과(근종(종양) 크기변화)	36
표 24 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_증상점수)	38
표 25 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_삶의 질)	40
표 26 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_통증변화)	42
표 27 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_일상생활복귀)	42
표 28 MRgHIFU의 유효성 결과(재시술률)	44
표 29 MRgHIFU GRADE	46
표 30 USgHIFU 선정문헌의 일반적 특성	47
표 31 USgHIFU의 안전성 결과(비교연구)	50
표 32 USgHIFU의 안전성 결과(비비교연구)	50
표 33 USgHIFU의 유효성 결과(근종크기 변화)	53
표 34 USgHIFU의 유효성 결과(근종크기 변화)	53
표 35 USgHIFU GRADE	54

그림 차례

그림 1 자궁근종(D25)의 연령구간별 청구현황	3
그림 2 HIFU 기본원리	5
그림 3 문헌선정 결과	25
그림 4 MRgHIFU 비뿔림위험 평가결과(RCT)	30
그림 5 MRgHIFU 비뿔림위험 평가결과(코호트연구)	31
그림 6 MRgHIFU군과 무치료군의 삶의 질 차이	40
그림 7 USgHIFU 비뿔림위험 평가결과(코호트연구)	49

요약문

□ 평가배경

고강도초음파집속술(high-intensity focused ultrasound, 이하 HIFU)은 체외 초음파를 이용하여 병변의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법으로 영상유도 방법에 따라 자기공명영상유도하 HIFU(magnetic resonance image guided HIFU, 이하 MRgHIFU)와 초음파유도하 HIFU(ultrasound sonography guided HIFU, 이하 USgHIFU)로 구분된다. 본 평가는 MRgHIFU[자궁근종]과 USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]이 국내 건강보험권 도입 이후 축적된 문헌근거를 바탕으로 안전성 및 유효성을 재평가하여 합리적인 급여기준 설정에 필요한 의학적 근거자료를 마련하고자 한다.

□ 위원회 운영

총 4인으로 구성된 소위원회는 2019년 4월부터 2019년 8월까지 약 5개월간 총 4회의 소위원회 운영을 통해 PICO 및 검색어, 선택배제기준 등을 결정하고, 근거 및 권고 수준 등급 등을 최종 평가하였다.

2019년 연구기획관리위원회(2019.10.11.)에서는 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종]과 초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증]의 안전성 및 유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

□ 평가 목적 및 방법

MRgHIFU[자궁근종]과 USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]에 대한 안전성 및 유효성은 업데이트 체계적 문헌고찰을 이용하여 문헌적 근거를 검토하였다. 체계적 문헌고찰에 사용된 PICO-TS는 [표 1]과 같다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하여 국외 3개 DB와 국내 4개 DB를 검색하였다. 문헌선정은 미리 작성된 선정 및 배제기준에 따라 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였고, 모두 2단계의 문헌선택과정을 거쳤다. 문헌의 비틀림 위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하여 의견합의를 했으며, 무작위 임상시험(RCT)은 Cochrane의 Risk of Bias, 코호트연구는 ROBANS ver 2.0로 평가하였다. 자료 추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분

석은 양적 분석(quantitative analysis)이 불가능하여 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 마지막으로 GRADE 방법에 따라 합성결과의 근거수준을 평가하였다.

표 1 PICO-TS

구분	세부내용	
	MRgHIFU[자궁근종]	USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]
Patients (대상 환자)	<ul style="list-style-type: none"> 자궁근종 	<ul style="list-style-type: none"> 자궁근종 자궁선근증
Intervention (중재시술)	<ul style="list-style-type: none"> 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 - (사용장비) ExAblate 2000/2100 	<ul style="list-style-type: none"> 초음파유도하 고강도초음파집속술 - (사용장비) JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System/ JC200D, FEP-BY02
Comparators (비교시술)	<ul style="list-style-type: none"> 비침습적 수술(자궁동맥색전술, 고주파열용해술 등) 무치료 	
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> 안전성: 시술관련 합병증 유효성: 근종(종양) 크기변화, 증상개선, 재발률, 재시술률 	
Time (추적기간)	<ul style="list-style-type: none"> 제한하지 않음 	
Study type (연구유형)	<ul style="list-style-type: none"> 무작위배정 임상시험(RCT) 비무작위연구(비무작위 임상시험, 코호트연구, 환자-대조군 연구) 증례연구: 안전성 결과를 보고한 연구 	

□ 평가 결과

기존 신의료기술평가 범위를 준용하여 신의료기술평가에 포함되어 신의료기술로 인정된 사용장비(MRgHIFU: ExAblate 모델(Insightec사), USgHIFU: JC모델(Chongqing사), FEP-BY02 모델(Beijing사))을 이용한 경우로 평가범위를 제한하였다. 평가 결과는 영상장비 유도방법에 따라 MRgHIFU[자궁근종]과 USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]으로 구분하여 제시하였다.

I. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종] 선정문헌은 총 32편(RCT 1편, 코호트연구 3편, 증례연구 28편)이었다.

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]의 안전성은 총 31편(RCT 1편, 코호트연구 2편, 증례연구 28편)으로 시술관련 합병증을 평가하였다. 1편의 RCT 연구에서 시술 중 통증의 경우 무치료군에 비해 발생사례가 통계적으로 유의하게 더 높다고 보고하고 있으나 시술 이후 새롭게 발생하였거나 증대한 합병증의 경우 발생사례가 없다고 보고하고 있었다. 1편의 코호트 연구(FIRSTT 연구)에서 전체합병증 발생 및 중증합병증 발생을 MRgHIFU와 자궁동맥색전술(uterine artery embolization, 이하 UAE)에 대해 비교한 결과, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 또 다른 1편의 코호트 연구에서 MRgHIFU군과 UAE군을 비교하였으나 두 군 모두 시술관련 합병증 발생보고가 없다고 하였다.

증례연구 28편에서 MRgHIFU 시술로 인한 합병증 발생은 대부분 통증, 열감 등 경증이거나 발생사례가 없는 것으로 나타났다. 1편의 연구(Han 등(2017))에서 재입원이 필요한 장천공과 신경손상 사례를 1건 보고하고 있었지만 이는 시술 혹은 기기의 오류로 발생한 것은 아니라고 기술하고 있다. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]의 유효성은 총 3편(RCT 1편, 코호트연구 2편)으로 근종(종양) 크기변화, 증상개선, 재시술률을 평가하였다. 비교문헌 3편(RCT 1편, 코호트연구 2편)에서 비관류용적률을 이용하여 MRgHIFU의 근종크기 변화를 추적 관찰한 결과, 3편에서 모두 시술 전보다 시술 후 감소하였다. 증상개선은 증상점수(symptom severity score, SSS), 통증점수(VAS, MPQ total score)를 이용하여 감소한 정도를 비교하거나 삶의 질로서 증상개선 효과를 평가하였다. MRgHIFU군의 증상점수는 3편의 연구에서 비교시술군과 비교했을 때 시술 후 추적기간 동안 통계적으로 보다 크게 개선이 되지는 않았지만, 모든 비교연구에서 시술 후 증상점수가 낮아지는 것으로 나타나 MRgHIFU 시술이 자궁근종 환자의 증상개선에 효과가 있는 것을 알 수 있다. MRgHIFU군의 삶의 질 개선은 3편의 연구에서 비교시술군과 비교했을 때 일반적인 삶의 질과 건강관련 삶의 질 모두 통계적으로 더 크게 개선이 이루어지지 않았으나 시술 후 모든 MRgHIFU군에서 삶의 질 점수가 향상된 것으로 나타나 MRgHIFU 시술이 자궁근종 환자의 증상개선에 효과가 있는 것을 알 수 있다. MRgHIFU군의 통증 점수는 1편의 연구에서 6, 12개월 MRgHIFU군의 통증점수가 UAE군보다 유의하게 높았고, 24개월은 두 군간 통증점수 차이가 유의하지 않았다. 그러나 시술 전에 비해 시술 후 통증점수가 낮아지는 것으로 나타나 MRgHIFU 시술이 자궁근종 환자의 통증 증상 개선에 효과가 있는 것으로 알 수 있다. MRgHIFU 시술 후 일상 생활로 복귀하는데 걸리는 시간은 1편의 연구에서 UAE군보다 통계적으로 더 유의하게 짧은 것으로 나타나 회복이 빠른 시술임을 알 수 있다. 재시술률은 비교연구 3편(RCT 1

편, 코호트연구 2편)에서 추적관찰 기간 동안 자궁근종으로 인해 추가시술을 받았는지 평가한 결과, 시술 후 12개월까지(RCT 1편) 재시술이 발생하지 않았으나 24개월 이상 추적 관찰시 UAE군보다 재시술률이 유의하게 높았다.

GRADE 결과, GRADE 결과, 중요도가 매우 핵심적(Critical)으로 평가된 결과 항목 중 시술관련 합병증, 근종(종양)크기 변화, 증상개선(증상점수, 삶의 질), 재시술률의 근거 수준에 대해 RCT연구는 ‘Moderate’, 코호트 연구는 ‘Very Low’로 평가되었다.

중요도가 핵심적(Critical)으로 평가된 결과 항목 중 통증은 근거수준이 ‘Very Low’로 평가되었다.

중요도가 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’으로 평가된 결과 항목인 일상생활복귀는 근거수준이 ‘Very Low’로 평가되었다.

II. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]

초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증] 선정문헌은 총 26편(코호트연구 1편, 증례연구 25편)이었다.

초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]의 안전성은 총 26편(코호트연구 1편, 증례연구 25편)으로 시술관련 합병증을 평가한 결과, 영구적 손상이나 치명적인 심각한 수준의 부작용을 보고한 문헌은 없었다.

자궁근종에 대한 USgHIFU의 유효성은 코호트연구 1편으로 평가하였고, 근종(종양)크기 변화와 증상개선에서 경피적 초단파 소작술과 유의한 차이가 없었다. 자궁선근증에 대한 USgHIFU의 유효성을 보고한 문헌은 없었다.

자궁근종에 대한 USgHIFU의 GRADE는 코호트연구 1편으로 시행하였고, 시술관련 합병증, 근종(종양)크기 변화 항목의 비관류용적률과 축소율, 증상개선 항목의 증상정도 점수 결과지표의 근거수준은 ‘Low’로 평가되었다.

□ 결론

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종]과 초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증]의 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

소위원회는 고강도초음파집속술의 중재시술군이 시술 전에 비해 시술 후 결과지표가 유의하게 개선된 것에 대해 해당기술의 임상적 의의가 있다고 하였다. 또한 도입 초기 시술자의 미숙으로 인해 합병증이 일부 발생하였으나 당시 증증으로 보고된 합병증이 현재는 경증 합병증으로서 임상지침을 준수할 경우 충분히 방지할 수 있는 수준이므로 현재 고강도초음파집속술의 안전성에 문제가 없다고 의견을 제언하였다.

이에 자궁근종 환자를 대상으로 한 “자기공명영상유도하 고강도초음파집속술”, 자궁근종 및 자궁선근증을 대상으로 한 “초음파유도하 고강도초음파집속술”은 평가결과 비록 선정문헌의 근거수준은 낮으나, 안전성에는 문제가 없고, 시술 후 증상이 개선된 효과를 보이고 있으므로 자궁의 기능을 보존하는 비침습적 시술로서 임상적으로 의미가 있다고 결론 내렸다.

의료기술재평가위원회는 “자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종]과 초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증]”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).

주요어

자궁근종, 자궁선근증, 고강도초음파집속술, 의료기술 재평가, 체계적 문헌고찰

I

서론

1. 평가배경

신의료기술평가는 보건의료체계 내에서 신의료기술의 잠재적 영향력을 평가하여 건강보험권 진입여부를 결정한다(재인용, 한국보건의료연구원 (2014)). 고강도초음파집속술(high-intensity focused ultrasound, 이하 HIFU)은 체외 초음파를 이용하여 병변의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법이다. 2008년 제8차 신의료기술평가위원회(2008.9.19.)에서는 자궁근종 대상, 자기공명영상 유도 방법을, 2012년 제10차 신의료기술평가위원회(2012.10.26.)에서는 자궁근종과 자궁선근증 대상, 초음파 유도 방법을 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 신의료기술로 심의하였다. 이후 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에 등재되어 임상현장에서 사용되고 있다.

의료기술은 생애주기(Life-cycle)에 따라 가치가 변하고, 의료기술의 특성상 안전성 및 유효성에 대한 불확실성이 존재하므로 신의료기술평가를 받아 건강보험권에 진입한 기술 일지라도 안전성 및 유효성에 대한 재평가(Health Technology Reassessment, HTR)가 필요하다(재인용, 한국보건의료연구원 (2014)). 따라서 본 평가는 “의료기술 재평가사업”의 일환으로 “초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]”과 “자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]”에 대하여 신의료기술평가 이후 축적된 문헌근거를 바탕으로 안전성 및 유효성을 평가하였다.

1.1. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 자궁근종

1) 질병의 특성

자궁근종(uterine leiomyoma or uterine myoma) 또는 섬유양(fibroid)은 자궁내 평활근의 부분적 증식으로 인해 발생되며, 발생 위치에 따라 근층내(intramural) 근종, 장막

하(subserosal) 근종, 점막하(submucosal) 근종, 유경 근종, 기생 근종으로 분류된다(대한산부인과학회 (2010)). 자궁근종 환자들은 무증상인 경우가 더 많지만 자궁평활근종의 약 25%에서 증상을 동반하는데 근종의 위치나 크기, 성장속도, 퇴행성 변성 등에 따라 임상양상이 다르게 나타난다(류기훈 등 (2008); 김용만 (2015)). 임상적으로 월경과다가 가장 흔하며, 월경통, 부정 자궁출혈, 근종이 큰 경우 빈뇨나 하복부 불편감 등을 호소한다(류기훈 등 2008). 월경과다는 주로 자궁내막의 혈관변형에 기인하며, 자궁내막 표면적의 증가 및 자궁 내강의 크기 증가, 근종에 의한 자궁 혈관 구조의 폐쇄로 인한 기시부의 울혈 등이 과다 출혈의 원인이 된다(김용만, 2015). 통증은 근종의 적색변성 또는 유경성 자궁근종의 염전, 자궁 하절부로 돌출된 점막하 근종에 의한 자궁경부 확장 등에 의해 발생할 수 있으며 주변 장기를 압박함에 따라 빈뇨, 배뇨장애, 변비 등의 증상이 나타날 수 있다(김용만 (2015)).

2) 질병부담

자궁근종은 자궁에서 발생하는 가장 흔한 양성종양으로 유병률은 대개 25~40%이며, 가임기 여성의 약 20~30%에서 발생하여 50세까지 지속적으로 증가한다(재인용, 김용만, (2015)). 국내 자궁근종(D25, O341) 환자수는 2018년 40만 41명, 진료비 1,915억 6273만원으로 2009년 대비 연평균 6.0%, 7.8% 증가하였고 40대, 50대, 30대 순으로 환자수가 높다. 2018년도 기준으로 자궁근종(D25)은 주요 다빈도 여성질병 5위에 해당한다(건강보험심사평가원 (2019a)).

보건의료빅데이터개방시스템을 이용하여 “자궁의 평활근종(D25)” 청구현황을 조회한 결과, 2014년 291,622명에서 2018년 392,234명으로 환자수가 증가하는 추세였다. 그리고 2018년 기준 40대 여성의 내원일수가 높고 전체 요양급여비용총액의 54.9%를 차지하는 것을 확인할 수 있었다.

표 1 자궁근종(D25) 건강보험심사평가원 청구현황

구분	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
환자수(명)	291,622	304,504	337,732	365,247	392,334
내원일수(일)	814,631	822,075	899,406	964,920	999,460
청구건수(건)	594,669	613,627	679,893	735,312	782,521
요양급여비용총액(원)	141,590,676	145,308,656	154,876,904	169,391,870	187,217,148
보험자부담금(원)	107,926,829	110,618,045	117,230,643	126,375,820	139,067,703

출처: 보건의료빅데이터개방시스템



그림 1 자궁근종(D25)의 연령구간별 청구현황(출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템)

3) 현존하는 의료기술

크기가 작고 증상이 없는 자궁근종의 경우에는 주기적 관찰을 할 수 있다. 심한 통증을 동반하거나 다량 또는 불규칙적인 자궁 출혈, 불임, 압박감 등의 증상을 동반하는 경우나, 근종 크기의 빠른 증가, 폐경 후 새로 생기거나 크기가 커지는 근종은 치료가 필요하다(대한산부인과학회 (2010)). 최근 정기적으로 건강검진을 받는 추세이고, 초음파검사 빈도가 늘어남에 따라 조기진단을 받는 경우가 많아지고 있다. 그리고 가임 연령이 늦춰져 자궁을 보존하는 방향으로 치료가 이루어지면서 자궁근종 치료법이 지속적으로 변화되고 있다(김용만 (2015)). 자궁근종의 치료법은 증상이 있는 경우 향후 임신을 원하지 않는 여성에 있어 전통적인 치료 방법으로 자궁절제술이 시행되고 있으며 이는 산부인과 영역에 있어 가장 흔하게 시행된다. 자궁을 보존하기 원하는 경우에는 근종절제술을 시행할 수 있으며, 비수술적 방법으로는 호르몬 치료, 자궁동맥색전술, 자궁근종용해술 등이 시행되고 있다.

내과적 치료는 생식샘자극호르몬방출호르몬 작용제(GnRH agonist), 레보노르게스트렐 분비 자궁내 장치, 프로그스테론 수용체 조절제 등 호르몬 치료가 있다. 이는 월경통, 과다월경 증상을 조절하는데 효과적이거나 장기간 치료시 효과가 감소하는 단점이 있다(김용만 (2015)).

자궁동맥색전술(uterine artery embolization, UAE)은 비침습적인 치료로서 자궁근종에 혈액공급을 차단하여 근종의 퇴축, 또는 괴사를 유발하는 방법이다(대한산부인과학회, 2010). 수술을 원하지 않거나 수술이 어려운 기저질환을 가진 환자들에서 수술적 치료 대안으로 시도할 수 있다(김용만 (2015)).

자궁근종용해술은 근종세포에 열손상을 가하여 근종조직을 괴사, 응고, 단백질 변성과 혈관괴괴를 유발하는 방법이다(김용만 (2015)). 1980년도 후반에 Nd:YAG laser 사용을 시초로 복강경 하에서 시행되었고, 이 후 2004년 초 고주파를 이용한 치료가 국내에 도입되어 산부인과 영역에서 시행되고 있다(최지현 등 (2010)). 자궁근종용해술은 자궁을 보존하고 증상개선, 일상생활 복귀에 효과적이거나 근종용적 감소에 오랜 시간이 소요되고 조직검사를

시행할 수 없어 악성여부를 확인할 수 없는 단점이 있다(최지현 등 (2010)).

근종절제술(myomectomy)은 자궁을 보존하기 위해 근종만 절제하는 수술방법으로 근종의 위치 및 종류에 따라 복부를 개복하거나 혹은 복강경이나 질식으로 자궁경을 통해 하거나 단순 질식근종 절제술을 시행하기도 한다(변정미 등 (2012)). 다른 부인과 수술에 비해 상대적으로 출혈이 많고, 유착가능성이 높다(김용만 (2015)).

나. 자궁선근증

1) 질병의 특성 및 질병부담

자궁선근증(uterine adenomyosis)은 자궁내막조직이 자궁근층 내에 비정상적으로 존재하는 양성질환 중의 하나로, 발생원인과 병리학적 소견은 자궁평활근종과 다르나 임상 증상과 치료방법은 매우 유사하다(류지훈 등 (2008)). 자궁선근증의 발생원인 중 현재 가장 널리 받아들여지고 있는 가설은 자궁내막의 손상이나 혹은 내막조직의 침습성으로 인해 자궁내막의 기저층이 자궁근층 안으로 성장하고 함입되어 발생한다는 것이며, 다른 소수의 견해로는 뮐러관의 발생과정 중에 새롭게 생긴다는 주장이 있다(Ferenczy 등 (1998)). 자궁선근증의 발생빈도는 7~80%가 4~50대 여성에서 발견되고, 5~25%가 39세 이전 여성에서, 60세 이상에서는 단지 5~10%만이 발견되며, 자궁선근증의 8~90%는 경산부, 5~10%가 미산부에서 발생하여 나이와 임신력에 따른 빈도의 차이는 있지만, 많은 여성이 이 질환을 가지는 것으로 보고된다(류지훈 등 (2008)). 자궁선근증의 증상은 부정 자궁출혈, 월경통, 월경불순이 전형적인 증상으로 알려져 있고 대부분 한 가지 이상의 증상을 호소한다. 이러한 월경불순 및 월경통의 기전은 자궁내막의 양적증가, 자궁근층의 팽대로 인한 자궁근층의 수축력 소실로 정맥의 팽창을 조절 못하게 되는 것, 지속적인 여성호르몬의 과다한 혈중 농도 등이 제시되고 있다(류지훈 등 (2008)).

2) 현존하는 의료기술

증상이 있는 환자에서 가장 일반적인 치료는 전자궁절제술(hysterectomy)이나, 자궁을 보존하기 원하는 환자에서는 시행될 수 없다(Vavilis 등 (1997); Parazzini 등 (2009)). 근육층 내에 선근종 병변의 국소절제와 같은 보존적 수술은 임신가능성을 보존시킬 수는 있으나 endometrial-myometrial boundaries로 정의되는 질환으로 시술하기 어렵다(Wood (1927)). 수술은 또한 정상 조직 주변의 fibrotic scars와 봉합(sutures)을 초래한다. 자궁경근종절제술(hysteroscopic resection)은 일부 표면자궁선근증(superficial adenomyosis) 여성

에서 시행될 수 있다(Keckstein (2000)). 그러나 깊은 자궁선근증병변은 제거될 수 없으며, 증상을 일으킬 수 있는 잔여 자궁선근증이 치료 후에 남을 수 있다(Grow (1991)).

1.2. 산부인과 영역에서의 고강도초음파집속술

가. 기본원리

HIFU는 변환기(transducer)로부터 원격지점에 초음파 에너지를 집중시키는 기술로, 집속된 초음파는 85℃ 이상의 강한 열을 발생시켜 선택된 부위에 한정된 열 괴사(coagulative necrosis)를 유도할 수 있다(신의료기술평가보고서 (2008)).

HIFU의 변환기는 원형이고 표면이 오목하여 초음파를 집속시키는 역할을 한다. 변환기를 통해 집속된 초음파는 먼저 국소부위에 시가 모양(sigar shape)으로 60℃ 이상 열을 발생시킨다(그림 2). 이후 국소부위에 버블(bubble)이 발생하는데 버블이 서서히 커지면서 주변 조직을 압박하고(stable cavitation), 터지면서(internal cavitation) 강한 열이 발생되어 괴사를 일으키는 원리이다(Elhelf I. 등 (2018)).

