

별첨 1

자료추출 및 비뚤림위험 평가

1. 자료추출(7편)

연번(Ref ID)	1												
1저자(출판연도)	lafrati(2011)												
연구특성	<ul style="list-style-type: none">• 연구유형: RCT• 연구국가: 미국• 연구기관: 다기관• 연구기간: -												
연구대상	<ul style="list-style-type: none">• 환자군 정의: 중증하지허혈(CLI) 환자• 선택기준: Rutherford class 4 또는 5, 혈관재건술이 적합하지 않은 환자들• 배제(제외)기준: Rutherford class 6, creatinine 2.0 mg/dL 이상 or dialysis; ABI=0; 장골에 질병이 있는 경우; 감염진행; 암 진행; 심혈관계 수술력 또는 3개월 내 심근경색력; 6개월 내 뇌졸중; 골수 또는 혈액 장애; 조절되지 않는 당뇨; 또는 30일 이내 고압산소치료 받음• 군 배정방법: 2:1 무작위 할당 (블록 층화)• 일반적 특성 <table border="1"><thead><tr><th>구분</th><th>중재군</th><th>비교군</th></tr></thead><tbody><tr><td>환자 수(명)</td><td>34</td><td>14</td></tr><tr><td>연령(세, 범위)</td><td>72.5 (42-93)</td><td>65.7 (52-85) 6</td></tr><tr><td>성별(명)(남/여)</td><td>23/11</td><td>9/5</td></tr></tbody></table>	구분	중재군	비교군	환자 수(명)	34	14	연령(세, 범위)	72.5 (42-93)	65.7 (52-85) 6	성별(명)(남/여)	23/11	9/5
구분	중재군	비교군											
환자 수(명)	34	14											
연령(세, 범위)	72.5 (42-93)	65.7 (52-85) 6											
성별(명)(남/여)	23/11	9/5											
중재법	<ul style="list-style-type: none">• 골수추출액(bone marrow aspirate concentrate (BMAC) 240mL) 주입<ul style="list-style-type: none">- 국소마취- SmartPRReP2 Bone Marrow Aspirate Concentrate system (Harvest Technologies, Plymouth, Mass) 사용하여 원심분리												
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none">• 위약(placebo)으로 골수추출액 10mL 주입<ul style="list-style-type: none">- 중재시술과 시술과정은 동일하게 진행												
추적관찰 및 결과변수	-												
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none">• 결과변수(정의 포함)• 통계방법												

연번(Ref ID)	1
1저자(출판연도)	lafrati(2011)

- 사망, 이상반응: 두 그룹 모두 시술 후 3개월 동안 나타나지 않았음

연구결과-안전성	지표	중재군	비교군
	감염, 궤양, 지속적 통증, 근육 손상, angiogenesis(혈관신생), 망막병증 발생 또는 악화, 암의 발생 또는 재발	0	0
	부종	0	1
	사망	0	0

- 통증변화, 절단, ABI, TcPO2, 삶의 질 지표 측정

연구결과-유효성	신체 기능	지표	중재군	비교군	p
		절단	6(17.6%)	4(28.6%)	0.448
	통증	향상	11(44.0%)	2(25.0%)	0.54
		악화	2(8.0%)	0(0%)	
		유지	12(48.0%)	6(75.0%)	
		보행거리 (측정 못함)	-	-	
	ABI	향상	11(32.4%)	1(7.1%)	0.08
		TcPO2 향상	-	-	NS
	삶의 질 (Rand-36)	건강 전반	2.46	-2.2	0.45
		육체적 기능	4.58	-15.3	0.06
		역할(육체적)	10.77	-2	0.24
		역할(정서적)	6.73	15	0.51
		활력	4.5	0.4	0.44
		정신 건강	5.12	9.2	0.47
사회적 기능		6.35	-4.3	0.15	
육체의 통증		8.96	1.6	0.35	

결론	• 시술과 관련된 부작용은 없음
	• 중재군에서 절단, 통증, 삶의 질, 러더포드 점수, ABI 등이 비교군보다 더 향상됨

funding	
비고	

연번(Ref ID)	2
1저자(출판연도)	Li (2013)

연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구설계: RCT • 연구국가: 중국 • 연구기관정보: 단일기관(Shandong Provincial Hospital) • 대상자 모집기간: 2008.09~2010.01.
------	---

연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 환자군 정의: 중증하지허혈 환자 • 선택기준: 전통적인 치료를 했을 때 호전되지 않고, 최소 4주 이상 통증, 궤양 등이 존재. 혈 관재건술이 적합하지 않은 환자들 • 배제기준: 종양 환자이거나 종양 의심환자 • 군 배정방법: 1:1 무작위 할당 • 일반적 특성
------	--

구분	중재군	비교군
환자 수(명)	29	29
연령(세)	61 ± 9	63 ± 10
성별(명)(남/여)	22/7	23/6

중재법	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell(1×10^7 piece/mL)을 주입 <ul style="list-style-type: none"> - posterior superior 장골 능에서 골수 50mL in 10000IU of heparin 흡인 - 골수 단핵세포가 lymphocyte separating fluid를 가진 density gradient centrifugation으로 분리됨 - 경막의 마취 또는 전신마취 - 분리된 BMMNC는 50-\rightarrow 120mL로 희석되어 0.5mL씩 주입됨
-----	---

비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> • 위약(placebo)으로 0.9% NaCl 주입
--------------------------	--

