

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-09 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

비침습적 무통증 신호요법

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김은미 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질환 특성 및 현존하는 의료기술	7
1.4 가이드라인 및 선행 연구	10
2. 평가목적	12
II. 평가방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
1.1 개요	13
1.2 핵심질문	13
1.3 문헌검색	14
1.4 문헌선정	15
1.5 비뚤림위험 평가	16
1.6 자료추출	16
1.7 자료합성	16
1.8 근거수준 평가	17
2. 권고등급 결정	17
3. 사회적 가치 평가	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1. 문헌선정 개요	19
1.2. 선택문헌 특성	20
1.3. 비뚤림위험 평가 결과	24
2. 분석 결과	28
2.1 안전성 결과	28
2.2 효과성 결과	30
2.3 GRADE 근거수준 평가	59
3. 국민참여단의 온라인 설문조사 결과	65
IV. 결과요약 및 결론	66
1. 평가결과 요약	66

1.1 안전성	67
1.2 효과성	67
2. 결론	68

참고문헌	70
-------------------	-----------

부록	72
-----------------	-----------

1. 의료기술재평가위원회	72
2. 소위원회	73
3. 국민참여단	74
4. 문헌 검색 전략	75
5. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	78
6. 최종 선택문헌	82

표 차례

표 1.1	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2	건강보험 요양급여 비용 목록 등재 현황	3
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	3
표 1.4	암성통증, 만성 통증 및 난치성 통증 치료 관련 급여기준	4
표 1.5	만성, 난치성 통증 관련 질병통계	6
표 1.6	미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황	6
표 1.7	국외 사보험 기관에서의 동 기술의 보험급여 지원 여부 관련 내용	7
표 1.8	통증의 정의 및 분류	8
표 1.9	암성 통증의 정의 및 분류	8
표 1.10	불응성 암성 통증 관련 치료원칙	9
표 1.11	암성 통증 환자의 통증치료 종류	9
표 1.12	ASCO 가이드라인(성인 암환자 중 CIPN 대상 치료권고안 내용 관련)	10
표 1.13	NGC 권고안(만성 암통증 감소 관련 가이드라인)	10
표 1.14	ESMO 가이드라인(CIPN대상의 비약물적 치료 관련)	11
표 1.15	신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시	12
표 2.1	핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항	14
표 2.2	국내 전자 데이터베이스	14
표 2.3	국외 전자 데이터베이스	15
표 2.4	선택/배제기준	16
표 2.5	권고등급 체계	18
표 3.1	선택문헌 특성	21
표 3.2	통증유형별 대상자 특징 요약	23
표 3.3	안전성 결과	29
표 3.4	치료전후 통증점수 비교(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)	30
표 3.5	33% 이상 통증감소*한 환자비율(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)	31
표 3.6	통증감소비율(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)	31
표 3.7	진통제 사용 감소정도(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)	33
표 3.8	삶의 질 영향정도(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)	33
표 3.9	치료전후 통증점수 비교(무작위배정 비교임상연구, TENS와 비교)	34
표 3.10	50%이상 통증 감소한 환자비율(무작위배정 비교임상연구, TENS와 비교)	35
표 3.11	통증감소비율(무작위배정 비교임상연구, TENS와 비교)	35
표 3.12	치료전후 통증점수 비교(무작위배정 비교임상연구, 중재군+약물치료 vs 약물치료)	36
표 3.13	진통제 사용 감소정도(무작위배정 비교임상연구, 중재군+약물치료 vs 약물치료)	36
표 3.14	시술 전후 통증점수결과(전후연구)	37
표 3.15	통증 50%이상 감소된 환자비율	41
표 3.16	통증감소비율(전후연구)	42
표 3.17	통증정도에 따른 환자비율(전후연구)	42

표 3.18	시술 후 남아있는 통증정도에 따른 환자비율	44
표 3.19	진통제 사용 감소정도	45
표 3.20	삶의 질 시술 전후 점수	46
표 3.21	환자만족도	46
표 3.22	수면시간 개선	46
표 3.23	하위군 분석결과 요약	47
표 3.24	모의 대조군과 비교: GRADE evidence profile	60
표 3.25	TENS와 비교: GRADE evidence profile	61
표 3.26	약물치료와 비교: GRADE evidence profile	62
표 3.27	전후연구: GRADE evidence profile	63
표 3.28	국민참여단 온라인 설문조사 결과	65

그림 3.1 문헌선정흐름도	19
그림 3.2 비뚤림위험 그래프(무작위배정 비교임상연구)	25
그림 3.3 비뚤림위험 그래프(전후연구)	25
그림 3.4 비뚤림위험에 대한 평가결과요약, 무작위배정 비교임상연구(좌), 전후연구(우)	26
그림 3.5 Funnel plot(비교군 연구)	27
그림 3.6 Funnel plot(단일군 연구)	27
그림 3.7 메타분석결과(군간 통증감소 변화량 비교, 비교군 연구)	32
그림 3.8 메타분석결과(군간 통증감소변화량 비교, 비교군연구, 민감도 분석)	32
그림 3.9 경피적 전기자극치료와 비교, 50%이상 통증감소한 환자비율 비교	35
그림 3.10 메타분석결과(시술 전후 통증감소변화정도, 전후연구)	40
그림 3.11 메타분석결과(50%이상 통증감소한 환자비율, 전후연구)	41
그림 3.12 하위군 분석(대상자별 통증감소 변화, 비교군연구)	49
그림 3.13 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)	49
그림 3.14 하위군 분석(비교시술별 추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)	50
그림 3.15 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화2, 비교군연구)	51
그림 3.16 하위군 분석(비교시술별 추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)	52
그림 3.17 하위군 분석(암성통증 환자대상, 추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)	53
그림 3.18 하위군 분석(대상자별 통증감소 변화, 단일군연구)	54
그림 3.19 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화, 단일군연구)	54
그림 3.20 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화2, 단일군연구)	55
그림 3.21 하위군 분석(대상자별, 추적기간별 통증감소 변화, 단일군연구)	56
그림 3.22 하위군 분석(대상자별 50% 통증감소를 보인 환자 비율, 단일군 연구)	57
그림 3.23 하위군 분석(추적기간별 50% 통증감소를 보인 환자 비율, 단일군연구)	57
그림 3.24 하위군 분석(대상자별, 추적기간별 50% 통증감소를 보인 환자 비율, 단일군연구)	58

요약문 (국문)

평가배경

비침습적 무통증 신호요법(Scrambler therapy)은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 주요 통증 신경경로에 전극을 부착하여 미세전류와 함께 무통증 정보를 신경으로 전달하여 무통증 인지치료를 하는 시술이다.

본 의료기술은 2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 인정되어 ‘비침습적 무통증 신호요법’라는 기술명으로 신의료기술 안전성 유효성 평가결과 고시 되었고(보건복지부 고시 제2013-30호, 2013.2.21.), 2014년에 등재비급여가 되었다(2014.6.1.). 2021년 주제 수요조사를 통해 의료기술재평가 대상으로 제안된 기술로 우선순위평가를 통해 재평가 대상으로 선정되었으며 2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.3.12.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성(안)을 심의, 2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서 최종심의하였다.

본 평가의 목적은 비침습적 무통증 신호요법의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 과학적 근거를 제공하고 이를 통해 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하는 것이다.

평가 목적 및 방법

비침습적 무통증 신호요법에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “비침습적 무통증 신호요법 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 구성은 재활의학과 1인, 정형외과 1인, 혈액종양내과 1인, 마취통증의학과 1인, 신경과 1인, 신경외과 1인, 근거기반의학 1인의 전문가 총 7인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 i) 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증 환자에서 통증을 경감시키는데 있어 임상적으로 안전하고 유효한가? ii) 비침습적 무통

증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증 환자에서 통증을 경감시키는데 있어 임상적으로 안전하고 유효한가? iii) 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 난치성 통증 환자에서 통증을 경감시키는데 있어 임상적으로 안전하고 유효한가?로 시술대상자별로 구분하여 제시하였다. 안전성은 시술 관련 부작용 및 이상반응, 효과성은 통증감소정도, 진통제 사용 감소정도, 삶의 질 영향 정도로 평가하였다.

위의 핵심질문을 토대로 국내 데이터베이스 5개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 학술데이터베이스, 한국교육학술정보원, 과학기술정보통합서비스) 및 국외 데이터베이스 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials)을 이용하여 문헌을 검색하였다. 문헌 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 문헌선택, 자료추출, 비뚤림위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 무작위배정 비교임상연구의 경우 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하였고, 전후연구의 경우 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능한 경우는 메타분석을 수행하였다. 메타분석은 연속형 변수는 통합 표준화된 평균차이(standardized means difference, SMD), 이분형 변수는 비교군 연구의 경우 통합 오즈비, 단일군 연구의 경우 통합 비율을 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 함께 제시하였다. 정량적 분석이 불가능한 경우는 정성적으로 분석하였다(qualitative review). 체계적 문헌고찰 결과의 근거수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다.

평가 결과

비침습적 무통증 신호요법의 안전성과 효과성은 총 30편(국내 3편, 국외 27편)에 근거하여 평가하였다. 연구유형별로는 무작위배정 비교임상연구 10편, 전후연구 19편, 증례연구 1편이었다. 비교시술별로는 경피적 신경전기자극치료(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)와 비교 4편, 모의대조군과 비교 4편, 약물치료와 비교된 연구 2편이었다. TENS와 비교한 4편 중 1편에서는 두 군 모두 관절가동술을 수행하였으며, 약물치료와의 비교연구 2편은 증례군은 약물치료와 비침습적 무통증 신호요법을 병행한 그룹이었으며, 비교군은 약물치료만 수행한 그룹이었다.

비뚤림위험은 무작위배정 비교임상연구에서 연구자 및 연구참여자의 눈가림 및 결과평가에 대한 눈가림, 불완전한 자료, 선택적 보고에 대해 40~50%에서 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가되었다. 전후 연구에서는 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 불완전한 결과자료에 대해 5~15%에서 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가되었다.

안전성 결과는 총 30편 중 2편에서 증재시술과 관련하여 경미한 반상출혈, 접촉성 피부염, 발작(seizure)의 이상반응이 4.2~6.3%로 확인되었다. 이 중 발작은 1편에서 16명 중 1명(6.3%)에서 보고되었으며, 해당 환자는 치료 6일 후에 뇌전이 진단을 받았고 치료로 기인된 부작용은 아닌 것으로

보고하였다. 이에 소위원회에서는 발작 1건을 제외하고는 대부분 경미한 부작용으로 발작 역시 치료와 관련성이 없는 것으로 보고되었고 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항 내 사용시 주의사항에 의사와 상의해서 사용해야 할 적응증이 별도로 명시된 점을 고려했을 때 해당사항을 잘 준수한다면 동 기술은 안전한 기술로 판단된다는 의견이었다.

효과성 결과는 연구유형별로 구분하여 제시하되, 무작위배정 비교임상연구의 경우 비교기술별로 구분하여 지표별로 제시하였다. 효과성 지표는 통증감소정도, 진통제 사용감소정도, 삶의 질 영향정도로 구분하여 제시하였으며, 통증감소정도는 통증전후 점수 비교, 50%이상 통증감소한 환자비율에 대한 결과를 주요지표로 제시하였다.

비교군 연구 결과는 다음과 같다.

모의대조군과 비교시 통증감소정도는 2편에서 중재군이 비교군에 비해 통증이 유의하게 더 감소하였으며, 2편은 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 메타분석결과 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며 이질성은 높게 나타났다(통합 SMD -1.17, 95% CI -2.81, 0.47, $I^2=93\%$). 진통제 사용 감소정도는 1편에서 1개월 추적관찰시점에서 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 삶의 질 영향정도는 2편 중 1편에서 우울 영역에서만 중재군에서 시술 전후 유의한 감소를 보였고 비교군은 시술 전후 유의한 변화를 보이지 않았으며, 나머지 1편에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

TENS와 비교시 통증감소정도는 3편에서 중재군이 더 유의하게 통증이 감소한 것으로 보고되었으나 1편에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 메타분석결과 통합 SMD는 -0.90(95% CI -1.35, -0.44, $I^2=12\%$)로 비침습적 무통증 신호요법이 유의하게 더 감소한 것으로 나타났다. 50%이상 통증 감소한 환자 비율을 보고한 2편에서는 모두 군간 유의한 차이를 보이지 않았으나 메타분석 결과 통합 오즈비는 3.40(95% CI 1.24, 9.30, $I^2=0\%$)으로 중재군에서 50%이상 통증 감소한 환자비율이 유의하게 높게 나타났다.

비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병용군과 약물치료 단독군을 비교한 2편에서 모두 중재군이 비교군에 비해 추적관찰시점에서 더 낮은 통증점수를 나타냈다. 메타분석결과 통합 SMD는 -2.62(95% CI -4.42, -0.82, $I^2=93\%$)로 중재군에서 더 많이 통증이 감소된 것으로 나타났다. 이질성은 높게 나타났다. 진통제 사용 감소정도는 1편에서 진통제(트라마돌) 사용량은 시술 후 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 마약성 진통제(몰핀) 사용량은 시술 후 중재군이 유의하게 더 낮았다.

전후연구에 대한 효과성 결과는 통증감소정도, 진통제 사용 감소정도 및 삶의 질 영향정도로 구분하여 제시하였다.

시술 전후 통증점수를 비교한 연구 14편에서 통증이 5.16~9.22에서 0.11~4.3으로 시술 후 통증이 유의하게 감소되었으며, 메타분석 결과 통합 SMD는 -5.35(95% CI -7.17, -3.53, $I^2=64\%$)로 시술 후 통증이 유의하게 낮아진 것으로 확인되었다.

50%이상 통증감소된 환자비율은 7편에서 38.1~93.3%로 보고되었으며, 메타분석결과 통합 비율은 0.63(95% CI 0.46, 0.81)으로 이질성이 높게 나타났다($I^2=96\%$).

진통제 사용은 2편에서 시술 전·후 1~2주에 진통제 사용이 유의한 감소를 보이지 않았으며, 진통제 관련 약물감소비율(1편)은 71.4~89.3%, 진통제 사용의 50% 감소를 보인 환자 비율(1편)은 5.9%, 진통제 중단한 환자 비율(1편)은 81.8%로 확인되었다.

삶의 질은 1편에서 시술 2주후 신체, 심리, 사회, 환경 영역 모두 유의한 개선을 보였으며, 2편에서는 중간 이상의 만족도를 보인 환자 비율이 각각 50%, 82%로 보고되었다. 수면시간은 1편에서 시술 후 유의하게 증가하였다.

근거수준은 비뚤림위험 평가 및 이질성 등을 고려했을 때 매우 낮음으로 확인되었다.