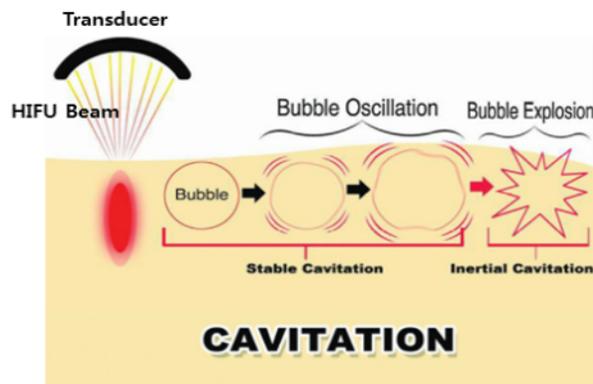


그림 2 HIFU 기본원리(출처: Elhelf I. 등 (2018) 재구성)

나. 영상장비 유도 방법

HIFU는 영상장치와의 융합을 통해 병변 부위의 표적설정과 치료과정 모니터링을 가능케 하여 안전성과 효용성을 향상시킬 수 있었다. 초음파유도하 고강도초음파집속술(ultrasound guided HIFU, USgHIFU)이 개발초기에 주류를 이루었고, 이후 자기공명 영상과 융합한 고강도초음파집속술(Magnetic resonance imaging guided HIFU, MRgHIFU) 개발이 진행되고 있다(허영 등 (2015)).

1) 자기공명영상 유도

자기공명영상(MRI)은 기존 HIFU에서 필요로 하던 병변의 정밀한 위치 정보와 초음파 집속량, 온도 정보(MR thermometry)를 제공하여 치료 성공률을 높여줄 수 있다. 또한 별도의 의료영상장비를 이용할 필요 없고 환자의 치료 후 상태를 지연 없이 확인할 수 있어 치료 후 경과와 재발 방지에 중요한 요소인 진단 시간을 줄이는 동시에 추가적인 의료 행위가 불필요함에 따라 환자의 부담을 줄여줄 수 있다(허영 등 (2015)). 그러나 초음파와 같은 실시간 영상을 제공하지 못하고 시술 중 발생하는 버블로 인해 MRI 영상진단에 제한을 받을 수 있다(Elhelf I. 등 (2018)).

2) 초음파 유도

초음파는 실시간 영상을 이용하므로 호흡 등에 의한 환부의 움직임에 따라 조사부위가 변할 수 있고, 집속된 초음파에 의해 발생하는 cavitation 현상을 직접 관찰할 수 있다는 장점이 있다. 또한 영상을 위한 초음파 장치가 비교적 작고 특수한 차폐시설이 필요 없어 의료기관에서 설치와 운용이 용이하지만 HIFU에 의한 열상상을 정밀하게 모니터링하는 데는 한계가 있다(허영 등 (2015)).

다. 시술방법

전신용 체외 고강도초음파집속술은 치료적 시술을 시행할 때 모니터로 자기공명영상(MR)을 사용하느냐 B-mode 초음파(US)를 사용하느냐에 따라 구분된다.

치료부위에 따라 환자 자세를 정한 후 치료할 부위의 피부를 치료용 탐촉자를 탑재한 물주머니(degassed water)에 접촉될 수 있게 한다. 영상용 탐촉자로 종양의 위치를 확인하고 치료에 적합한 자세로 환자의 위치를 고정시키고 치료부위에 따라 필요시 전신 혹은 척수마취를 시행한다. 영상용 탐촉자로 종양전체를 주사하여 3차원 영상을 만드는 데 이 때 종양주위 1.5-2.0cm까지 포함시킨다. 종양에 대한 3차원 영상이 완성되면 컴퓨터 제어장치를 이용하여 종양의 가장 깊은 곳으로부터 얇은 곳으로 5-10mm 간격으로 가상의 절편을 만든다. 치료용 탐촉자로부터 음파를 한번 발사하면 너비 1-3mm, 길이 10-30mm의 시가 모양의 음향집적영역(acoustic focal region)이 형성되는데 탐촉자가 움직이면서 계속 조사해 나가면 한 절편이 다 채워지게 되고 이러한 절편들이 모여서 종양 덩어리 전체를 치료하게 된다(신의료기술평가보고서 (2008)).

치료 중 영상용 탐촉자를 통하여 치료효과를 실시간으로 판단하게 된다. 적절한 온도의 상승으로 조직괴사가 일어나면 미세기포가 발생하면서 치료부위가 하얗게(echogenic)

변하는 것을 알 수 있다. 시술과정 중 열 민감성 정보를 표시하는 영상을 관찰하며 이를 통해 온도 증감범위를 결정한다(신의료기술평가보고서 (2008)).

치료가 끝난 후 영상진단기기(Doppler US, CT, MRI 등)를 이용하여 종양 내 조영 증강이 전혀 없거나 동위원소 촬영에서 동위원소 흡착(uptake)이 소실되거나 혈관조영술에서 종양 내종양혈관이 전혀 보이지 않으면 치료가 성공한 것으로 판단한다(신의료기술평가보고서 (2008)).

라. 사용장비 현황

국내 식품의약품안전처에서 품목명 “고강도집속형초음파수술기”로 허가를 받은 사용장비는 총 108건(2019.5.14.기준, 취하 포함)이었다. 이 중 적용부위가 ‘자궁’이 아니거나 적용부위가 명시되지 않아 사용대상을 확인할 수 없는 장비(100건)를 제외한 결과, 총 8건이 확인되었다.

1) 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술

MRgHIFU에 사용되는 장비는 총 3건이 확인되었고, 이 중 1건(Exablate 2000)은 취하되었고, 동일 회사에서 다른 모델명(Exablate 2100)으로 식약처 허가를 득하였다(표 2).

표 2 MRgHIFU 장비의 식약처 허가현황(출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구)

모델명	ExAblate 2000/2100		Sonallev MR HIFU
제조사	Insightec.		Profound Medical Oy/Phillips
개발국가	이스라엘		핀란드
식약처 허가 (허가일)	2000	2100	수허 10-812호 (2010.8.10.)
	수허 06-823호 (2006.8.4.)	수허11-1013호 (2011.8.29.)	
분류번호[등급]	A35100.02[3]	A35100.02[3]	A35100.02[3]
식약처 사용목적	자기공명영상장치로 유도된 영상을 통해 초음파 빔을 환자의 병변부에 비침습적으로 적용(집적)하여 자궁섬유종, 자궁 선근종, 유방암(섬유종)의 열소작 및 골로 전이된 암의 보존적 치료를 통한 통증완화에 사용		고강도로 집적된 초음파를 이용하여 자궁암 치료에 이용하는 기구
비고	ExAblate 2000는 신의료기술평가장비(2008)이고, 현재 취하상태		-

2) 초음파유도하 고강도초음파집속술

USgHIFU에 사용되는 장비는 총 5건이 확인되었다(표 3). Chongqing Haifu Medical Technology사 장비의 경우 동일 모델에 대하여 2개의 수입업체에서 식약처 허가를 득한 상태였다.

표 3 USgHIFU 장비의 식약처 허가현황(출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구)

모델명	JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System/ JC200D	FEP-BY02	HIFUNIT9000	ALPIUS 900	PRO2008
제조사	Chongqing Haifu Medical Technology	Beijing Yuande Bio-medical Engineering	Shanghai A&S Science Technology Development	APINION	Shenzhen PROMETHE Medical SCI-TECH CO.,LTD
개발국가	중국	중국	중국	한국	중국
식약처 허가 (허가일)	수허 14-2362 (2014.7.22.) 수허 04-602 (2004.5.8.)	수허 07-925호 (2007.10.30)	수허07-93호 (2007.1.31.)	제허 14-3227호 (2014.12.23.)	수허16-61호 (2016.2.11.)
분류번호 [등급]	A35100.02[3]	A35100.02[3]	A35100.02[3]	A35100.02[3]	A35100.02[3]
식약처 사용목적	0.8MHz 및 1.6MHz의 초음파 에너지를 환부에 가하여 인체내의 종양을 치료하는데 사용하는 기구	혜장암 통증완화, 자궁근종, 간암수술에 이용하는 기구	유선섬유선종, 자궁근종을 제거하는데 사용하는 기구	초음파영상유도하에 따라 고강도집속초음파를 이용하여 3cm이상 12cm 이하의 자궁근종 및 자궁선근증을 비침습적으로 치료	생식능력이 있는 여성 (reproductive women)의 자궁 섬유종(uterine fibroid) 치료에 사용
비고	신의료기술평가장비(2012)	신의료기술평가장비(2014)	-	-	-

마. 국내외 의료기술평가 경험

1) 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]

국내에서는 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]에 대하여 2008년 신의료기술평가를 시행한 바 있다. 국외 의료기술평가 경험을 알아보기 위해 2019년 4월 17일

Cochrane Library 와 TRIP Database에서 '(leiomyoma OR myoma OR fibroids* OR endometriosis OR adenomyosis) AND high-intensity focused ultrasound'로 검색한 결과, 총 3편의 의료기술평가보고서가 확인되었다.

표 4 MRgHIFU 의료기술평가 경험

연번	평가기관	평가내용
1	Babashov (캐나다,2015)	MRgHIFU may be a cost-effective strategy at commonly accepted willingness-to-pay thresholds, after examining the uncertainty in model parameters and several likely scenarios. In terms of budget impact, the implementation of MRgHIFU could potentially result in one-year savings of \$1.38 million and \$4.15 million in the scenarios where MRgHIFU is implemented in 2 or 6 centres, respectively. <u>From a patient perspective, it is important to consider that MRgHIFU is the least invasive of all fibroid treatment options for women who have not responded to pharmaceuticals; it is the only one that is completely noninvasive.</u> Also important, from a societal point of view, is the potential benefit from faster recovery times. Despite these benefits, implementation of MRgHIFU beyond the 2 centres which currently offer the treatment faces logistical challenges (for example, competing demands for use of existing equipment), as well as financial challenges, with hospitals needing to fundraise to purchase new equipment.
2	Pron (캐나다,2015)	For women <u>failing medical therapy and seeking alternatives to hysterectomy for symptomatic uterine fibroids, MRgHIFU provides a safe and effective, noninvasive, uterine-preserving treatment from which they rapidly recover.</u> The treatment advantages of MRgHIFU are potentially offset by restrictive eligibility, lengthy procedure time, and dependence on availability of an MR device. The lack of comparative evidence between MRgHIFU and other, more established uterine-preserving treatments limits informed decision making among treatment options.
3	OHTAC (캐나다,2015)	Based on the current available evidence, OHTAC recommends that magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) be considered as <u>one option in the treatment of symptomatic uterine fibroids in women who are unresponsive to medical therapy.</u>

2) 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]

국내에서는 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]에 대하여 2012년 신의료 기술평가를 시행한 바 있다. 국외 의료기술평가 경험을 알아보기 위해 2019년 4월 17일 Cochrane Library 와 TRIP Database에서 '(leiomyoma OR myoma OR fibroids* OR endometriosis OR adenomyosis) AND high-intensity focused ultrasound'로 검색한 결과, 의료기술평가보고서는 확인되지 않았다.

바. 임상진료지침

대한산부인과학회에서는 2016년 고강도초음파집속술(HIFU) 진료지침을 표 5와 같이 발간하였다.

표 5 고강도초음파집속술(HIFU) 진료지침 일부(출처:대한산부인과학회, 2016)

1. 의료 행위명

- 자기공명영상 유도하 고집적초음파소작술(MRI Guided Focused Ultrasound Ablation)
- 초음파 유도하 고강도초음파집속술(Ultrasound guided High Intensity Focused Ultrasound)

2. 진료 지침의 목적

본 진료 지침은 고강도초음파집속술(HIFU)의 사용 및 시술에 있어서 환자의 안전을 도모하고 의료진의 적절한 처치를 권고하기 위함이다.

3. 주요 적응증

18세 이상의 환자로서 출혈, 빈혈, 통증 등의 증상을 동반하는 자궁근종 혹은 자궁선근증을 가진 폐경 전 환자를 대상으로 한다.

4. 주의사항

다음의 경우에는 시술에 있어서 특별한 주의를 요한다.

- (1) 최대 자궁근종의 크기가 12cm 초과하는 경우
- (2) 다발성 자궁근종으로 장시간의 시술이 예상되는 경우
- (3) 미만성 자궁선근증의 경우
- (4) 초음파가 투과하는 복부 경로상에 반흔(수술흔 등)이 있는 경우
- (5) 복부지방흡입술의 기왕력이 있는 경우
- (6) 이전 고강도초음파집속술(HIFU) 시술에 치료효과가 충분하지 않았던 경우

5. 일반적 금기증

- (1) 임신부
 - (2) 여성 생식기 관련 악성 병변이 의심되거나 진단된 경우
 - (3) 골반염 등 생식기 염증이 있는 경우
 - (4) 중증의 전신질환이 있는 경우
-

1.3. 국내외 급여현황

가. 국내 급여현황

건강보험 행위 급여·비급여 목록에서 HIFU는 사용대상(간암, 뇌(운동장애), 자궁근종, 자궁선근증)과 조사부위 유도방법(초음파유도, 자기공명영상유도)로 분류하여 각각의 행위로서 등재되어 있다. MRgHIFU[자궁근종]는 “조-565”로 등재되어 있고, 산부인과 관련 질병군(DRG) 포괄수가를 적용하는 “N045 복강경을 이용한 기타 자궁수술(악성종양 제외)”에 포함되어 있다. USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]은 “조-566”에 등재되어 있고, 질병군 포괄수가에 포함되지 않는다. 초음파 유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]은 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」 “조-566”으로 확인된다.

표 6 질병군 포괄수가제도 요양급여비용(출처: 건강보험심사평가원 2019b)

구분	내용
MRgHIFU	○ N045 복강경을 이용한 기타 자궁수술(악성종양 제외)
	나853나2 절개생검(심부[장기절개생검]-개복에 의한 것
	자412다1 자궁근종절제술(복강경술)-단순[장막하근종]
	자412다2 자궁근종절제술(복강경술)-복집[근층내, 점막하, 인대 간, 간질내, 복막하근종이나, 결절 2개 이상인 다발성 자궁근종인 경우에 산정]
	자422다 자궁파열수술-자궁파열봉합술을 하는 경우
	조564 고주파 자궁근종용해술
	조565 자기공명영상유도하 고강도 초음파 집속술[자궁근종]
USgHIFU	자궁근종, 자궁선근증에 초음파 유도하 고강도초음파집속술(조-566)을 실시한 경우 질병군 점수를 적용하지 아니하며 제1편 (행위별 수가) 을 적용 한다.

표 7 HIFU 국내 급여현황(출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털)

구 분	MRgHIFU	USgHIFU
행위명	자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종]	초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증]
분류번호	조-565	조-566
적용제시일자	2009.06.01.	2014.11.01
보건복지부고시	제2009-99호 (2009.05.29.)	제2014-195호 (2014.10.31.)
행위 정의	사용대상	자궁근종에 고집적 초음파를 비침습적으로
	사용목적	적용하여 소작, 괴사시킴
행위 정의	<p>〈실시방법〉</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 영상을 받기 위해 사용할 MRI 스캐너 안으로 출입이 가능한 크기로 제작된 환자 테이블에 환자가 엎드려 있는 상태로 시술이 이루어진다. ② MRI를 통해서 환자 병변의 영상을 촬영한 후, 의료인은 촬영된 병변부위영상에서 종양(tumor)을 확인한다. ③ Target Volume이 확인되고 시술부의 윤곽이 그려진다. ④ 소프트웨어는 최소 총 시술시간과 확인된 병변을 완전하게 커버하는 소니케이션의 수(number of sonications)와 유형(type)을 계산한다. ⑤ 초음파 탐촉자는 종양조직을 소작시키기 위해 처방된 소니케이션 수를 전달한다. ⑥ 이 시술 전 과정 동안, 의사는 열 민감성 정보를 표시해주는 영상을 관찰하며 관찰되는 영상을 통해서 온도의 증감 범위를 결정하며 시술과정을 모니터링 한다. <p>※ 수술 전 치료 계획과 수술 후 추후 관찰(3,6,12개월)을 위해 MRI 촬영을 실시함</p>	<p>자궁근종, 자궁선근증</p> <p>체외 고강도초음파를 이용하여 자궁근종, 자궁선근증 병변 부위의 응고괴사를 유도하기 위함</p> <p>사전에 영상진단을 통해 병변의 상태를 파악하고, 치료방법을 계획한 후 초음파 유도하에 0.8-1.6MHz의 고강도초음파를 체내 종양조직의 한 점에 집중시키면 발생하는 높은 열에 의해 목표한 병변의 응고괴사를 유도시킴</p>

나. 국외 급여현황

자궁근종 치료를 목적으로 MRgHIFU는 2004년 미국 FDA 승인을 받았으나 USgHIFU는 아직까지 허가를 득하지 못한 상태이다(Elhelf I. 등 (2018)). MRgHIFU 장

비 중에서도 이스라엘의 ExAblate 장비(Insightec)가 미국 FDA 승인을 득하였다 (Cheung VYT, 2018).

국외 급여현황은 Google 검색엔진을 활용하여 광범위하게 검색하였다. 미국 CPT code는 C9734에서 자궁근종의 MRgHIFU이 확인되며, 미국 보험사인 Aetna에서는 자궁근종을 대상으로 MRgHIFU 연구용(experimental)으로 사용하도록 하였다.

표 8 국외 급여 현황(출처: Aetna 홈페이지)

구분	내 용
CPT code	C9734 Focused ultrasound ablation/therapeutic intervention, other than uterine leiomyomata, with magnetic resonance (MR) guidance
Aetna 정책	Aetna considers HIFU experimental and investigational for the following indications because of insufficient evidence of its effectiveness (not an all-inclusive list): ... ▪ Uterine arterio-venous malformation ... Aetna considers the following treatments for uterine fibroids experimental and investigational because their safety and effectiveness have not been established : ▪ Acupuncture ▪ Cryomyolysis ▪ Laparoscopic uterine artery occlusion ▪ Cryotherapy, interstitial thermotherapy, lasers, electrical, and ultrasound (focused ultrasound) ablation, with or without magnetic resonance imaging (MRI) guidance.

1.4. 신의료기술 평가결과

자궁근종과 자궁선근증에 대한 HIFU의 안전성 및 유효성 평가는 2008년과 2013년 체계적 문헌고찰을 이용하여 시행하였다.

표 9 신의료기술 평가현황

연 번	평가 연도	신의료기술 평가결과	비고
1	2008	신의료기술 - 자궁근종 대상 MR-guided HIFU	고형종양, 자궁근종 등의 주요상병 중심으로 대상, 유도방법(초음파 또는 MRI)을 구분하여 안전성 및 유효성평가
2	2013	신의료기술 - 자궁근종, 자궁선근증 대상 초음파유도 HIFU	장비제한 평가 - Chongqing HIFU (US-guidsed)

가. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]

2008년 「고강도초음파집속술」 신의료기술평가는 고형종양과 자궁근종 등의 주요상병을 중심으로 대상을 선정하고 유도방법을 구분하여 다른 외과적 또는 비침습적 기술들과 비교를 통해 안전성과 유효성을 평가하였다. 자궁근종에 대한 MRgHIFU는 총 12편(비교연구 2편, 전후연구 7편, 증례연구 3편)의 결과를 근거로 안전하고 유의한 기술이라고 평가하였다(표 10).

표 10 자궁근종 대상 MRgHIFU의 신의료기술 평가결과(출처: 보건복지부 등 2008)

구 분	문헌수	문헌검토내용	평가결과
안전성	12	시술과정에서의 동통과 피부화상 외에는 특별한 주요 합병증 보고는 없었음	신의료기술
유효성	12	비교적 대규모 연구에서 HIFU 치료후 자궁근종의 크기는 지속적으로 감소되는 양상을 보였으며, 자궁근종의 유형별로 구분하면 유형 3(장막하)에 비해 유형 1(점막하) 및 유형 2(근층내) 자궁근종에서 보다 크기 및 용적감소를 보였으나 비관류용적과 함께 비교할 때 근종의 유형에 관계없이 통계적으로 유의한 감소 효과를 나타냈으며, 환자들이 자각하는 출혈, 통증 등의 증상도 지속적으로 완화되는 경향을 보임. 또한 자궁근종 크기 감소가 클수록 치료 후 환자증상점수가 더 많이 향상되었으며 헤마토크리트도 크게 증가하였음	

나. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종,자궁선근증]

자궁근종, 자궁선근증에 대한 USgHIFU의 안전성 및 유효성 평가는 2008년과 2012년 체계적 문헌고찰을 이용하여 시행하였다. 2008년 평가에서는 자궁근종을 대상으로 하는 증례연구 2편이 선택되어 다른 기술과 비교되거나 충분한 과학적 근거로 해석하기 어려워 연구가 필요한 단계의 기술로 평가하였다(표 11).

표 11 자궁근종 대상 USgHIFU의 신의료기술 평가결과(출처: 보건복지부 등 2008)

구 분	문헌수	문헌검토내용	평가결과
안전성	1	HIFU 시술 후 발열, 신경섬유손상, 혈뇨, 소량의 질 출혈 등의 사례가 있었으나 미미한 경우이었고, 외음부 이영양증의 경우는 대음순 부위에 수포를 동반한 경한 피부화상 사례만 일부에서 보고되었음.	연구단계 기술
유효성	2	119명의 다소 많은 사례의 증례연구에서 HIFU 치료 후 근종크기가 87.7%에서 감소되었으며 직경 및 용적 변화도 지속적으로 감소되는 양상을 보이긴 하였으나 이를 충분히 확인하기 곤란하였음	

2013년 「초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증] 신의료기술평가」는 자궁근종과 자궁선근증을 대상으로 초음파 유도방법에 대한 안전성 및 유효성을 Chongqing사에서 개발한 장비에 국한하여 평가하였다. 총 7편(자궁근종-증례연구 4편, 증례보고 1편; 자궁선근증-증례연구 2편)이 평가에 선택되었으며, 안전성에는 문제가 없고 병변부위의 용적 감소 및 임상증상개선의 효과를 보여 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 기술로 평가하였다(표 12). 이후 2014년 자궁근종, 자궁선근증을 대상으로 FEP-BY02를 이용한 USgHIFU에 대해서 Chongqing사 장비(Chongqing HIFU model:JC)를 이용한 USgHIFU와 동일한 기술(기존기술)이라고 평가하였다.

표 12 자궁근종, 자궁선근증 대상 USgHIFU의 신의료기술 평가결과(출처: 보건복지부 등 2013)

구분	문헌수	문헌검토내용	평가결과
안전성	5편 -증례연구 4편 -증례보고 1편	시술과정에서의 동통, 피부화상 등의 합병증이 보고되었으나 경미한 수준이었으며, 시술후 보고된 합병증에서도 치료를 요하지 않거나 간단한 치료 해소되어 안전성에 문제를 제기할 만한 수준이 아닌 것으로 보고	신의료기술 (Chongqing HIFU model:JC)
유효성	7편 -증례연구 6편 -증례보고 1편	적용상병별 시술 후 크기(용적) 변화, 증상변화를 주요 의료결과로 평가 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 자궁근종 <ul style="list-style-type: none"> - 근종크기(용적) 변화(5편): 근종괴사정도를 나타내는 비관류용적비율은 76.8~84.5%이었으며, 치료 후 근종용적축소율은 2편에서 지속적으로 증가되는 양상으로 보고 - 증상변화(3편): 환자들이 자각하는 월경통, 월경과다 등의 임상증상은 3편의 연구로 평가되었으며, 치료 후 완화되는 것으로 보고 ▪ 자궁선근증 <ul style="list-style-type: none"> - 근종크기(용적) 변화(2편): 1편의 연구에서는 87%의 환자에서 비관류가 확인되었고, 다른 1편의 연구에서는 병변괴사용적이 68~124cm³으로 보고 - 증상변화: 환자들이 자각하는 임상증상은 모두 치료 후 개선되는 것으로 보고 	

2. 평가목적

본 평가의 목적은 MRgHIFU[자궁근종]과 USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하는 것이다.