추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 추적관찰 • 결과변수
----------------	--

결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음
--------	--

연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음
----------	--

연번(Ref ID)	2
1저자(출판연도)	Li (2013)

구분	중재군 (29)	비교군 (29)	p
열	3	1	NS
알레르기	0	0	NS
Myocardial	1	0	NS
뇌졸중	0	1	NS
암	0	0	NS
사망	2	2	NS

구분	중재군 n (%)	비교군 n (%)	p
hemodynamic improvement (ABI 15%이상 증가)	12/23 (52%)	1/19 (5%)	.002
피부궤양 향상 (improvement of skin ulcers)	5/19 (26%)	0/17 (0%)	.047
통증 점수(pain score) 감소 (VAS 로 측정 시 50%이상 감소)	11/26 (42%)	2/17 (12%)	.045
대절단	3/29 (10%)	5/29 (17%)	.706

결론 만성 하지 허혈 환자에게 자가줄기세포 이식법은 안전하고, 유효하고, 실행 가능한 치료법임

funding

비고

연번(Ref ID)	3
1저자(출판연도)	Lindeman(2018)

연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구유형: RCT • 연구국가: 네덜란드 • 연구기관정보: 단일기관(Leiden University Medical Center) • 대상자 모집기간: 2008~2015
------	--

연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 환자군 정의 : 치료대안이 없는 말기 말초동맥질환 환자 • 선택기준 : 6개월 간 치료를 했으나 disabling claudication (Fontaine's stages IIb/III or Rutherford's categories 3/4) 또는 중증하지허혈(Fontaine's stages IV or Rutherford's categories 5/6) 상태인 환자 • 배제기준 : 당뇨, 면역억제치료, 18세 미만, 1년 이하의 기대수명, 심각한 조직손실, 절단이 필요할 정도로 통증이 있는 경우 • 군 배정방법: 컴퓨터로 무작위 할당 • 일반적 특성
------	--

구분	중재군	비교군	ρ
환자 수(명)	28	25	
연령(세) (표준편차)	58.5 (13.3)	57.8 (15.2)	0.90
성별(명)(남/여)	15/13	15/10	0.78

중재법	<ul style="list-style-type: none"> • Bone Marrow Mononuclear Cell <ul style="list-style-type: none"> - 골수 500-700mL 채취하여, 40mL로 농축한 뒤 1mL 씩 40군데 주입 - 사용장비: COBE Spectra Apheresis System (Gambro, Stockholm, Sweden) - Autologous 라고 언급되어 있지 않지만, 환자가 입원하여 골수 채취했다는 내용 있음
-----	---

비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> • 위약(placebo)으로 자가말초혈액 희석액, hematocrite 2% 주입
--------------------------	---

추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 추적관찰 • 결과변수
----------------	--

결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음
--------	--

연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 보고 하지 않음
----------	--

구분	중재군 (0/6/12개월)	비교군 (0/6/12개월)	p
통증 없는 보행거리(m)	158/209/128	106/199/160	0.87
최대 보행거리(m)	306/359/353	300/417/371	0.32

연번(Ref ID)	3
1저자(출판연도)	Lindeman(2018)

대절단 (major)	8/0/1	0/4/1	0.04
소절단 (minor)	0/1/0	0/0/0/	0.47
족부 꺾임	0/8/5	13/6/3	0.76
ABI treated side	0.57/0.62/0.68	0.46/0.56/0.50	0.50
ABI contralateral side	0.83/0.93/0.84	0.80/0.84/0.82	0.41
통증 점수			
평균 통증	5.5/4.9/4.6	5.6/4.1/4.8	0.23
최악의 통증 (24시간 지속)	6.6/5.8/4.7	6.2/5.1/5.4	0.30
최소 통증 (24시간)	4.6/4.5/4.5	4.8/3.6/4.3	0.25
보행에 제한이 오는 통증	7.1/6.2/6.0	7.3/6.4/6.9	0.90
SF-36			
육체적 기능	15.9/17.8/18.9	16.6/18.2/17.2	0.84
역할(육체적)	22.0/22.4/50.0	24.1/24.0/24.0	0.88
역할(정서적)	41.3/63.2/63.3	57.2/52.6/53.8	0.45
활력	47.6/46.8/52.0	50.9/52.3/47.5	0.20
정서적 건강	58.2/63.4/66.2	62.9/66.2/61.9	0.51
사회적 기능	46.0/46.1/42.5	41.2/41.8/44.5	0.92
통증	66.3/49.9/52.4	67.9/56.1/58.0	0.40
건강 전반	62.9/61.1/56.3	56.1/59.6/61.0	0.70
*반복 측정치에 대한 ANOVA 분석			