이에 소위원회에서는 비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병용군과 약물치료 단독군을 비교한 결과에서 중재군에서 마약성 진통제 사용이 더 감소한 것으로 확인되어 본 기술이 마약성 진통제 사용을 감소시키는데 도움을 줄 수 있다고 판단하였다. 또한 본 기술의 적응증인 만성 통증, 난치성 통증 또는 암성통증 환자에서 완전한 통증감소를 위한 치료방법이 존재하지 않기 때문에 일부 비교연구 및 대부분의 전후연구에서 확인된 유의한 통증감소 결과는 임상적으로 의미가 있다고 판단하였다. 다만 모의대조군과 비교한 연구에서 통증감소에 대한 유의한 차이를 보이지 않아 효과성에 대한 근거는 아직 부족하다고 볼 수 있으며, 비뚤림위험이 전반적으로 높고 근거수준도 낮은 제한점이 있다는 의견이 있었다.

결론

비침습적 무통증 신호요법 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 수행시 안전한 기술로는 판단되며, 효과성은 i) 통증조절에 어려움이 있는 대상자 특징을 고려했을 때 일부 연구에서 통증감소 및 진통제 사용감소와 같은 긍정적인 효과가 확인되어 임상적 유용성을 기대할 수 있어 유효한 기술로 판단하였다. 다만 현재의 낮은 근거수준을 고려했을 때 추후 눈가림 등의 비뚤림위험을 낮출 수 있게 잘 설계된 비교 연구를 통한 지속적인 근거축적이 더 필요하다는 의견과 ii) 통증 감소 및 진통제 사용감소와 같은 임상적 유용성은 기대되나 효과성을 입증하기에는 그 근거가 부족하다는 의견 및 iii) 현재 문헌적 수준의 질이 낮고 이질성이 높으며, 비뚤림위험이 높게 평가되어 근거수준은 낮으나, 통증조절에 어려움이 있는 대상자 특징을 고려했을 때 일부 연구에서 통증감소 및 진통제 사용감소와 같은 긍정적인 효과가 확인되어 유효한 기술로 판단한다는 의견으로 전문가간 이견이 있었다.

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “비침습적 무통증 신호요법”에 대해 다음

과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 비침습적 무통증 신호요법의 소위원회 의견 중 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 수행시 안전한 기술로는 판단되며, 효과성은 통증조절에 어려움이 있는 대상자 특징을 고려했을 때 일부 연구에서 통증감소 및 진통제 사용감소와 같은 긍정적인 효과가 확인되어 임상적 유용성을 기대할 수 있는 유효한 기술로 판단되나 현재의 낮은 근거수준을 고려했을 때 추후 눈가림 등의 비뚤림위험을 낮출 수 있게 잘 설계된 비교 연구를 통한 지속적인 근거축적이 더 필요하다는 의견에 동의하였다. 추가적으로 장기효과에 대한 연구가 더 필요하고 비용효과성에 대한 검토가 필요하다고 판단하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 기존 통증치료로 관리되지 않는(불응성) 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 비침습적 무통증 신호요법을 통증 경감 목적으로 수행시 안전하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이고 장기효과 및 비용-효과성에 대한 추가적인 근거가 더 필요하여 비침습적 무통증 신호요법을 조건부 권고로 심의하였다.

주요어

만성 통증, 암성 통증, 난치성 통증, 비침습적 무통증 신호요법, 안전성, 효과성

Chronic pain, Cancer pain, Refractory pain, Scrambler therapy, Safety, Effectiveness

1. 평가배경

비침습적 무통증 신호요법(Scrambler therapy)은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 주요 통증 신경경로에 전극을 부착하여 미세전류와 함께 무통증 정보를 신경으로 전달하여 무통증 인지치료를 하는 기술이다.

동 기술은 2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 인정되어 ‘비침습적 무통증 신호요법’라는 기술명으로 신의료기술 안전성 유효성 평가결과 고시(보건복지부 고시 제2013-30호, 2013.2.21.)되었고, 이 후 등재비급여(2014.6.1.)가 되었다.

2021년 의료기술재평가 주제 수요조사시, 대한의사협회에서 동 기술이 국내 도입 이후 시행빈도가 꾸준히 증가한 것으로 추정되어 현 시점에서 동 행위의 위치를 재검토할 필요성이 있어 제안하였다. 우선순위평가를 통해 재평가대상으로 선정되어 2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.3.12.)에서 동 기술의 평가 계획서 및 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 비침습적 무통증 신호요법

생리적 급성 통증은 조직손상에 의하여 발생하며, 조직이 회복되고 통증이 줄어들면서 원인(조직손상)과 결과(통증) 사이에 선형적인 관계를 보이나, 통증 경로가 지속적으로 활성화될 경우 원인과 결과 사이의 선형적 관계는 소실되고 새로운 비선형성 반응 형태가 형성된다(Marineo, 2013). 비침습적 무통증 신호요법은 이러한 통증의 구심성(afferent)정보에 개입함으로써 만성 통증을 조절할 수 있다는 원리로 개발되었다(Marineo, 2003).

비침습적 무통증 신호요법은 전기자극이 C 섬유(C-fiber) 표면의 수용체를 활성화시켜 새롭게 만든 “비통증” 정보를 기존의 내인성 통증 정보를 대체하여 통증경로를 통하여 뇌로 전달하는 원리를 이용하며, 연속적인 전기자극을 통하여 통증을 느끼던 부위를 통증이 없는 부위라고 느끼도록 뇌를 “재훈련”하는 기술이다(Marineo, 2003; 정진우 & 안병준, 2018).

비침습적 무통증 신호요법은 통증부위를 확인한 후 실제 통증 부위 주변의 같은 피부 분절의 정상조직에 전극을 연결한 후, 전극이 최적의 위치에 놓이고 자극 강도가 올바르게 조절되면 장치를 총 30~45분 동안

작동한다. 치료 횟수는 총 10회에 걸쳐 시행하나 환자의 상태에 따라 횟수를 더 적게 하거나 더 많게 할 수도 있다(정진우 & 안병준, 2018).

1.1.2 소요장비의 식품의약품 안전처 허가사항

동 기술에 소요되는 장비로 확인된 식품의약품안전처(이하 '식약처') 허가사항은 표 1.1과 같다.

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
허가번호(허가일)	제인 20-4251호(2020.4.2.)
품목명(영문명)	경피성통증완화전기자극장치(Transcutaneous electrical modulation system, scrambling)
품목코드(등급)	A16010.03(2)
명칭	(주)사이머트·경피성통증완화전기장치, Neostim scrambler
사용목적	급성 통증 또는 만성 통증 및 난치성 통증완화 등을 목적으로 전극을 통하여 인체에 저주파 전류를 가하는 기구
모양 및 구조-작용원리	본 기기는 본체, 전극, 전극케이블로 구성되어있다. 통증이 있는 부위의 피부에 전극을 부착하고 전기 자극을 인체에 가하여 인위적으로 신경세포에서 무통증 신경정보를 발생시킴으로써 통증이 상쇄되어 통증이 완화되는 원리를 이용한다.
사용시 주의사항	- 중간생략 - 6) 의사의 처방과 지시 하에 사용하며 다음의 사람은 반드시 의사와 상의할 것. ① 급성질환이 있는 사람 ② 심전계통 장착용 전자의료기기를 사용하는 사람 ③ 임신부 및 유아 ④ 고혈압 환자 ⑤ 금속성 물질을 이식한 환자 ⑥ 간질환자 ⑦ 화상을 입은 환자 ⑧ 외상 및 골절로 출혈이 있는 환자 7) 접지의 상태를 확인하고 젖은 손으로 전원 플러그를 만지지 않는다. 8) 고장 발생시 응급조치 후 수리 전문가에게 수리를 의뢰한다. 9) 기기를 임의로 개조하여서는 안된다.

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

동 기술은 건강보험요양급여 비용 목록에 비급여로 등재되어있으며 등재 현황 및 고시항목 상세내용은 표 1.2, 표 1.3과 같다.

표 1.2 건강보험 요양급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 제7장 이학요법료
소-12	MZ012	비침습적 무통증 신호요법 Scrambler Therapy 주: 다른 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자에게 실시한 경우 산정한다.

출처: 건강보험심사평가원, 2021년 2월판

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

구분	내용
행위명(한글)	비침습적 무통증 신호요법
행위명(영문)	Scramble Therapy
보험분류번호	소-12
보험코드	MZ012
급여여부	비급여
보건복지부고시	제2014-77호(2014.5.29.), 적용일자 2014.6.1.
정의 및 적응증	적응증 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증
	실시목적 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자의 통증 경감
	금기증 인체내 전자장치 삽입자, 임산부, 동정맥 클립 삽입자
실시방법	통증부위 진단 후 주요 통증 경로에 전극을 부착하고, 무통증신호 프로그램이 내장되어 있는 경 피성통증완화전기자극장치(Pain Scrambler MC-5A)를 이용하여 미세전류와 함께 무통증 정보를 신경으로 전달하는 방법으로 1회 치료(약 30~60분)가 완료되며, 환자 상태에 따라 약 5~10회 연속적으로 시술을 시행함
주사항	주: 다른 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자에게 실시한 경우 산정한다.

출처: 요양기관업무포털 건강보험심사평가원(의료기준관리)행위평가신청)고시항목조회

현재 건강보험비용목록에 등재되어있는 기술 중 암성통증, 만성 통증, 불인성 통증 환자에게 적용가능한 기술로 신경차단술, 두개강내 신경자극기 설치술, 척수강내 약물주입펌프이식술, 척수신경자극기 설치술이 확인되며 경피적 전기신경자극치료의 경우 세부인정사항에 근골격계통증 및 신경통증, 염좌 및 좌상, 추간판 탈출증에서 통증 완화 목적으로 제시되어 있다(표 1.4).

표 1.4 암성통증, 만성 통증 및 난치성 통증 치료 관련 급여기준

항목	제목	세부인정사항
제3절 신경차단술	신경차단술의 산정기준	통증완화 또는 치료목적으로 실시하는 신경차단술은 상병명, 환자의 상태 및 신경차단술에 대한 환자의 반응 등에 따라 그 종류와 실시간격 및 횟수 등이 달라질 수 있으나 적정치료기간 등을 감안하여 동 시술에 대한 산정기준은 다음과 같이 함 - 다 음 - 가. 신경차단술은 상병에 따라 주2-3회 인정함을 원칙으로 하되, 최초시술부터 15회까지는 소정금액의 100%를, 15회를 초과시에는 50%를 산정함 나. 신경차단술을 장기간 연속적으로 실시하는 것은 바람직하지 아니하므로 일정기간 신경차단술 후 제통이 되지 않을 경우에는 치료의 방향 등을 고려하여야 하는 점 등을 감안하여 실시기간은 치료기간당 최대 2개월까지 인정함. 다만, 대상포진후통증, 척추수술실패후통증, 신경병증성통증(neuropathic pain), 척추손상후통증, 말기암성통증인 경우에는 예외로 함. 다. 동일 병소에 날짜를 달리하여 서로 다른 신경차단술을 실시하는 경우에는 시술의 종류에 불문하고 실시횟수를 합산함. - 이하 생략 -
경막외신경차단술	통증자가조절법 (Patient Controlled Analgesia)의 급여기준	(고시 제2009-180호, '09.10.1. 시행) 휴대용(일회용) 지속 주입재료를 사용하여 환자 스스로 약물주입을 조절할 수 있도록 하는 통증자가조절법(Patient Controlled Analgesia)은 다음과 같은 경우에 인정함 - 다 음 - 가. 급여대상 1) 암환자(암성통증, 암 관련 수술 후 통증) 2) 개심술, 개두술, 장기이식, 제왕절개 수술 후 통증 3) 근위축성척삭경화증 환자의 만성 통증, 만성 난치통증(Chronic intractable pain) 4) 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준」 제4조 중증질환자 산정특례 대상 중 중증외상환자의 수술 후 통증 - 이하 생략 -
	경막외카테터 터널거치법의 인정기준	경막외카테터 터널거치법(Subcutaneous Tunneled Catheters: 피하지속 거치형)은 만성 통증 및 암성 통증 환자에 통증완화 목적으로 진통제나 마약제제를 장기간 경막외카테터를 통해 투여하는 시술로 만성 통증 환자 및 암성 통증 환자에게 인정함 (고시 제2009-55호, '09.4.1.시행)
사104 경피적 전기신경자극치료	사104 경피적 전기신경자극치료, 사104주, 간섭파전류치료, 사115 재활저출력레이저치 료의 인정기준 및 기간	경피적 전기신경자극치료 및 간섭파전류치료, 재활저출력레이저치료는 근골격계 통증 및 신경통증의 완화를 위해 시행하는 요법으로서 관절염에는 2주, 염좌·좌상 등에는 1주, 추간판 탈출증에는 3주 이내로 실시함을 원칙으로 하되, 상태 호전이 있는 등 연장 실시가 반드시 필요한 경우에는 주 2-3회로 산정함 (고시 제2009-55호, '09.4.1. 시행)

항목	제목	세부인정사항
두개강내 신경자극기 설치술은 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정함		
- 다 음 -		
자473-1 두개강내 신경자극기 설치, 교환 및 제거술	두개강내신경자극기 설치술의 급여기준	가. 운동장애 나. 뇌전증 다. 통증치료 1) 6개월 이상의 적절한 통증치료(약물치료와 신경차단술 등)에도 효과가 없고, 심한 통증(VAS 통증점수 7 이상)이 지속되는 불안성 통증이 있는 경우 2) 약물치료, 신경차단술, epidural morphine injection 등 적극적인 통증치료를 6개월 이상 실시함에도 불구하고 심한 통증(VAS 통증점수가 7 이상)이 지속되는 만성 통증으로 여명이 1년 이상으로 예상되는 경우 라. 난치성 강박장애
- 이하 생략 -		
척수강내 약물주입펌프이식술은 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정함		
- 다 음 -		
자484 척수강내 약물주입 펌프이식술	척수강내 약물주입펌프이식술 의 급여기준	가. 6개월 이상의 적절한 통증치료(약물치료와 신경차단술 등)에도 효과가 없고, 심한 통증(VAS 통증점수 7 이상)이 지속되는 불안성 통증 이 있는 경우 나. 고용량의 모르핀(1일 200mg) 경구투여나 또는 동등역가의 타 마약성 진통제 투여를 하였음에도 통증이 제어되지 않는 만성통증(VAS 통증점수 7 이상) 으로 여명이 1년 이상으로 예상되는 경우 다. 모르핀 또는 타 마약성 진통제의 부작용 등 약물투여를 할 수 없는 만성통증(VAS 통증점수 7 이상) 으로 여명이 1년 이상으로 예상되는 경우 라. 적절한 경직치료(약물치료 등)에도 불구하고 경직척도(MAS)가 하지3등급 이상 또는 상지 2등급 이상인 중추신경계 손상에 의한 경직(spasticity)으로 시험적 약물주입술에서 1등급 이상 호전된 경우 (고시 제2014-107호, '14.7.1.시행)
척수신경자극기설치술(저621)은 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정함		
- 다 음 -		
저621 척수신경자극기 설치, 교환 및 제거술	척수신경자극기 설치술의 급여기준	가. 6개월 이상의 적절한 통증치료(약물치료와 신경차단술 등)에도 효과가 없고 심한 통증(VAS 통증 점수 7 이상)이 지속되는 불안성 통증 이 있는 경우(다만, 심한 통증(VAS 통증점수 7 이상)이 지속되는 CRPS는 진단된 날로부터 3개월 이상의 적절한 통증치료에도 효과가 없는 경우 조기시행가능) 나. 약물치료, 신경차단술, epidural morphine injection 등 적극적인 치료를 6개월 이상 실시함에도 불구하고 심한 통증(VAS 통증점수 7이상)이 지속되는 만성 통증 으로 여명이 1년 이상으로 예상되는 경우 (고시 제2014-80호, '14.6.1.시행)

출처: 건강보험심사평가원, 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침. 2021년 7월판,

1.2.2 국내 이용 현황

비침습적 무통증 신호요법은 등재 비급여 항목으로 연간 행위건수는 확인되지 않으나 동 기술에 대한 비급여 진료비가 공개되고 있는 의료기관 수는 189개로 확인되며, 비용은 병원별로 최소 3만원에서 최대 15만원 정도로 확인된다(건강보험심사평가원 홈페이지, 2021.3.5.기준).