평가 목적에 따른 체계적 문헌고찰의 핵심질문은 다음과 같다.

첫째, MRgHIFU는 자궁근종의 치료에서 임상적으로 안전하고 유효한가?

1-1. MRgHIFU는 자궁근종의 치료에서 임상적으로 안전한가?

1-2. MRgHIFU는 자궁근종의 치료에서 임상적으로 효과적인가?

둘째, USgHIFU는 자궁근종과 자궁선근증 치료에서 임상적으로 안전하고 유효한가?

2-1. USgHIFU는 자궁근종의 치료에서 임상적으로 안전한가?

2-2. USgHIFU는 자궁근종의 치료에서 임상적으로 효과적인가?

2-3. USgHIFU는 자궁선근증 치료에서 임상적으로 안전한가?

2-4. USgHIFU는 자궁선근증 치료에서 임상적으로 효과적인가?

II

평가방법

1. 업데이트 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

본 평가는 자궁근종, 자궁선근증에 대한 고강도초음파집속술의 안전성 및 임상적 효과성에 대한 최신의 근거를 평가하기 위하여 신의료기술평가의 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 업데이트 체계적 문헌고찰은 핵심질문 및 기본적인 체계적 문헌고찰의 방법은 신의료기술평가 방법을 그대로 적용하고, 기평가 검색일을 기준으로 이후 출판된 연구결과를 기평가에서 선택된 연구결과와 통합하여 검토하는 방법이다.

MRgHIFU[자궁근종]와 USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]는 2008년과 2013년 신의료기술평가를 통해 안전성 및 임상적 효과성을 평가하였다. 이에 본 평가는 2회에 걸친 신의료기술평가 방법에 따라 업데이트 체계적 문헌고찰을 시행하고자 하였다. 그러나 2008년 신의료기술평가는 자궁근종에 대한 HIFU를 유도방법을 구분하여 평가하였고, 2012년에는 자궁근종과 자궁선근증에 대한 USgHIFU를 사용장비(Chonqing)를 제한하여 평가하는 등 평가범위에 차이가 있었다. 따라서 의료기술 재평가 목적에 부합하고, 신의료기술평가가 수행된 후 10년 가까이 시간이 경과하면서 변화된 사항을 반영할 수 있도록 「고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]」 소위원회(이하 '소위원회') 논의를 거쳐 평가범위를 조정하였다.

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

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행한다. 본 평가의 PICO-TS는 소위원회에서 기수행된 신의료기술평가의 핵심질문을 그대로 적용할 수 있는지를 검토하였다.

소위원회에서는 의료기술 재평가의 목적에 부합하도록 기존 신의료기술평가에서 안전

성 및 유효성이 있다고 평가한 범위를 최대한 유지하기로 하였다. 이에 MRgHIFU는 자궁근종을, USgHIFU는 자궁근종과 자궁선근증을 대상 환자(patients)로 하였다.

의료기술 재평가에서 중재시술의 사용장비는 현재 국내 식품의약품안전처의 허가를 득하고 신의료기술평가에서 평가된 장비를 대상으로 한다. 본 평가에서는 기존 신의료기술로 평가된 바 있는 MRgHIFU의 ExAblate 2000 장비(Insightec., 이스라엘)와 USgHIFU의 JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System/ JC200D 장비(Chongqing Haifu Medical Technology, 중국), FEP-BY02 장비(Beijing Yuande Bio-medical Engineering, 중국)를 포함하였다. 다만, MRgHIFU의 ExAblate 2000 (Insightec., 이스라엘)은 현재 국내 식품의약품안전처에서 취하되고(수허06-823호), 동일 회사의 ExAblate 2100(수허11-1013호)이 허가를 득한 상태였다. ExAblate 2100은 ExAblate 2000의 업그레이드 장비로서 변환기(transducer)가 환자의 피부에 좀 더 밀착할 수 있도록 개선된 것으로(Quinn S 등 (2013)), 소위원회에서는 ExAblate 2000과 동일장비로 판단하여 본 평가에 포함하기로 하였다.

기존 신의료기술평가의 PICO-TS에서 비교시술(comparator)은 외과적 수술(전자궁절제술, 근종절제술)이 포함되어 있다. 외과적 수술은 자궁 병변을 제거하는 고전적 치료방법이고 제거효과가 가장 명확하지만 자궁의 기능상실을 수반하기 때문에 자궁기능 보존이 목적인 HIFU의 비교시술로서 부적합하다는 소위원회 의견이 있었다. 그리고 HIFU와 임신 관련이 밝혀지지 않아 기존 신의료기술평가의 의료결과 중 “의료결과에 미치는 영향: 임신”은 본 평가에서 제외하기로 하였다. 연구유형은 현 시점에서 HIFU의 안전성을 심층 검토할 수 있도록 비교시술이 있는 비교연구 뿐 만 아니라 중재연구의 안전성 결과까지 평가에 포함하기로 평가범위를 조정하였다.

기존 신의료기술평가의 PICO-TS를 바탕으로 소위원회 의견을 반영한 각 구성요소에 따른 세부사항은 표 13과 같다.

표 13 PICO-TS

구분	세부내용	
	MRgHIFU[자궁근종]	USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]
Patients (대상 환자)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 자궁근종 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 자궁근종 ▪ 자궁선근증
Intervention (중재시술)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 - (사용장비) ExAblate 2000/2100 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 초음파유도하 고강도초음파집속술 - (사용장비) JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System/ JC200D, FEP-BY02

구분	세부내용	
	MRgHIFU[자궁근종]	USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]
Comparators (비교시술)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 비침습적 수술(자궁동맥색전술, 고주파열용해술 등) ▪ 무치료 	
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 안전성: 시술관련 합병증 ▪ 유효성: 근종(종양) 크기변화, 증상개선, 재발률, 재시술률 	
Time (추적기간)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 제한하지 않음 	
Study type (연구유형)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 무작위배정 임상시험(RCT) ▪ 비무작위연구(비무작위 임상시험, 코호트연구, 환자-대조군 연구) ▪ 증례연구: 안전성 결과를 보고한 연구 	

1.3. 문헌검색

2008년 신의료기술평가는 검색일이 평가보고서에 명시되지 않았고, 중재법으로 검색어를 구성하여 문헌검색을 수행하였다. 2012년 신의료기술평가는 2012년 9월 19일 대상환자(자궁근종, 자궁선근증)와 중재법으로 검색어를 구성하여 문헌을 검색하였다. 중재법에 대한 검색어는 USgHIFU, 사용장비(Chonqing) 관련 검색어가 포함되었다.

본 평가는 업데이트 체계적 문헌고찰 방법으로 2008년 신의료기술평가의 문헌검색 및 전략을 기본으로 검색어를 구성하고, 사용장비명, 언어, 연구유형을 제한하지 않고 2007년 이후 출판된 문헌을 검색하였다.

가. 국내

국내 문헌검색은 2019년 4월 22일 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 출판연도를 2007년 이후로 제한하여 검색한다. 검색어는 중재시술 영역의 용어로 ‘High intensity focused ultrasound’, ‘HIFU’, ‘focused ultrasound’, ‘고강도 초음파’, ‘고강도 집적’, ‘고강도 집속’, ‘고집적 초음파’를 활용하여 데이터베이스별 특성에 따라 적용한다.

표 14 국내 전자 데이터베이스

코리아메드(KoreaMed)	http://www.koreamed.org
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
국가과학기술정보센터(NDL)	http://www.ndsl.kr
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr

나. 국외

국외 데이터베이스는 2019년 5월 13일 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 간주되는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Library를 이용하였다. 검색어는 대상환자인 '자궁근종', '자궁선근증' 용어와 중재시술 영역의 'High intensity focused ultrasound', 'HIFU', 'focused ultrasound' 용어로 구성하였다. MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하며, 출판연도는 2007년 이후로 제한하였다.

표 15 국외 전자 데이터베이스

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

1.4. 문헌선정

본 평가에서는 기존 신의료기술평가의 핵심질문을 현 시점에 부합하도록 대상환자, 중재시술의 HIFU장비, 비교시술, 의료결과, 연구유형을 수정하였다. 본 평가의 선정배제기준은 수정된 핵심질문(표 13)에 따라 선정기준을 마련하였다(표 16).

표 16 선정배제기준

구분	선정배제기준
선정기준	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 사전에 정의한 대상환자를 대상으로 수행한 연구 ▪ 사전에 정의한 중재시술을 수행한 연구(사전에 정의한 의료기기를 사용) ▪ 사전에 정의한 비교시술을 사용한 연구(비교문헌에 해당) ▪ 사전에 정의한 의료결과가 하나 이상 보고한 연구 ▪ 사전에 정의한 연구유형³⁾에 해당하는 연구
제외기준	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 동물실험, 전임상시험연구 ▪ 원저가 아닌 연구(총설, editorial, comments 등) ▪ 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌* ▪ 화색문헌(conference abstract 등) ▪ 원문을 찾을 수 없는 연구

* USgHIFU에 대한 신의료기술평가에서 사용장비가 중국에서 개발되었고, 중국어 문헌이 확인됨에 따라 중국어를 출판언어에 포함하였다. 그러나 소위원회에서는 10년 동안 관련문헌이 축적되었을 것을 고려하여 문헌을 검색하는 과정에서는 언어를 제한하지 않되 영어와 한국어로 출판된 연구만 포함하기로 함

본 평가에서 검색된 문헌은 Endnote X7.7을 이용하여 통합한 후 데이터베이스간 중복된 문헌을 제거하였다. 문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하였고, 2차 선택·배제 과정은 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준(표 16)에 따라 문헌을 선택하였다. 기존 신의료기술평가의 선택문헌 중 2007년 이후 출판된 문헌은 수기로 본 평가에서 검색된 문헌과 중복여부를 확인하여 제거한 후 사전에 정한 문헌 선정기준(표 16)을 동일하게 적용하여 문헌의 전문을 검토하였다.

문헌의 전문에서 HIFU 장비명을 언급하지 않아 사전에 정의한 의료기기의 사용여부를 확인할 수 없는 경우는 '사전에 정의한 의료기기를 사용한 중재시술을 수행하지 않은 연구'로 배제하였다. 그리고 연구기관, 연구대상자의 질병명과 모집기간이 동일한 연구는 출판연도가 최근인 연구만 선택하고 "연구대상자 동일연구" 사유로 배제하였다. 문헌 간 연구대상자 모집기간이 일부 중복되거나 연구기관, 모집기간을 제시하지 않아 대상자 중복여부를 식별하기 어려운 경우는 배제하지 않았다.

1.5. 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험은 Cochrane의 Risk of Bias(RoB, Higgins 등 (2011))와 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS, 김수영 등 2013) 도구를 이용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 평가하였다.

무작위배정 임상연구에서 사용되는 RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가한다.

RoBANS는 비무작위 연구(Non-randomized studies)의 비뚤림 위험 평가도구로 사용한다. 동 도구는 코크란의 RoB 도구와 유사하게 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위 임상시험 이외의 비무작위 연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 구체적인 평가항목은 표 17과 같다.

표 17 Risk of Bias 평가 도구

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

1.6. 자료추출

자료 추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 자료를 추출하며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다.

자료추출 서식은 표 18과 같다.

표 18 자료추출 서식
연번. 제1연구자(출판연도)

구분	자료추출 내용
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 연구유형: ▪ 연구기간: ▪ 연구국가: ▪ 연구기관: (단일/다기관)

구분	자료추출 내용
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 연구대상: (질환명, 상병환자수, 병변수 등) ▪ 대상특성: (연령, 근종용적(단위표시), 근종직경(단위표시) 등) ▪ 대상기준: 선택기준, 제외기준 ▪ 치료경험:
중재시술	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술명(유도방법) ▪ 시술장비 ▪ 시술방법 (시술횟수, 트랜스듀서, 치료출력 등)
비교시술	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술명(유도방법) ▪ 시술방법
추적관찰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 탈락률 ▪ 치료확인 ▪ 추적검사 ▪ 추적관찰 평균기간 ▪ 추적기간 중 수행된 시술
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술관련 합병증 ▪ 합병증 사례
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 근종(종양) 크기 변화 ▪ 크기변화 ▪ 증상개선 ▪ 재발률 ▪ 재시술률
비고	결론, 참고사항 등

1.7. 자료합성

자료분석은 기존의 체계적 문헌고찰 결과를 포함하여 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 본 연구에서는 선택된 비교문헌에서 사용한 결과지표가 다양하여 메타분석을 시행할 수 없어 질적 검토를 수행하였다.

1.8. 근거수준 평가

최종 선정된 문헌을 대상으로 GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 방법에 따라 근거수준을 평가하였다. GRADE는 문헌의 질을 평가하여 근거수준을 결정하는 것이 아니라 개별 결과를 중심으로

근거수준을 결정한다는 특징이 있다. 우선 개별 결과의 중요도를 ‘핵심적인(Critical)’, ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’, ‘덜 중요한(of limited importance)’으로 구분하고 근거요약 및 근거 수준 평가 결과를 제시할 때에는 ‘핵심적인(Critical)’, ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’에 해당하는 결과만 활용한다. 근거수준은 연구설계, 비뿔립 위험, 비일관성, 비직접성, 비정밀성, 기타 고려사항 등을 통해 결정되었다.

1.9. 위원회 운영

고강도초음파집속술의 안전성과 효과성을 평가하기 위해 영상의학과 1인, 외과 1인, 산부인과 3인으로 소위원회를 구성하였다. 이중 산부인과 1인은 1년 내 관련연구에 참여한 이력으로 인해 제척되어 최종 4인으로 소위원회를 구성하였다. 소위원회를 통해 PICO 및 검색어, 선택배제기준 등을 결정하고, 근거 및 권고수준 등급 등을 최종 평가하였다.

가. 1차 소위원회

- 일시: 2019년 5월 10일
- 회의안건: 핵심질문(PICO), 검색어, 연구유형, 선택배제기준 논의

나. 2차 소위원회

- 일시: 2019년 6월 19일
- 회의안건: 최종선택문헌 검토, 근거수준평가(GRADE) 계획 검토

다. 3차 소위원회

- 일시: 2019년 7월 16일
- 회의안건: 1/2차 소위원회 논의결과 검토, 근거수준평가(GRADE), 선택문헌 검토

라. 4차 소위원회

- 일시: 2019년 8월 20일
- 회의안건: 자료합성 결과 및 제언 논의, 보고서 검토

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

문헌선정 결과, 총 58편이 선정되었으며, MRgHIFU는 32편(RCT 1편, 코호트연구 3편, 증례연구 28편), USgHIFU는 26편(코호트연구 1편, 증례연구 25편)이었다(그림 3). USgHIFU 중 자궁근종에 대한 USgHIFU 연구는 총 15편(코호트연구 1편, 증례연구 14편), 자궁선근증을 대상으로 한 USgHIFU 연구는 8편(증례연구)이었고, 나머지 3편은 자궁근종과 자궁선근증에 대한 결과를 제시하였다.

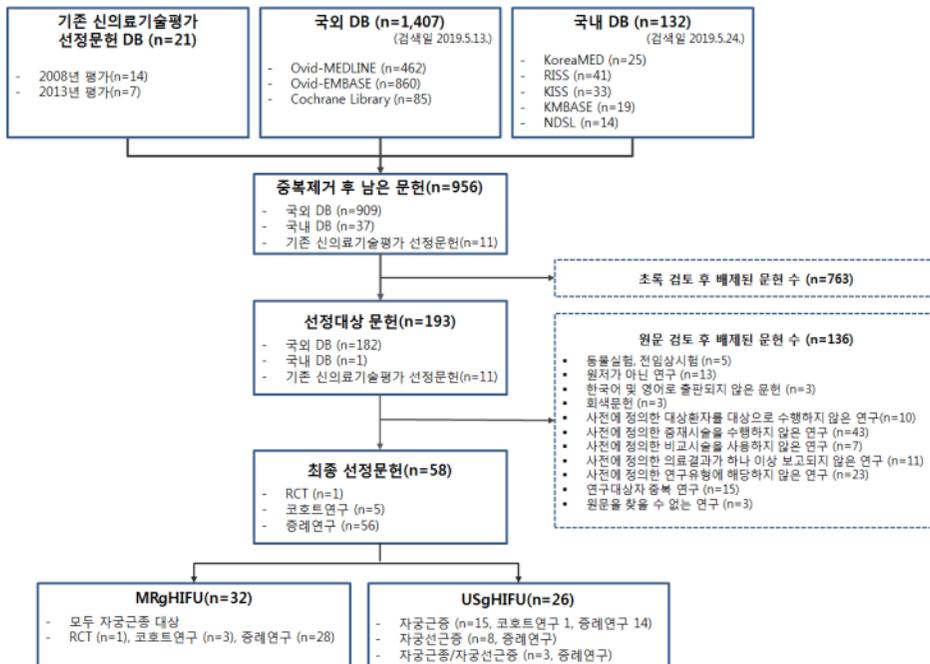


그림 3 문헌선정 결과

문헌검색 전략에 의해 본 평가에서 검색된 문헌은 총 1,539편(국내 DB 132편, 국외 DB 1,407편)이었다. 중복된 문헌을 제외한 956편을 토대로 2명의 평가자가 각각 독립적으로 선택 및 배제기준에 따라 문헌선정을 수행하였고, 총 61편이 선정되었다. 본 평가에 포함하지 않는 의료기기를 사용한 연구는 26편이었다. 국내 식품의약품안전처 허가를 받은 장비를 이용한 연구는 Sonalleve(수허 10-812호)를 이용한 연구 17편, HIFUNIT 9000(수허07-93호)를 이용한 연구 2편, 의료기기명을 언급하지 않은 연구 2편이었다. 나머지 5편은 국내 식품의약품안전처 허가를 받지 않은 의료기기(JM 15100모델(Chongqing Haifu® Technology Co. Ltd), HIFU-2001모델(SJTU Suntec Industry), Imasonic SA사 제품)을 사용한 연구였다. 배제된 문헌 중 국내 의료기관에서 시행한 연구는 총 7편이었으며, 이 중 5편은 Sonalleve를 이용한 MRgHIFU를 시행하였고, 1편은 자궁선근증을 대상으로 MRgHIFU(ExAblate 2000 사용)를 수행한 연구였다. 나머지 1편은 의료기기명을 언급하지 않았다.

기존 신의료기술평가시 선정된 문헌은 총 21편이었다. 2007년 이후 출판되어 본 평가에서 문헌검색전략에 따라 검색된 문헌과 중복된 연구 10편을 제외하고 11편의 원문을 검토하였다. 본 평가의 선택배제 기준에 따라 총 1편(MRgHIFU, 증례연구)이 선정되었다. 기존 신의료기술평가 선정문헌의 선택배제 검토결과는 부록 3와 같다.

표 19 배제문헌 중 국내 연구기관에서 수행한 연구

연번	제1저자 (출판연도)	연구기관	연구대상	중재기술	사용장비
1	Jeong JH (2016a)	부산대학교병원	자궁근종	MRgHIFU	Sonalleve
2	Jeong JH (2016b)	부산대학교병원	자궁근종	MRgHIFU	Sonalleve
3	Kim KA (2011)	분당차병원	자궁선근증	MRgHIFU	ExAblate 2000
4	Kim YS (2012)	삼성의료원	자궁근종	MRgHIFU	Sonalleve
5	Kim YS (2017)	삼성의료원	자궁근종	MRgHIFU	Sonalleve
6	Park J (2016)	인천기독병원	자궁근종 자궁선근증	HIFU	언급없음
7	Voogt MJ (2012)	삼성의료원 (다기관연구)	자궁근종	MRgHIFU	Sonalleve

2. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]

2.1. 선정 문헌 특성

자궁근종에 대한 MRgHIFU 연구는 총 32편(RCT 1편, 코호트연구 3편, 증례연구 28편)이 선정되었다(표 20). 연구 장소는 미국, 멕시코, 독일, 중국으로 다양하였고, 증상이 있는 자궁근종(symptomatic uterine fibrosis)을 대상으로 시행하였다. MRgHIFU를 위해 사용한 장비는 ExAblate 2000(InSightec, Israel)가 28편이었고 나머지 4편에서 ExAblate 2100(InSightec, Israel)를 사용하였다. 비교문헌 4편(RCT 1편, 코호트연구 3편)에서 비교시술은 자궁동맥색전술(3편)과 시술과정은 동일하되 초음파를 조사하지 않은 무치료 방법(무치료군, 1편)이었다.

Laughlin-Tommaso 등(2019)과 Barnard 등(2017)은 FIRSST 연구(The Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow study)의 일환으로 수행되었다. FIRSST 연구는 MRgHIFU와 자궁동맥색전술의 안전성, 효과성, 경제성을 비교하기 위하여 RCT를 시행하였고, 연구참여에 동의하였으나 무작위배정은 동의하지 않은 환자는 ‘코호트연구군’으로 구분하여 추적관찰을 시행하였다. AbdElmagied 등(2016) 연구에서 ‘RCT군’과 ‘코호트연구군’의 대상자 특성이 유의하지 않은 것을 확인하였고, 이 후 두 연구설계의 대상자를 통합한 코호트 결과를 각각 6개월 추적결과(Barnard 등 (2017))와 36개월 추적결과(Laughlin-Tommaso 등 (2019))로 보고하였다. Froeling 등(2013b) 연구는 MRgHIFU과 자궁동맥색전술의 안전성, 효과성(재시술률, 증상개선)을 장기간(약 60개월) 추적하여 장기결과를 보고하고 있고, 이 논문을 선정문헌으로 포함하였다. 중간결과(13.3개월(중앙값))에 대해 같은 해 다른 저널에 보고한 논문이 있었으나 ‘중복’을 사유로 배제하였고 연구방법 등의 내용은 참조하였다(Froeling 등 (2013a)).