결론

- 치료대안이 없는 말초질환 환자에게 자가출기세포 치료법의 편익이 없었음. 따라서 자가출기 세포 치료법이 임상적 처치로 제공되어서는 안됨

funding

비고

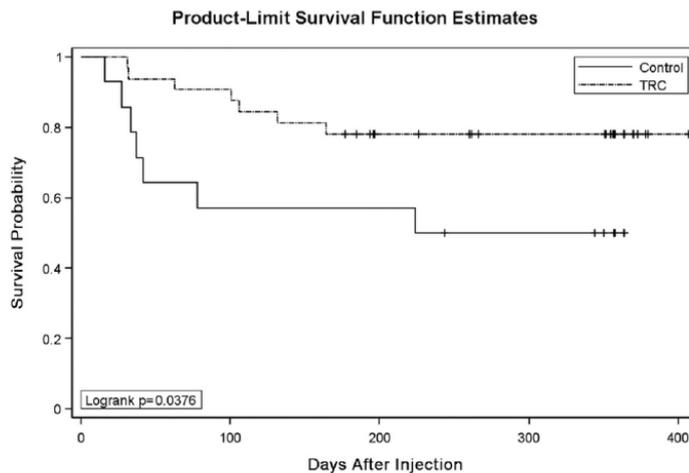
연번(Ref ID)	4																
1저자(출판연도)	Powell(2011)																
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구설계: RCT • 연구국가: 미국 • 연구기관정보: 18개 기관(RESTORE-CLI study) • 연구기간: 2007.04~2009.11 																
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 환자군 정의: 중증하지허혈(CLI)환자 • 선택기준: 18-90세, 하지 CLI 진단 받은 사람, 적어도 2주간 지속적이고 반복적인 허혈성 rest pain 있거나 발이나 발가락 수축기압이 50mmHg이하 혹은 발목 수축기압 70mmHg 미만인 환자로 울혈, 괴저를 진단받는 환자 • 배제기준: HbA1c>10%, 협착 50%이상인 장골동맥(aortoiliac)환자, 건 혹은 뼈가 상처로 노출된 환자, 동측 혈관재생 시술을 무작위 2주내 시도했으나 실패한 사람(적절한 순환에 실패한 것은 ABI 0.15이상 상승, PVR 개선, 임상적 개선이 되지 않은 환자로 정의), 이전에 복사뼈 혹은 해당 하지에 절단했거나, 발열, 고름, 심각한 봉와직염으로 하지에 감염된 적 있는 환자, wet 괴저 조직이 있는 환자 • 군 배정방법: 2:1 randomized 배정 • 일반적 특성 <table border="1" data-bbox="523 1164 1321 1294"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>중재군</th> <th>비교군</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>환자 수(명)</td> <td>32</td> <td>14</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별(남/여, n(%))</td> <td>25(78)/7(22)</td> <td>8(57)/6(43)</td> <td>.17</td> </tr> <tr> <td>연령(평균, SD)</td> <td>68.8(12.4)</td> <td>65.9(13.4)</td> <td>.76</td> </tr> </tbody> </table>	구분	중재군	비교군	p	환자 수(명)	32	14		성별(남/여, n(%))	25(78)/7(22)	8(57)/6(43)	.17	연령(평균, SD)	68.8(12.4)	65.9(13.4)	.76
구분	중재군	비교군	p														
환자 수(명)	32	14															
성별(남/여, n(%))	25(78)/7(22)	8(57)/6(43)	.17														
연령(평균, SD)	68.8(12.4)	65.9(13.4)	.76														
중재법	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous tissue repair cell(TRC) <ul style="list-style-type: none"> - Autologous Bone Marrow로부터 확장된 TRC는 세포 타입의 혼합물 - 골수에서 찾은 mesenchymal과 hematopoietic progenitor cell로 이뤄짐 																
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> • 전해질(electrocyte)용액 하지허혈부위 20군데 주사 																
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 추적관찰: 골수 혹은 sham 흡인 14일전, 주입 당일, 3일, 7일, 3,6,9,12개월 																
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음 																
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 거의 모든 환자에서 이상반응 보고함 • 심각한 이상반응을 보인 환자는 중재군(44%),비교군(57%)에서 비슷하게 나타남 																

연번(Ref ID)	4
1저자(출판연도)	Powell(2011)

• 사망은 각 군에서 1명씩 나타났음

이상반응(n%)(6개월)	중재군(n=32)	비교군(n=14)
이상반응 보인 환자	30(94)	14(100)
하지 통증	13(41)	3(21)
피부 궤양	8(25)	1(7)
메스꺼움	5(16)	3(21)
괴저	4(13)	3(21)
봉와직염	2(6)	4(29)
설사	4(13)	1(7)
지속적 통증	4(13)	1(7)
국소 감염	2(6)	2(14)
사망자 수	1	1

• Amputation-free survival: 6개월 추적 환자에서 Amputation-free survival은 비교군보다 치료군에서 통계적으로 유의하게 길게 나타남(log-rank test, p=.038)



연구결과-유효성

Fig 4. Kaplan-Meier survival plot of amputation-free survival. Most events occurred in control group patients within the first 50 days; median time to treatment failure was not reached, with 7 of 14 patients censored for the analysis. In the tissue repair cell (TRC)-treated group, the median time to treatment failure was not reached, with 25 of 32 patients censored for the analysis. Censored observations are indicated by “+” symbols. Number of subjects at risk in the TRC-treated group were 32 at day 0 and 29 at day 100 and 20 at day 200 and 16 at day 300. Number of subjects at risk in the control group were 14 at day 0 and 8 at day 100 and 8 at day 200 and 6 at day 300.

- Major amputation
 - 6개월 추적결과 비교군에서 43%, 중재군에서 19% major amputation 나타남(p=.14), 무릎 아래 vs 위 절단의 그룹간 차이는 없었음.
 - 각 그룹간 무릎 아래 절단은 66%에서 나타남
 - 12개월 추적결과 그룹에서 6개월, 12개월 결과 모두 비교군에서 36%, 중재군에서 18% 발생함(p=.39)
- Wound healing
 - 33명 추적함. Wagner score가 0이고 상처 크기가 각 상처마다 0일 때 완전히 wound healing이 되었다고 정의함.