보건의료빅데이터개방시스템에서 기타 만성 통증(R522), 만성 난치성 통증(R521), 상세불명의 통증(R529)에 대한 질병통계를 조회한 결과, 2015년에서 2020년까지 환자수는 꾸준히 증가하는 추세로 확인되었으며, 만성 난치성 통증의 2020년 요양급여비용총액은 2015년에 비해 약 1.7배 증가한 것으로 확인되었다(표 1.5, 2021.3.24. 기준).

표 1.5 만성, 난치성 통증 관련 질병통계

연도	기타 만성 통증(R522)		만성 난치성 통증(R521)		상세불명의 통증(R529, 일반적 의학적 병태로 인한 (이차성) 통증)	
	환자수, 명	요양급여비용총액, 천원	환자수, 명	요양급여비용총액, 천원	환자수, 명	요양급여비용총액, 천원
2015	10,910	992,263	2,928	611,097	109,802	5,489,719
2016	10,663	969,629	3,065	543,418	113,177	6,413,515
2017	10,330	948,280	3,126	608,756	115,310	6,423,366
2018	10,582	986,458	3,527	782,679	126,232	7,349,012
2019	13,072	1,215,385	3,741	956,503	134,816	8,443,910
2020	11,520	1,185,584	4,230	1,065,405	124,671	89,596,580

출처: 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지<의료통계정보>(질병 세분류(4단 상병) 통계<심사년도 기준으로 검색, 2021.3.24. 기준

1.2.3 국외 행위 등재 및 보험 등재 현황

본 의료기술과 관련하여 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)에 0278T로 해당 기술이 있는 것으로 확인되었으며, 일본 진료보수 산정방법 고시 내에는 동 기술 관련 항목은 확인되지 않았다(표 1.6). 국외 사보험회사의 급여현황과 관련하여 Aetna 및 BlueCross에서는 연구단계기술로서 급여를 지원하지 않는 것으로 확인되었다(표 1.7).

표 1.6 미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	0278T* Transcutaneous Electrical Modulation Pain Reprocessing

CPT, current procedural terminology

*Category III에 포함되는 항목(New and Emerging technology를 위한 임시코드로 자료 수집을 위한 항목)

출처: American medical association 2021.

표 1.7 국외 사보험 기관에서의 동 기술의 보험급여 지원 여부 관련 내용

기관	Last revised	내용
PREMERA BLUE CROSS	2021.8.17.	Transcutaneous electrical modulation pain reprocessing(TEMPR) (also called Scrambler therapy or Calmare® pain therapy) is considered investigational (CPT 0278T) .
Aetna	2021.10.28.	Aetna considers Scrambler therapy/the Calmare therapy device(also known as transcutaneous electrical modulation pain reprocessing (TEMPR)) experimental and investigational for the treatment of cancer pain, chronic pain, neuropathic pain associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy, post-mastectomy pain, and other indications because of insufficient evidence regarding its effectiveness.

PREMERA 2021; Aetna . Electrical stimulation for pain. 2021.(Aetna 홈페이지)

1.3 질환 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 질환 특성

통증은 실제적 또는 잠재적인 조직의 손상에 관련하여 표현되는 감각적이고 정서적인 불유쾌한 경험으로 시간적 개념에 따라 급성통증, 만성 통증으로 구분할 수 있고, 신경생리학적 기전에 따라 침해수용성 통증, 비침해수용성 통증으로 구분될 수 있다(이양균, 2002)(표 1.8).

만성 통증은 일반적으로 통증이 3개월에서 6개월 이상 지속되는 경우로 정의되며, 만성 통증을 관리하기 위해 물리치료, 약물치료, 행동의학, 신경조절(neuromodulation), 최소 침습 시술 및 시술 등이 사용된다(정진우 & 안병준, 2018). 암성 통증은 암 환자가 겪는 통증을 포괄적으로 뜻하는 말로 암 자체에 의한 통증과 암의 치료와 관련하여 발생된 통증 등이 있으며(배상병 & 이상철, 2018; 표 1.9), 암성 통증관리를 위해 약물치료, 심리사회적 지지, 중재적 통증 치료, 방사선 치료 등을 포괄한 다학제적인 접근이 필요하다(정진우 & 안병준, 2018; 국립암센터, 2015). 난치성 통증은 통증의 원인을 제거하거나 다른 방법으로 치료할 수 없는 통증으로 일반적으로 받아들여지는 의료 행위 과정에서 원인을 완화하거나 치료할 수 없는 통증상태를 의미한다(AACPI, 2004). 만성 복합 부위 통증 증후군, 대상 포진 후 신경통, 척추 수술 후 통증 증후군, 허혈성 만성 통증 질환 등의 만성 통증은 기존의 약물이나 여러 신경 차단 등의 중재적 치료에 반응하지 않는 난치성 통증으로 알려져 있다(전영훈, 2003).

표 1.8 통증의 정의 및 분류

구분		내용
통증 정의		실제적 또는 잠재적인 조직의 손상에 관련하여 표현되는 감각적이고 정서적인 불쾌한 경험
통증분류	시간적 개념에 따른 분류	급성 통증 - 질병이나 외상에 따른 조직 손상에 대한 생물학적인 증상으로 그 통증은 국한적으로 나타나지만 때로는 다른 곳으로 방사될 수도 있음 - 통증은 조직의 병소가 남아있는 기간까지만 나타나기 때문에 대개의 경우 조직의 치유가 충분히 끝나는 기간인 3개월을 넘지 않음 만성 통증 - 급성 질병이나 조직의 손상이 치유되는 보편적인 과정보다 길게 지속되는 통증 - 대부분 6개월을 기준으로 하지만 최근에는 점차 기간이 짧아져 보통 3개월 이상 지속되는 통증이 있는 경우를 많이 이용
		기계적, 온도적, 그리고 화학적 유해자극으로부터 조직이 손상을 받아 활성화된 침해수용체에 의해 유발된 통증
	침해수용성 통증	체성 침해수용성 통증 (somatic nociceptive pain) - 둔하거나 쏘시는 양상으로 통증이 나타남 - 수술 후 통증, 근골격계 통증, 관절염 통증 등이 있음 표면체성통증(피부, 피하조직 및 점막 등에서 유발되는 통증) 심부체성통증(골막, 인대, 관절막, 건, 근막, 근육 등에서 유발되는 통증)
	신경생리학적 기전에 따른 분류	내장성 침해수용성 통증 (visceral nociceptive pain) - 내장 장기의 팽창으로 유발, 위치가 불분명, 깊고 쥐어짜는 듯하며 경련성의 통증양상을 주로 보임 - 체장암 통증, 장폐색 통증, 복막염 통증 등이 있음
	비침해수용성 통증	신경병증성 통증 (neuropathic pain) - 신경계통의 일차적 손상이나 자극 또는 기능장애 때문에 발생하는 통증 - 지속성, 자발성 또는 발작성 통증이 특징 - 삼차신경통, 대상포진 후 신경통, 당뇨병이나 만성 신부전 후유증 등에 의한 말초신경병증 등이 있음 심인성 통증 (psychogenic pain) - 침해수용성 요소나 신경병증성 요소가 존재하지 않는 경우, 그리고 신체화 질환(somatoform disorder), 그리고 우울증 등과 관련된 통증을 갖는 충분한 정신심리적 증상을 갖는 경우에 해당

출처: 이양균, 2002

표 1.9 암성 통증의 정의 및 분류

구분		내용
암성 통증 정의		암환자가 겪는 통증을 포괄적으로 뜻하는 말로 암 자체에 의한 통증과 암의 치료와 관련하여 발생한 통증이 있음
암성 통증 분류	통증 발생기전에 따른 분류	침해수용 통증 체성 통증과 내장성 통증으로 나뉠 수 있음. 마약성 혹은 비마약성 진통제로 대부분 조절 가능 신경병증 통증 보조진통제 병합투여나 중재적 통증치료가 필요한 경우가 많음
	시간적 발생양상에 따른 분류	지속 통증 돌발 통증: 통증이 조절된 상태에서 간헐적으로 악화되는 통증으로 암환자의 약 60%에서 발생, 속효성 마약성 진통제 사용 고려

출처: 배상병, 이상철 2018

1.3.2 현존하는 기술

통증치료는 통증의 원인을 밝히고 통증을 일으키는 원인을 제거하거나 줄이는 것을 목적으로 치료방법을 선택하게 되나, 항상 원인에 대한 치료가 가능하지 않기 때문에 다양한 치료방법이 이용되고 있다(김병준, 2013). 이 중 만성 통증 환자의 중재적 치료에는 신경차단술, 화학적 신경용해술, 냉동 용해술, 경막외 스테로이드 주사, 고주파 열 응고술, 척수자극술 등이 포함되며, 침습적 치료는 새로운 통증을 유발할 수 있기 때문에 먼저 비침습적 치료를 충분히 하고나서도 통증이 조절되지 않은 경우에 수행하는 것이 필요하다(강윤규, 2003). 만성 통증 환자의 약 10%는 적절한 진통제 치료에도 불구하고 통증 조절이 어려울 수 있어 신경차단, 척수강 내 약물 주입 치료 등의 중재적 통증 치료를 고려한 다학제적 접근이 필요하다(국립암센터, 2015)(표 1.10, 표 1.11).

표 1.10 불응성 만성 통증 관련 치료원칙

- i) 투여된 진통제의 종류, 용량, 경로를 재평가하여 마약성 진통제 용량 조절, 약제 전환, 경로 전환을 고려
- ii) 마약성 진통제에 의한 통각과민 등의 신경학적 독성이 의심되는 경우 마약성 진통제 감량 고려
- iii) 통증의 원인을 재평가하여 적절한 보조진통제 투여
- iv) 신경차단, 척수강 내 약물주입 치료 등의 중재적 통증 치료 고려
- v) 심리적, 사회적, 영적 고통을 평가하고 지지 제공
- vi) 이완요법, 심상요법 등의 통합 치료 활용 고려
- vii) 임종이 임박한 환자에서 다른 방법으로 통증 완화를 기대하기 어려운 경우, 완화적 진정을 고려할 수 있음. 이 경우, 환자 및 가족의 선호와 돌봄의 목표에 대한 지속적 의사소통이 필수적

출처: 국립암센터. 2015

표 1.11 만성 통증 환자의 통증치료 종류

중재적 통증 치료: 약물을 사용하여 통증 전달을 억제하거나 지속적으로 척수강이나 신경총에 약물을 투여하여 통증을 조절하는 방법

신경차단술	교감신경차단술	복강신경총차단술(Celiac plexus block)
		상하복신경총차단술(Superior hypogastric plexus block)
		외톨이 신경절 차단술(Ganglion impar block)
	체성 신경차단술	지주막하 신경 파괴술(Subarachnoid spinal neurolysis)
		척추 후근 신경절 파괴술(Spinal dorsal root ganglion neurolysis)
		삼차신경, 늑간신경 등 말초신경 파괴술

척추 약물 주입술 (Spinal infusion technique) 경막외강 약물 주입
척수강 내 약물주입

경피적 척추체 성형술(Percutaneous vertebroplasty)

방사선 치료: 뼈 전이 및 암에 의한 신경 압박에 의한 통증 완화

출처: 국립암센터. 2015

1.4 가이드라인 및 선행 연구

1.4.1 가이드라인

암통증 관련 가이드라인(Loprinzi et al., 2020; Eaton et al., 2017; Jordan et al., 2020)에서는 항암화학요법 관련 말초신경병증(chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN), 만성 암통증 환자의 통증관리의 치료방법으로 비침습적 무통증 신호요법을 권고하지 않거나 아직 근거가 불충분하다고 제시하고 있다(표 1.12, 표 1.13, 표 1.14).

표 1.12 ASCO 가이드라인(성인 암환자 중 CIPN 대상 치료권고안 내용 관련)

구분	Strength of Recommendation	Strength of the Evidence	Benefits	Harms
Treatment				
Acupuncture	No recommendation	Low	Low	Low
Duloxetine	Moderate for	Intermediate	Moderate	Low
Exercise	No recommendation	Low	Low	Low
Gabapentin/pregabalin	No recommendation	Low	Low	Low
BAK	No recommendation	Low	Low	Low
Oral cannabinoids	No recommendation	Low	Low	Low
Tricyclic antidepressants	No recommendation	Low	Low	Low
Scrambler therapy	No recommendation	Low	Low	Low

ASCO, American society of clinical oncology; CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy

출처: Loprinzi et al., 2020

표 1.13 NGC 권고안(만성 암통증 감소 관련 가이드라인)

권고안	치료종류	치료내용
Recommended for Practice	Procedural	Celiac plexus block Radiation therapy
Likely to be Effective	Educational	Psychoeducational interventions • Nurse-led education sessions • Interactive cognitive behavioral therapies • Telehealth interviews • Psychosocial interventions • Structural education with a booklet • Tailored education • Coaching
Effectiveness Not Established	Procedural	• Celiac ganglion irradiation • Cranial stimulation • Cryoablation • Fat graft • Gene therapy • Hypogastric neurolysis • Microwave ablation • Neural block • Radiofrequency ablation and osteoplasty

권고안	치료종류	치료내용
		• Radiosurgery • Scrambler therapy • Spinal cord stimulation • Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) • Ultrasound

NGC, the National guideline clearinghouse

출처: Eaton et al., 2017

- Recommended for Practice: Interventions for which effectiveness has been demonstrated by strong evidence from rigorously designed studies, meta-analysis, or systematic reviews, and for which expectation of harms is small compared to the benefits
- Likely To Be Effective: Interventions for which effectiveness has been demonstrated from a single rigorously designed conducted controlled trial, consistent supportive evidence from well-designed controlled trials using small samples, or guidelines developed from evidence and supported by expert opinion
- Effectiveness Not Established: Interventions for insufficient or conflicting data or data of inadequate quality currently exist, with no clear indication of harm

표 1.14 ESMO 가이드라인(CIPN대상의 비약물적 치료 관련)

Intervention	Comments	LoE/GoR
Acupuncture	Several recent randomised phase II studies are positive, Cochrane review from 2017: insufficient data for/against a recommendation	II, C
Neurofeedback	Pilot study in 71 cancer survivors, potential benefit for EEG-based neurofeedback	II, C
Physical exercise	Several strategies are available: supervised medical exercise(sensorimotor function, endurance, strength of flexibility), self-management interventions(e.g.EXCAP)	II, B
Scrambler therapy	Noninvasive cutaneous electrostimulation	II, D
Self-guided online cognitive behavioural strategies	PROSPECT, pilot RCT(n=60), greater improvements in 'worst' pain than usual care	II, C
Spinal cord stimulation	Small number case series, only in truly refractory pain due to CIPN, invasive and expensive procedure: electrode insertion into the dorsal re-entry zone of spinal cord and pulse generator implantation under the skin	V, C

CIPN, chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity; ESMO, European society for medical oncology; EXCAP, exercise for cancer patients; GoR, grade of recommendation; LoE, level of evidence; PROSPECT, proactive self-management program for effects of cancer treatment; RCT, randomised controlled trial

출처: Jordan et al., 2020

- Grade of recommendation

A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

B: Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

C: Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages(adverse events, costs, etc.), optional

D: Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended

E: Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

- Level of evidence

I: Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity

II: Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity

III: Prospective cohort studies

IV: Retrospective cohort studies or case-control studies

V: Studies without control group, case reports, expert opinions

1.4.2 신의료기술평가결과

비침습적 무통증 신호요법은 2012년도에 신의료기술로 평가가 수행된 기술로 선택문헌 총 9편(무작위배정 비교임상연구 1편, 증례연구 5편, 학술대회 발표 초록 3편)으로 평가되었다. 평가결과 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 비교연구는 충분치 않으나 일관적으로 유의한 통증 경감 효과를 나타내어 안전성 및 유효성이 있는 의료기술로 심의되어 보건복지부 고시되었다 (보건복지부, 신의료기술평가위원회. 2013)(표 1.15).