표 20 MRgHIFU 선정문헌의 일반적 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구국가/ 연구기관 (기관수)	대상환자	환자수 (I/C)	중재시술 장비명 /비교시술	의료결과 (S:안전성/E:유효성)
비교연구(4편)							
1	Barnard (2017)	코호트	미국/ 다기관(3)	증상이 있는 자궁근종	83 (43 /40)	ExAblate 2000	S: 시술관련 합병증 E: 근종 크기변화, 일상생활복귀
2	Laughlin- Tommaso (2019) /FIRSTT study					UAE	S: (보고안함) E: 증상개선, 재시술률
3	Froeling (2013b)	코호트	독일/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	77 (36 /41)	ExAblate 2000	S: 시술관련 합병증
						UAE	E: 근종 크기변화, 증상개선, 재시술률
4	Jacoby (2016)	RCT	미국/ 다기관(2)	증상이 있는 자궁근종	20 (13/7)	ExAblate 2000	S: 시술관련 합병증 E: 증상개선, 재시술률
						무치료	E: 근종 크기변화, 증상개선
비비교연구(28편)							
1	Ichikawa (2019)	증례	일본/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	11	ExAblate 2000	시술관련 합병증
2	Mashiach (2018)	증례	이스라엘/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	6	Exablate 2100	시술관련 합병증
3	Tung (2016)	증례	대만/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	400	ExAblate 2000	시술관련 합병증
4	Carrasco- Choque (2015)	증례	멕시코/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	159	Exablate 2000	시술관련 합병증
5	Mindjuk (2015)	증례	독일/ 단일기관	자궁근종	252	ExAblate 2100	시술관련 합병증
6	Gorny (2014)	증례	미국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	138	Exablate 2000	시술관련 합병증
7	Han (2014)	증례	싱가포르/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	37	Exablate 2000	시술관련 합병증
8	Himabindu (2014)	증례	인도/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	32	Exablate 2010*	시술관련 합병증
9	Quinn (2013)	증례 ExAblate 2100 /ExAblate 2000	영국/ 단일기관	자궁근종	272	ExAblate 2100 (n=34) /ExAblate 2000 (n=238)	시술관련 합병증

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구국가/ 연구기관 (기관수)	대상환자	환자수 (I/C)	중재시술 장비명 /비교시술	의료결과 (S:안전성/E:유효성)
10	Brown (2013)	증례	미국/ 단일기관	유경성 장막하 자궁근종	11	Exablate 2000	시술관련 합병증
11	Machtinger (2013)	증례	미국/ 다기관(9)	증상이 있는 자궁근종	122	Exablate 2000	시술관련 합병증
12	Quinn (2014)	증례	영국/ 단일기관	자궁근종	248	Exablate 2000	시술관련 합병증
13	Trumm (2013)	증례	독일/ 단일기관	자궁근종	115	ExAblate 2100	시술관련 합병증
14	Yoon (2013)	증례	한국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	60	Exablate 2000	시술관련 합병증
15	Desai (2012)	증례	인도/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	50	Exablate 2000	시술관련 합병증
16	Dobrotwir (2012)	증례	호주/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	100	Exablate 2000	시술관련 합병증
17	Park (2012)	증례	한국/ 단일기관	증상이 있는 유경성 자궁근종	9	Exablate 2000	시술관련 합병증
18	Kim (2011)	증례	미국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	40	Exablate 2000	시술관련 합병증
19	LeBlang (2010)	증례	미국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	80	Exablate 2000	시술관련 합병증
20	Zaher (2010)	증례	영국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	25	Exablate 2000	시술관련 합병증
21	Funaki (2009)	증례	일본/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	91	Exablate 2000	시술관련 합병증
22	Morita (2009)	증례	일본/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	83	Exablate 2000	시술관련 합병증
23	Okada (2009)	증례	일본/ 다기관(4)	증상이 있는 자궁근종	287	Exablate 2000	시술관련 합병증
24	Mikami (2008)	증례	일본/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	48	Exablate 2000	시술관련 합병증
25	Fennessy (2007)	증례	미국/ 다기관(5)	증상이 있는 자궁근종	160	Exablate 2000	시술관련 합병증
26	Rabinovici (2007)	증례	이스라엘/ 다기관(2)	증상이 있는 자궁근종	35	Exablate 2000	시술관련 합병증
27	Stewart (2007)	증례	미국/유럽 다기관 (알수없음)	증상이 있는 자궁근종	359	Exablate 2000	시술관련 합병증
28	Stewart (2006)	증례	미국, 이스라엘, 영국, 독일/ 다기관(7)	증상이 있는 자궁근종	109	Exablate 2000	시술관련 합병증

* ExAblate 2010을 ExAblate2000과 동일한 제품으로 간주함
I: intervention, C: comparator, S: safety, E: efficacy

2.2. 비뚤림 위험 평가결과

MRgHIFU 선정문헌 35편 중 비교문헌 4편(RCT 1편, 코호트연구 3편)에 대한 비뚤림 위험을 평가하였다. RCT연구는 Cochrane에서 개발한 Risk of Bias(RoB)를 이용하여 무작위 배정순서, 배정순서 은폐, 연구참여자/연구자에 대한 눈가림. 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원 비뚤림의 7가지 평가 영역에 대해 Low, Unclear, High의 3등급으로 평가하였다. 코호트연구는 Risk of bias assessment tool for Nonrandomized study(RoBANS)를 사용하여 대상군비교가능성, 대상군선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비지원 평가역역에 대해 Low, Unclear, High의 3등급으로 평가하였다. 평가결과 및 요약 그래프는 다음에 제시하였다.

가. 무작위 임상시험(1편)

1편의 Jacoby(2016)연구에 대해 비뚤림위험평가 결과 모든 항목에서 비뚤림위험이 낮은 것으로 평가되었다.

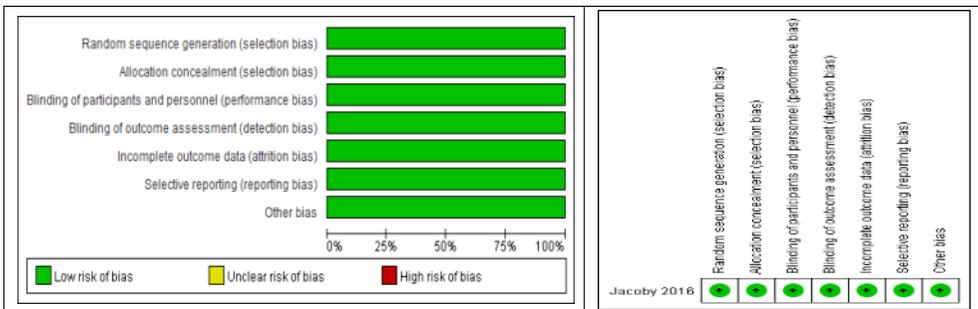


그림 4 MRgHIFU 비뚤림위험 평가결과(RCT)

나. 코호트연구(2편)

FIRSTT 연구의 일환으로 수행한 Barnard(2017)과 Laughlin-Tommaso(2019)는 RCT군과 무작위 배정되지 않은 코호트 연구군을 통합한 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 소위원회 결정에 따라 FIRSTT 연구를 코호트연구로 분류하고 1편의 연구로 비뚤림 위험을 평가하였다.

2개의 연구에 대하여 비뚤림 위험을 평가한 결과 두 연구 모두 부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림을 평가하는 ‘결과평가’영역에 대해 비뚤림 위험이 높은 것으로 나타났다. 두 편 모두 환자의 직접 보고를 바탕으로 한 결과지표를 보고하여 조사방법이나 평가자의 눈가림 혹은 이중확인 등을 방지하기 위한 내용이 구체적인 방법이 기술되어 있지 않아 비뚤림 위험이 있다고 판단하였기 때문이다. Froeling(2013b) 연구의 경우 대상군 비교가능성과 교란변수, 불완전한 결과지표 영역 모두 비뚤림 위험이 높은 것으로 나타났다.

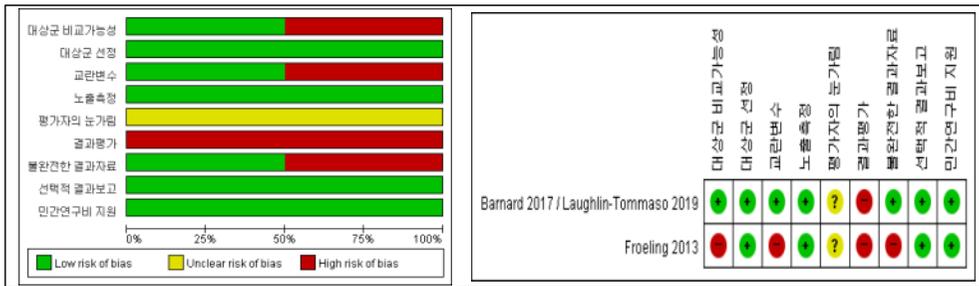


그림 5 MRgHIFU 비뚤림위험 평가결과(코호트연구)

2.3. 안전성 분석결과

MRgHIFU의 안전성 결과는 총 31편(RCT 1편, 코호트연구 2편, 증례연구 28편)에서 시술관련 합병증을 보고하였다.

가. 비교연구(3편)

비교연구 3편 중 2편이 중증의 부작용 사례를 보고하지 않았으며 이중 1편(Froeling 등 (2013b))은 부작용 발생사례가 없다고 보고하였다. Barnard 등(2017)은 FIRSTT 연구에서 MRgHIFU군과 UAE군 부작용 발생을 비교할 때 중증의 부작용 발생비율이 통계적으로 차이가 없다고 하였으며, 전체 합병증으로 확대한 경우에도 두 군간의 차이가 없다고 하였다.

비교연구 3편 중 Jacoby 등(2016)은 증상이 있는 자궁근종 환자 20명을 MRgHIFU 군(13명)과 무치료군(7명)으로 무작위 배정하였다. 시술관련 합병증은 시술당일, 4주 후, 12주 후 추적관찰하였다. 중대한 이상반응 및 이전에 보고되지 않은 새로운 이상반응은 두 군에서 모두 발생하지 않았다. 시술 중 시술관련 합병증으로 등, 복부·골반, 다리부위 통증이 보고되었다. MRgHIFU군에서 복부와 골반부위의 통증 발생률이 유의하게 높

았고($p=.03$), 등과 다리부위는 두 군간 발생률 차이가 유의하지 않았다($p=.37$, $p=.24$).

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등(2019); Barnard 등(2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. Barnard 등(2017)은 시술관련 합병증을 the Society of Interventional Radiology (SIR) 분류체계(A~F등급)에 따라 합병증에 대한 추가치료가 필요하지 않은 A,B등급은 경증합병증, C~F등급은 최소 입원 혹은 치료가 필요한 등급 이상을 중증합병증으로 분류하였다. 전체 합병증 발생률은 MRgHIFU군 47%(20/43명), UAE군 40%(16/40명)으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.55$). 이 중 중증 합병증 발생률은 MRgHIFU군 7%(3/43명), UAE군 10%(4/40명)으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.71$). 중증합병증으로 사망(F등급)이나 영구적인 장애(E등급)는 두 군에서 모두 발생하지 않았다. MRgHIFU군의 중증합병증 사례(3례)는 MRgHIFU가 불완전하게 시행되어 시술 후 6주내 추가시술(UAE 1례, 자궁적출술 1례)이 필요하였고, 소변정체(1례)로 도뇨삽입이 필요하였다. 경증합병증 사례는 총 24례가 발생하였고, 통증(5례), 근종조직 돌출(2례), 신경장애(8례), 요도감염(4례), 알레르기 반응(3례), 기타(5례)였고, 치료가 필요 없거나 관찰/일반치료 후 회복되었다.

Froeling 등(2013b)은 증상이 있는 자궁근종 환자 77명을 MRgHIFU군(36명)과 UAE군(41명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. MRgHIFU군은 60.7개월, UAE군은 61.9개월 추적 관찰한 결과, 두 군에서 모두 시술관련 합병증은 발생하지 않았다.

표 21 MRgHIFU의 안전성 결과(비교연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	시술명 (환자수)	추적 기간	시술관련 합병증
1	Jacoby (2016)	RCT	증상이 있는 자궁근종 (20)	MRgHIFU (13) 무치료 (7)	2년	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 중대한 이상반응: 두 군에서 모두 발생하지 않음 ▪ 새로운 이상반응: 두 군에서 모두 발생하지 않음 ▪ 시술 중 통증(등, 복부, 골반, 다리) 발생 - 등: MRgHIFU군 50%(6/13) vs 무치료군 29%(2/7), $p=.37$ - 복부, 골반: MRgHIFU군 83%(10/13) vs 무치료군 29%(2/7), $p=.03$ - 다리: MRgHIFU군 42%(5/13) vs 14%(1/7), $p=.24$

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	시술명 (환자수)	추적 기간	시술관련 합병증
2	Barnard* (2017)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU (43)	6 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 합병증 - 발생률: MRgHIFU군 47%(20/43명) vs UAE군 40%(16/40명), p=.55 ▪ 중증 합병증(C~F등급) - 발생률: MRgHIFU군 7%(3/43명) vs UAE군 10%(4/40명), p=.71 - 발생사례(3례): 6주내 추가시술(2례), 소변정체로 요관삽입(1례) ▪ 경증 합병증(A~B등급) - 발생사례(24례): 통증(5례), 근종조직 돌출(2례), 신경장애(8례), 요도감염(4례), 알레르기 반응(3례), 기타(5례) → 11례는 관찰/일반치료, 나머지는 치료가 필요없음
				UAE (40)		
3	Froeling (2013b)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (77)	MRgHIFU (36)	60.7 개월	두 군 모두 발생하지 않음
				UAE (41)	61.9 개월	

* the Society of Interventional Radiology (SIR) 분류체계(A~F등급)에 따라 중증/경증 분류

나. 비비교연구(28편)

28건의 증례연구에서 시술관련 부작용 사례를 보고하고 있다. 이 중 1편의 연구를 제외한 대부분의 연구에서 시술도중 혹은 시술 후 일시적인 통증(시술부위, 하복부, 골반, 다리 등), 경증의 화상, 열감, 출혈, 불편감 등 SIR A 혹은 B 등급의 조절가능하거나 회복가능한 부작용을 보고하거나 시술관련 부작용이 발생하지 않았다고 보고하고 있다. 문헌 별 상세한 부작용 사례는 별첨(자료추출 내용(MRgHIFU: 비비교연구))에 기술하였다.

한 편의 문헌에서 경증이 아닌 부작용으로 언급한 사례는 다음과 같다. Han 등(2017)의 연구에서 재입원이 필요한 장천공과 신경손상 사례를 1건 보고하고 있었지만 이는 시술 혹은 기기의 오류로 발생한 것은 아니라고 기술하고 있다.

표 22 MRgHIFU의 안전성 결과(비비교연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	환자수	장비명	추적기간	시술관련 합병증
1	Ichikawa (2019)	증례	증상이 있는 자궁근종	11	ExAblate 2000	12개월	없음
2	Mashiach (2018)	증례	증상이 있는 자궁근종	6	Exablate 2100	24.1±12.0개월	경증

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	환자수	장비명	추적기간	시술관련 합병증
3	Tung (2016)	증례	증상이 있는 자궁근종	400	ExAblate 2000	6개월	없음
4	Carrasco- Choque (2015)	증례	증상이 있는 자궁근종	159	Exablate 2000	15개월	없음
5	Mindjuk (2015)	증례	자궁근종	252	ExAblate 2100	19.4±8개월	경증
6	Gorny (2014)	증례	증상이 있는 자궁근종	138	Exablate 2000	2.8년	경증
7	Han (2014)	증례	증상이 있는 자궁근종	37	Exablate 2000	12개월	경증, 중증(1례)
8	Himabindu (2014)	증례	증상이 있는 자궁근종	32	Exablate 2010*	6개월	경증
9	Quinn (2013)	증례	자궁근종	272	ExAblate 2100 (n=34) /ExAblate 2000 (n=238)	Exablate2100 system(1년) Exablate2000 system (3.81년 ± 1.98)	경증
10	Brown (2013)	증례	유경성 장막하 자궁근종	11	Exablate 2000	60 월	경증
11	Machtinger (2013)	증례	증상이 있는 자궁근종	122	Exablate 2000	36개월	경증
12	Quinn (2014)	증례	자궁근종	248	Exablate 2000	5년	경증
13	Trumm (2013)	증례	자궁근종	115	ExAblate 2100	6개월	경증
14	Yoon (2013)	증례	증상이 있는 자궁근종	60	Exablate 2000	12개월	경증
15	Desai (2012)	증례	증상이 있는 자궁근종	50	Exablate 2000	6개월	경증
16	Dobrotwir (2012)	증례	증상이 있는 자궁근종	100	Exablate 2000	12개월	경증
17	Park (2012)	증례	증상이 있는 유경성 자궁근종	9	Exablate 2000	6개월	없음
18	Kim (2011)	증례	증상이 있는 자궁근종	40	Exablate 2000	3년	없음
19	LeBlang (2010)	증례	증상이 있는 자궁근종	80	Exablate 2000	6개월	없음

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	환자수	장비명	추적기간	시술관련 합병증
20	Zaher (2010)	증례	증상이 있는 자궁근종	25	Exablate 2000	6개월	없음
21	Funaki (2009)	증례	증상이 있는 자궁근종	91	Exablate 2000	24개월	없음
22	Morita (2009)	증례	증상이 있는 자궁근종	83	Exablate 2000	12개월	경증
23	Okada (2009)	증례	증상이 있는 자궁근종	287	Exablate 2000	12개월	경증
24	Mikami (2008)	증례	증상이 있는 자궁근종	48	Exablate 2000	12개월	경증
25	Fennessy (2007)	증례	증상이 있는 자궁근종	160	Exablate 2000	12개월	경증
26	Rabinovici (2007)	증례	증상이 있는 자궁근종	35	Exablate 2000	6개월	경증
27	Stewart (2007)	증례	증상이 있는 자궁근종	359	Exablate 2000	24개월	경증
28	Stewart (2006)	증례	증상이 있는 자궁근종	109	Exablate 2000	12개월	경증

2.4. 유효성 분석결과

가. 근종(종양) 크기변화

근종(종양)크기변화는 총 3편(무작위연구 1편, 코호트연구 2편)에서 비관류용적(non-perfusion volume, NPV)의 변화, 축소율(regression rate)을 평가하였다.

1) 비관류용적의 변화

Jacoby 등(2016)은 증상이 있는 자궁근종 환자 20명을 MRgHIFU군(13명)과 무치료군(7명)으로 무작위 배정하였다. MRgHIFU군의 근종용적(fibroid volume)은 평균 217±139cc였고, 시술직후 비관류용적 비율(NPV ratio)은 평균 43%였다. 시술 12주 후 MRgHIFU군의 근종용적은 176cc로 18% 감소하였고, 감소하지 않은 무치료군과 유의한 차이가 있었다(p=.03).

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등 (2019); Barnard 등 (2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. 두 군의 자궁용적(MRgHIFU군 586(395-707)㎤, UAE군 540(382-837)㎤)은 유의한 차이가 없었지만(p=.9) 근종용적은 MRgHIFU군 249.2

$\pm 159.9\text{cm}^3$, UAE군 $362.5 \pm 292.3\text{cm}^3$ 으로 UAE군의 근종용적이 유의하게 컸다($p=.03$). MRgHIFU군의 시술당일 NPV는 평균 119.3cm^3 , NPV ratio 평균 $46.1 \pm 24.8\%$ 로 감소하였다(Barnard 등 (2017)).

Froeling 등(2013b)은 증상이 있는 자궁근종 환자 77명을 MRgHIFU군(36명)과 UAE군(41명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. MRgHIFU군의 근종크기는 $53.2(27.1-144.6)\text{cm}^3$, UAE군은 $173.1(47.5-263.7)\text{cm}^3$ 로 UAE군의 근종이 유의하게 컸다($p=.005$). MRgHIFU군의 NPV(median(IQR))는 시술 후 13.3(2.5-24.0)개월 31.3(11.2-47.6) cm^3 , 41.2%(Froeling 등 (2017b)), 60.7개월 후 20.8(8.2-44.4) cm^3 , 36.4%로 감소하였다.

표 23 MRgHIFU의 유효성 결과(근종(종양) 크기변화)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	시술명 (I/C)	추적 기간	근종(종양) 크기변화(NPV(용적(비율)))
1	Jacoby (2016)	RCT	증상이 있는 자궁근종 (20)	MRgHIFU(13)	2년	시술 12주 후 ▪ NPV ratio: MRgHIFU군 평균 43% ▪ 축소율: MRgHIFU군 18% ▪ 근종용적: MRgHIFU군 $217 \pm 139\text{cc}$ → 175cc vs 무치료군: 줄어들지 않음 ($p=.03$)
				무치료(7)		
3	Barnard (2017)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU(43)	6개월	▪ 시술 2일 ▪ NPV: MRgHIFU군 $119.3 \pm 83.3\text{cm}^3$ ▪ NPV ratio: MRgHIFU군 $46.1 \pm 24.8\%$ ▪ 근종용적: MRgHIFU군 시술전 $249.2 \pm 159.9\text{cm}^3$ → 시술당일 119.3cm^3
				UAE군(40)		
4	Froeling (2013b)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (77)	MRgHIFU(36)	60.7 개월	MRgHIFU군 ▪ NPV - 시술전 $53.2(27.1-144.6)\text{cm}^3$ - 시술 후 24개월 $31.3(11.2-47.6)\text{cm}^3$ - 시술 후 60.7개월 $20.8(8.2-44.4)\text{cm}^3$ ▪ NPV ratio - 시술 후 24개월 41.2% - 시술 후 60.7개월 36.4%
				UAE군(41)		

NPV, non-perfusion volume

나. 증상개선

MRgHIFU의 증상개선은 3편(RCT 1편, 코호트연구 3편)에서 보고하였다. 증상개선을 보고한 3편의 연구에서는 증상점수 변화와 삶의 질 변화를 평가하여 총체적인 개선정도를 평가하였다. Laughlin-Tommaso 등(2019) 연구는 총체적인 개선정도와 함께 통증점수 변화를 평가하였다. 본 평가에서는 MRgHIFU의 증상개선에 대한 의료결과를 (1) 증상점수 변화, (2) 삶의 질 변화, (3) 통증 변화 로 구분하여 제시하였다.

1) 증상점수

증상점수 변화는 3편에서 보고하였고, 모두 UFS-QOL (the Uterine Fibroid Symptom and Health Related Quality of Life Questionnaire) 설문도구의 증상점수 (symptom severity score, SSS)를 사용하였다.

Jacoby 등(2016)은 증상이 있는 자궁근종 환자 20명을 MRgHIFU군(13명)과 무치료군(7명)으로 무작위 배정하고, 시술전, 4주, 12주에 두 군의 증상점수를 평가하였다. MRgHIFU군은 시술 후 12개월, 24개월까지 장기추적 하였다. 시술 전 SSS는 MRgHIFU군 56 ± 18 점, 무치료군 58 ± 17 점으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.75$). 시술 4주 후 MRgHIFU군 10 ± 17 점, 무치료군은 9 ± 25 점이 감소하여 두 군 모두 증상이 개선되었으나 두 군간 개선정도는 유의한 차이가 없었다($p=.9$). 12주 후에는 시술전보다 MRgHIFU군이 31점 감소하여 무치료군의 13점 감소보다 큰 폭으로 증상이 개선되었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=.2$). SSS는 시술 12개월 후 MRgHIFU군의 90%(12개월 응답자 6명 중 5명)가, 시술 24개월 후 MRgHIFU군의 75%(응답자 12명 중 9명)가 시술 전보다 각각 30점, 19점이 유의하게 감소하였다($p<.05$).

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등 (2019); Barnard 등 (2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. 시술 전 SSS는 MRgHIFU군 53.9 ± 19.8 점, UAE군 53.1 ± 19.8 점으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.85$). Laughlin-Tommaso 등(2019)은 시술 후 6개월, 12개월 24개월의 증상점수를 평가한 결과, 두 군 모두 시술 후 증상점수가 감소하여 증상개선을 보였으나, MRgHIFU군의 SSS가 UAE군보다 유의하게 높았다(6개월, $p<.001$; 12개월, $p<.001$; 24개월, $p<.006$).

Froeling 등(2013b)은 증상이 있는 자궁근종 환자 77명을 MRgHIFU군(36명)과 UAE군(41명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. 시술 전 SSS는 MRgHIFU군 $42.2(30.5-53.1)$ 점, UAE군 $50(39.8-63.3)$ 점으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.39$). 시술 후 60.7개월 MRgHIFU군의 증상점수는 $26.6(14.8-38.3)$ 점으로 시술 전보다 유의하게 감소하였다($p=.008$). 시술 후 61.9개월의 UAE군 증상점수는 $6.3(2.3-25.0)$ 점으로 40.6 점(중앙값) 감소하였으며, 15.6 점(중앙값) 감소한 MRgHIFU군보다 개선정도가 유의하게 높았다($p=.019$).