연번(Ref ID)	4
------------	---

1저자(출판연도)	Powell(2011)
-----------	--------------

- 12개월 추적그룹에서 6개월때는 그룹간 차이가 없었고, 12개월에는 비교군(13%)보다 치료군(31%)에서 더 높았음(통계적 유의한 차이는 x)
- 다른 측정법(Wagner Wound Scale, total wound surface area)로 측정했을때도 그룹간 통계적 유의한 차이 없었음

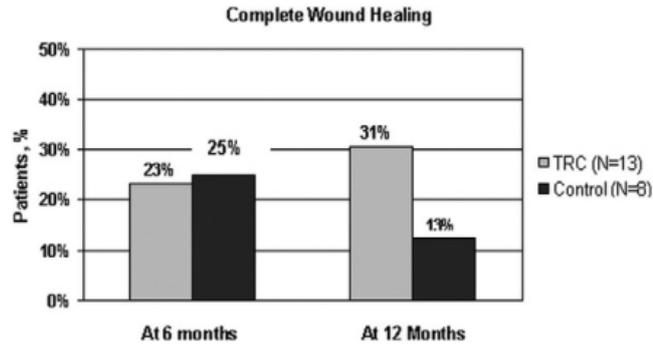


Fig 5. Complete wound healing rate in patients completing 12-months of follow-up at 6- and 12-month time points. There was no statistical difference between control and tissue repair cell (TRC)-patient groups at the 6-month time point ($P = 1.00$, Fisher exact test). At the 12-month time point, the greater incidence of wound healing in the TRC-treated group was also not statistically significant, due to the small sample size ($P = .61$, Fisher exact test).

결론	<ul style="list-style-type: none"> • 다른 대체 혈관재생방법이 없는 중증 하지허혈 환자에서 Autologous bone marrow-derived TRC의 근육 내 주사방법은 안전하고, 비교군(placebo)과 비교했을 때 질병 진행과 관련된 임상적 사건발생을 감소시킴.
----	--

funding	Sponsored by Aastrom Biosciences Inc in Ann Arbor, Michigan
---------	---

비고	
----	--

연번(Ref ID)	5																									
1저자(출판연도)	Teraa(2015b)																									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구유형: RCT • 연구국가: 네덜란드 • 연구기관: -(JUVENTAS trial) • 연구기간: 2006.09~2012.06 																									
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 환자군 정의: 중증, non-vascularization PAD 환자 • 선택기준: - • 배제기준: - • 군 배정방법: computerized block randomization이용 • 일반적 특성 <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>중재군</th> <th>비교군</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>환자 수(n)</td> <td>81</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>연령(year)</td> <td>69(57-76)</td> <td>65(55-74)</td> </tr> <tr> <td>성별(명)(남성, n(%))</td> <td>57(70)</td> <td>51(65)</td> </tr> </tbody> </table>	구분	중재군	비교군	환자 수(n)	81	79	연령(year)	69(57-76)	65(55-74)	성별(명)(남성, n(%))	57(70)	51(65)													
구분	중재군	비교군																								
환자 수(n)	81	79																								
연령(year)	69(57-76)	65(55-74)																								
성별(명)(남성, n(%))	57(70)	51(65)																								
중재법	<ul style="list-style-type: none"> • 시술은 동맥 내 infusion을 최소 3회 반복함(3주 간격으로) • 중재시술 <ol style="list-style-type: none"> 1) 모든 환자의 BMMNC 이용: 우측 장골 능에서 골수 aspirates 100mL 채취 2) BMMNC는 density gradient centrifugation으로 분리함 <ul style="list-style-type: none"> • 사용장비: Lymphoprep, Axis-Shield Inc, Oslo, Norway 																									
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> • 위약(placebo)으로 autologous peripheral blood(말초혈액) erythrocyte를 BMMNC와 색깔 비슷하게 해서 준비함 																									
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 추적관찰: 6개월, 9개월 																									
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음 																									
연구결과-안전성	<table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>지표(n(%))</th> <th>중재군</th> <th>비교군</th> <th>RR(95% CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>전체</td> <td>9/81 (11)</td> <td>11/79 (14)</td> <td>0.79(0.53-3.04)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>사망</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 2개월</td> <td>1/81 (1)</td> <td>2/79 (3)</td> <td>0.49(0.05-5.27)</td> <td>0.62</td> </tr> <tr> <td> 6개월</td> <td>4/81 (5)</td> <td>5/79 (6)</td> <td>0.78(0.22-2.80)</td> <td>0.74</td> </tr> </tbody> </table>	지표(n(%))	중재군	비교군	RR(95% CI)	p	전체	9/81 (11)	11/79 (14)	0.79(0.53-3.04)	0.60	사망					2개월	1/81 (1)	2/79 (3)	0.49(0.05-5.27)	0.62	6개월	4/81 (5)	5/79 (6)	0.78(0.22-2.80)	0.74
지표(n(%))	중재군	비교군	RR(95% CI)	p																						
전체	9/81 (11)	11/79 (14)	0.79(0.53-3.04)	0.60																						
사망																										
2개월	1/81 (1)	2/79 (3)	0.49(0.05-5.27)	0.62																						
6개월	4/81 (5)	5/79 (6)	0.78(0.22-2.80)	0.74																						
연구결과-유효성																										