표 1.15 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시

보건복지부 고시 제2013-30호, 2013.2.21. ○ 기술명 • 한글명: 비침습적 무통증 • 영문명: Scrambler Therapy ○ 사용목적: 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자의 통증 경감 ○ 사용대상: 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자 ○ 시술방법: 통증부위 진단 후 주요 통증 경로에 전극을 부착하고, 무통증신호 프로그램이 내장되어있는 경피성통증완화 전기자극장치(Pain Scrambler MC-5A)를 이용하여 미세전류와 함께 무통증 정보를 신경으로 전달하는 방법으로 1 회 치료(약 30-60분)가 완료되며, 환자 상태에 따라 약 5-10회 연속적으로 시술을 시행함 ○ 안전성·유효성 평가결과 • 비침습적 무통증 신호요법은 비침습적으로 피부에 부착한 전극을 통해 전기적으로 무통증 신호를 전달하는 방법으로 기본적인 안전관리 수칙을 준수하여 시행된다면 안전한 시술임 • 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 환자에서 유의하게 통증 및 진통제 사용량이 감소함 • 따라서 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자에서 통증 감소 목적으로 사용 시 안전하고 유효한 기술임
--

1.4.3 국외 체계적 문헌고찰

비침습적 무통증 신호요법과 관련된 체계문헌고찰로는 암성 통증을 대상으로 수행된 Kashap 등(2020)과 만성 통증에 초점을 둔 Majithia 등(2016)이 확인되었다. 2편 모두 정성적으로 분석하였으며, 동 기술의 통증감소에 대한 긍정적인 효과가 확인되나 그 근거수준이 높지 않아 대규모의 무작위배정 비교임상연구가 필요하다고 제시하고 있다.

2. 평가목적

본 평가는 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 비침습적 무통증 신호요법의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 과학적 근거를 제공하고 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 체계적 문헌고찰 수행을 통해 비침습적 무통증 신호요법의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

본 평가에서 핵심질문은 다음과 같다.

- 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 **만성 통증 환자**에서 통증을 경감시키는데 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 **암성 통증 환자**에서 통증을 경감시키는데 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- 비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 **난치성 통증 환자**에서 통증을 경감시키는데 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?

상기 핵심질문의 각 구성 요소에 대한 세부사항은 다음의 표와 같다.

표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항

구분	세부내용
대상 환자	• 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증 환자 • 기존 통증치료로 관리되지 않는 암성 통증 환자 • 기존 통증치료로 관리되지 않는 난치성 통증 환자
중재기술	• 비침습적 무통증 신호요법
비교기술	• 보존적 치료 • 위약 또는 모의대조군(sham treatment) • 약물치료 • 전기자극치료 • 신경차단술
결과변수	〈 안전성 〉 · 시술 관련 부작용 및 이상반응 〈 효과성 〉 · 통증감소정도 · 진통제 사용 감소정도 · 삶의 질 영향 정도
연구환경	제한되지 않음
추적기간	제한되지 않음
연구유형	비교연구, 증례연구까지 포함, 증례보고 제외

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medric.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
사이언스온(SCIENCE ON)	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함한다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) 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

1.3.3 검색 전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악하였다. 국외 검색원의 경우 Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 기본으로 각 자료원별 특성에 맞게 검색어를 수정하여 사용하였다.

국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다. 최종 검색일은 2021년 4월 12일이며, 문헌 검색 전략은 [부록 4]에 제시하였다.

1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도 제한하지 않고 검색을 수행하였으며, 이 중 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 문헌을 선택하였다.

1.3.5 수기 검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 주요 의료기술평가기관의 웹사이트 및 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인된 본 평가 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌의 선택배제는 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였다. 검색된 문헌에 대하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행 후, 의견 합의를 통하여 문헌을 최종 선택하였다. 문헌선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다. 자세한 문헌 선택/배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 선택/배제기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
· 만성 통증 또는 암성 통증 또는 난치성 통증 환자를 대상으로 한 연구 · 비침습적 무통증 신호요법을 수행한 연구 · 적절한 의료결과를 하나 이상 보고한 연구	· 동물연구 또는 전임상연구 · 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) · 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 · 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 · 원문 확보 불가 · 논문 철회된 연구 · 중례보고인 연구

1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정 비교임상연구(Randomized controlled trial)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al., 2011). 무작위배정 비교임상연구에 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림위험 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

전후연구에 대한 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2013). RoBANS는 비뚤림위험 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정 비교임상연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 총 8개 세부문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

비뚤림위험 평가결과는 Review manager (RevMan) 5.4.1을 이용하여 비뚤림위험 그래프 및 비뚤림위험에 대한 평가결과요약을 그림으로 제시하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 오류가 있는지 확인하는 방식으로 진행하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 중재기술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다. 각 연구별 자료추출내용은 [별첨 1]에 제시하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능한 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능한 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. 메타분석 및 출판비뚤림위험은 R(version 4.0.3, 2020.10.10.)을 이용하여 분석하였다.

메타분석 수행시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 메타분석은 비교군 연구와 전후연구를 구분해서 분석하고 비교군 연구의 경우 비교기술별로 구분하여 분석을 수행하였다.

둘째, 효과성 지표 중 시술 전후 통증점수결과와 50% 통증감소를 보인 환자비율이 2편 이상의 동일한 통계량 값을 제시한 연구들이 확인되어 해당 지표에 대해서만 메타분석을 수행하였고, 나머지 지표는 질적 분석을 수행하였다.

셋째, 시술 전후 통증점수결과는 일부 연구에서 중앙값이나 평균값만 제시하고 있거나 p값만 제시된 경우 혹은 중앙값(interquartile range, IQR)값만 제시된 경우 해당 연구들은 분석에서 제외하고 시술 전후 결과값 및 변화량을 평균 및 표준편차로 제시한 경우만 메타분석에 포함하였다.

넷째, 시술 전후 변화량을 제시하지 않고 시술 전후 통증점수만 제시된 경우 메타분석은 상관관계수 0.5로 적용하여 분석하되, 민감도 분석으로 상관관계수 0.7, 0.9를 각각 적용했을 때 결과방향성이 달라지지 않는 것을 추가적으로 확인하였다.

다섯째, 시술 전후 통증점수 변화량에 대한 메타분석 수행시 연구별로 통증평가척도가 다양하여 통합 통계량은 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 이용하였다.

여섯째, 50% 통증감소를 보인 환자비율의 통합 통계량은 비교군 연구에서 통합 오즈비(odds ratio, OR)로, 전후연구에서 통합 비율(proportion)로 분석하였고, 전후연구의 경우 누적메타분석을 통해 연도별로 누적된 연구결과의 경향성을 확인하였다.

일곱 번째, 대상자별(암성통증 환자와 비암성 통증 환자), 추적기간별(치료후, 1개월 이내, 1개월 초과) 결과값이 달라지는지 확인하기 위하여 하위군 분석을 수행하였다.

여덟 번째, 출판비돌림위험은 비교군 연구 및 단일군 연구에 대해 funnel plot을 통한 좌우대칭성으로 확인하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2015). 모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하고 ‘핵심적인’, ‘중요하지만 핵심적이지 않은’ 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하여 평가하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 표 2.5와 같이 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함	임상적 안전성과 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성과 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성과 효과성 등에 대한 활용가능한 자료가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

3. 사회적 가치 평가

의료기술재평가에 일반 국민의 의견을 반영하기 위해 동 기술의 사회적 가치 평가영역에 대해 구조화된 질문지를 이용하여 의료기술평가 국민참여단의 의견을 수렴하였다. 국민참여단의 의견을 근거로 분과위원회의 사회적 가치에 대한 검토의견을 받았으며, 이후 의료기술재평가위원회에서 최종심의를 진행하였다. 국민참여단의 의견 수렴 방법은 [부록 3]에 제시하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 573건으로 각 데이터베이스에서 중복 검색된 221건을 제외한 352건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 76건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이후 선별된 문헌의 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 30편의 문헌을 선택하였다.

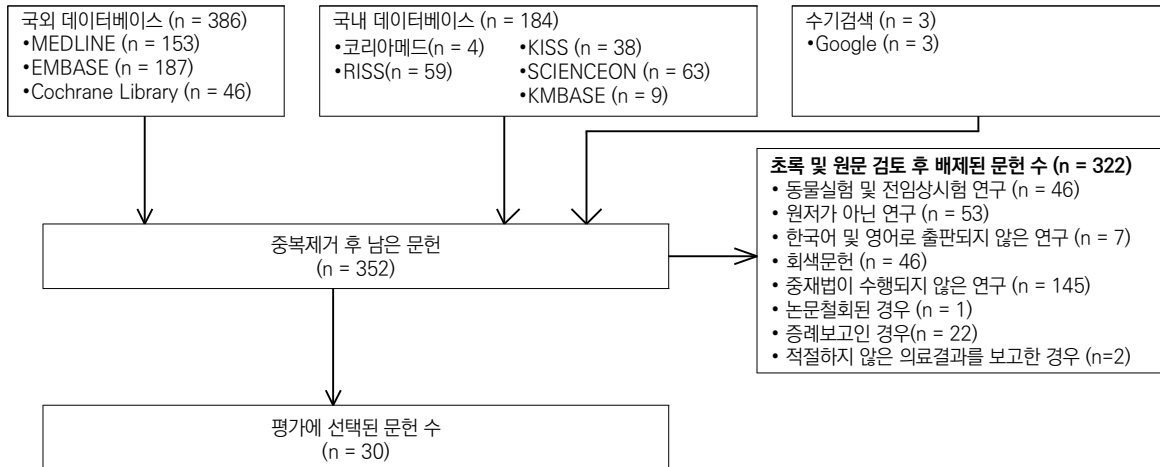


그림 3.1 문헌선정흐름도

선택배제과정 중 고려된 사항은 다음과 같다.

Joo 등(2017)은 화상환자를 대상으로 중증 가려움증을 주호소로 가려움증 개선을 위해 동 기술을 수행한 연구로 통증개선을 목적으로 수행되지 않았기 때문에 적절한 의료결과를 보고하지 않은 연구로 배제하였다.

Lee 등(2016a)은 관절경적 회전근개시술(arthroscopic rotator cuff repair)을 수행한 환자를 대상으로 한 연구로, 문헌에서 대상자수가 명시되어있지 않아(교신저자에게 이메일을 보냈으나 회신이 없었음), 효과성 결과를 판단하기 어렵다는 소위원회의 논의에 따라 적절한 의료결과를 보고하지 않은 연구로 배제하

였다.

Smith 등(2018)은 대상포진 후 신경병증 환자 10명을 대상으로 수행된 전후 연구로 이 중 8명은 다른 선택문헌인 Marineo 등(2012) 연구에 포함되어 있었으나, Marineo 등(2012) 연구는 그 외의 다른 질환까지 포함해서 의료결과를 보고하여 대상자가 완전 일치하지 않기 때문에 중복 출판된 연구로 분류하지 않고 Smith 등(2018)과 Marineo 등(2012)을 각각 선택문헌으로 포함하였다.

본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 제1저자 오름차순으로 [부록 6]에 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 제1저자 오름차순으로 [별첨 2]에 기술하였다.

1.2. 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 총 30편으로 연구유형별로 무작위배정 비교임상연구 10편, 전후연구 19편, 증례연구 1편이었다. 선택문헌 특성표는 표 3.1에 제시하였다.

비교기술별로는 경피적 전기신경자극치료(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)와 비교 4편, 모의대조군과 비교 4편, 약물치료와 비교된 연구 2편으로 TENS와 비교한 연구 1편에서는 두 군 모두 관절가동술을 수행하였으며, 약물치료와 비교된 연구 2편의 경우 중재군은 약물치료와 비침습적 무통증 신호요법을 병용한 군이며, 비교군은 약물치료 단독군이었다.

연구대상을 난치성 통증, 만성 통증 및 암성 통증으로 구분하면 난치성 통증 환자를 포함한 연구는 7편, 만성 통증 환자를 포함한 연구는 21편, 암성 통증을 포함한 연구는 12편으로 확인되었다. 난치성 통증, 만성 통증 및 암성 통증 환자의 구분기준은 표 3.2와 같다.

연구국가별로는 미국, 이탈리아가 동일하게 12편, 인도, 한국이 동일하게 3편이었다.

추적기간별로는 총 치료세션후까지 추적관찰한 경우가 5편(17%), 1~4주 9편(30%), 5~12주 12편(40%)로 나타났으며, 그 외에 13~23주 1편(3%), 24주 이상 3편(10%)이 확인되었다.

중재시술은 1회 세션당 시간은 30분으로 수행한 경우가 9편(30%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로 45분이 8편(26.7%)이었고, 그 외에 20분부터 60분까지 연구별로 다양하게 나타났다. 치료 횟수는 매일 연속적으로 총 10회 수행한 경우가 19편(63.3%)으로 가장 많았으며, 그 외에 1회부터 최대 12회까지 다양하게 나타났다.