표 24 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_증상점수)

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자 (n)	중재시술(n)		추적 기간	증상개선(증상점수)
				중재시술(n)	비교시술(n)		
1	Jacoby (2016)	RCT	증상이 있는 자궁근종 (20)	MRgHIFU (13)	무치료 (7)	2년	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 4주 후 MRgHIFU군: 10±17점 감소 vs 무치료군: 9±25점 감소 (p=.9) ▪ 시술 12주 후 MRgHIFU군 31점 감소 vs 무치료군 13점 감소 (p=.2) ▪ 시술 12개월 후 MRgHIFU군의 90%가 30점 감소(p<.05) ▪ 시술 24개월 후 MRgHIFU군의 75%가 19점 감소(p<.05)
2	Laughlin-Tommaso (2019)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU (43)	UAE (40)	36 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 전 MRgHIFU군 53.9±19.8점 vs UAE군 53.1±19.8점 (p=.85) ▪ 시술 6개월 후 MRgHIFU군 31.3±18.78점 vs UAE군 13.2±10.2점 (p<.001) ▪ 시술 12개월 후 MRgHIFU군 34.1±24.7점 vs UAE군 13.8±12.8점 (p<.001) ▪ 시술 24개월 후 MRgHIFU군 32.1±22.9점 vs UAE군 14.2±16.5점 (p=.006)
3	Froeling (2013b)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (77)	MRgHIFU (36)	UAE (41)	60.7 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRgHIFU군 42.2(30.5-53.1)점→26.6(14.8-38.3)점 (p=.008) ▪ UAE군 57.8(46.1-73.7)점→ 6.3(2.3-25.0)점 (p<.001) ▪ 개선정도 비교 MRgHIFU군 15.6점 감소 vs UAE군 40.6점 감소 (p=.019)

2) 삶의 질

삶의 질은 3편에서 평가되었다. Jacoby 등(2016)은 건강관련 삶의 질(건강관련 삶의 질 (health related quality of life, HRQL)을, 2편(Jacoby 등(2016); Laughlin-Tommaso 등(2019)은 36-Item Short Form Health Survey(SF-36)를 이용하여 일반적인 삶의 질을 평가하였다.

건강관련 삶의 질

Jacoby 등(2016)은 증상이 있는 자궁근종 환자 20명을 MRgHIFU군(13명)과 무치료군(7명)으로 무작위 배정하였다. 삶의 질은 시술전, 시술 후 4주, 12주에 평가하였고, MRgHIFU군은 시술 후 12개월, 24개월까지 장기추적 하였다. 시술 전 HRQL은 MRgHIFU군 48±19점, 무치료군 53±30점으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.65$). 시술 4주 후 HRQL은 두 군 모두 8점이 증가하였고($p=.97$), 12주 후 MRgHIFU군은 시술 전보다 27±25점 증가하여 무치료군(17±24점 증가) 보다 개선정도가 더 컸으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=.41$). HRQL는 시술 12개월 후 MRgHIFU군의 90%(12개월 응답자 6명 중 5명)가, 시술 24개월 후 MRgHIFU군의 75%(응답자 12명 중 9명)가 시술 전보다 각각 27점, 26점이 유의하게 증가하였다($p<.05$).

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등 (2019); Barnard 등 (2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. Laughlin-Tommaso 등(2019)는 6개월, 12개월 24개월 장기추적한 결과로서 HRQL을 보고하였다. 시술 전 HRQL은 MRgHIFU군 52.5±18.4점, UAE군 51.0±23.0점으로 두 군간 유의한 차이는 없었다($p=.76$). MRgHIFU군의 HRQL은 시술 후 6개월 77.0±20.5점, 12개월 72.8±22.5점, 24개월 71.8±25.3점으로 시술 전보다 개선되었으나 UAE군보다 유의하게 낮았다(6개월, $p<.001$; 12개월 $p<.001$; 24개월, $p=.002$).

Froeling 등(2013b)은 증상이 있는 자궁근종 환자 77명을 MRgHIFU군(36명)과 UAE군(41명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. 시술 전 HRQL은 MRgHIFU군 66.4(54.3-71.6)점, UAE군 57.8(46.1-73.7)점으로 두 군간 유의한 차이가 없었다($p=.345$). 시술 후 60.7개월 MRgHIFU군의 HRQL은 87.9(83.2-97.4)점으로 시술 전보다 유의하게 증가하였다($p=.006$). 시술 후 61.9개월의 UAE군 증상점수는 100(91.8-100)점으로 35.5점(중앙값) 증가하였고, 26.7점(중앙값) 증가한 MRgHIFU군보다 개선정도가 유의하게 높았다($p=.049$).

일반적인 삶의 질

Jacoby 등(2016)은 증상이 있는 자궁근종 환자 20명을 MRgHIFU군(13명)과 무치료군(7명)으로 무작위 배정하였다. 일반적인 삶의 질은 시술전, 시술 후 12주에 평가하였다. 삶의 질의 신체적 영역(physical component summary, PCS)은 시술 12주 후 MRgHIFU군 7점, 무치료군 0.3점 증가하였고, 정신적 영역(mental component summary, MCS)은 MRgHIFU군 0.3점, 무치료군 0.1점 증가하였다. PCS와 MCS의 시술 후 개선된 정도는 모두 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 $p=.08$, $p=.41$).

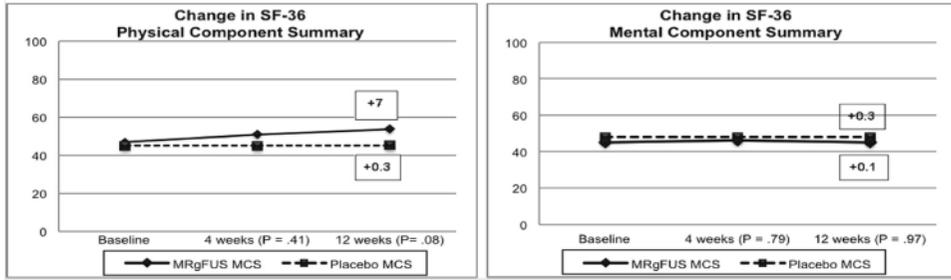


그림 6 MRgHIFU군과 무치료군의 삶의 질 차이(출처: Froeling 등 (2013b))

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등 (2019); Barnard 등 (2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. Laughlin-Tommaso 등(2019)는 6개월, 12개월 24개월 일반적인 삶의 질을 보고하였다. 시술 전 MRgHIFU군과 UAE군의 일반적인 삶의 질은 두 군간 유의한 차이가 없었다(PCS, $p=0.20$; MCS, $p=0.21$). MRgHIFU군의 PCS는 시술 전 43.7 ± 9.1 점에서 시술 후 6개월 49.1 ± 8.5 점, 12개월 48.9 ± 7.6 점, 24개월 47.6 ± 9.9 점으로 시술전보다 높았다. UAE군의 PCS는 시술 후 MRgHIFU군보다 높았으며, 시술 후 6개월은 두 군간 유의한 차이가 없었으나($p=0.15$), 12개월과 24개월은 유의하게 UAE군의 PCS가 높았다(각각 $p=0.01$, $p=0.01$). MRgHIFU군의 MCS는 시술 전 41.6 ± 9.7 점에서 시술 후 6개월 49.1 ± 9.9 점, 12개월 44.1 ± 12.6 점, 24개월 49.5 ± 10.5 점으로 시술전보다 높았다. UAE군의 MCS는 시술 후 12개월 MRgHIFU군보다 유의하게 높았고($p=0.007$), 6개월과 24개월은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 25 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_삶의 질)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자 (n)	중재시술(n) 비교시술(n)	추적 기간	증상개선(삶의 질)
1	Jacoby (2016)	RCT	증상이 있는 자궁근종 (20)	MRgHIFU (13) 무치료(7)	2년	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 4주 후 MRgHIFU군 +8 vs 무치료군 +8 ($p=0.65$) ▪ 시술 12주 후 MRgHIFU군 27 ± 25점 증가 vs 무치료군 17 ± 24점 증가 ($p=0.41$) ▪ 시술 12개월 후 MRgHIFU군의 90%가 27점 감소($p<0.05$) ▪ 시술 24개월 후 MRgHIFU군의 75%가 26점 감소($p<0.05$)

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자 (n)	중재시술(n)		추적 기간	증상개선(삶의 질)
				중재시술(n)	비교시술(n)		
삶의 질(건강관련 삶의 질)							
2	Laughlin- Tommaso (2019)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU (43)	36 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 전 MRgHIFU군 52.5±18.4점 vs UAE군 51.0±23.0점 (p=.76) ▪ 시술 6개월 후 MRgHIFU군 77.0±20.5점 vs UAE군 ±10.7점 (p<.001) ▪ 시술 12개월 후 MRgHIFU군 72.8±22.5점 vs UAE군 93.0±8.9점 (p<.001) ▪ 시술 24개월 후 MRgHIFU군 71.8±25.3점 vs UAE군 92.4±13.5점 (p=.002) 	
				UAE (40)			
3	Froeling (2013b)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (77)	MRgHIFU (36)	60.7 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRgHIFU군 66.4(54.3-71.6)점→87.9(83.2-97.4)점 (p=.006) ▪ UAE군 57.8(46.1-73.7)점→100(91.8-100)점 (p<.001) ▪ 개선정도 비교 MRgHIFU군 26.7점 증가 vs UAE군 35.5점 증가 (p=.049) 	
				UAE (41)	61.9 개월		
삶의 질(일반적인 삶의 질)							
1	Jacoby (2016)	RCT	증상이 있는 자궁근종 (20)	MRgHIFU (13)	2년	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 12주 후 PCS: MRgHIFU군 7점 증가 vs 무치료군 0.3점 증가 (p=.08) MCS: MRgHIFU군 0.3점 증가 vs 무치료군 0.1점 증가 (p=.41) 	
				무치료(7)			
2	Laughlin- Tommaso (2019)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU (43)	36 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCS - 시술전: MRgHIFU군 43.7±9.1점 vs UAE군 46.3±9.1점 (p=.2) - 6개월후: MRgHIFU군 49.1±8.5점 vs UAE군 52.1±8.3점 (p=.15) - 12개월후: MRgHIFU군 48.9±7.6점 vs UAE군 53.8±6.5점 (p=.001) - 24개월후: MRgHIFU군 47.6±9.9점 vs UAE군 54.1±5.1점 (p=.01) ▪ MCS - 시술전: MRgHIFU군 41.6±9.7점 vs UAE군 44.5±11.5점 (p=.08) - 6개월후: MRgHIFU군 49.1±9.9점 vs UAE군 52.6±7.6점 (p=.10) - 12개월후: MRgHIFU군 44.1±12.6점 vs UAE군 52.3±8.6점 (p=.007) - 24개월후: MRgHIFU군 49.5±10.5점 vs UAE군 53.5±7.7점 (p=.17) 	

3) 통증 변화

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등 (2019); Barnard 등 (2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. 통증은 visual analogue scale(VAS)와 the short-form McGill Pain Questionnaire (MPQ) total score를 이용하여 시술 전, 시술 후 6개월, 12개월, 24개월 평가한 결과, 6, 12개월 MRgHIFU군의 통증점수가 UAE군보다 유의하게 높았고, 24개월은 두 군간 통증점수 차이가 유의하지 않았다(VAS, p=.21; MPQ total score, p=.18).

표 26 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_통증변화)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자 (n)	중재시술(n) 비교시술(n)		추적 기간	증상개선(통증변화)
				MRgHIFU (43)	UAE (40)		
1	Laughlin-Tommaso (2019)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU (43)	UAE (40)	36 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VAS 시술 전: MRgHIFU군 38.0(21.0-66.0)점 vs UAE군 24.5(4.5-54.0)점 (p=.09) 6개월 후: MRgHIFU군 15.0(4.0-34.0)점 vs UAE군 3.0(0.0-11.0)점 (p=.004) 12개월 후: MRgHIFU군 16.0(2.0-34.0)점 vs UAE군 3.0(0.0-12.0)점 (p=.008) 24개월 후: MRgHIFU군 5.0(2.0-32.0)점 vs UAE군 3.5(0.0-9.0)점 (p=.21) ▪ MPQ total score 시술 전: MRgHIFU군 10.0(6.0-17.0)점 vs UAE군 7.0(2.0-12.0)점 (p=.08) 6개월 후: MRgHIFU군 3.0(1.0-9.0)점 vs UAE군 1.0(0.0-3.0)점 (p=.008) 12개월 후: MRgHIFU군 4.0(1.0-13.0)점 vs UAE군 1.0(0.0-3.0)점 (p=.01) 24개월 후: MRgHIFU군 3.0(0.0-15.0)점 vs UAE군 1.0(0.0-4.0)점 (p=.18)

4) 일상생활복귀

Barnard 등(2016)에서는 MRgHIFU군의 일상생활에 복귀하는데 걸리는 일수가 UAE보다 통계적으로 유의하게 짧았다.

표 27 MRgHIFU의 유효성 결과(증상개선_일상생활복귀)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	시술명 (I/C)	추적 기간	근종(종양) 크기변화(NPV(용적(비율)))
1	Barnard (2017)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU(43) UAE (40)	6개 월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 업무복귀까지 일(day)수 MRgHIFU 4(2-7)일 vs UAE군 8(6-14), p<.001 ▪ 완전한 일상으로 복귀까지의 일(day)수 MRgHIFU 10(10-15)일 vs UAE군 15(10-29), p=.02

다. 재발률

MRgHIFU의 유효성 결과로서 재발률을 평가하고자 하였으나, 선정문헌에서 재발률을 보고하지 않았다.

라. 재시술률

Jacoby 등(2016)은 증상이 있는 자궁근종 환자 20명을 MRgHIFU군(13명)과 무치료군(7명)으로 무작위 배정하였다. 시술 후 12개월에 재시술 여부에 대해 응답한 10명(MRgHIFU군 6명, UAE군 4명)은 모두 자궁근종에 따른 시술을 받지 않았다. 시술 후 24개월에는 응답자 14명 중 MRgHIFU군의 30%(4/12명)가 UAE(1명), 자궁적출술(1명), MRgHIFU(1명)를 받았고, 무치료군의 50%(1/2명)는 자궁적출술을 받았다.

FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등 (2019); Barnard 등 (2017))는 증상이 있는 자궁근종 환자 83명을 MRgHIFU군(43명)과 UAE군(40명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. Laughlin-Tommaso 등(2019)에서는 재시술을 시술 후 36개월 이내 증상이 있는 자궁근종으로 인해 전자궁절제술, 자궁절제술, UAE, MRgHIFU를 포함한 추가시술을 받은 것으로 정의하였다. MRgHIFU군의 30%(13/43명)가 자궁적출술(8명), 근종절제술(3명), UAE(2명)을 추가로 받았고, UAE군의 12.5%(5/40명)가 자궁적출술을 받았다. MRgHIFU군이 UAE군보다 재시술을 받을 위험이 높았다(HR 2.91, 95% CI, 1.01-7.79, $p=0.047$).

Froeling 등(2013b)은 증상이 있는 자궁근종 환자 77명을 MRgHIFU군(36명)과 UAE군(41명)으로 나누어 각각 MRgHIFU와 UAE를 시행하였다. 재시술은 지속적인 혹은 재발되는 자궁근종증상을 조절하기 위해 추적기간 동안 행해지는 모든 시술을 의미한다. MRgHIFU군의 재시술률은 66.7%(24/36명)으로 UAE군(12.2%, 5/41명)보다 유의하게 높았다($p<.001$).

표 28 MRgHIFU의 유효성 결과(재시술률)

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자 (n)	중재시술(n)		추적 기간	증상개선(증상점수)
				중재시술(n)	비교시술(n)		
1	Jacoby (2016)	RCT	증상이 있는 자궁근종 (20)	MRgHIFU (13)	무치료 (7)	2년	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 12개월 후 MRgHIFU군(6명), 무치료군(4명) 모두 재시술을 받지 않음 ▪ 시술 24개월 후 - MRgHIFU군의 30%(4/12명) vs 무치료군의 50%(1/2명) - MRgHIFU군: UAE(1명), 자궁적출술(1명), MRgHIFU(1명) - 무치료군: 자궁적출술(1명)
2	Laughlin-Tommaso (2019)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (83)	MRgHIFU (43)	UAE (40)	36 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (재시술) 시술 후 36개월 이내 증상이 있는 자궁근종으로 인해 전자궁절제술, 자궁절제술, UAE, MRgHIFU를 포함한 추가시술을 받은 것 ▪ MRgHIFU군: 30%(13/43명) → 자궁적출술(8명), 근종절제술(3명), UAE(2명) ▪ UAE군: 12.5%(5/40명) → 자궁적출술 ▪ 재시술 위험: MRgHIFU > UAE (HR 2.91, 95% CI, 1.01-7.79, p=.047)
3	Froeling (2013b)	코호트	증상이 있는 자궁근종 (77)	MRgHIFU (36)	UAE (41)	60.7 개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (재시술) 지속적인 혹은 재발되는 자궁근종증상을 조절하기 위해 추적기간 동안 행해지는 모든 시술 ▪ MRgHIFU군 66.7%(24/36명) > UAE군 12.2%(5/41명), p<.001
						61.9 개월	

2.5 GRADE 결과

결과지표에 대해서 근거수준평가를 수행하였다. ‘핵심적(critical)’하다고 평가한 지표는 안전성 지표인 시술관련 합병증, 근종(종양) 크기변화에서 비관류용적비율, 축소율, 증상 개선에서 증상정도점수, 삶의 질, 통증 그리고 재시술률이 해당하였으며, ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’이라고 평가한 지표는 증상개선 지표 중 일상생활복귀 결과지표로 나타났다.

MRgHIFU의 GRADE 평가는 RCT 1편(Jacoby 등(2016))과 코호트연구 3편(Laughlin-Tommaso 등(2019); Barnard 등(2017); Froeling 등(2013b))으로 수행하였다. 코호트연구 3편 중 Laughlin-Tommaso 등(2019)과 Barnard 등(2017)은 FIRSSTT 연구의 일환으로 수행되어 코호트연구 1편으로 평가하였다.

또한 RCT 연구의 경우 중재시술군 13명, 비교시술군 7명으로 대상자 수가 적어 비정밀성에서 'serious'로 평가받았다. 또한 코호트 연구의 경우 문헌의 질평가 결과 4개의 항목에서 비뚤림 위험이 '높음'으로 평가받아 해당되어 비뚤림 위험이 'serious'로 평가되었다.

시술관련 합병증 항목에서 RCT, 코호트 연구 모두 평균과 표준편차로 결과를 보고하지 않아 Mean Difference를 구할 수 없었다. 각각의 근거수준은 RCT연구의 경우 비정밀성에서 1등급 낮추어져 'Moderate'로 표현되었고, 코호트 연구의 경우 'Very low' 등급으로 평가되었다.

근중(종양)크기 변화 항목에서 포함된 연구 중 RCT 연구는 연구, 코호트 연구 모두 시술직후 혹은 추적관찰시점(12주: RCT연구, 60.7개월: 코호트연구)의 비관류용적비율을 보고하고 있으나 모두 평균과 표준편차로 결과를 보고하지 않아 Mean Difference를 구할 수 없었다. 각각의 근거수준은 RCT연구의 경우 비정밀성에서 1등급 낮추어져 'Moderate'로 표현되었고, 코호트 연구의 경우 비뚤림 위험에서 1등급 낮추어져 'Very low' 등급으로 평가되었다.

증상개선 항목 중 증상정도점수와 삶의 질 항목에서 포함된 RCT연구의 경우 증상개선 증감 점수를 보고하고 있으며 일부 점수의 경우 표준편차를 보고하고 있지 않아 Mean Difference를 구하기 부적합하였다. 코호트연구의 경우 연구시작시점(n=83)과 추적관찰시점(n=41)의 대상자수가 다른데, 추적관찰시점에 응답한 대상자에 대해서만 결과를 나타내었으므로, Mean Difference를 구하기에 부적합하였다. 각각의 근거수준은 RCT연구의 경우 비정밀성에서 1등급 낮추어져 'Moderate'로 표현되었고, 코호트 연구의 경우 'Very low' 등급으로 평가되었다.

증상개선 항목 중 통증의 경우 1편의 코호트 연구에서 보고하고 있는데 중간값과 25-75th percentile로 보고하고 있어 Mean Difference를 구하기에 부적합하였다. 근거수준은 'Low' 등급으로 평가되었다.

증상개선 항목 중 일상생활복귀의 경우 1편의 코호트 연구에서 보고하고 있는데, 중간값과 25-75th percentile로 보고하고 있어 Mean Difference를 구하기에 부적합하였다. 근거수준은 'Low' 등급으로 평가되었다.

재시술률에 포함되어 있는 연구 모두 평균 혹은 표준편차로 결과를 보고하지 않아 Mean Difference를 구할 수 없었다. 각각의 근거수준은 RCT연구의 경우 비정밀성에서 1등급 낮추어져 'Moderate'로 표현되었고, 코호트 연구의 경우 'Very low' 등급으로 평가되었다.

표 29 MRgHIFU GRADE

Certainty assessment							중재 시술 군	비교 시술 군	Ab- solu- -te	근거수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비돌림 위험	비일 관성	비직 접성	비정 밀성	other					
시술관련 합병증											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13	7	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITI- CAL
2	코호트	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	79	81	-	⊕○○○ VERYLOW	CRITI- CAL
근종(종양)크기 변화(비관류용적비율)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13	7	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITI- CAL
2	코호트	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	79	81	-	⊕○○○ VERYLOW	CRITI- CAL
근종(종양)크기 변화(축소율)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13	7	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITI- CAL
증상개선(증상정도접수)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13	7	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITI- CAL
2	코호트	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	79	81	-	⊕○○○ VERYLOW	CRITI- CAL
증상개선(삶의 질)											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13	7	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITI- CAL
2	코호트	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	79	81	-	⊕○○○ VERYLOW	CRITI- CAL
증상개선(통증)											
1	코호트	not serious	not serious	not serious	not serious	none	43	40	-	⊕○○○ LOW	CRITI- CAL
증상개선(일상생활부귀)											
1	코호트	not serious	not serious	not serious	not serious	none	43	40	-	⊕○○○ LOW	IMPOR- TANT BUT NOT CRITICAL
재시술률											
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13	7	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITI- CAL
2	코호트	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	79	81	-	⊕○○○ VERYLOW	CRITI- CAL

※ RCT: 무작위임상시험연구

a. 연구대상자수가 20명으로 적음

b. 비돌림 위험평가 항목 중 4항목이 High, 1항목이 Uncertain, 4항목이 Low

3. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]

3.1. 선정 문헌 특성

자궁근종 및 자궁선근증 환자에 대한 USgHIFU 연구는 총 26편(코호트연구 1편, 증례 연구 25편)이 선정되었다(표 30). 연구장소는 중국, 남아프리카, 한국, 홍콩이었다. 자궁근종환자를 대상으로 USgHIFU를 시행한 연구는 15편(코호트연구 1편, 증례연구 14편), 자궁선근증 환자를 대상으로 한 연구는 8편(모두 증례연구)이었다. 나머지 3편(증례연구)은 자궁근종과 자궁선근증 환자를 대상으로 하였다. USgHIFU 사용장비는 FEP-BY02 장비를 사용한 1편(Cho 등(2013))을 제외하고 나머지 25편은 Chongqing사의 JC 또는 JC200 모델을 사용하였다. 선정문헌 중 코호트연구 1편(Zhao 등(2014))은 경피적극초단파소작술(percutaneous microwave ablation, PMWA)과 의료결과를 비교하였다.