연번(Ref ID)	5
1저자(출판연도)	Teraa(2015b)

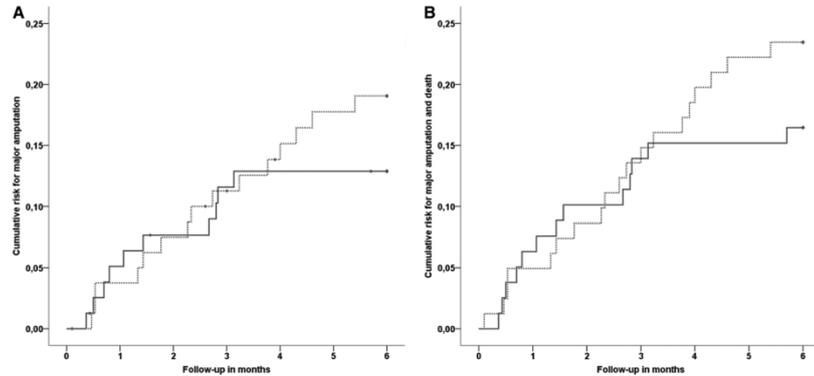


Figure 2. A, Kaplan-Meier plot of cumulative probability of major amputation according to trial arm. The dashed and continuous lines represent the BMMNC and placebo group, respectively. No significant differences existed between the groups ($P=0.34$). B, Kaplan-Meier plot of cumulative probability of major amputation and death according to trial arm. The dashed and continuous lines represent the BMMNC and placebo group, respectively. No significant differences existed between the groups ($P=0.31$). BMMNC indicates bone marrow mononuclear cell.

지표		중재군	비교군	N	그룹간 차이	
ABI	2개월	0.05 (0.00 to 0.10)	0.05 (0.00 to 0.10)	40/37	0.00 (-0.07 to 0.06)	
	6개월	0.11 (0.06 to 0.15)	0.08 (0.02 to 0.13)	40/37	0.03 (-0.04-0.10)	
TCO ₂ , mmHg	2개월	6.8 (1.6 to 12.0)	2.4 (-2.0 to 6.8)	62/62	4.4 (-2.4 -11.2)	
	6개월	10.4 (4.2 to 16.6)	6.7 (1.3 to 12.1)	57/56	3.7 (-4.4 to 1.9)	
궤양크기, cm ²	2개월	-0.8 (-1.1 to 2.8)	-0.7 (-1.7 to 0.3)	41/39	-0.1 (-1.1 to 0.8)	
	6개월	-0.5 (-4.1 to 5.1)	-0.4 (-3.8 to 4.6)	34/37	-0.1 (-6.1 to 5.9)	
삶의 질 (SF-36)	2개월	PCS	4.0 (2.1 to 6.0)	4.6 (2.8 to 6.5)	53/48	-0.6 (-3.3 to 2.1)
		MCS	-0.5 (-3.8 to 2.9)	4.8 (1.8 to 7.9)	53/48	-5.3 (-9.8 to 0.8)
	6개월	PCS	6.3 (4.1 to 8.4)	6.4 (3.9 to 8.8)	46/49	-0.1 (-3.3 to 3.1)
		MCS	3.9 (0.0 to 7.8)	1.7 (-2.6 to 5.9)	46/49	2.3 (-3.4 to 7.9)

*means, 95% CI

지표(n(%))	중재군	비교군	RR(95% CI)	p	
Major Amputation	전체	21/81 (26)	19/79 (24)	1.08(0.58-2.02)	0.81
	2개월	6/81 (7)	6/79 (8)	0.98(0.33-2.90)	1.0
	6개월	15/81 (19)	10/79 (13)	1.46(0.62-3.42)	0.31

결론	• 중증의 non-revascularization인 하지 허혈환자에서 반복적인 동맥내 ABMMNC의 허벅지 동맥 내 주입은 placebo와 비교해 major amputation rate를 감소시키지 않았음
funding	
비고	