표 3.1 선택문헌 특성

연 번	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상	중재시술 (N)	비교시술 (N)	중재시술특징 (시간/총횟수)	통증특징	추적기간
RCT								
1	Bodily (2020)	미국	말초신경병증 환자	ST (19)	TENS (20)	30분/1회, 10회	암성 통증 만성 통증	치료후/1 2주후
2	Childs (2020)	미국	CIPN 환자	ST (10)	TENS (12)	30분/10회	암성 통증 만성 통증	8주
3	Kashyap (2020)	인도	두경부 및 흉부 암 환자	ST+약물치료(40)	약물치료(40)	40분/10회	암성 통증	1주
4	Kim (2020)	한국	유방절제술을 시행한 유방암 환자	관절가동술+ST(15)	관절가동술+TENS(15)	60분/12회	암성 통증	치료후
5	Loprinzi (2020)	미국	CIPN 환자	ST(24)	TENS(25)	30분/10회	만성 통증 암성 통증	8주
6	Mealy (2020)	미국	시신경척수염 스펙트럼장애를 가진 중추성 신 경병증성 통증 환자	ST(11)	모의대조군(11)	35분/10회	만성 통증	7주
7	Nayback-B (2020)	미국	외상으로 기인된 만성 신경병증성 통증 환자	ST(28)	모의대조군(29)	제조사가이드라인	만성 통증	4주
8	Smith (2020)	미국	CIPN 환자	ST(17)	모의대조군(18)	35분/2-10회	암성 통증 만성 통증	12주
9	Starkweather (2015)	미국	지속적 비특이적인 요통 환자	ST(15)	모의대조군(15)	30분/10회	만성 통증	3주
10	Marineo (2012)	이탈리아	수술 후 신경병증성 통증, 대상포진후 신경통 또는 척추협착증 환자	ST, 약물치료 (26)	약물치료 (26)	45분/10회	만성 통증 난치성 통증	12주
전후연구								
1	Ricci (2019)	이탈리아	암성 통증 환자, 비암성 통증 환자	ST(219)	없음	30분/10회	암성 통증일부 포함 만성 통증	2주
2	Russo (2018)	이탈리아	만성 신경병증성 통증 환자	ST(45)	없음	45분/10회	만성 통증	치료후
3	Smith (2018)	미국	대상포진후 신경병증 환자	ST(10)	없음	30~45분/10회	만성 통증	12주
4	Tomasello (2018)	이탈리아	CIPN 환자	ST(9)	없음	45분/10회	암성 통증	24주
5	Kashyap (2017)	인도	골암, 신경병증성 통증 또는 혼합형 통증 환자	ST(20)	없음	40분/10회	암성 통증	2주
6	Lee (2016b)	한국	암 관련 신경병증성 통증, CIPN, 전이성 골통 증, 대상포진후 신경병증성 통증 환자	ST(20)	없음	30분/10회	암성 통증	2주

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상	중재시술 (N)	비교시술 (N)	중재시술특징 (시간/총횟수)	통증특징	추적기간
7	Notaro (2016)	이탈리아	골/내장 전이로 기인된 암성통증 또는 일차성 종양 환자로 표준 약물치료에 불응성인 환자	ST(25)	없음	30~40분/10회	암성 통증 만성 통증 난치성 통증	10일
8	Raucci (2016)	이탈리아	CRPS I 3명, II 2명	ST(4)	없음	45분/10회	만성 통증	6~21개월
9	Compagnone (2015)	이탈리아	대상포진후, 신경병증, 요통, 말초신경병증, 다발성 신경염 등	ST(201)	없음	45분/10회	난치성 통증 만성 통증	12주
10	Pachman (2015)	미국	CIPN	ST(37)	없음	30분/10회	암성 통증	10주
11	Sparadeo (2014)	이탈리아	CRPS, 만성 척추 통증	ST(91)	없음	언급없음/10회	만성 통증	6~12개월
12	Coyne (2013)	미국	만성 CIPN, 유방절제술 후 통증 환자, 대상포 진후 신경통, 방사선 치료 관련 통증 환자	ST(39)	없음	45분/10회	암성 통증 만성 통증	11주
13	Ricci (2012)	이탈리아	암성 통증, 비암성 통증 환자	ST(82)	없음	30분/10회	만성 통증 암성 통증	2주
14	Sparadeo (2012)	미국	CIPN, 비암성 관련 만성 신경병증성 통증 환 자	ST(173)	없음	언급없음/10회	만성 통증 암성 통증	평균 4.2개월
15	Ghatak (2011)	인도	만성 요통 환자	ST(8)	없음	45분/6회	만성 통증	치료후
16	Smith (2010)	미국	CIPN	ST(18)	없음	60분/10회	암성 통증	12주
17	Sabato (2005)	이탈리아	약물저항성 신경병증성 통증 환자	ST(226)	없음	30분/5회	난치성 통증	치료후
18	Marineo (2003)	이탈리아	전이암으로 약물저항성 내장통이 있는 환자	ST(11)	없음	45분/10회	난치성 통증 암성 통증	치료후
19	Serafini (2000)	이탈리아	만성 신경병증성 통증 환자	ST(34)	없음	20분/12회	난치성 통증 만성 통증	6주
중례연구								
1	Moon (2015)	한국	다양한 원인의 통증이 있는 환자	ST(147)	없음	40~60분/5~10회	암성 통증 난치성 통증 만성 통증	4주

CIPN, chemotherapy induced peripheral neuropathy; CRPS, complex regional pain syndrome; RCT, randomized controlled trial; ST, scrambler therapy; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation

표 3.2 통증유형별 대상자 특징 요약

구분	특징
만성 통증	· 질환명에 '만성'이 포함되어있는 경우 · 해당질환 관련 통증이 3개월 이상 혹은 최소 6개월 동안 있었던 경우 · 만성 통증에 대해 WHO 가이드라인에 따라 치료받고 있는 경우 · 만성 통증 치료프로그램에 등록된 자 · 복합부위통증증후군 환자 또는 대상포진후 신경통 환자
암성 통증	· CIPN · 암환자 · 암환자로 방사선 치료, 화학요법 받고 있는 자 · 암성 통증 환자
난치성 통증	· 불응성 신경병증성 통증 환자 · 보존적 치료 또는 표준치료*에 반응하지 않거나 과민반응이 있어 통증치료에 실패한 자 또는 이미 다른 치료로 통증치료에 성공되지 않는 경우 *보존적 치료 또는 표준치료: NSAIDS, 신경차단술, 마약성 진통제 최대용량, 항경련제, 항우울제, 스테로이드제, 방사선 치료, 리도카인주사, 경막외차단, 경피적 신경자극, 체외충격파요법 등 · 더 이상의 약물치료와 침습적 시술을 원하지 않은 경우 · 아편유사제 용량 증량을 거부한 자 · 기저질환으로 항응고제 요법을 치료받고 있어 침습적 치료를 두려워하는 경우 · 심한 약물저항성 내장통이 있는 경우

CIPN, chemotherapy induced peripheral neuropathy; NSAIDS, non-steroidal anti-inflammatory drugs; WHO, world health organization

1.3. 비뚤림위험 평가 결과

비뚤림위험은 무작위배정 비교임상연구 10편, 전후연구 19편에 대해 평가를 수행하였다.

무작위배정 비교임상연구의 비뚤림위험 평가결과는 다음과 같다.

무작위 배정순서 생성은 2편의 연구에서 적절하게 이루어지지 않아 비뚤림위험이 높은 것으로 평가되었으며, 배정순서은폐는 6편에서 명확하게 언급이 없어 선택 비뚤림위험을 불확실로 평가하였다. 연구자 및 연구참여자의 눈가림은 5편, 결과평가에 대한 눈가림은 4편에서 이루어지지 않아 실행 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였다. 불충분한 결과자료는 4편에서 군간 효과를 확인하기 위한 통계적 검정이 적절히 이루어지지 않았거나 (Bodily et al., 2020; Childs et al., 2020; Smith et al., 2020), 추적관찰시 탈락률이 높게 보고된 점(Nayback-B et al., 2020)을 고려하여 탈락 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였다. 선택적 보고의 경우 무작위 배정한 군에 대한 결과는 제시하지 않고 교차설계한 치료그룹의 결과만 제시한 경우 (Childs et al., 2020), 초기 통증상태에 대해서는 명시하고 있지 않고 일부 지표에 대해서는 전후 개선된 결과값을 제시하지 않았거나 대상자 일부의 결과만 제시한 경우(Bodily et al., 2020), 추적관찰기간의 일부 결과만 제시한 경우(Mealy et al., 2020), 연구방법상 제시된 연구결과를 제시하지 않은 경우(Smith et al., 2020)가 확인되어 보고 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였다. 그 외 대부분의 문헌에서 병행치료에 대해 명확히 기술하지 않거나 환자의 상태에 따라 약물용량을 변경하는 등의 내용이 확인되어 중재기술의 치료효과를 확인하는데 교란변수를 적절히 통제하지 않은 점을 고려하여 불확실 혹은 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였다. 이에 따라 연구 참여자 및 결과평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 영역에서는 40~50%에서 비뚤림위험이 높게 평가되었으며, 무작위배정 및 배정은폐 영역에서는 20%에서 선택 비뚤림위험이 높게 평가되었다(그림 3.2, 그림 3.4).

전후연구의 비뚤림위험 평가결과는 다음과 같다.

전후연구에서 교란변수는 19편에서 통증관리와 관련된 병행치료가 명확히 제시되어있지 않거나 통제되지 않아 선택 비뚤림위험을 ‘불확실’ 혹은 ‘높음’으로 평가하였다. 불완전한 결과 자료는 14편에서 탈락률이 높게 보고되거나 모든 환자에서 총 치료세션 및 추적관찰을 다 완료했는지에 대해 구체적으로 명시하고 있지 않은 부분들이 확인되어 탈락 비뚤림위험을 ‘불확실’ 혹은 ‘높음’으로 평가되었다. 결과평가의 눈가림은 모든 연구에서 눈가림에 대해 명시를 하지 않아 확인 비뚤림위험을 모두 ‘불확실’로 평가하였다. 이에 따라 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 불완전한 결과자료에 있어 5~15%에서 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가되었고 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 불완전한 결과자료에 있어 50~100%에서 비뚤림위험이 ‘불확실’로 평가되었다(그림 3.3, 그림 3.4).

출판 비뚤림위험을 판단하기 위해 비교군 연구 및 단일군 연구에 대한 funnel plot을 살펴본 결과 좌우 비대칭으로 출판 비뚤림위험에 대한 가능성이 있는 것으로 확인되었다(그림 3.5, 그림 3.6).

각 연구별 비뚤림위험 평가의 상세내용은 [별첨 1]에 제시하였다.

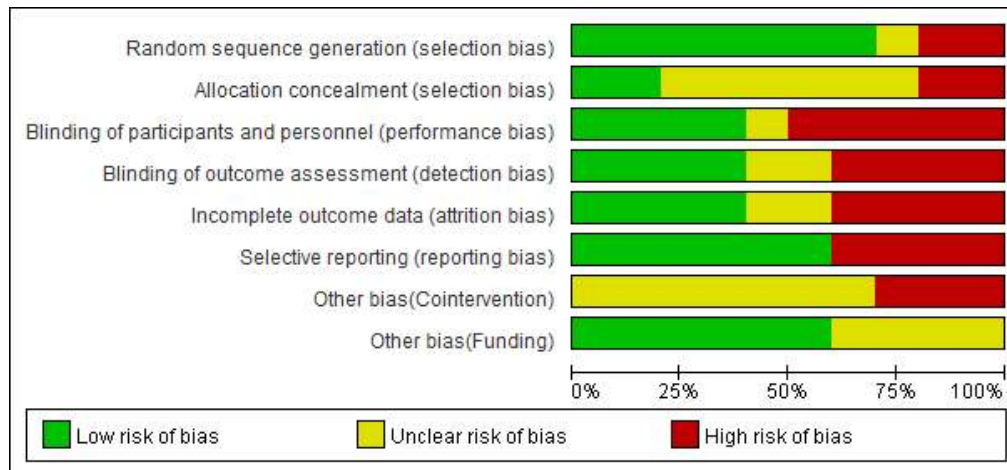


그림 3.2 비뚤림위험 그래프(무작위배정 비교임상연구)

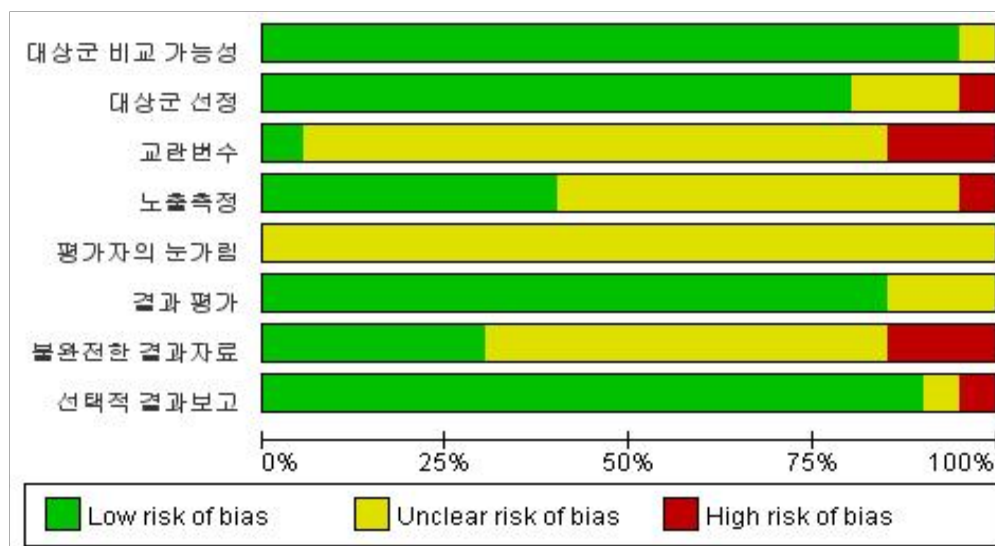


그림 3.3 비뚤림위험 그래프(전후연구)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias(Cointervention)	Other bias(Funding)
Bodily 2020	+	?	+	+	+	+	+	?
Childs 2020	+	?	+	+	+	+	+	+
Kashyap 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Kim 2020	+	?	+	+	+	+	+	?
Loprinzi 2020	+	?	+	+	+	+	+	+
Marineo 2012	+	+	+	+	+	+	+	+
Mealy 2020	+	?	+	+	+	+	+	+
Nayback-B 2020	?	?	?	?	+	+	+	+
Smith 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Starkweather 2015	+	+	+	+	+	+	+	?