표 30 USgHIFU 선정문헌의 일반적 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구국가/ 연구기관 (기관수)	대상환자	환자수 (I/C)	중재시술장 비명 /비교시술	의료결과 (S:안전성/E:유효성)
자궁근종 - 비교연구 1편							
1	Zhao (2015)	코호트	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	73 (42/31)	JC HIFU PMWA	S: 시술관련 합병증 E: 근종(종양)크기변화, 증상개선
자궁근종 - 비비교연구 14편							
1	Cheung (2019)	증례	홍콩/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	26	JC HIFU	시술관련 합병증
2	Fan (2019)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	346	JC200	시술관련 합병증
3	He (2018)	증례	남아프리카 /단일기관	다발성 자궁근종	81	JC200	시술관련 합병증
4	Hou (2018)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	36	JC HIFU	시술관련 합병증
5	Wang (2018)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	51	JC200	시술관련 합병증
6	Zhang (2017)	증례	남아프리카 /단일기관	증상이 있는 자궁근종	26	JC200	시술관련 합병증
7	Zhao (2017)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	172	JC HIFU	시술관련 합병증
8	Zou (2017)	증례	중국/ 단일기관	자궁근종	78	JC HIFU	시술관련 합병증

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구국가/ 연구기관 (기관수)	대상환자	환자수 (I/C)	중재시술장 비명 /비교시술	의료결과 (S:안전성/E:유효성)
9	Xie (2015)	증례	중국/ 다기관	장막하 근종	55	JC200	시술관련 합병증
10	Yang (2014)	증례	중국/ 단일기관	자궁근종	20	JC HIFU	시술관련 합병증
11	Cho (2013)	증례	한국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	24	FEP-BY02	시술관련 합병증
12	Zhao (2013)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	282	JC HIFU	시술관련 합병증
13	Qin (2012)	증례	중국/ 단일기관	자궁근종	24	JC HIFU	시술관련 합병증
14	Wang (2012)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 점막하 근종	76	JC HIFU	시술관련 합병증

자궁근종 & 자궁선근증 - 비교연구 3편

1	Liu (2018)	증례	중국/ 다기관(20)	자궁근종	17,402	JC HIFU, JC200	시술관련 합병증
				자궁선근증	8,434		
2	Chen (2015)	증례	중국/ 다기관(16)	증상이 있는 자궁근종	7,439	JC HIFU, JC200	시술관련 합병증
				증상이 있는 자궁선근증	2,549		
3	Lee (2015)	증례	한국/ 단일기관	증상이 있는 자궁근종	272	JC HIFU	시술관련 합병증
				자궁선근증	346		

자궁선근증 - 비교연구 8편

1	Guo (2018)	증례	중국/ 단일기관	자궁선근증	78	JC200	시술관련 합병증
2	Feng (2017)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁선근증	417	JC HIFU	시술관련 합병증
3	Liu (2016)	증례	중국/ 단일기관	자궁선근증	208	JC HIFU	시술관련 합병증
4	Long (2015)	증례	중국/ 단일기관	자궁선근증	51	JC200	시술관련 합병증
5	Shui (2015)	증례	중국/ 다기관(3)	자궁선근증	350	JC200	시술관련 합병증
6	Xiong (2015)	증례	중국/ 단일기관	자궁선근증	534	JC200	시술관련 합병증
7	Zhang (2014)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁선근증	202	JC200	시술관련 합병증
8	Zhou (2011)	증례	중국/ 단일기관	증상이 있는 자궁선근증	77	JC HIFU	시술관련 합병증

I: intervention, C: comparator, S: safety, E: Efficacy

3.2. 비뚤림 위험 평가 결과

USgHIFU 선정분헌 26편 중 코호트연구 1편(Zhao,2014)에 대한 비뚤림 위험을 평가하였다. RoBANS를 이용한 비뚤림위험평가 결과 모든 평가영역에서 비뚤림위험이 없는 것으로 평가되었다.

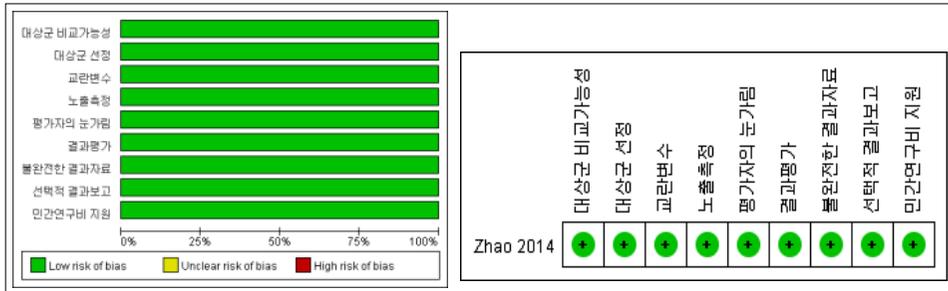


그림 7 USgHIFU 비뚤림위험 평가결과(코호트연구)

3.3. 안전성 분석결과

USgHIFU의 안전성 결과는 총 26편(코호트연구 1편, 증례연구 25편)에서 시술관련 합병증을 보고하였다.

가. 비교연구(1편)

Zhao 등(2014)은 증상이 있는 자궁근종 환자 73명을 USgHIFU군(42명)과 PMWA군(31명)으로 나누어 각각 USgHIFU와 PMWA를 시행하였고, 시술관련 합병증은 he Society of Interventional Radiology (SIR) 분류체계(A~F등급)를 이용하여 제시하였다. 두 군에서 모두 중대한 이상반응(C등급 이상)은 발생하지 않았다. 추적기간 동안 흔하게 발생한 복부, sacrococcyxm, 둔부, 하지의 통증은 시술 후 1~3일에 발생하여 추가치료 없이 사라졌다(A 또는 B등급).

표 31 USgHIFU의 안전성 결과(비교연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	중재시술 비교시술		추적 기간	시술관련 합병증
				USgHIFU(42)	PMWA(31)		
1	Zhao (2015)	코호트	증상이 있는 자궁근종(72)	USgHIFU(42)	PMWA(31)	6개월	<ul style="list-style-type: none"> 중대한 이상반응 두 군에서 모두 발생하지 않음 복부, sacrococcyxm, 둔부, 하지의 통증이 시술 후 1~3일에 발생하였으나 추가치료 필요없이 사라짐

나. 비비교연구(25편)

안전성 관련 지표를 보고하고 있는 증례연구는 총 25편이었다. 모든 연구가 증증의 사례가 발생하였다고 보고하지는 않았다, 대부분 시술관련 일시적인 통증, 불편감, 질분비증가, 질출혈, 열감, 화상 등 경증의 부작용을 보고하고 있다. 1편의 연구(Liu, 2018)에서 자궁근종 및 자궁선근증 25,836명을 대상으로 시술 당시 및 시술 후 1개월째의 부작용을 검토하였으나 증증의 부작용 발생비율(SIR C 혹은 D등급: 자궁근종(0.4%), 자궁선근증(0.4%))이 낮고, 2011년에 비해 2017년의 부작용 발생비율이 0.96%에서 0.20%로 감소하는 것으로 볼 때 안전성 지표는 향후 더 개선될 것으로 보고하고 있다. 1편의 연구(Chen J, 2015)에서 9,988명을 대상으로 USgHIFU의 부작용을 분석한 결과 영구적이거나 치명적인 부작용은 없었다고 밝히고 있다. 전체의 10.6% 시술대상에서 부작용이 나타났다고 보고하고 있는데, SIR 등급 A에 해당하는 환자군이 94.1%이며, B에 해당하는 환자군이 3.4%, C에 해당하는 환자군이 1.8%, D에 해당하는 환자군이 0.6%에 해당한다고 보고하고 있으며, 종류에는 질분비물증가, 둔부통증, 소변통, 질출혈, 화상 등을 보고하고 있다.

표 32 USgHIFU의 안전성 결과(비비교연구)

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	환자수	시술명	추적관찰	시술관련 합병증
자궁근종(14편)							
1	Cheung (2019)	증례	증상이 있는 자궁근종	26	JC HIFU	12개월	경증
2	Fan (2019)	증례	증상이 있는 자궁근종	346	JC200	시술 중, 시술직후	경증
3	He (2018)	증례	다발성 자궁근종	81	JC200	6개월	경증

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	환자수	시술명	추적관찰	시술관련 합병증
4	Hou (2018)	증례	증상이 있는 자궁근종	36	JC HIFU	6개월	경증
5	Wang (2018)	증례	증상이 있는 자궁근종	51	JC200	6개월	경증
6	Zhang (2017)	증례	증상이 있는 자궁근종	26	JC200	시술 중, 시술직후	경증
7	Zhao (2017)	증례	증상이 있는 자궁근종	172	JC HIFU	3-12개월	경증
8	Zou (2017)	증례	자궁근종	78	JC HIFU	6개월	없음
9	Xie (2015)	증례	장막하 근종	55	JC200	12개월	경증
10	Yang (2014)	증례	자궁근종	20	JC HIFU	1개월	경증
11	Cho (2013)	증례	증상이 있는 자궁근종	24	FEP-BY02	3개월	경증
12	Zhao (2013)	증례	증상이 있는 자궁근종	282	JC HIFU	1개월	경증
13	Qin (2012)	증례	자궁근종	24	JC HIFU	12개월 (5-24개월)	경증
14	Wang (2012)	증례	증상이 있는 점막하 근종	76	JC HIFU	1,6,12개월	경증

자궁근종 및 자궁선근증(3편)

1	Liu (2018)	증례	자궁근종	17,402	JC HIFU, JC200	1개월	중증: SIR C or D(자궁근종 0.4%. 자궁선근종 0.4%)
			자궁선근종	8,434			
2	Chen (2015)	증례	증상이 있는 자궁근종	7,439	JC HIFU, JC200	6개월	중증: SIR C(1.8%), SIR D(0.6%)
			자궁선근종	2,549			
3	Lee (2015)	증례	증상이 있는 자궁근종	272	JC HIFU	12개월	경증
			자궁선근종	346			

자궁선근증(8편)

1	Guo (2018)	증례	자궁선근증	78	JC200	12개월	경증
2	Feng (2017)	증례	증상이 있는 자궁선근증	417	JC HIFU	3개월	경증
3	Liu (2016)	증례	자궁선근증	230	JC HIFU	40개월 (18-94개월)	경증
4	Long (2015)	증례	자궁선근증	51	JC200	12개월	경증

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	환자수	시술명	추적관찰	시술관련 합병증
5	Shui (2015)	증례	자궁선근증	350	JC200	24개월	경증
6	Xiong (2015)	증례	자궁선근증	534	JC200	1개월	경증
7	Zhang (2014)	증례	증상이 있는 자궁선근증	202	JC200	12개월	경증
8	Zhou (2011)	증례	증상이 있는 자궁선근증	78	JC HIFU	24.2개월 (18-36)개월	경증

3.4. 유효성 분석결과

가. 자궁근종

자궁근종에 대한 USgHIFU의 유효성은 코호트연구 1편(Zhao 등 (2014))에서 보고한 근종(종양)크기 변화와 증상개선으로 평가하였다. 유효성 지표 중 재발률과 재시술률은 자궁근종에 대한 USgHIFU 선정문헌(Zhao 등 (2014))에서 보고하지 않았다.

1) 근종(종양)크기 변화

Zhao 등(2014)은 증상이 있는 자궁근종 환자 73명을 USgHIFU군(42명)과 PMWA군(31명)으로 나누어 각각 USgHIFU와 PMWA를 시행한 후 근종(종양)크기 변화를 시술 후 NPV 비율(ablation rate)과 6개월 후 MRI상 근종용적이 시술전보다 축소된 비율(regression rate)을 시술 전과 비교하였다. 시술 전 근종직경은 USgHIFU군 65.0±10.8cm, PMWA군 68.6±12.7cm으로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 시술 후 NPV 비율은 USgHIFU군 77.1±18.2%, PMWA군 79.8 ± 14.9% 이었다. 6개월 후 근종 용적 축소율은 USgHIFU군 50.3% (39.2-65.5%), PMWA군 52.4% (43.1-68.7%)였다. 두 군의 NPV 비율과 근종용적 축소율은 유사하였고, 통계적 수치는 제시하지 않았다.

표 33 USgHIFU의 유효성 결과(근종크기 변화)

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	중재시술	추적 기간	근종크기 변화
				비교시술		
1	Zhao (2015)	코호트	증상이 있는 자궁근종(72)	USgHIFU(42)	6개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시술 후 NPV 비율(ablation rate) - USgHIFU군 77.1±18.2% - PMWA군 79.8±14.9%(70.9-99.1%) ▪ 6개월 후 근종용적 축소율 - USgHIFU군 50.3%(39.2-65.5%) - PMWA군 52.4%(43.1-68.7%)
				PMWA(31)		

2) 증상개선

Zhao 등(2014)은 증상이 있는 자궁근종 환자 73명을 USgHIFU군(42명)과 PMWA군(31명)으로 나누어 각각 USgHIFU와 PMWA를 시행하였다. 증상개선은 SSS를 이용하여 시술 전과 시술 후 6개월에 평가하였다. 시술 전 SSS는 USgHIFU군 30.6±6.4점, PMWA군 31.2±7.2점으로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 시술 6개월 후 SSS는 USgHIFU군 9.4(4.8-14.9)점 감소하였고, PMWA군은 10.2(5.4-16.7)점 감소하였다. 두 군간 증상개선 정도는 유사하였다.

표 34 USgHIFU의 유효성 결과(근종크기 변화)

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	대상환자	중재시술	추적 기간	근종크기 변화
				비교시술		
1	Zhao (2015)	코호트	증상이 있는 자궁근종(72)	USgHIFU(42)	6개월	<ul style="list-style-type: none"> ▪ USgHIFU군 9.4(4.8-14.9)점 감소 ▪ PMWA군 10.2(5.4-16.7)점 감소
				PMWA(31)		

나. 자궁선근증

본 평가에서는 자궁선근증에 대한 USgHIFU의 유효성을 평가하고자 하였으나 선정문헌 중 이를 보고한 문헌은 없었다.

3.5. GRADE 수행 결과

가. 자궁근종

USgHIFU에 포함된 비교연구는 코호트 연구 1편이 포함되었다. 시술관련 합병증에 대해서는 평균과 표준편차로 결과를 보고하지 않아 Mean Difference를 구할 수 없었다. 근거수준은 'Low'로 평가되었다, 근종(종양)크기 변화 중 비관류용적비율의 경우 Mean difference가 -2.70%로 나왔으나 95% CI가 -9.94-4.02로 나와 통계적으로 유의하게 개선되지 않았다. 근거수준은 'Low'로 평가되었다. 축소율의 경우 표준편차가 아닌 범위로 보고하여 Mean Difference를 구할 수 없었으며 근거수준은 'Low'로 평가되었다. 증상개선 관련 지표 역시 표준편차가 아닌 범위로 보고하여 Mean Difference를 구할 수 없었으며 근거수준은 'Low'로 평가되었다.

표 35 USgHIFU GRADE

Certainty assessment							중재 시술 군	비교 시술 군	Absolute	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비돌림 위험	비일관성	비직접성	비정밀 성	other					
시술관련 합병증											
1	코 호 트	not serious	not serious	not serious	not serious	none	42	31	-	⊖⊖ ⊙⊙ LOW	CRITICAL
근종(종양)크기 변화(비관류용적비율)											
1	코 호 트	not serious	not serious	not serious	not serious	none	42	31	MD -2.70 (-9.94-4.02)	⊖⊖ ⊙⊙ LOW	CRITICAL
근종(종양)크기 변화(축소율)											
1	코 호 트	not serious	not serious	not serious	not serious	none	42	31	-	⊖⊖ ⊙⊙ LOW	CRITICAL
증상개선(증상정도점수)											
1	코 호 트	not serious	not serious	not serious	not serious	none	42	31	-	⊖⊖ ⊙⊙ LOW	CRITICAL

나. 자궁선근증

USgHIFU 선정문헌 중 자궁선근증을 대상으로 한 비교문헌이 없어 GRADE를 시행할 수 없었다.

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

고강도초음파집속술(high-intensity focused ultrasound, 이하 HIFU)은 체외 초음파를 이용하여 병변의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법으로 영상유도 방법에 따라 자기공명영상 유도 HIFU(magnetic resonance image guided HIFU, 이하 MRgHIFU)와 초음파 유도 HIFU(ultrasound sonography guided HIFU, 이하 USgHIFU)로 구분된다. MRgHIFU는 2008년 자궁근종에 대하여, USgHIFU는 자궁근종과 자궁선근증에 대해서 2012년 신의료기술로 심의되었고, 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」 조-565(MRgHIFU[자궁근종])와 조-566(USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증])에 등재되어 현재까지 임상현장에서 사용하고 있다.

본 평가는 MRgHIFU[자궁근종]과 USgHIFU[자궁근종, 자궁선근증]이 국내 건강보험권 도입 이후 안전성 및 유효성을 재평가하고자 신의료기술평가 이후 축적된 문헌근거를 바탕으로 업데이트 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 그리고 기존 신의료기술평가 범위를 준용하여 신의료기술평가에 포함되어 신의료기술로 인정된 사용장비(MRgHIFU: ExAblate 모델(Insightec사), USgHIFU: JC모델(Chongqing사), FEP-BY02 모델(Beijing사))를 이용한 경우로 평가범위를 제한하였다.

1.1. 자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종] 선정문헌은 총 32편(비교연구(RCT 1편, 코호트연구 3편), 비비교연구(증례연구 28편))이었다. Laughlin-Tommaso 등(2019)와 Barnard 등(2017)의 연구는 하나의 코호트 연구 FIRSTT에서 나온 연구이기 때문에 비뿔립 위험은 하나의 코호트 연구로 평가하였다. 비교연구 4편의 비뿔립 위험

평가결과 RCT 1편(Jacoby 등 (2016))은 비틀림 위험이 낮았고, 코호트연구 2편 (FIRSTT 연구(Laughlin-Tommaso 등(2019), Barnard 등(2017)); Froeling 등(2013b))은 자가 보고식 결과지표의 비틀림 위험을 방지하기 위한 내용이 구체적이지 않아 '결과평가' 영역에서 비틀림 위험이 높았다. 그리고 코호트연구 1편(Froeling 등 (2013b))은 연구 대상자의 기저특성 중 연령과 자궁크기에서 유의한 차이를 보였음에도 연구설계에서 이를 보정하고자 한 내용이 없어 비틀림 위험이 높다고 판단하였다.

가. 안전성 결과

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]의 안전성은 총 31편(비교연구(RCT 1편, 코호트연구 2편), 비비교연구(증례연구 28편))으로 시술관련 합병증을 평가하였다.

1편의 RCT 연구에서 시술 중 통증의 경우 무치료군에 비해 발생사례가 통계적으로 유의하게 더 높다고 보고하고 있으나 시술 이후 새롭게 발생하였거나 증대한 합병증의 경우 발생사례가 없다고 보고하고 있었다.

1편의 코호트 연구(FIRSTT 연구)에서 전체합병증 발생 및 중증합병증 발생을 MRgHIFU와 UAE에 대해 비교한 결과, 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 또 다른 1편의 코호트 연구(Jacoby 등(2016))에서 MRgHIFU군과 UAE군을 비교하였으나 두 군 모두 증대한 이상반응 및 새로운 이상반응 발생보고가 없다고 하였다.

증례연구 28편의 평가대상 환자 수 3,339명에서 MRgHIFU 시술로 인한 합병증 발생은 대부분 통증, 열감 등 경증이거나 발생사례가 없는 것으로 나타났다. 1편의 연구(Han 등(2017))에서 재입원이 필요한 장천공과 신경손상 사례를 1건 보고하고 있었지만 이는 시술 혹은 기기의 오류로 발생한 것은 아니라고 기술하고 있다.

나. 유효성 결과

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술[자궁근종]의 유효성은 총 3편의 비교문헌으로 근종(종양) 크기변화, 증상개선, 일상생활복귀, 재시술률을 평가하였다.

비교문헌 3편(RCT 1편, 코호트연구 2편)에서 비관류용적률을 이용하여 MRgHIFU의 근종크기 변화를 추적 관찰한 결과, 3편에서 모두 시술 전보다 시술 후 감소하였다.

증상개선은 증상점수(symptom severity score, SSS), 통증점수(VAS, MPQ total score)를 이용하여 감소한 정도를 비교하거나 삶의 질로서 증상개선 효과를 평가하였다. MRgHIFU군의 증상점수는 3편의 연구에서 비교시술군과 비교했을 때 시술 후 추적기간 동안 통계적으로 보다 크게 개선이 되지는 않았지만, 모든 비교연구에서 시술 후 증상점

수가 낮아지는 것으로 나타나 MRgJIFU 시술이 자궁근종 환자의 증상개선에 효과가 있는 것을 알 수 있다.

MRgHIFU군의 삶의 질 개선은 3편의 연구에서 비교시술군과 비교했을 때 일반적인 삶의 질과 건강관련 삶의 질 모두 통계적으로 더 크게 개선이 이루어지지 않는 것으로 나타났으나 시술 후 모든 MRgHIFU군에서 삶의 질 점수가 향상된 것으로 나타나 MRgHIFU 시술이 자궁근종 환자의 증상개선에 효과가 있는 것을 알 수 있다.

MRgHIFU군의 통증 점수는 1편의 연구에서 6, 12개월 MRgHIFU군의 통증점수가 UAE군보다 유의하게 높았고, 24개월은 두 군간 통증점수 차이가 유의하지 않았다. 그러나 시술 전에 비해 시술 후 통증점수가 낮아지는 것으로 나타나 MRgHIFU 시술이 자궁근종 환자의 통증 증상 개선에 효과가 있는 것으로 알 수 있다.

MRgHIFU 시술 후 일상생활로 복귀하는데 걸리는 시간은 1편의 연구에서 UAE군보다 통계적으로 더 유의하게 짧은 것으로 나타나 회복이 빠른 시술임을 알 수 있다.

재시술률은 비교연구 3편(RCT 1편, 코호트연구 2편)에서 추적관찰 기간 동안 자궁근종으로 인해 추가시술을 받았는지 평가한 결과, 시술 후 12개월까지(RCT 1편) 재시술이 발생하지 않았으나 24개월 이상 추적 관찰시 UAE군보다 재시술률이 유의하게 높았다.

GRADE 결과

중요도가 핵심적인(Critical)인 결과변수는 시술관련 합병증, 근종(종양)크기 변화, 증상개선(증상점수, 삶의 질, 통증점수), 재시술률이었다. 증상개선 중 일상생활복귀는 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’ 결과지표로 평가되었다.

중요도가 매우 핵심적(Critical)으로 평가된 결과 항목 중 시술관련 합병증, 근종(종양)크기 변화, 증상개선(증상점수, 삶의 질), 재시술률의 근거수준을 살펴보면, RCT연구는 ‘Moderate’, 코호트 연구는 ‘Very Low’로 평가되었다.

중요도가 핵심적(Critical)으로 평가된 결과 항목 중 통증은 근거수준이 ‘Very Low’로 평가되었다.

중요도가 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’으로 평가된 결과 항목인 일상생활복귀는 근거수준이 ‘Very Low’로 평가되었다.

1.2. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]

초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증] 선정문헌은 총 26편(코호트연구 1편, 증례연구 25편)이었다. 1편의 코호트 연구에 대해 비뿔림위험을 평가한 결과 모든 영역에 대해 비뿔림 위험이 낮은 것으로 평가되었다.