연번(Ref ID)	6																				
1저자(출판연도)	Walter(2011)																				
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구유형: RCT • 연구국가: 독일 • 연구기관: 3개기관 • 연구기간: 2005.10~2009.01 																				
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 환자군 정의: 성대 백반증 환자 • 선택기준: 18~80세, 허혈성 통증(Rutherford class 4) 혹은 치료안되는 궤양(Rutherford class 5 or 6)인 PAOD, TAO 환자로 중재에 해당되지 않거나 수술적 revascularization이나 중재술 혹은 수술에 포함되지 않는 사람 • 제외기준: 3개월 내 기술적으로 성공적인 중재법이나 수술을 한 사람, 감염성 질환(HIV, 활동성 간염)력이 있거나 만성 염증질환(ex. 크론병, 류마티스성 관절염)력, 혹은 악성종양으로 완전히 치료가 되지 않은 환자(5년이내), 3개월 내 뇌졸중, 심근경색 앓은 사람, 진행성 신장부전(크레아티닌 2.0mg/dL이상)인 사람 • 군 배정방법: Randomly assigned 1:1되어 3개월 간 치료하고, 3개월 뒤에 open-label하였고, 비교군을 cross-over하여 중재군 시술을 함 • 일반적 특성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>중재군</th> <th>비교군</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>환자 수(명)</td> <td>19</td> <td>21</td> <td></td> </tr> <tr> <td>연령(세)</td> <td>64.4±15</td> <td>64.5±16</td> <td>.97</td> </tr> <tr> <td>남성(n(%))</td> <td>16 (84)</td> <td>13 (62)</td> <td>.31</td> </tr> </tbody> </table>	구분	중재군	비교군	p	환자 수(명)	19	21		연령(세)	64.4±15	64.5±16	.97	남성(n(%))	16 (84)	13 (62)	.31				
구분	중재군	비교군	p																		
환자 수(명)	19	21																			
연령(세)	64.4±15	64.5±16	.97																		
남성(n(%))	16 (84)	13 (62)	.31																		
중재법	<ul style="list-style-type: none"> • BM-MNC • 장골에서 채취한 50mL 골수를 heparin처리된 주사기에 채취함 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 - density gradient centrifugation이용해 분리함(X-VIVO 10 medium) 																				
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> • X-VIVO 10medium과 autologous serum 섞음 																				
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 추적관찰: 모든 생존환자는 1년이상 추적하였고, 평균 추적기간은 30.2개월 																				
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음 																				
연구결과-안전성	<table border="1"> <thead> <tr> <th>지표</th> <th>중재군</th> <th>비교군</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">사망</td> <td>-3개월 초기 치료</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4-6개월</td> <td>5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>7-12개월</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>12개월 이상</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>악성종양</td> <td>-3개월 초기 치료</td> <td>1(4주뒤)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	지표	중재군	비교군	사망	-3개월 초기 치료	1	-	4-6개월	5	-	7-12개월	-	-	12개월 이상	2	-	악성종양	-3개월 초기 치료	1(4주뒤)	-
지표	중재군	비교군																			
사망	-3개월 초기 치료	1	-																		
	4-6개월	5	-																		
	7-12개월	-	-																		
	12개월 이상	2	-																		
악성종양	-3개월 초기 치료	1(4주뒤)	-																		

연번(Ref ID)	6
1저자(출판연도)	Walter(2011)

지표	중재군	비교군
4-6개월	-	-
7-12개월	-	-
12개월 이상	-	-

비교군 1명 major amputation과 사망은 6개월 미만에 발생함

연구결과-유효성	지표		중재군	비교군	p
	Ulcer healing (cm ²) n=(19/12)	시술 전		3.21±4.5	2.92±3.5
3개월			1.75±3.2	2.89±4.1	
%			72%	23%	
p			.003	.5	
Major Amputation n=(19/12)	3개월(n)		3	1	
	%		15.8	4.8%	
ABI	시술 전		0.66	0.64	0.06
	3개월		0.75	0.64	
TCO2 n=(6/10)	시술 전		32±24	47±11	
	3개월		41±23	40±17	
	p		.06	.03	

- 결론**
- 하지허혈환자에서 동맥내 BMMNC 주입은 ABI를 증가시키지 않았지만, Ulcer Healing이나 rest pain은 호전시킴
 - 성공적인 ulcer healing은 limb salvage과 관련있고, 반복적인 적용 BMMNC와 관련 있음
 - 광범위환 괴저와 절단이 임박한 환자 (R6)와 같이 치명적으로 아픈 환자들은 어떤 이득도 보지 못했지만, TAO 환자는 일반적으로 효과가 있었음
 - 동맥 내 BMMNC 주입은 안전하고, 실현가능하며 괴저와 같이 절단이 임박한 환자들의 Ulcer healing을 가속화 시킴

funding

비고

연번(Ref ID)	7																
1저자(출판연도)	Pignon(2017)																
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구유형: RCT • 연구국가: 프랑스 • 연구기관: 다기관(7개), Bone marrow autograft in limb ischemia(BALI) study • 연구기간: 2009.03~2012.08. 																
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 환자군 정의: 중증하지허혈 환자 • 선택기준: 18세 이상, 이전에 의학적 처치(외과적 수술, 경피적 혈관재건술, 약물요법 등) 이후에도 향상이 되지 않은 환자들 (지역 담당자와 독립적인 외과 의사 사이에 의견일치에 따라 환자 선택) • 배제기준: 버거씨병, 감염 진행 중, 조절 안되는 당뇨, 종양, 전신마취 불가, 투석, 프로트롬빈 시간 <50%, 또는 3개월 이내 심근경색 및 뇌경색, 항응고제 변경 금지, 혈관기형, HIV, B형/C형 간염 감염, 기대수명 1년 이하의 질병 • 군 배정방법: 1:1 무작위 할당 (기관별 층화) • 일반적 특성 <table border="1" data-bbox="496 976 1350 1144"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>중재군</th> <th>비교군</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>환자 수(명)</td> <td>18 (여성 1인 제외 17)</td> <td>20 (여성 1인 제외 19)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>연령(세)</td> <td>72 [57-76]</td> <td>65 [56-71]</td> <td>0.27</td> </tr> <tr> <td>성별(명)(남/여)</td> <td>13/4</td> <td>18/1</td> <td>0.22</td> </tr> </tbody> </table>	구분	중재군	비교군	p	환자 수(명)	18 (여성 1인 제외 17)	20 (여성 1인 제외 19)		연령(세)	72 [57-76]	65 [56-71]	0.27	성별(명)(남/여)	13/4	18/1	0.22
구분	중재군	비교군	p														
환자 수(명)	18 (여성 1인 제외 17)	20 (여성 1인 제외 19)															
연령(세)	72 [57-76]	65 [56-71]	0.27														
성별(명)(남/여)	13/4	18/1	0.22														
중재법	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous Bone Marrow mononuclear cell <ul style="list-style-type: none"> - 항혈소판제 사용은 골수 채취 5일전부터 금지 (아스피린은 예외), 12일 전부터는 헤파린 투여 금지 - 전신마취하고 골수 채취 - 혈관-세포 분리기: Cobe Spectra, version 4, Bone Marrow Processing Program, Gambro BCT, Lakewood, CO, USA (8개 기관), Cobe 2991, Gambro BCT (2개 기관) - 근육주사 																
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> • 위약(placebo)로 30mL 식염수(saline)에 4mL의 자가 말초 혈액 주입 																
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음 																
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음 																
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 두 그룹 모두 중재시술과 관련된 사망, 심각한 이상반응은 나타나지 않았음 																
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> • 절단(대절단, 소절단) 																