	대상군 비교 가능	대조군 전제	교란 변수 노출 정도	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고
Compagnone 2015	+	+	?	?	?	+	+
Coyne 2013	+	+	?	?	?	+	+
Ghatak 2011	+	+	?	?	?	+	+
Kashyap 2017	+	+	?	+	?	+	+
Lee 2016b	+	+	+	?	+	+	+
Marineo 2003	+	+	+	?	?	+	+
Notaro 2016	+	+	?	+	?	+	+
Pachman 2015	+	+	?	?	?	+	+
Raucci 2016	+	?	?	?	?	+	+
Ricci 2012	+	+	?	?	?	?	+
Ricci 2019	+	+	?	?	?	+	+
Russo 2018	+	+	+	?	?	+	+
Sabato 2005	+	+	?	?	?	?	+
Serafini 2000	+	+	?	?	?	+	+
Smith 2010	+	+	?	?	?	?	+
Smith 2018	+	+	?	?	?	?	+
Sparadeo 2012	+	+	?	?	?	?	+
Sparadeo 2014	+	?	?	?	?	?	+
Tomasello 2018	+	+	+	?	?	+	+

그림 3.4 비뚤림위험에 대한 평가결과요약, 무작위배정 비교임상연구(좌), 전후연구(우)

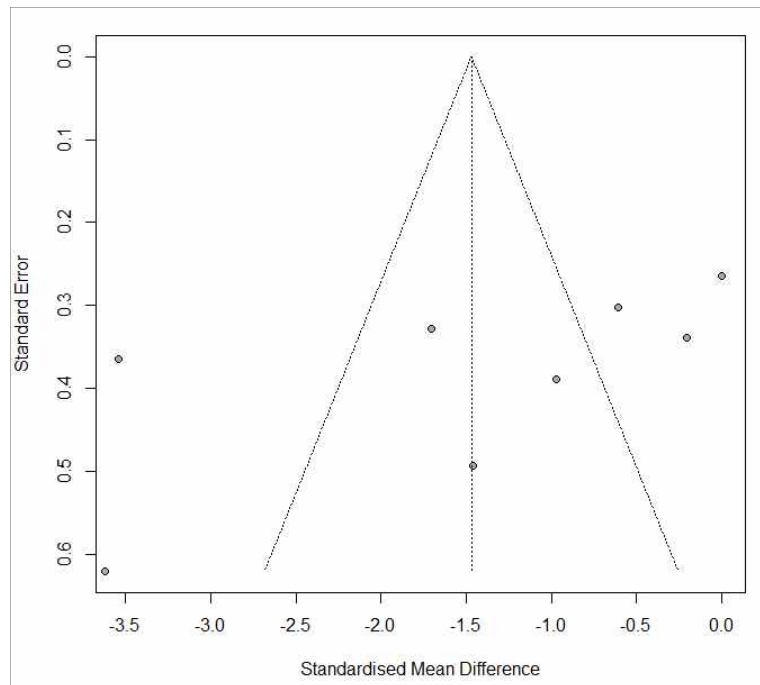


그림 3.5 Funnel plot(비교군 연구)

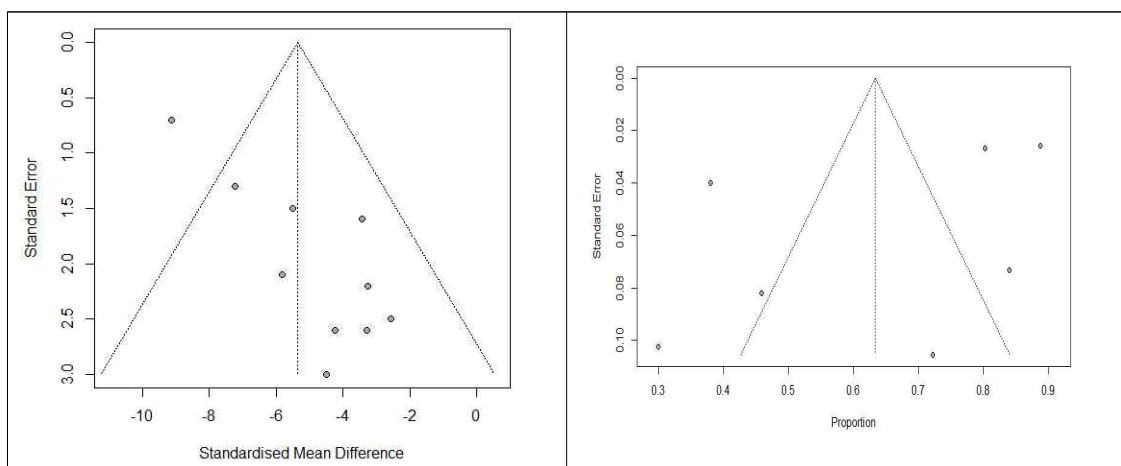


그림 3.6 Funnel plot(단일군 연구)

2. 분석 결과

2.1 안전성 결과

안전성 결과는 총 30편 중 3편(Loprinzi et al., 2020; Mealy et al., 2020; Smith et al., 2010)에서 보고하였으며 이 중 2편에서 비침습적 무통증 신호요법과 관련된 경미한 반상출혈, 접촉성 피부염, 발작의 이상반응이 4.2~6.3%로 확인되었다.

그 외 17편(Bodily et al., 2020; Kashyap et al., 2020; Ricci et al., 2019; Smith et al., 2018; Tomasello et al., 2018; Kashyap et al., 2017; Lee et al., 2016b; Notaro et al., 2016; Compagnone et al., 2015; Pachman et al., 2015; Coyne et al., 2013; Ricci et al., 2012; Sabato et al., 2005; Marineo et al., 2012; Ghatak et al., 2011; Marineo et al., 2003; Serafini et al., 2000)에서는 비침습적 무통증 신호요법과 관련된 이상반응은 없었다고 보고하였다.

나머지 10편(Childs et al., 2020; Kim et al., 2020; Nayback-B et al., 2020; Smith et al., 2020; Russo et al., 2018; Raucci et al., 2016; Moon et al., 2015; Starkweather et al., 2015; Sparadeo et al., 2014; Sparadeo et al., 2012)은 비침습적 무통증 신호요법과 관련된 안전성에 대해 언급이 없었다.

표 3.3 안전성 결과

연구유형	제1저자 (연도)	연구대상자	대상자수, 명 (중재군/비교군)	비교시술	이상반응	결과, %(명)		비고
						중재군	비교군	
RCT	Loprinzi (2020)	CIPN pain	24/22	TENS	경미한 반상출혈 (ecchymosis)	4.2(1/24)	0	- 4명은 의학적 중재를 필요로 하지 않았으며, 모두 치료가 완료된 후 모든 이상증상은 해결되었음 - 연구기간동안에 발생한 심각한 부작용은 없었음
					전극부위 접촉성 피부염	4.2(1/24)	0	
					비정상적인 감각*	0	9.1(2/22)	
RCT	Mealy (2020)	NMOSD를 동반 한 중심성 신경병 증성 통증 환자	11/11	모의대조군	감염	없음	9.1(1/11)	- 감염으로 입원해서 항생제 치료받았으며, 치료와 관련성있는 것으로 간주하지 않았음 - 연구참여기간동안에 통증 중증도 증가를 초래한 중재군 및 비교군 환자는 없었음
전후연구	Smith (2010)	CIPN	16	없음	발작 (seizure)	6.3(1/16)	-	- 치료 6일 후에 뇌 전이 진단을 받음. 통증이 절반 으로 줄어들고 감각과 보행이 현저하게 개선되어 계속하고 싶었지만 프로토콜에 명시된 대로 치료 를 중단함 - 2명 증상이 있는 뇌 전이 있었으며 치료로 기인된 것은 아니었음 - 독성은 나타나지 않음 - 이상반응을 경험한 사람은 없었음

CIPN, Chemotherapy induced peripheral neuropathy; NMOSD, Neuromyelitis optica spectrum disorder; RCT, randomized controlled trial; TENS, transcutaneous electrical stimulation; - 없음

*타는듯한(burning) 또는 불안정감(restlessness)로 묘사되는 양쪽 하지에 비정상적인 감각

2.2 효과성 결과

핵심질문은 대상자를 만성 통증, 암성통증, 난치성 통증 환자를 각각 구분하여 제시하였으나, 선택문헌에서 제시된 연구대상은 통증 특징상 암성통증이 있으면서 난치성 통증을 같이 가지고 있는 것과 같이 세 가지 통증 유형별로 대상자가 명확히 구분되기 어려운 문제가 확인되었다. 이에 따라 효과성 결과는 통증 유형별로 대상자를 구분하지 않고 통합하여 평가를 수행하되, 하위군 분석에서 암성통증 및 비암성통증 환자에 따라 결과가 달라지는지 확인하였다. 또한 연구유형별로 추적기간이 다양한 점을 고려하여 추적기간에 따른 효과성 결과가 달라지는지도 추가적으로 확인하였다.

효과성 결과는 연구유형별로 구분하여 제시하되, 무작위배정 비교임상연구의 경우 비교시술별, 효과성 지표별로 제시하였다.

효과성 지표는 통증감소정도, 진통제 사용감소정도, 삶의 질 영향정도로 구분하여 제시하였다. 이 중 통증감소정도는 연구에 따라 시술전후 점수 비교, 50%이상 통증감소한 환자비율, 전체적인 통증감소비율 및 그 외에 다양한 형태로 제시한 경우가 확인되었다.

2.1.1. 무작위배정 비교임상연구

무작위배정 비교임상연구는 총 10편으로 모의대조군과 비교 4편, TENS와 비교한 연구가 4편이었으며, 중재시술과 약물치료를 병용군과 약물치료 단독군을 비교한 연구 2편이 확인되었다.

2.1.1.1. 모의대조군과 비교

통증감소정도를 보고한 2편(Mealy et al., 2020; Starkweather et al., 2015)은 추적관찰 시점에서 중재군이 비교군에 비해 통증이 유의하게 더 감소하였으며, 다른 2편(Nayback-B et al., 2020; Smith et al., 2020)은 추적관찰 후(1개월, 3개월) 통증감소정도가 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3.4).

통증감소비율은 1편(Smith et al., 2020)에서 첫 치료후 10일, 28일 시점에서 33%이상 통증감소한 환자비율은 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며(표 3.5), 다른 1편(Nayback-B et al., 2020)에서는 치료 후 6주 시점에서 통증 감소비율이 중재군 39%, 비교군 33%로 군간 차이에 대한 통계적 유의성에 대해서는 언급이 없었다(표 3.6). 통증감소변화량에 대한 메타분석결과 통합 SMD는 -1.17(95% CI -2.81, 0.47, $I^2=93\%$)로 유의하지 않은 것으로 나타났으며, 이질성은 높게 나타났다(그림 3.7). 이 중 Starkweather 등(2015) 연구의 경우 가장 심한 통증을 기준으로 통증점수를 제시하였고 모의대조군도 가장 통증이 심한 부위에 전극을 부착하는 방식으로 다른 모의대조군과 비교연구와는 다른 방식으로 진행했기 때문에 민감도 분석으로 Starkweather 등(2015) 연구를 제외한 2편(Nayback-B et al., 2020; Smith et al., 2020)에 대해서만 메타분석한 결과 통합 SMD는 -0.08(95% CI -0.49, 0.33, $I^2=0\%$)으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 이질성도 없는 것으로 나타났다(그림 3.8).

표 3.4 치료전후 통증점수 비교(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)

제1저자(연도)	연구대상 (중재군/비교군, n)	지표	측정시점	중재군	비교군	p
Mealy (2020)	비암성통증 환자 (11/11)	NRS	시술 전	5.0	5.0	0.76
			10일	1.5	4.0	NR
			60일	4.07	5.32±1.89	NR
			시술 전 vs 10일, p	0.001	0.4239	NA
			시술 전 vs 30일, p	0.0195	NR	NA
Nayback-B (2020)	비암성통증 환자 (28/29)	NRS-11 Pain	시술 전	4.3±1.4	4.8±1.4	0.494
			시술 후	2.5±1.9	3.2±2.1	
			1개월	3.1±2.0	3.2±2.1	
			시술 전	6.29±1.9	6.83±1.62	0.374
			10일	4.61±2.31	5.47±2.34	0.296
Smith (2020)	암성통증 환자 (17/18)	Self-Reported Pain Score (0-10)	28일	5.79±1.81	5.44±2.1	0.606
			2개월	5.69±2.43	6.25±1.62	0.585
			3개월	5.92±3.35	5.69±1.67	0.882
			시술 전vs10일 변화량	-1.64±2.06	-1.18±2.29	0.544
			시술 전 vs 28일, 변화량	-0.5±1.2	-1.06±2.32	0.802
Starkweather (2015)	비암성통증 환자 (15/15)	NRS* (0-10)	시술 전 vs 2개월 변화량	-0.31±0.8	-0.25±0.92	0.879
			시술 전 vs 3개월, 변화량	-0.75±1.78	-0.44±1.12	0.716
			시술 전	5.40±1.52	4.98±2.11	0.45
			1주	4.34±1.22	5.76±1.34	0.01
			3주	3.23±1.27	5.81±1.75	<0.01

NA, not available; NR, not reported; NRS, numeric rating scale; IQR, interquartile range,

*가장 통증이 심한 상태를 측정

결과값: 평균±표준편차 또는 중앙값

표 3.5 33% 이상 통증감소*한 환자비율(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)

제1저자(연도)	연구대상	측정시점	중재군, %(n)	비교군, %(n)	p
Smith (2020)	암성통증 환자	10일	25(4)	17.6(3)	0.688
		28일	5.9(1)	18.8(3)	0.335

*Self-Reported Pain Score(0-10) 이용

표 3.6 통증감소비율(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)

제1저자(연도)	연구대상 (중재군/비교군, n)	측정시점	중재군, %	비교군, %	p
Nayback-B (2020)	비암성통증 환자 (28/29)	시술 후	42	NR	NA
		6주	39	33	NR

NA, not available; NR, not reported

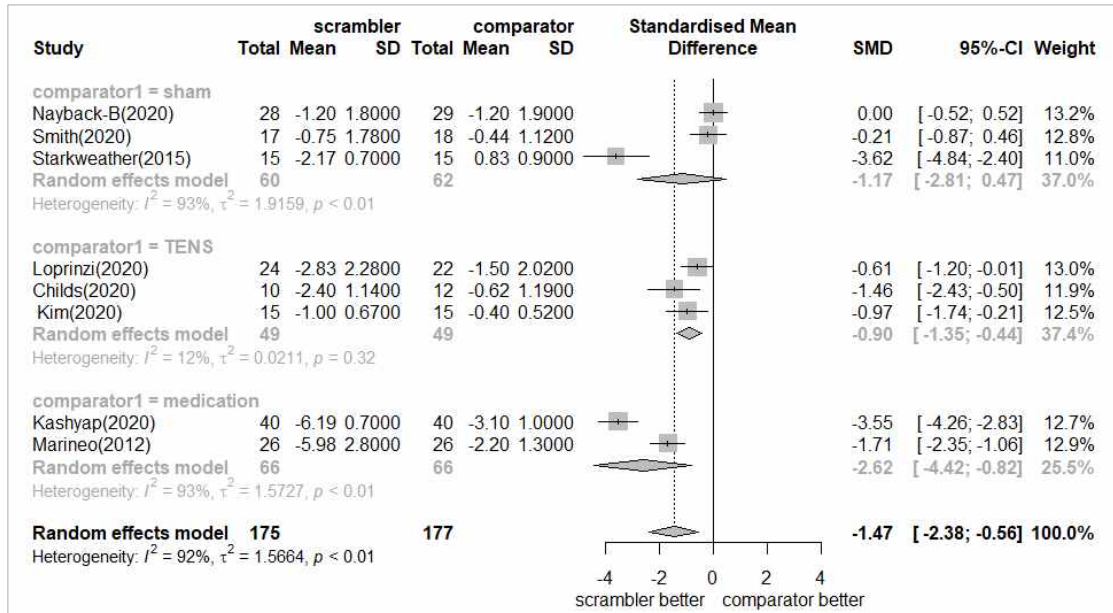


그림 3.7 메타분석결과(군간 통증감소 변화량 비교, 비교군 연구)