가. 안전성 결과

초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]의 안전성은 총 26편(코호트연구 1편, 증례연구 25편)으로 시술관련 합병증을 평가한 결과, 영구적 손상이나 치명적인 심각한 수준의 부작용을 보고한 문헌은 없었다. 다만 2편의 대규모 연구(Liu 등(2018): 총 25,836명, Chen 등(2015): 총 9,988명)에서 SIR C, D 등급의 부작용 비율이 질할별로 0.4~1.8% 정도 보고되었으나, 전반적으로 두 연구 모두 영구적이며 치명적인 부작용은 없었으며 시술경험이 쌓일수록 개선의 여지가 있다고 보고하고 있다.

나. 유효성 결과

자궁근종에 대한 USgHIFU의 유효성은 코호트연구 1편으로 평가하였고, 근종(종양)크기 변화와 증상개선에서 경피적 초단파 소작술과 유의한 차이가 없었다. 자궁선근증에 대한 USgHIFU의 유효성을 보고한 문헌은 없었다.

다. GRADE 결과

자궁근종에 대한 USgHIFU의 GRADE는 코호트연구 1편으로 시행하였고, 시술관련 합병증, 근종(종양)크기 변화 항목의 비관류용적률과 축소율, 증상개선 항목의 증상정도점수 결과지표의 근거수준은 'Low'로 평가되었다.

2. 결론

자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종]과 초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증]의 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

소위원회는 고강도초음파집속술의 중재시술군이 시술 전에 비해 시술 후 결과지표가 유의하게 개선된 것에 대해 해당기술의 임상적 의의가 있다고 하였다. 또한 도입 초기 시술자의 미숙으로 인해 합병증이 일부 발생하였으나 당시 증증으로 보고된 합병증이 현재는 경증 합병증으로서 임상지침을 준수할 경우 충분히 방지할 수 있는 수준이므로 현재 고강도초음파집속술의 안전성에 문제가 없다고 의견을 제언하였다.

이에 자궁근종 환자를 대상으로 한 “자기공명영상유도하 고강도초음파집속술”, 자궁근종 및 자궁선근증을 대상으로 한 “초음파유도하 고강도초음파집속술”은 평가결과 비록 선정문헌의 근거수준은 낮으나, 안전성에는 문제가 없고, 시술 후 증상이 개선된 효과를

보이고 있으므로 자궁의 기능을 보존하는 비침습적 시술로서 임상적으로 의미가 있다고 결론 내렸다.

의료기술재평가위원회는 “자기공명영상유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종]과 초음파유도하 고강도초음파집속술 [자궁근종, 자궁선근증]”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).



참고문헌

- 건강보험심사평가원. 여성이 주의해야 할 질병은 30대 갑상선, 40대 철 결핍 빈혈. 보도자료 2019a.3.7.
- 건강보험심사평가원. 질병군(DRG) 포괄수가제도 요양급여비용 및 실무안내. 2019b.04
- 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지. Available from <https://biz.hira.or.kr>. Last Review 2019.4.19
- 김용만. 자궁근종의 치료: 어떤 방법을 선택할 것인가?. 대한의사협회지 2015; 58: 1147-1153.
- 대한산부인과학회. 대한산부인과학회 고강도초음파집속술(HIFU) 진료 지침. 2016.7.15.
- 대한산부인과학회. 산부인과학 지침과 개요. 군자출판사 2010.
- 류지훈, 김기환, 박준숙, 양윤석, 오관영, 노정훈, 이병관, 송영래, 황인택. 질식 고주파 자궁근종용해술을 이용한 자궁평활근종 및 자궁선근증의 보존적 치료에 대한 효과의 비교분석. 대한산부회지 2008; 51: 48-59.
- 변정미, 정대훈, 김영남, 서영진, 김수선, 김기태, 이경복. 복강경하 자궁근종 절제술 78례의 임상적 유용성에 대한 고찰. 대한산부내시경 2012; 24: 14-20.
- 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지. Available from <https://opendata.hira.or.kr>. Last Review 2019.9.3.
- 보건복지부, 신의료기술평가위원회, 한국보건의료연구원. 초음파유도하 고강도초음파집속술[자궁근종, 자궁선근증]. 신의료기술평가보고서 HTA-2013-10. 2013.
- 보건복지부, 신의료기술평가위원회, 건강보험심사평가원. 고강도초음파집속술. 신의료기술평가보고서 HTA-2008-015. 2008.
- 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지. Available from <https://emed.mfds.go.kr>
- 최지현, 김수아, 정혁. 자궁근종에 대한 내시경하 근종용해술과 복강경보조 질식 자궁절제술의 비교. 대한산부인과학회 2010; 53: 416-421.
- 한국보건의료연구원. 의료기술 재평가 수행을 위한 시범평가 연구. NECA-협력연구. 2014.12.31.
- 허영, 도정희, 오장현, 김종효, 송태경. 영상유도 고강도집속초음파 치료기기의 기술과 산업동향. 한국산업기술평가관리원(KEIT) PD Issue Report 2015 VOL 15-11. p.29-44.
- Aetna 홈페이지. Available from <http://www.aetna.com> Last Review 2019.4.19
- Babashov D, Palimaka S, Blackhouse G, O'Reilly D. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Economic Analysis. Toronto: Health Quality Ontario (HQO).

- Ontario Health Technology Assessment Series: 15(5). 2015.
- Cheung VYT. High-intensity focused ultrasound therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:74-83.
- Elhelf I, Albahar H, Shah U, Oto A, Cressman E, Almekawy M. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2018; 99: 349-359.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human Reproduction Update* 1998; 4: 312-322.
- Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. *Obstetrics and Gynecology* 1991; 78: 538-539.
- Jeong JH, Hong GP, Kim YR, Ha JE, Lee KS. Clinical Consideration of Treatment to Ablate Uterine Fibroids with Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgFUS): Sonalleve. *J Menopausal Med.* 2016a;22(2):94-107.
- Jeong JH, Hong GP, Kim YR, Hong DG, Ha JE, Yeom JI, et al. Expulsion of Fibroids to the Endometrial Cavity after Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) Treatment of Intramural Uterine Fibroids. *J Menopausal Med.* 2016b;22(3):139-45.
- Keckstein J. Hysteroscopy and adenomyosis. *Contribution to Gynecology and Obstetrics* 2000; 20: 41-50.
- Kim KA, Yoon SW, Lee C, Seong SJ, Yoon BS, Park H. Short-term results of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for patients with adenomyosis: symptomatic relief and pain reduction. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1152-5.
- Kim YS, Kim TJ, Lim HK, Rhim H, Jung SH, Ahn JH, et al. Preservation of the endometrial enhancement after magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation of submucosal uterine fibroids. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3956-65.
- Kim YS, Kim JH, Rhim H, Lim HK, Keserci B, Bae DS, et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes. *Radiology.* 2012;263(2):600-9.
- Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). *Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: OHTAC Recommendation.* Toronto: Health Quality Ontario (HQP). OHTAC Recommendation. 2015
- Parazzini F, Mais V, Cipriani S, et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions : results from a prospective multicentric study in Italy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 143:103-106.
- Park J, Lee JS, Cho JH, Kim S. Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor. *J Korean Med Sci.* 2016;31(8):1279-83.
- Pron G. *Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Evidence-Based Analysis.* Toronto:

- Health Quality Ontario (HQO). Ontario Health Technology Assessment Series: 15(4). 2015.
- Quinn SD, Vedelago J, Regan L, Gedroyc WM. Safety and treatment volumes achieved following new developments of the magnetic resonance-guided focused ultrasound system in the treatment of uterine fibroids: a cohort study. *J Ther Ultrasound*. 2013;1:20.
- Vavilis D, Agorastos T, Tzafetas J. et al. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology* 1997; 24: 36-38.
- Voogt MJ, Trillaud H, Kim YS, Mali WP, Barkhausen J, Bartels LW, et al. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy. *Eur Radiol*. 2012;22(2):411-7.
- Wood RW, Loomis AL. The physical and biological effects of high-frequency sound waves of great intensity. *London Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 1927; 4: 417-436.

VI

부록

1. 소위원회

고강도초음파집속술의 안전성과 효과성을 평가하기 위해 영상의학과 1인, 외과 1인, 산부인과 3인으로 소위원회를 구성하였다. 이중 산부인과 1인은 1년 내 관련연구에 참여한 이력으로 인해 제척되어 최종 4인으로 소위원회를 구성하였다. 소위원회를 통해 PICO 및 검색어, 선택배제기준 등을 결정하고, 근거 및 권고수준 등급 등을 최종 평가하였다.

1.1. 1차 소위원회

- 일시: 2019년 5월 10일
- 회의안건: 핵심질문(PICO), 검색어, 연구유형, 선택배제기준 논의

1.2. 2차 소위원회

- 일시: 2019년 6월 19일
- 회의안건: 최종선택문헌 검토, 근거수준평가(GRADE) 계획 검토

1.3. 3차 소위원회

- 일시: 2019년 7월 16일
- 회의안건: 1/2차 소위원회 논의결과 검토, 근거수준평가(GRADE), 선택문헌 검토

1.4. 4차 소위원회

- 일시: 2019년 8월 20일
- 회의안건: 자료합성 결과 및 제언 논의, 보고서 검토

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

가. Ovid MEDLINE(Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to May 10, 2019)

〈검색일: 2019. 5. 13.〉

No.	Searches	MEDLINE
1	leiomyoma.mp OR exp Leiomyoma/	22450
2	myoma.mp OR exp Myoma/	5741
3	fibroid*.mp	6185
4	OR/1-3	28139
5	endometriosis.mp OR exp Endometriosis/	26203
6	adenomyosis.mp. or exp Adenomyosis/	2526
7	OR/5-6	27223
8	4 OR 7	53413
9	High-Intensity Focused Ultrasound Ablation.mp. or exp High-Intensity Focused Ultrasound Ablation/	1977
10	high intensity focused ultrasound.mp	3205
11	focused ultrasound.mp	5269
12	HIFU.mp	2231
13	non invasive treatment.mp	744
14	non surgical ablation.mp	20
15	OR/9-14	6,371
16	8 AND 15	502
17	limit 16 to yr="2007-Current"	462

나. Ovid-Embase(1974 to 2019 April 19) <검색일: 2019. 4. 22.>

No.	Searches	EMBASE
1	exp myoma/ OR myoma.mp	35854
2	exp uterus myoma/	15,422
3	leiomyoma.mp OR exp leiomyoma/	21,567
4	fibroid*.mp	10,900
5	OR/1-4	40111
6	adenomyosis.mp OR exp adenomyosis/	5,198
7	endometriosis.mp OR exp endometriosis/	37,879
8	OR/6-7	40,963
9	5 OR 8	76558
10	high intensity focused ultrasound.mp OR exp high intensity focused ultrasound/	5,864
11	focused ultrasound.mp	8,944
12	HIFU.mp	3,721
13	non invasive treatment.mp	1,246
14	non surgical ablation.mp	24
15	OR/10-14	10,370
16	9 AND 15	916
17	limit 16 to yr="2007-Current"	860

다. Cochrane Central <검색일: 2019. 4. 22.>

#	Searches	Cochrane
1	MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees	585
2	myoma	907
3	fibroid*	918
4	#1 OR #2 OR #3	1,726
5	endometriosis	2,128

#	Searches	Cochrane
6	MeSH descriptor: [Adenomyosis] explode all trees	30
7	#5 OR #6	2,152
8	#4 OR #7	3,729
9	MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] explode all trees	60
10	high intensity focused ultrasound	224
11	focused ultrasound	611
12	HIFU	192
13	non invasive treatment	7,105
14	non surgical ablation	385
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	8,044
16	#8 AND #15	105
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2011 to Apr 2019	99

2.2. 국내 데이터베이스

가. KoreaMed <검색일자: 2019.4.22.>

#	Searches	KoreaMed
1	High intensity focused ultrasound	47
2	HIFU	31
3	focused ultrasound	138
4	focused ultrasound ablation	36
5	focused ultrasound surgery	25

나. RISS <검색일자: 2019.4.22.>

#	Searches	RISS
1	High intensity focused ultrasound	134
2	HIFU	106
3	focused ultrasound	271
4	고강도 초음파	60
5	고강도 집적	7
6	고강도 집속	23
7	고집적 초음파	4

다. KISS <검색일자: 2019.4.22.>

#	Searches	KISS
1	High intensity focused ultrasound	57
2	HIFU	108
3	focused ultrasound	98
4	고강도 초음파	10
5	고강도 집적	3
6	고강도 집속	4
7	고집적 초음파	1

라. KMBASE <검색일자: 2019.4.22.>

#	Searches	KMBASE
1	High intensity focused ultrasound	58
2	HIFU	43
3	focused ultrasound	75
4	고강도 초음파	3
5	고강도 집적	0
6	고강도 집속	5
7	고집적 초음파	6

마. NDSL <검색일자: 2019.4.22.>

#	Searches	NDSL
1	High intensity focused ultrasound	71
2	HIFU	45
3	focused ultrasound	165
4	고강도 초음파	25
5	고강도 집적	1
6	고강도 집속	10
7	고집적 초음파	4

3. 기존 신의료기술평가 선정문헌 검토결과

3.1. MRgHIFU

연 번	평가 연도	서지정보	검토결과
1	2008	Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 2007; 196: 184-186.	배제 (중복문헌)
2	2008	Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. <i>Journal of Minimally Invasive Gynecology</i> 2007;14: 616-621.	배제 (중례보고)
3	2008	Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. <i>Journal of Minimally Invasive Gynecology</i> 2007;14: 616-621.	배제 (중복문헌)
4	2008	Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—results of different treatment protocols. <i>Radiology</i> 2007; 243: 885-893.	배제 (중복문헌)
5	2008	Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzchak Y, Schiff E, Yagel S. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007; 30: 771-777.	배제 (중복문헌)
6	2008	Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, Shushan A, Hindley JT, Goldin RD, David M, Sklair M, Rabinovici J. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 2003; 189:48-54.	배제 (연구대상자 중복)
7	2008	Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CMC. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. <i>Obstetrics & Gynecology</i> 2007; 110: 279-287.	배제 (중복문헌)
8	2008	Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, HengstS, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. <i>Fertility & Sterility</i> 2006; 85: 22-29.	선택
9	2008	Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG, Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. <i>Obstetrics & Gynecology</i> 2006; 108: 49-54.	배제 (호르몬치료와 병합요법)
10	2008	Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K, MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. <i>Radiology</i> 2003; 226: 897-905.	배제 (연구대상자 중복)
11	2008	Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynynen K, McDannold N, Inbar Y, Itzchak Y, Rabinovici J, Kim HS, Geschwind JF, Hesley G, Gostout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. <i>American Journal of Roentgenology</i> 2004; 183: 1713-1719.	배제 (연구대상자 중복)
12	2008	Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WM, Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WMW. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids—the tissue effects of GnRH agonist pre-treatment. <i>European Journal of Radiology</i> 2006; 59: 163-167.	배제 (호르몬치료와 병합요법)

3.2 USgHIFU

연 번	평가 연도	서지정보	검토결과
1	2008	Ren XL, Zhou XD, Zhang J, He GB, Han ZH, Zheng MJ, Li L, Yu M, Wang L. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation.[see comment]. Journal of Ultrasound in Medicine 2007; 26: 201-212.	배제 (HIFUNT 9000 사용)
2	2008	Zhou XD, Ren XL, Zhang J, He GB, Zheng MJ, Tian X, Li L, Zhu T, Zhang M, Wang L, Luo W. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: Utility of contrast-enhanced ultrasonography. European Journal of Radiology 2007; 62: 289-294.	배제 (HIFUNT 9000 사용)
3	2013	Zhao WP, Chen JY, Zhang L, Li Q, Qin J, Peng S, Li KQ, Wang ZB, Chen WZ. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. European Journal of Radiology 2012. [Epub ahead of print].	배제 (중복문헌)
4	2013	Wang W, Wang Y, Wang T, Wang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibrosids. European Radiology 2012 Jun 1[Epub ahead of print].	배제 (중복문헌)
5	2013	Qin J, Chen JY, Zhao WP, Chen WZ, Wang ZB. Outcome of intended pregnancy after ultrasoundguided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2012; 117: 273-277.	배제 (중복문헌)
6	2013	Chen WZ, Tang LD, Yang WW, Zhang Y, Li J, Xia WX, Zhou JM, Zhu BR, Zhao CQ, Linghu H, Chen JY, Zhu L, Deng YB, Wang ZB. [Study on the efficacy and safety of ultrasound ablation in treatment of uterine fibroids](Chinese). Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2010; 45: 909-912.	배제 (중국여출판)
7	2013	Lim JH, Chung DJ, Lim YT, Cho SH, Lee JM, Hahn ST. High-intensity focused ultrasound treatment of abnormal vaginal bleeding secondary to uterine myoma. Journal of Ultrasound in Medicine 2011; 30: 397-401.	배제 (증례보고)
8	2013	Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. Fertility & Sterility 2011;95: 900-905.	배제 (중복문헌)
9	2013	Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. Academic Radiology 2009; 16: 1416-1423.	배제 (중복문헌)

4. 최종 선택 문헌

4.1 MRgHIFU(32편)

연번	제1저자	연도	제목	저널
비교연구(4편)				
1	Barnard	2017	Periprocedural outcomes comparing fibroid embolization and focused ultrasound: a randomized controlled trial and comprehensive cohort analysis	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2017; 216 500.e1-500.e11
2	Laughlin-Tommaso	2019	FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs focused ultrasound surgery	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2019; 220 174.e1-174.e13
3	Froeling	2013b	Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results	European Journal of Radiology 2013; 82 2265-2269
4	Jacoby	2016	PROMiSe trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids	Fertility & Sterility 2016; 105 773-780
비비교연구(28편)				
1	Ichikawa	2019	MR-guided Focused Ultrasound for Uterine Fibroids: A Preliminary Study of Relationship between the Treatment Outcomes and Factors of MR Images Including Elastography	Magnetic Resonance in Medical Sciences 2019; 18 82-87
2	Mashiach	2018	Outcome of magnetic resonance-Guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for FIGO class 1 fibroids	European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2018; 221 119-122
3	Tung	2016	A retrospective study of magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation for uterine myoma in Taiwan	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 2016; 55 646-649
4	Carrasco-Choque	2015	Perfusion volume correlates, percentage of involution, and clinical efficacy at diverse follow-up survey times after MR-guided focused ultrasound surgery in uterine fibroids: first report in a Mexican mestizo population	European Radiology 2015; 25 2905-2912

연번	제1저자	연도	제목	저널
5	Mindjuk	2015	MRI predictors of clinical success in MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre	European Radiology 2015; 25 1317-28
6	Gorny	2014	Incidence of additional treatments in women treated with MR-guided focused US for symptomatic uterine fibroids: review of 138 patients with an average follow-up of 2.8 years	Journal of Vascular & Interventional Radiology 2014; 25 1506-12
7	Han	2014	Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) of uterine fibroids in Singapore	Annals of the Academy of Medicine Singapore 2014; 43 550-558
8	Himabindu	2014	Early evaluation of magnetic resonance imaging guided focused ultrasound sonication in the treatment of uterine fibroids	Indian Journal of Medical Research 2014; 139 267-72
9	Quinn	2013	Safety and treatment volumes achieved following new developments of the magnetic resonance-guided focused ultrasound system in the treatment of uterine fibroids: a cohort study	Journal of Therapeutic Ultrasound 2013; 1 20
10	Brown	2013	Safety of mr-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine leiomyomas	Journal of Therapeutic Ultrasound 2013; 1 19
11	Machtinger	2013	MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) is effective for the distinct pattern of uterine fibroids seen in African-American women: Data from phase III/IV, non-randomized, multicenter clinical trials	Journal of Therapeutic Ultrasound 2013; 1
12	Quinn	2014	Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids	European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2014; 182 247-51
13	Trumm	2013	Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: impact of technology advancement on ablation volumes in 115 patients	Investigative Radiology 2013; 48 359-65

연번	제1저자	연도	제목	저널
14	Yoon	2013	Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroids: estimation of treatment efficacy using thermal dose calculations	European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2013; 169 304-8
15	Desai	2012	Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Treatment for Uterine Fibroids: First Study in Indian Women	Journal of Clinical Imaging Science 2012; 2 74
16	Dobrotwir	2012	Clinical 24 month experience of the first MRgFUS unit for treatment of uterine fibroids in Australia	Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology 2012; 56 409-16
17	Park	2012	Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine fibroids: a preliminary report	Journal of Vascular & Interventional Radiology 2012; 23 1589-93
18	Kim	2011	MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes	Academic Radiology 2011; 18 970-6
19	LeBlang	2010	Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients	AJR. American Journal of Roentgenology 2010; 194 274-80
20	Zaher	2010	A novel method to aid in the visualisation and treatment of uterine fibroids with MRgFUS in patients with abdominal scars	European Journal of Radiology 2010; 76 269-73
21	Funaki	2009	Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up	Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2009; 34 584-9
22	Morita	2009	Decreasing margins to the uterine serosa as a method for increasing the volume of fibroids ablated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery	European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2009; 146 33725
23	Okada	2009	Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome	Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2009; 34 579-83

연번	제1저자	연도	제목	저널
24	Mikami	2008	Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience	Radiation Medicine 2008; 26 198-205
25	Fennessy	2007	Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols	Radiology 2007; 243 885-893
26	Rabinovici	2007	Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery	Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2007; 30 771-7
27	Stewart	2007	Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery	Obstetrics and Gynecology 2007; 110 279-287
28	Stewart	2006	Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids.	Fertility&Sterility 2006; 85 22-29

4.2 USgHIFU(26편)

연번	1저자	연도	제목	저널
자궁근종 - 비교연구 1편				
1	Zhao	2015	A retrospective comparison of microwave ablation and high intensity focused ultrasound for treating symptomatic uterine fibroids	European Journal of Radiology 2015; 84 413-417
자궁근종 - 비비교연구 14편				
1	Cheung	2019	Efficacy and safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a preliminary experience	Journal of Obstetrics & Gynaecology 2019; 39 833-839
2	Fan	2019	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids	Medicine 2019; 98 e14566
3	He	2018	A retrospective study of ultrasound-guided high intensity focussed ultrasound ablation for multiple uterine fibroids in South Africa	International Journal of Hyperthermia 2018; 34 1304-1310
4	Hou	2018	Pilot study: safety and effectiveness of simple ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablating uterine leiomyoma with a diameter greater than 10 cm	British Journal of Radiology 2018; 91 20160950
5	Wang	2018	Efficacy, Efficiency, and Safety of Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Ablation of Uterine Fibroids: Comparison with Ultrasound-Guided Method	Korean Journal of Radiology 2018; 19 724-732
6	Zhang	2017	Efficacy and safety of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroids in Black women: a preliminary study	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 43816
7	Zhao	2017	A clinical investigation treating different types of fibroids identified by MRI-T2WI imaging with ultrasound guided high intensity focused ultrasound	Scientific Reports 2017; 7 10812
8	Zou	2017	Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 30-35
9	Xie	2015	High intensity focused ultrasound ablation for submucosal fibroids: A comparison between type I and type II	International Journal of Hyperthermia 2015; 31 593-9