연번(Ref ID)	7
1저자(출판연도)	Pignon(2017)

구분	중재군	비교군	p Classical logistic regression	p Jackknife method
환자 수(명)	17	19		
6개월 Major amputation	3	5	0.48	<0.0001
12개월 Major amputation	3	5	0.55	<0.0001

- 통증 점수: 6개월 후, 중재군에서는 근소하게 감소 ($p=0.05$), 비교군에서는 유의하게 감소 ($p=0.002$); 두 군간에는 유의한 차이가 없었음
- TcPO₂ : 6개월 후, 중재군에서 증가 ($p=0.02$), 비교군에서 증가 ($p=0.02$); 두 군간에는 유의한 차이가 없었음
- 궤양: 두 군간에는 유의한 차이가 없었음
- ABI: 두 군간에는 유의한 차이가 없었음

결론

- 자가골수줄기세포 치료는 절단의 위험을 감소시키는데는 기여

funding

비고

2. 비뚤림위험 평가

RoB ver 2.0

연번(Ref ID)	1(608)	
1저자(출판연도)	Iafrazi(2011)	
영역	비뚤림 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Patients were randomized 2:1, investigational treatment or placebo using block stratification by investigational site, diabetes, and renal function (creatinine clearance 40 mg/dL).
배정순서 은폐	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	배정순서 은폐여부를 알 수 없음
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>For patients randomized to cell therapy, 120 mL of marrow was withdrawn from each iliac crest. For control patients, the iliac crest was punctured bilaterally and 2 mL withdrawn to maintain blinding.</p> <p>the unblinded physician and study coordinator left the procedure room and the blinded vascular surgeon and coordinator entered. The surgeon was presented with four syringes for injection without knowing their contents. The sham injectate has color and consistence indistinguishable from BMAC, and, like BMAC, will clot if inadvertently dripped in the field. Effectiveness of blinding was assessed by querying the patients and clinicians after the procedure and at the conclusion of the study.</p>
결과평가에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	언급 없음
불충분한 결과자료	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Four subjects missed their 12-week visit but were available for subsequent evaluation, and thus their survival and amputation were included although hemodynamic and questionnaire data were missing. Missing data were handled using the last observation carried forward (LOCF) method.
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	방법에 있는 결과 모두 제시함
그 외 비뚤림 (민간연구비 지원)	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	The editors and reviewers of this article have no relevant financial relationships to disclose per the JVS policy that requires reviewers to decline review of any manuscript for which they may have a competition of interest.

연번(Ref ID)	2(848)	
1저자(출판연도)	Li(2013)	
영역	비뚤림 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Eligible patients were randomized 1:1 to receive placebo (0.9% NaCl) or 1 × 10 ⁷ piece/mL BM-MNC transplant
배정순서 은폐	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	배정순서 은폐에 대한 언급이 없음
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	눈가림이 시행되지 않았거나 불완전하나, 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 (single blinded study)
결과평가에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	눈가림이 시행되지 않았으나, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단 되는 경우
불충분한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Four patients died during follow-up (2 in the placebo group, 2 in the BM-MNC group). These deaths were not considered related to treatment. sixteen patients could not be evaluated for hemodynamic~.
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	방법에 있는 결과 모두 제시함
그 외 비뚤림 (민간연구비 지원)	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	This study was supported by Shandong province young scientist research rewarding foundation [2008bs03011].

연번(Ref ID)	3(895)	
1저자(출판연도)	Lindeman(2018)	
영역	비뚤림 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Computer randomization and allocation were done after bone marrow collection, by the stem laboratory in permuted blocks of size 4 in 2 strata (disabling claudication or CLI) and secured until all data entry was completed and the database was locked. All patients, clinicians, and trial investigators remained blinded for the treatment allocation until reaching the secondary 12 month end point.
배정순서 은폐	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	All patients, clinicians, and trial investigators remained blinded for the treatment allocation until reaching the secondary 12 month end point.
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Computer randomization and allocation were done after bone marrow collection, by the stem laboratory in permuted blocks of size 4 in 2 strata (disabling claudication or CLI) and secured until all data entry was completed and the database was locked. All patients, clinicians, and trial investigators remained blinded for the treatment allocation until reaching the secondary 12 month end point.
결과평가에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Lindeman 중재군 중간에 블라인드해제됨(환자요구) Computer randomization and allocation were done after bone marrow collection, by the stem laboratory in permuted blocks of size 4 in 2 strata (disabling claudication or CLI) and secured until all data entry was completed and the database was locked. All patients, clinicians, and trial investigators remained blinded for the treatment allocation until reaching the secondary 12 month end point.
불충분한 결과자료	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	결측치가 존재하나, 결측치가 결과에 영향을 미치지 않는 경우 --> 결측치 없음??
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	방법에 제시한 결과 모두 제시함
그 외 비뚤림 (민간연구비 지원)	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	This trial was supported by the LUMC board of directors.