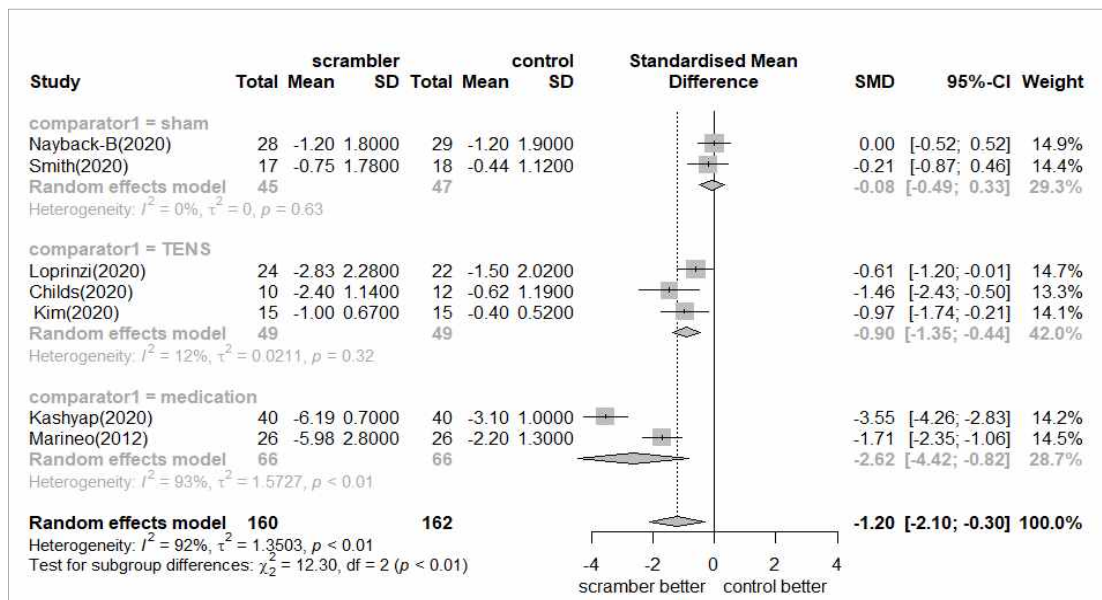


그림 3.8 메타분석결과(군간 통증감소 변화량 비교, 비교군 연구, 민감도 분석_Starkweather et al., 연구 제외)

진통제 사용 감소정도는 1편(Nayback-B et al., 2020)에서 약물용량변화의 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3.7).

표 3.7 진통제 사용 감소정도(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)

제1저자(연도)	연구대상 (중재군/비교군, n)	지표	측정시점	중재군	비교군	p
Nayback-B (2020)	비암성통증 환자 (28/29)	MQS	시술 전	29.07±15.55	31.41±17.30	0.097
			시술 후	26.08±13.33	32.04±15.06	
			1개월	24.40±14.35	32.22±15.89	

MQS, Medication Quantification Scale

결과값: 평균±표준편차

삶의 질 영향정도는 2편에서 확인되었다. 1편(Mealy et al., 2020)은 health related quality of life short form (HrQoL SF) -12로 평가하였을 때 불안, 수면장애 영역에서는 두 군 모두 시술 전후 유의한 변화를 보이지 않았으나 우울 영역은 중재군만 시술 전후 유의한 감소를 보였고 모의대조군은 시술 전후 유의한 변화를 보이지 않았다. 1편(Nayback-B et al., 2020)은 Quality of life in neurological disorders (Neuro-QoL) short form version 1.0으로 평가시 시술 후, 1개월 시점에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3.8).

표 3.8 삶의 질 영향정도(무작위배정 비교임상연구, 모의대조군과 비교)

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	중재군	비교군	p
Mealy (2020)	비암성통증 환자 (11/11)	depression T score*	시술 전후, p	0.03	0.6	NR
		anxiety†	시술 전후, p	0.1	0.15	NR
		sleep disturbance‡	시술 전후, p	0.26	0.36	NR
Nayback-B (2020)	비암성통증 환자 (28/29)	MCS§	시술 전	53.06±10.72	50.92±9.61	0.944¶
			시술 후	55.19±7.21	51.48±10.01	
			1개월	54.67±8.29	50.43±7.32	
		PCS	시술 전	38.95±9.48	39.58±10.41	0.264¶
			시술 후	43.48±11.33	38.72±9.69	
			1개월	44.85±10.41	41.83±9.95	

HrQoL SF-12, health related quality of life short form-12; MCS, mental composite score; NR, not reported; PCS, physical composite score

*depression T score, Neuro-QoL Short Form version 1.0-Depression로 평가; †Quality of Life in Neurological Disorders(Neuro-QoL) short Form version 1.0-Anxiety로 평가; ‡Neuro-QoL Short Form version 1.0-Sleep Disturbance로 평가; §Mental HrQoL SF-12, v2로 평가; ||Physical HrQoL SF-12, v2로 평가

¶F검정에 대한 p값

결과값: 평균±표준편차

2.1.1.2. 경피적 전기자극치료(transcutaneous electrical stimulation, TENS)와 비교

TENS와 비교한 연구는 4편으로 이 중 1편(Kim et al., 2020)은 두 군 모두 관절가동술을 병행하였으며, 1편(Childs et al., 2020)은 교차설계한 치료군의 결과만 제시하였다. 4편 모두 정해진 치료세션 후에 통증감소정도를 측정한 결과만 보고하였다.

통증감소정도는 치료전후 통증점수 비교(4편), 50% 이상 통증 감소한 환자비율(2편), 통증감소비율(2편), 남은 통증정도 비율(1편)을 보고하였다.

치료전후 통증점수는 3편(Loprinzi et al., 2020; Childs et al., 2020; Kim et al., 2020)에서 중재군이 더 유의하게 통증감소를 보였으며, 1편(Bodily et al., 2020)에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3.9). 메타분석결과 통합 SMD는 $-0.90(95\% \text{ CI } -1.35, -0.44, I^2=12\%)$ 로 중재군이 더 유의하게 감소한 것으로 나타났다(그림 3.7).

50%이상 통증 감소한 환자 비율은 2편(Childs et al., 2020; Loprinzi et al., 2020)에서 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3.10). 메타분석결과 통합오즈비는 $3.40(95\% \text{ CI } 1.24, 9.30)$ 으로 중재군에서 50%이상 통증 감소한 환자비율이 유의하게 높게 나타났다(그림 3.9).

통증감소비율은 1편(Childs et al., 2020)에서 중재군 45.8%, 비교군 16.7%로 군간 차이에 대한 통계적 유의성에 대해서는 보고하지 않았으며, 1편(Loprinzi et al., 2020)에서는 중재군 56.6%, 비교군 28.1%로 중재군이 더 유의하게 감소한 것으로 보고되었다(표 3.11).

표 3.9 치료전후 통증점수 비교(무작위배정 비교임상연구, TENS와 비교)

제1저자(연도)	연구대상 (중재군/비교군, N)	지표	측정시점	중재군	비교군	p
ST vs TENS와 비교						
Loprinzi (2020)	암성통증 환자 (24/22)	NAS	시술 전	5.88±2.21	6.59±1.65	NR
			시술 후	3.04±2.1	5.00±2.14	NR
			변화량	-2.833±2.28	-1.5±2.02	0.03
			p	<0.01	<0.01	NA
Bodily (2020)	암성통증, 비암성통증 환자 (1회치료, 9/9)	VAS	시술 전후 p	<0.05	<0.01	NS
	암성통증, 비암성통증 환자 (10회치료, 10/10)	VAS	시술 전후 p	<0.05	<0.05	
Childs (2020)	암성통증 환자 (10/12)*	primary pain score	시술 전	5.60±2.61	5.25±1.83	NR
			시술 후	3.20±2.17	4.63±2.39	NR
			변화량	2.4±1.14	0.63±1.19	0.022
			p	0.009	0.18	NA
관절가동술+ST vs 관절가동술+TENS						
Kim (2020)	암성통증 환자 (15/15)	VAS	시술 전	3.90±1.37	4.10±1.60	NR
			시술 후	2.90±1.20	3.70±1.34	NR
			변화량	-1.00±0.67	-0.40±0.52	0.037
			p	0.001	0.037	NA

NA, not available; NAS, numeric analog scale; NR, not reported; NS, not significant; ST, scrambler therapy; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; VAS, visual analog scale

*crossover tx로 중재시술 치료받은 군 10명, TENS 치료받은 군 12명임

결과값: 평균 ± 표준편차

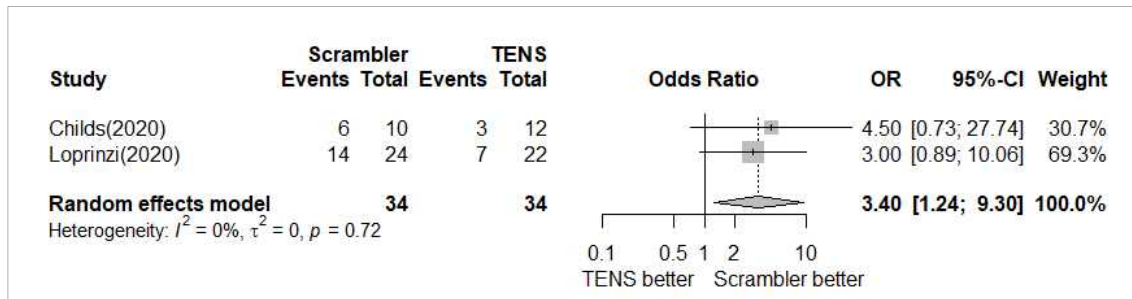


그림 3.9 경피적 전기자극치료와 비교, 50%이상 통증감소한 환자비율 비교

표 3.10 50%이상 통증 감소한 환자비율(무작위배정 비교임상연구, TENS와 비교)

제1저자(연도)	연구대상	측정시점	중재군, %(명)	비교군, %(명)	p
Childs (2020)	암성통증 환자	2주	603(5)	25(2/8)	NR
		8주	60(6/10)	25(3/12)	0.11
Loprinzi (2020)	암성통증 환자	치료후	58.3(14/24)	31.8(7/22)	NR
		치료후 (5점 이상 대상)	41.7(5/12)	35.3(6/17)	>0.05

NR, not reported

표 3.11 통증감소비율(무작위배정 비교임상연구, TENS와 비교)

제1저자(연도)	연구대상	측정시점	중재군, %	비교군, %	p
Childs (2020)	암성통증 환자 (5/8)	2주	45.83±15.59	16.70±26.78	NR
Loprinzi (2020)	암성통증 환자 (24/22)	치료후	-56.6±7.43	-28.1±35.8	<0.05

결과값: 평균±표준편차
NR, not reported

2.1.1.3. 약물치료와 비교

비침습적 무통증 신호요법과 약물치료를 같이 병용한 군과 약물치료 단독군을 비교한 연구는 2편으로 통증감소정도 및 진통제 사용감소정도에 대해 보고되었다.

통증감소정도는 2편(Kashap et al., 2020; Marineo et al., 2012)에서 시술 후 추적관찰시점에서 중재군이 비교군에 비해 유의하게 더 낮은 통증점수를 나타냈다(표 3.12). 메타분석결과 통합 SMD는 -2.62 (95%CI -4.42, -0.82, $I^2=93\%$)로 중재군에서 더 많이 통증이 감소된 것으로 나타났으며, 이질성은 높게 나타났다(그림 3.7).

표 3.12 치료전후 통증점수 비교(무작위배정 비교임상연구, 중재군+약물치료 vs 약물치료)

제1저자 (연도)	연구대상 (중재군/비교군, n)	지표	측정시점	중재군	비교군	p
Kashyap (2020)	암성통증 환자 (40/40)	NRS-11	시술 전	6.65±0.83	6.57±0.75	0.67
			시술 후	0.74±0.75	3.15±1.00	<0.001
			시술 후 7일	0.46±0.55	3.47±1.12	<0.001
			시술 전후 변화량*	5.91	3.42	NR
Marineo (2012)	비암성 통증 환자 (26/26)	VAS	시술 전	8.01±1.12	8.11±1.03	
			1개월	0.78±1.78	5.84±1.34	<0.001
			2개월	1.49±2.39	5.76±1.40	<0.001
			3개월	2.03±3.14	5.91±1.44	<0.001

NR, not reported; NRS, numeric rating scale; VAS, visual analogue scale

*평균

결과값: 평균±표준편차

진통제 사용 감소정도는 1편(Kashyap et al., 2020)에서 진통제(트라마돌) 사용량은 시술 후 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 마약성 진통제(몰핀)는 시술 후 중재군에서 진통제 사용량이 유의하게 더 낮았다(표 3.13).

표 3.13 진통제 사용 감소정도(무작위배정 비교임상연구, 중재군+약물치료 vs 약물치료)

제1저자 (연도)	연구대상 (중재군/비교군, n)	지표	측정시점	중재군(N)	비교군(N)	p
Kashyap (2020)	암성통증 환자 (40/40)	진통제(트라마돌) 사용량*	시술 전	234.61±114.35	245.45±112.20	0.98
			시술 후	190±122.02	190±122.02	0.42
			시술 후 7일	218.75±119.34	250±114.02	0.42
		진통제(몰핀) 사용량*	시술 전	66.67±66.21	65.86±52.07	0.97
			시술 후	45.96±28.57	78.27±59.10	0.01
			시술 후 7일	43.65±24.48	78.27±59.10	0.01

*Medication Quantification Scale로 측정함

결과값: 평균±표준편차

2.1.2. 전후연구

전후연구에 대한 효과성 결과는 통증감소정도, 진통제 사용 감소정도 및 삶의 질 영향정도로 구분하여 제시하였다.

통증감소정도는 시술 전후 통증점수, 통증 50%이상 감소된 환자 비율, 통증감소비율을 먼저 제시하고 그 외에 통증정도에 따른 환자 비율, 치료 후 남아있는 통증비율을 제시한 연구결과들을 제시하였다. 진통제 사용 감소정도는 연구별로 다양한 지표를 사용하고 있어 연구별로 제시하였다. 삶의 질은 시술 전후 점수비교, 환자 만족 정도에 따른 환자 비율, 수면시간 개선으로 구분하여 제시하였다.

시술 전후 통증점수 비교를 제시한 연구는 17편으로 이 중 14편은 통증이 5.16~9.22에서 0.11~4.3으로 시술 전후 유의하게 감소되었으며, 나머지 3편은 전후 비교에 대한 통계적 유의성은 제시하지 않았으나 통증이 감소된 것으로 보고되었다(표 3.14). 메타분석한 결과 통합 SMD는 -5.35(95% CI -7.17, -3.53, $I^2=64\%$)로 나타났다(그림 3.10).