연번	1저자	연도	제목	저널
10	Yang	2014	A case-control study of high-intensity focused ultrasound combined with sonographically guided intratumoral ethanol injection in the treatment of uterine fibroids	Journal of Ultrasound in Medicine 2014; 33 657-65
11	Cho	2013	Efficacy and safety of daily repeated sonographically guided high-intensity focused ultrasound treatment of uterine fibroids: preliminary study	Journal of Ultrasound in Medicine 2013; 32 397-406
12	Zhao	2013	Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging	European Journal of Radiology 2013; 82 e43-9
13	Qin	2012	Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids	International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2012; 117 273-7
14	Wang	2012	Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids	European Radiology 2012; 22 2553-2558
자궁근종 & 자궁선근증 - 비교연구 3편				
1	Liu	2018	Adverse effect analysis of high-intensity focused ultrasound in the treatment of benign uterine diseases	International Journal of Hyperthermia 2018; 35 56-61
2	Chen	2015	Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases	Ultrasonics Sonochemistry 2015; 27 671-676
3	Lee	2015	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: A single center experience from the Republic of Korea	Ultrasonics Sonochemistry 2015; 27 682-687
자궁선근증 - 비교연구 8편				
1	Guo	2018	High intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis: a comparative study	International Journal of Hyperthermia 2018; 35 505-509
2	Feng	2017	Safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for diffuse adenomyosis: A retrospective cohort study	Ultrasonics Sonochemistry 2017; 36 139-145
3	Liu	2016	Clinical Predictors of Long-term Success in Ultrasound-guided High-intensity Focused Ultrasound Ablation Treatment for Adenomyosis: A Retrospective Study	Medicine 2016; 95 e2443

연번	1저자	연도	제목	저널
4	Long	2015	Efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis therapy and sexual life quality	International journal of clinical and experimental medicine 2015; 8 11701-7
5	Shui	2015	High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results	Ultrasonics Sonochemistry 2015; 27 677-681
6	Xiong	2015	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for the treatment of patients with adenomyosis and prior abdominal surgical scars: A retrospective study	International Journal of Hyperthermia 2015; 31 777-83
7	Zhang	2014	Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound	International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2014; 124 207-11
8	Zhou	2011	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center	Fertility & Sterility 2011; 95 900-5

5. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 동물실험, 전임상시험연구
2. 원저가 아닌 연구
3. 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
4. 회색문헌
5. 사전에 정의한 대상환자를 대상으로 수행하지 않은 연구
6. 사전에 정의한 의료기기를 사용한 중재시술을 수행하지 않은 연구
7. 사전에 정의한 비교시술을 사용하지 않은 연구
8. 사전에 정의한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구
9. 사전에 정의한 연구유형에 해당하지 않은 연구
10. 연구대상자 중복
11. 원문을 찾을 수 없는 연구

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
1			Clinical Study of Ruanjian Sanjie Capsule combined with High Intensity Focused Ultrasound Treatment for Disease of Phlegm and Blood Stasis for uterine fibroids	;	2
2	AbdElmagied A. M.	2016	Fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow: extending generalizability by using a comprehensive cohort design with a randomized controlled trial	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2016; 215 338.e1-338.e18	8
3	Anonymous	2013	High-intensity focused ultrasound effective on submucosal fibroids	Health Devices 2013; 42 136-7	2
4	Beck A.	2014	Magnetic resonance-guided focused ultrasound for treatment of Myomas - Results of the first radiology-Gynaecology experts meeting	Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2014; 74 430-432	4

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
5	Behera M. A.	2010	Eligibility and accessibility of magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for the treatment of uterine leiomyomas	Fertility & Sterility 2010; 94 1864-8	8
6	Borah B. J.	2017	Comparative Effectiveness of Uterine Leiomyoma Procedures Using a Large Insurance Claims Database	Obstetrics & Gynecology 2017; 130 1047-1056	6
7	Bouwsma E. V. A.	2011	Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids – Rationale and design of the Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow (FIRSTT) trial	Fertility and Sterility 2011; 96 704-710	2
8	Bouwsma E. V.	2011	Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for leiomyoma-associated infertility	Fertility & Sterility 2011; 96 e9-e12	9
9	Chang I.	2016	Erratum to: HIFU: Effects and Clinical Effectiveness of Non-surgical Therapy for Uterine Fibroids	Journal of menopausal medicine 2016; 22 189	2
10	Chen J.	2018	Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2018; 125 354-364	8
11	Chen R.	2016	The safety and effectiveness of volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: early clinical experience in China	Journal of Therapeutic Ultrasound 2016; 4 27	6
12	Chen WZ	2010	[Study on the efficacy and safety of ultrasound ablation in treatment of uterine fibroids](Chinese).	Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2010; 45: 909-912	3
13	Cheng H.	2015	Correlation between uterine fibroids with various magnetic resonance imaging features and therapeutic effects of high-intensity focused ultrasound ablation	Pakistan Journal of Medical Sciences 2015; 31 869-73	9

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
14	Cheung V. Y. T.	2016	Ovarian Reserve After Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Uterine Fibroids: Preliminary Experience	Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2016; 38 357-361	10
15	Chi C. I.		Synthetical Comparative Study of microwave ablation, radiofrequency, laser, High intensity focused ultrasound and anhydrous alcohol in the treatment of benign lesions in myometrium	;	2
16	Chi C. T.		Ultrasound ablation of uterine fibroids: a Prospective, Multicenter, Non-randomized, Parallel controlled study	;	2
17	Chi C. T.		Synthetical Comparative Study of microwave ablation, High intensity focused ultrasound and Surgery in the treatment of benign lesions in myometrium	;	2
18	Cui Y.	2019	Effect of HIFU on endometrial receptivity and sex hormone level in uterine fibroid patients and analysis of influencing factors for its treatment rate	Experimental & Therapeutic Medicine 2019; 17 2291-2297	7
19	Cun J.	1381	MR T2WI signal in non-perfusion region in evaluating curative effect of HIFU ablation of hysteromyoma	Chinese Journal of Medical Imaging Technology 1381; 34 1381-1385	3
20	de Melo F. C. M.	2009	Reduction by 98% in Uterine Myoma Volume Associated with Significant Symptom Relief After Peripheral Treatment with Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Surgery	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2009; 16 501-503	9
21	Dimitrov D.	3378	Introducing clinical protocol for ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids in patients in Europe, provided from experienced Chinese center-prospective comparative	Biomedical Research 3378; 29 3378-3384	2

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
22	Dorenberg E. J.	2013	Volumetric ablation of uterine fibroids using Sonalleve high-intensity focused ultrasound in a 3 Tesla scanner-first clinical assessment	Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies 2013; 22 73-79	6
23	Ellens N.	2015	Frequency considerations for deep ablation with high-intensity focused ultrasound: A simulation study	Medical Physics 2015; 42 1094543	1
24	Ellens N.	2014	Simulation study of the effects of near- and far-field heating during focused ultrasound uterine fibroid ablation using an electronically focused phased array: A theoretical analysis of patient safety	Medical Physics 2014; 41 72902	1
25	Fan H. J.	2018	Factors affecting effects of ultrasound guided high intensity focused ultrasound for single uterine fibroids: a retrospective analysis	International Journal of Hyperthermia 2018; 35 534-540	9
26	Fan T. Y.	2012	Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis	European Journal of Radiology 2012; 81 3624-30	6
27	Fennessy F. M.	2011	Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes	Radiology 2011; 259 785-92	9
28	Ferrari F.	2016	Effectiveness of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) in the uterine adenomyosis treatment: technical approach and MRI evaluation	Radiologia Medica 2016; 121 153-61	5
29	Froeling V.	2013a	Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids	Cardiovascular & Interventional Radiology 2013; 36 1508-1513	10
30	Fruehauf J. H.	2008	High-intensity focused ultrasound for the targeted destruction of uterine tissues: experiences from a pilot study using a mobile HIFU unit	Archives of Gynecology & Obstetrics 2008; 277 143-50	1

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
31	Fukunishi H.	2008	Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2008; 15 571-9	5
32	Funaki K	2007	Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction.	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2007;14: 616-621.	9
33	Funaki K.	2007c	Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids	Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2007c; 33 834-9	10
34	Funaki K.	2007a	Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2007a; 14 616-21	10
35	Funaki K.	2007b	Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2007b; 196 184.e1-6	10
36	Gavrilova-Jordan L. P.	2007	Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma	Journal of Perinatology 2007; 27 59-61	9
37	Gillies M. J.	2017	High-intensity focused ultrasonic ablation of sacral chordoma is feasible: a series of four cases and details of a national clinical trial	British Journal of Neurosurgery 2017; 31 446-451	5
38	Gong C.	2016	Factors influencing the ablative efficiency of high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for adenomyosis: A retrospective study	International Journal of Hyperthermia 2016; 32 496-503	9
39	Gorny K. R.	2013	Clinical predictors of successful magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine leiomyoma	Journal of Therapeutic Ultrasound 2013; 1 15	8

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
40	Gorny K. R.	2011	Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients	Journal of Vascular & Interventional Radiology 2011; 22 857-64	10
41	Guo Y.	2017	Gonadotrophin-releasing hormone agonist combined with high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: a clinical study	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 7-11	8
42	Hanstede M. M.	2007	Focused ultrasound surgery of intramural leiomyomas may facilitate fertility: a case report	Fertility & Sterility 2007; 88 497.e5-7	9
43	Harding G.	2008	The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL)	Health & Quality of Life Outcomes 2008; 6 99	9
44	Hindley J.	2004	MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results	American Journal of Roentgenology 2004; 183 1713-1719	10
45	Hipp E.	2012	Safety limitations of MR-HIFU treatment near interfaces: a phantom validation	Journal of Applied Clinical Medical Physics 2012; 13 3739	1
46	Hossain M. Z.	2017	A Comparative Study of Magnetic Resonance Imaging and Transabdominal Ultrasonography for the Diagnosis and Evaluation of Uterine Fibroids	Mymensingh Medical Journal: MMJ 2017; 26 821-827	6
47	Hou Y.	2018	Combination therapeutic effects of high intensity focused ultrasound and Metformin for the treatment of adenomyosis	Experimental & Therapeutic Medicine 2018; 15 2104-2108	6
48	Huang X.	2017	The effect of exercise on high-intensity focused ultrasound treatment efficacy in uterine fibroids and adenomyosis: a retrospective study	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 46-52	8

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
49	Ikink M. E.	2014	Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates	European Radiology 2014; 24 2649-57	6
50	Ikink M. E.	2013	Mid-term clinical efficacy of a volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound technique for treatment of symptomatic uterine fibroids	European Radiology 2013; 23 3054-61	6
51	Ikink M. E.	2015	Volumetric MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound with Direct Skin Cooling for the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: Proof-of-Concept Study	BioMed Research International 2015; 2015 684250	6
52	Jayaram R.	2016	Heavy menstrual bleeding and dysmenorrhea are improved by Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) of adenomyosis	Fertility Research And Practice 2016; 2 8	5
53	Jeong J. H.	2016b	Expulsion of Fibroids to the Endometrial Cavity after Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) Treatment of Intramural Uterine Fibroids	Journal of menopausal medicine 2016b; 22 139-145	6
54	Jeong J. H.	2016a	Clinical Consideration of Treatment to Ablate Uterine Fibroids with Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgFUS): Sonallevé	Journal of menopausal medicine 2016a; 22 94-107	6
55	Jeong J. H.	2017	Usefulness of modified BRB technique in treatment to ablate uterine fibroids with magnetic resonance image-guided high-intensity focused ultrasound	Obstetrics & Gynecology Science 2017; 60 92-99	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
56	Ker C. R.	2018	Placenta increta after high-intensity-focused ultrasound for the treatment of a uterine leiomyoma	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2018; 219 115-116	9
57	Keserci B.	2017	The role of T1 perfusion-based classification in magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids	European Radiology 2017; 27 5299-5308	6
58	Keserci B.	2017	The role of T1 perfusion-based classification in predicting the outcome of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis	International Journal of Hyperthermia 2017; 0	6
59	Keserci B.	2017	Volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids through abdominal scars: the impact of a scar patch on therapeutic efficacy and adverse effects	Journal of Therapeutic Ultrasound 2017; 5 22	6
60	Kim H. K.	2015	Three cases of complications after high-intensity focused ultrasound treatment in unmarried women	Obstetrics & Gynecology Science 2015; 58 542-6	9
61	Kim K. A.	2011	Spontaneous vaginal expulsion of uterine myoma after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2011; 18 131-4	9
62	Kim K. A.	2011	Short-term results of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for patients with adenomyosis: symptomatic relief and pain reduction	Fertility & Sterility 2011; 95 1152-5	5
63	Kim Y. S.	2012	Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes	Radiology 2012; 263 600-9	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
64	Kim Y. S.	2011	A faster nonsurgical solution very large fibroid tumors yielded to a new ablation strategy	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2011; 205 292.e1-5	9
65	Kim Y. S.	2016	Magnetic Resonance Imaging-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids: Effect of Bowel Interposition on Procedure Feasibility and a Unique Bowel Displacement Technique	PLoS ONE [Electronic Resource] 2016; 11 e0155670	6
66	Kim Y. S.	2017	Preservation of the endometrial enhancement after magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation of submucosal uterine fibroids	European Radiology 2017; 27 3956-3965	6
67	Kroencke T. J.	2012	Imaging and interventional treatment of benign uterine tumors	JbrBtr2012:95	11
68	Kroncke T.	2015	Magnetic resonance guided focused ultrasound # for fibroid treatment - Results of the second radiological gynecological expert meeting	RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 2015; 187 480-482	4
69	Kroncke T.	2015	Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for Fibroid Treatment - Results of the Second Radiological Gynecological Expert Meeting	Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2015; 75 436-438	4
70	Lee C. S.	2018	Comparison of effectiveness of epidural analgesia and monitored anesthesia care for high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis	International Journal of Hyperthermia 2018; 35 617-625	6
71	Lee J. S.	2017	Changes in anti-mullerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 18-22	9

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
72	Lee J. S.	2018	Unintended pregnancies with term delivery following ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation of uterine fibroid and adenomyosis	Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology 2018; 45 842-844	9
73	Lenard Z. M.	2008	Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--imaging predictors of success	Radiology 2008; 249 187-94	9
74	Leung J. H.	2014	Safety and efficacy of sonographically guided high-intensity focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids: preliminary study of a modified protocol	Journal of Ultrasound in Medicine 2014; 33 1811-8	6
75	Li J. S.	2017	Pregnancy outcomes in nulliparous women after ultrasound ablation of uterine fibroids: A single-central retrospective study	Scientific Reports 2017; 7 3977	9
76	Liang S. N.	2013	MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: Evaluation of one-year outcome	Journal of Interventional Radiology 2013; 22 206-210	3
77	Lim J. H.	2011	High-intensity focused ultrasound treatment of abnormal vaginal bleeding secondary to uterine myoma	Journal of Ultrasound in Medicine 2011; 30 397-401	9
78	Lim JH	2011	High-intensity focused ultrasound treatment of abnormal vaginal bleeding secondary to uterine myoma	Journal of Ultrasound in Medicine 2011; 30: 397-401	9
79	Lin Y. H.	2009	Treatment of uterine fibroids by using magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation: The initial experience in Taiwan	Chinese Journal of Radiology 2009; 34 263-271	9
80	Liu J.	2017	Effect of the degree of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroid tissue on 6-month volume reduction	International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2017; 137 92-94	2

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
81	Liu X.	2018	Vaginal delivery outcomes of pregnancies following ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for uterine fibroids	International Journal of Hyperthermia 2018; 35 510-517	9
82	Liu Y.	2019	Adverse effect analysis of high-intensity focused ultrasound in the treatment of benign uterine diseases	International Journal of Hyperthermia 2019; 35 56-61	10
83	Liu Y.	2017	High-intensity focused ultrasound and laparoscopic myomectomy in the treatment of uterine fibroids: a comparative study	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 36-39	7
84	Luo J.	2015	Efficacy of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: An evaluation based on controlled trials in China	International Journal of Radiation Biology 2015; 91 480-5	8
85	Luo S.	2017	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for abdominal wall endometriosis: a retrospective study	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 59-63	5
86	Mascaretti S.	2018	Feasibility of magnetic resonance-guided focus ultrasound surgery (MRgFUS) in the uterine fibroid treatment: Evaluation of the treatment radicalization in single and multiple fibroids correlated to clinical outcome	Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology 2018; 45 84-87	6
87	Meng X.	2010	A comparative study of fibroid ablation rates using radio frequency or high-intensity focused ultrasound	Cardiovascular & Interventional Radiology 2010; 33 794-9	6
88	Mohr-Sasson A.	2019	Long-Term Outcome of MR-Guided Focused Ultrasound Treatment and Laparoscopic Myomectomy for Symptomatic Uterine Fibroid Tumors	Obstetrical and Gynecological Survey 2019; 74 18-19	2

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
89	Mohr-Sasson A.	2018	Long-term outcome of MR-guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroid tumors	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2018; 219 375.e1-375.e7	7
90	Morita Y.	2008	Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience	European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2008; 139 199-203	10
91	Nayar P.		Yoga as an adjuvant to enhance the outcome of IVF treatment	;	6
92	Nct		Sonallevé Fibroid Ablation Pivotal Clinical Trial for MR-HIFU of Uterine Fibroids	;	2
93	Nct		Uterine Artery Embolization(UAE) Versus High-Intensity-Focused-Ultrasound (HIFU) for Treatment of Uterine Fibroids	;	2
94	Park J.	2016	Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor	Journal of Korean Medical Science 2016; 31 1279-83	6
95	Park M. J.	2013	Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: treatment speed and factors influencing speed	European Radiology 2013; 23 943-50	6
96	Park M. J.	2014	Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy	Journal of Vascular & Interventional Radiology 2014; 25 231-9	6
97	Parsons J. E.	2017	Pilot Study of the Mirabilis System Prototype for Rapid Noninvasive Uterine Myoma Treatment Using an Ultrasound-Guided Volumetric Shell Ablation Technique	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2017; 24 579-591	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
98	Qu Y.	2019	Uterine Peristalsis Before and After Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (USgHIFU) Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids	Medical Science Monitor 2019; 25 2553-2560	6
99	Rabinovici J.	2010	Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids	Fertility & Sterility 2010; 93 199-209	10
100	Rabinovici J.	2010	Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for conservative treatment of uterine fibroids	Obstetrical and Gynecological Survey 2010; 65 316-318	9
101	Ren X. L.	2007	Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation	Journal of Ultrasound in Medicine 2007; 26 201-12	6
102	Ren XL	2007	Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation.[see comment]. Journal of Ultrasound in Medicine 2007; 26: 201-212.	Journal of Ultrasound in Medicine 2007; 26: 201-212	6
103	Ruhnke H.	2013	MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice	Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin 2013; 185 983-91	6
104	Rundo L.	2016	Combining split-and-merge and multi-seed region growing algorithms for uterine fibroid segmentation in MRgFUS treatments	Medical & Biological Engineering & Computing 2016; 54 1071-84	1
105	Smart OC	2006	Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids--the tissue effects of GnRH agonist pre-treatment	European Journal of Radiology 2006; 59: 163-167	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
106	Smart OC	2006	Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata	Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 49-54	6
107	Stewart E. A.	2018	The Comparing Options for Management: PAtient-centered REsults for Uterine Fibroids (COMPARE-UF) registry: rationale and design	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2018; 219 95.e1-95.e10	2
108	Stewart	2003	Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique	American Journal of Obstetrics & Gynecology 2003; 189:48-54.	10
109	Taran F. A.	2009	Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas	Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2009; 34 572-578	7
110	Tempany C.	2003	MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study.	Radiology 2003; 226 897-905	10
111	Thiburse A. C.	2015	Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: Mid-term outcomes of 36 patients treated with the Sonalleve system	International Journal of Hyperthermia 2015; 31 764-70	6
112	Venkatesan A. M.	2012	Magnetic resonance imaging-guided volumetric ablation of symptomatic leiomyomata: correlation of imaging with histology	Journal of Vascular & Interventional Radiology 2012; 23 786-794.e4	6
113	Voogt M. J.	2012	Targeted vessel ablation for more efficient magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids	Cardiovascular & Interventional Radiology 2012; 35 1205-10	6
114	Voogt M. J.	2012	Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy	European Radiology 2012; 22 411-7	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
115	Wang F.	2014	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas	Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014; 21 279-84	7
116	Wang W.	2009	Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis	Academic Radiology 2009; 16 1416-23	10
117	Wang X.	2013	The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids	International Journal of Hyperthermia 2013; 29 225-33	7
118	Wang X.	2013	Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy	Archives of Gynecology & Obstetrics 2013; 288 851-8	7
119	Wang Y.	2014	Contrast-enhanced ultrasonography assessment of therapeutic efficacy for ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: Comparison with contrast-enhanced magnetic resonance	Journal of Medical Ultrasound 2014; 22 22-28	6
120	Wang Y.	2011	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for abdominal wall endometriosis: preliminary results	European Journal of Radiology 2011; 79 20699	5
121	Xiao-Ying Z.	2019	Clinical analysis of high-intensity focussed ultrasound ablation for abdominal wall endometriosis: a 4-year experience at a specialty gynecological institution	International Journal of Hyperthermia 2019; 36 87-94	5
122	Xiao-Ying Z.	2018	Effect of pre-treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue GnRH-alpha on high-intensity focussed ultrasound ablation for diffuse adenomyosis: a preliminary study	International Journal of Hyperthermia 2018; 34 1289-1297	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
123	Xu Y.	2015	Feasibility, Safety, and Efficacy of Accurate Uterine Fibroid Ablation Using Magnetic Resonance Imaging-Guided High-Intensity Focused Ultrasound With Shot Sonication	Journal of Ultrasound in Medicine 2015; 34 2293-303	6
124	Xu Y.	2014	Complete ablation of uterine fibroids by MR-guided high intensity focused ultrasound: Feasibility, safety and long-term outcome	Journal of Interventional Radiology 2014; 23 959-968	11
125	Yang J.	2018	Influencing factors analysis for high intensity focused ultrasound ablation in treatment of uterine fibroids	Biomedical Research 2018; 29 287-292	11
126	Yang Z.	2009	Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis	Fertility & Sterility 2009; 91 2338-43	6
127	Yeo S. Y.	2017	Uterine fibroids: Influence of "T2-Rim sign" on immediate therapeutic responses to magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation	European Journal of Radiology 2017; 97 21-30	8
128	Yoon SW	2008	Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: Initial experience in Korea.	Korean J Obstet Gynecol 2008; 51(9) 982-987	10
129	Zaher S.	2009	Patient suitability for magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids	European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2009; 143 98-102	8
130	Zhang L.	2010	Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus	European Journal of Radiology 2010; 73 396-403	6

연번	제1저자	출판연도	제목	서지정보	배제 사유
131	Zhang W.	2016	A comparison of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids in patients with an anteverted uterus and a retroverted uterus	International Journal of Hyperthermia 2016; 32 623-9	10
132	Zhao L.	2018	Comparison of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation and surgery for abdominal wall endometriosis	International Journal of Hyperthermia 2018; 35 528-533	5
133	Zhao W. P.	2015	Effect of biological characteristics of different types of uterine fibroids, as assessed with T2-weighted magnetic resonance imaging, on ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation	Ultrasound in Medicine & Biology 2015; 41 423-31	8
134	Zhao W. P.	2014	Effect of abdominal liposuction on sonographically guided high-intensity focused ultrasound ablation	Journal of Ultrasound in Medicine 2014; 33 1539-44	8
135	Zhou XD	2007	Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: Utility of contrast-enhanced ultrasonography	European Journal of Radiology 2007; 62: 289-294	6
136	Zhu X.	2017	A comparison between high-intensity focused ultrasound and surgical treatment for the management of abdominal wall endometriosis	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2017; 124 Suppl 3 53-58	5



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 : 978-89-6834-603-3



의료기술재평가보고서 2019