연번(Ref ID)	4(1214)	
1저자(출판연도)	Powell(2011)	
영역	비몰림 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	Patients were centrally randomized 2:1 (treatment: control). 위와 같이 작성되어 있지만 정확히 랜덤배정 방법 기술되어 있지 않음
배정순서 은폐	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	배정순서 은폐 방법에 대해 기술되어 있지 않아 불확실함
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	언급없음
결과평가에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	언급없음
불충분한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	치료 후 withdrew 한 사람이 중재군, 대조군에서 각각7/23(22%), 1/14(7%) 있음
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	방법에 제시한 결과 모두 제시함
그 외 비몰림 (민간연구비 지원)	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	The editors and reviewers of this article have no relevant financial relationships to disclose per the JVS policy that requires reviewers to decline review of any manuscript for which they may have a competition of interest

연번(Ref ID)	5(1474)	
1저자(출판연도)	Teraa(2015b)	
영역	비몰립 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Patients were randomly assigned by means of computerized block randomization with variable block sizes to receive either 3 repetitive intra-arterial infusions of BMMNC or placebo (3-week intervals) into the common femoral artery of the affected limb.
배정순서 은폐	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	For the placebo group, a placebo was prepared by using autologous peripheral blood erythrocytes to match the color of the BMMNC product.
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Because dimethyl sulfoxide releases a specific odor at the time of infusion, the same amount of dimethyl sulfoxide was added to the cryopreserved placebo product to guarantee blinding of the trial staff. Syringes without information about the product were provided to the clinical staff at the time of infusion.
결과평가에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	An independent Data and Safety Monitoring Board evaluated the results of sequential interim analyses. Every 6 months, or after every fourth major amputation, or occurrence of a safety outcome, unblinded analyses were performed on the cumulative database.
불충분한 결과자료	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	결측치 없음
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	안전성과 유효성에 대해 모두 보고함
그 외 비몰립 (민간연구비 지원)	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	The reported work was supported by the “Stichting Vrienden UMC Utrecht” on behalf of the Dirkzwager-Assink foundation (The Netherlands, grant CS 06.007), the Dutch Heart Foundation (grant 2008B094), The Netherlands Organization for Scientific Research (ZonMw-TAS grant 116001026), and foundation “Stichting De Drie Lichten” (The Netherlands, grant 10/06). Dr Verhaar is supported by the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO; The Netherlands, Vidi grant 016.096.359). 민간기관 아닌 것으로 판단됨

연번(Ref ID)	6(1542)	
1저자(출판연도)	Walter(2011)	
영역	비뚤림 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	<p>At baseline, in a double-blind fashion, 40 patients were randomly assigned (1:1) to receive BM-MNC treatment or placebo and were followed for 3 months (randomized start).</p> <p>무작위 배정순서(방법)에 대해서 언급 없음</p>
배정순서 은폐	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	언급 없음
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Physicians or study nurses who measured end points (ABI, ulcer size, pain scale, TCO 2) were blinded to the treatment.
결과평가에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	<p>Physicians or study nurses who measured end points (ABI, ulcer size, pain scale, TCO 2) were blinded to the treatment.</p> <p>결과 평가자에 대한 눈가림은 확실하지 않음</p>
불충분한 결과자료	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	중간에 탈락한 환자가 있으나 사망, 주요절단 등을 사유로 탈락한 경우임
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	안전성, 유효성 등 연구방법에서 제시한 결과지표 제시함
그 외 비뚤림 (민간연구비 지원)	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>The study was supported in part by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (WA 1461-2).</p> <p>민간지원아닌 것으로 판단됨(독일 연구협회 지원)</p>

연번(Ref ID)	7(2380)	
1저자(출판연도)	Pignon(2017)	
영역	비뚤림 위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	Randomization was performed by the local investigator in charge of the patient, through a dedicated website, with stratification by center. The randomization was transmitted to the local cell therapy unit. The steering committee, the investigators, the observers, and the patients were unaware of the treatment allocation. An independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) was regularly informed on the inclusion rate and the safety data.
배정순서 은폐	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실the patients were unaware of the treatment allocation.
연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>The steering committee, the investigators, the observers, and the patients were unaware of the treatment allocation.</p> <p>The assigned product (i.e., BM-MNC or placebo) was provided blindly to the clinical staff and was implanted through 30 intramuscular injections of 1mL</p>
결과평가에 대한 눈가림	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	An independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) was regularly informed on the inclusion rate and the safety data.
불충분한 결과자료	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	<p>결측치가 중재군 간에 유사하게 발생하고 결측치가 발생한 원인도 유사함</p> <p>중재군에서 77세 여성, 비교군에서 76세 여성이 배제됨. 이후 자료처리함.</p> <p>the modified ITT analysis excluded these 2 patients and the analysis was conducted on 19 patients in the placebo group and 17 in the BM MNC group.</p>
선택적 보고	<input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	안전성, 유효성 등 연구방법에서 제시한 결과지표 제시함
그 외 비뚤림 (민간연구비 지원)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	대규모 임상연구 자료라서 민간 연구비 지원이 아닐 것으로 예상되긴 하나, 논문에 구체적 언급 없음.