표 3.14 시술 전후 통증점수결과(전후연구)

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과	
Ricci (2019)	암성통증, 비암성통증 환자 (219)	전체(219)	시술 전	6.44±2.11	
			1주	4.31±2.15	
			2주	3.22±2.2	
			3주	3.06±2.22	
			4주	3.19±2.34	
			<i>p</i>	<0.0001	
		암환자(83)	시술 전	6.25±2.24	
			1주	3.93±2.08	
			2주	2.90±1.98	
			3주	2.82±1.92	
			4주	2.97±2.09	
			<i>p</i>	<0.0001	
	비암환자 (136)	시술 전	6.55±2.03		
		1주	4.54±2.17		
		2주	3.42±2.31		
		3주	3.2±2.38		
		4주	3.32±2.48		
		<i>p</i>	<0.0001		
Smith (2018)	비암성통증 환자 (10)	통증점수	시술 전	7.64±1.46	
			1개월	0.42±0.89	
Tomasello (2018)	암성통증 환자 (9)	NRS	시술 전	9.22±0.83	
			시술 후	2.33±2.34	
			EOC	0.11±0.33	
			시술 전 vs 시술 후, <i>p</i>	<0.001	
			시술 전 vs EOC(최대 6개월), <i>p</i>	<0.001	
Kashyap (2017)	암성통증 환자 (20)	VAS [†]	시술 전	7.50	
			시술 후	0.75	
			1주	0.45	
			2주	0.15	
Lee (2016b)	암성통증 환자 (20)	전체환자 (20)	NRS [†]	시술 전	7.4(5.8–8.4)
				1주	4.3(2.5–6.1)

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과
			2주	3.1(1.5-4.9)
			4주	3.7(3.0-5.9)
			p	<0.001
		CIPN 환자 (6)	시술 전	6.1(5.5-8.1)
			1주	3.7(2.1-5.6)
			2주	2.6(1.2-3.9)
			4주	3.1(1.1-5.6)
			p	0.027
		전이성 골통증 환자(7)	시술 전	7.4(5.6-7.6)
			1주	4.1(2.2-5.1)
			2주	3.0(1.3-4.1)
			4주	3.1(1.3-4.1)
			p	0.018
		수술후 통증 환자 (7)	시술 전	8.5(6.6-9.0)
			1주	5.2(2.5-6.4)
			2주	3.7(2.0-5.1)
			4주	5.2(4.0-6.1)
			p	0.028
Notaro (2016)	암성통증 환자(25)	통증점수	시술 전	8.4±1.4
			시술 후	2.9±1.5
			p	0.008
Compagnone (2015)	비암성통증 환자 (201)	전체	시술 전	7.41±2.06
			시술 후	1.6±2.22
			p	<0.0001
		대상포진후 신경통(37)	시술 전	8.61±1.74
			시술 후	1.91±2.57
			시술 전 vs 시술 후, p	<0.0001
		만성요통 환자(63)	시술 전	7.45±2
			시술 후	1.36±1.1
			시술 전 vs 시술 후, p	<0.0001
		다발성 신경병증 환자(22)	시술 전	6.59±2.77
			시술 후	1.5±1.84
			시술 전 vs 시술 후, p	<0.0001
		말초 신경병증 환자(29)	시술 전	7.48±1.84
			시술 후	2.03±2.47
			시술 전 vs 시술 후, p	<0.0001
Pachman (2015)	암성통증 환자 (37)	평균 통증상태 [†]	시술 전	5.7
			시술 후 10주	2.6
			p	<0.0001
		가장 심한 통증상태 [†]	시술 전	6.4
			시술 후 10주	3.2
			p	<0.0001
Sparadeo (2014)	비암성통증 환자 (95)	CRPS(46) 척추통증 환자(49)	시술 전	7.9±1.9
			시술 후	3.4±3.4
			p	<0.05
			시술 전	7.4±1.6
			시술 후	2.8±2.5
			p	<0.05
Coyne (2013)	암성통증 환자, 비암성통증 환자 (39)	NRS*	시술 전	6.54
			시술 후	4.21
			1개월	4.59
			2개월	4.80
			3개월	4.32

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과	
Ricci (2012)	암성통증 환자, 비암성통증 환자 (73)	전체	NRS	시술 전 vs 시술 후, p	0.0005
				시술 전 vs 1개월, p	0.007
				시술 전 vs 2개월, p	0.009
				시술 전 vs 3개월, p	0.002
				시술 전	6.2±2.5
				T2: 시술 후 10일 이후	1.6±2.0
				T4: T2 이후 2주후	2.9±2.6
				시술 전 vs T2, p	<0.0001
				시술 전 vs T4, p	<0.0001
				시술 전	5.4±2.5
				T2: 시술 후 10일 이후	1.4±1.8
				T4: T2 이후 2주후	2.6±2.5
	암성통증 환자 (41)	초기 통증강도 ≥7이상인 경우(전체 환자 31명)	NRS	시술 전 vs T2, p	<0.0001
				시술 전 vs T4, p	<0.0001
				시술 전	7.0±2.3
				T2: 시술 후 10일 이후	1.8±2.2
				T4: T2 이후 2주후	3.4±2.7
				시술 전 vs T2, p	<0.0001
				시술 전 vs T4, p	<0.0001
				시술 후	8.5±1.1
				T2: 시술 후 10일 이후	2.5±2.3
				시술 전 vs T2, p	<0.001
				시술 전	8.2±1.1
				T2: 시술 후 10일 이후	2.7±2.3
비암성통증 환자 (32)			T4: T2 이후 2주후	4.0±3.2	
			시술 전 vs T2, p	<0.0001	
			시술 전 vs T4, p	<0.0001	
			시술 전	8.7±1.1	
			T2: 시술 후 10일 이후	2.4±2.3	
			T4: T2 이후 2주후	3.8±2.9	
			시술 전 vs T2, p	<0.0001	
			시술 전 vs T4, p	<0.0001	
			시술 전	7.24 이상	
			평균 4.2개월	3	
			시술 전	7.1±1.7	
			평균 4.2개월	2.5±2.5	
Sparadeo (2012)	암성통증, 비암성통증 환자 (173)	신경통환자 CRPS 복합부위 통증 환자	VAS	시술 전	7.5±1.9
				평균 4.2개월	2.7±3
				시술 전	7.4±1.8
				평균 4.2개월	2.1±2.8
				시술 전	7.3±1.8
				평균 4.2개월	7.3±3
				시술 전	8.13(7.4-9.0)
				시술 후	3.63(3.4-3.8)
Ghatak (2011)	비암성통증 환자 (8)	VAS§	시술 전 vs 시술 후, p	<0.001	
			시술 전	5.81±1.11	
			시술 후	2.38±1.82	
Smith (2010)	암성통증 환자 (18)	CIPN 통증점수	p	<0.0001	
			시술 전	7.01	
			시술 후	2.79	
Sabato (2005)	비암성통증 환자 (226)	FBSS	VAS*	시술 전 vs 시술 후, p	<0.001
				시술 전	5.46
		척추통		시술 후	1.73

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과
	대상포진후 신경통		시술 전 vs 시술 후, p	<0.001
			시술 전	6.45
			시술 후	2.73
	삼차신경통		시술 전 vs 시술 후, p	<0.001
			시술 전	6.21
			시술 후	1.89
	수술후 통증		시술 전 vs 시술 후, p	<0.001
			시술 전	7.07
			시술 후	2.33
	상완신경총		시술 전 vs 시술 후, p	<0.001
			시술 전	7.25
			시술 후	2.42
Marineo (2003)	암성통증 환자(11)	VAS*	시술 전 vs 시술 후, p	<0.001
			시술 전	86 이상
			시술 후	빠르게 감소
			p	<0.001
			시술 전	5.16±2.55
			시술 후 6주후	2.58±2.39
	비암성 통증 환자 (34)	VAS	시술 전 vs 시술 후, pp	<0.01
			시술 전	7.13±1.74
			시술 후 6주후	2.67±2.95
			시술 전 vs 시술 후 6주 후, p	<0.01
			시술 전	5.16±2.55
			시술 후 6주후	2.58±2.39

CIPN, chemotherapy induced peripheral neuropathy; CRPS, complex regional pain syndrome; EOC, the optimized cycle; IQR, interquartile range; NRS, numeric rating scale; VAS, visual analogue scale

*통계량 종류 언급없음; †중앙값(IQR), ‡평균, §평균(범위)

결과값: 평균, 평균±표준편차, 중앙값(IQR) 또는 평균(범위)

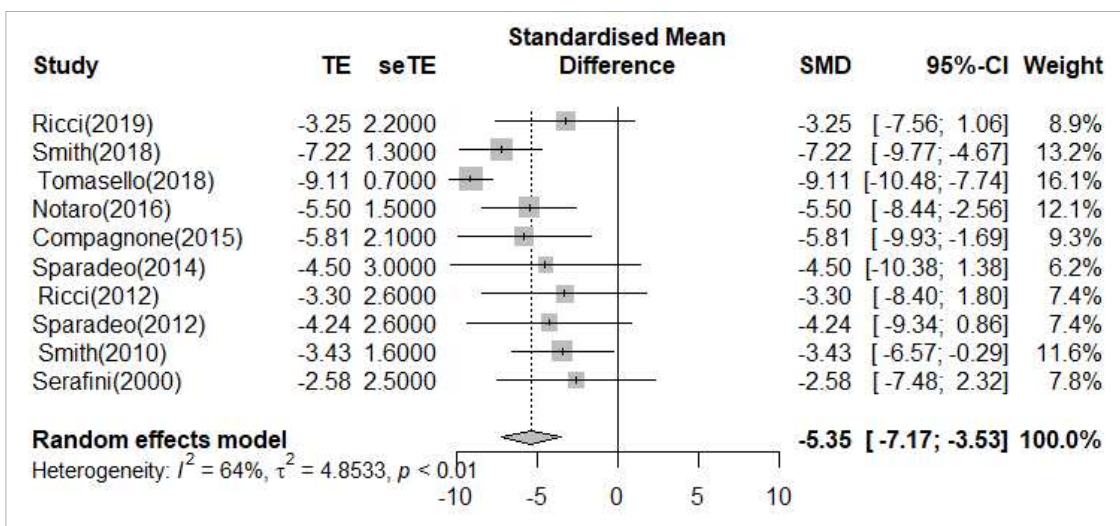


그림 3.10 메타분석결과(시술 전후 통증감소변화정도, 전후연구)

50%이상 통증감소된 환자비율은 7편에서 38.1~93.3%로 보고되었다(표 3.16). 메타분석결과 통합 비율은 0.63으로 이질성이 높게 나타났다($I^2=96\%$)(그림 3.9).

표 3.15 통증 50%이상 감소된 환자비율

제1저자	연구대상(n)	추적기간	결과, %
Lee(2016b)	암성통증 환자(20)	시술 후 2주	30.0
Notaro(2016)	암성통증 환자(25)	시술 후 10일	84.0
Compagnone (2015)	비암성통증 환자	PHN(37)	86.1
		CLBP(63)	93.3
		PN(22)	86.4
		PPN(29)	82.8
Moon(2015)	암성통증, 비암성통증 환자(147)	시술 후 1개월	38.1
Pachman(2015)	암성통증 환자(37)	시술 후 10주	46.0
Sabato(2005)	비암성통증 환자(223)	시술 후	80.1
Serafini(2000)	비암성통증 환자(34)	시술 후 6주	72.2

CLBP, chronic low back pain; PHN, post herpetic neuralgia; PN, polyneuropathy; PPN, peripheral neuropathy

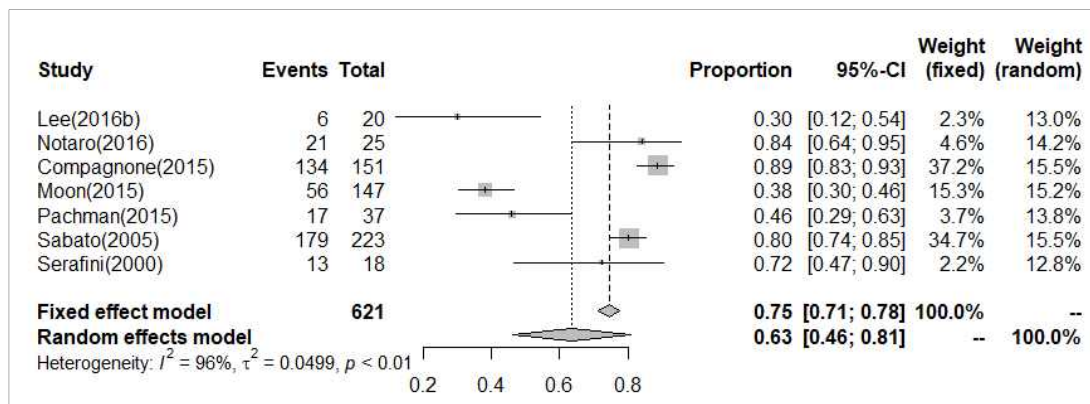


그림 3.11 메타분석결과(50%이상 통증감소한 환자비율, 전후연구)

통증감소비율은 5편에서 27~76%로 보고되었다(표 3.16).

통증정도에 따른 환자비율을 보고한 연구들은 7편으로 이 중 2편(Ricci et al., 2019; Ricci et al., 2012)에서는 치료 후 통증이 완전 소실 또는 완전 반응이 있는 환자 비율이 10.5%(4주 시점), 67.0%(시술 후 10일 시점)으로 확인되었으며, 20~30%이상 통증감소된 환자비율은 5편(Lee et al., 2016b; Sparadeo et al., 2014; Smith et al., 2010; Sabato et al., 2005; Serafini et al., 2000)에서 11.1~94.0%로 확인되었다(표 3.17).

시술 후 남아있는 통증비율은 1편(Marinea et al., 2003)에서 보고하였다. 1회 세션을 수행한 그룹에서는 통증이 더 이상 남아있지 않은 그룹에서의 통증 비율은 10%, 경미한 통증이 남아있는 그룹에서는 40%, 중증 통증이 남아있는 그룹에서는 50%로 제시되었다. 10회 세션을 수행한 그룹에서는 통증이 더 이상 남아있지 않은 그룹에서의 통증 비율은 90%, 경미한 통증이 남아있는 그룹에서는 10%, 중증 통증이 남아있는 그룹에서는 0%로 제시되었다(표 3.18).

표 3.16 통증감소비율(전후연구)

제1저자(연도)	연구대상(n)	통증지표	측정시점	감소비율, %
Ricci (2019)	암성통증 환자*(9)	NRS	4주	50이상
Lee (2016b)	암성통증 환자(20)	NRS	1주	42.0
			2주	58.1
			시술 후 2주 후 평가	43.6
			시술 전 vs 1주, p	0.16
			시술 전 vs 시술 후 2주후, p	0.008
Pachman (2015)	암성통증 환자(37)	NAQ, 평균	시술 후 10주	53
		NAQ, 가장 심한 통증	시술 후 10주	51
Sparadeo (2014)	비암성통증 환자(91)	VAS	6~12개월	76 [†]
				13 [‡]
Smith (2010)	암성통증 환자(18)	통증감소비율	시술 후	27

IQR, interquartile range; NAQ, numaric analogue question; NRS, numerical rating scale; VAS, visual analogue scale

*NRS≥7인 환자 대상; †통증감소 성공(30%이상감소)한 환자(67명)에서 평균감소비율; ‡통증감소 성공(30%이상감소)에 실패한 환자(28명)에서 평균통증감소비율

표 3.17 통증정도에 따른 환자비율(전후연구)

제1저자	연구대상(N)	지표/통증정도	측정시점	결과, %
Ricci (2019)	암성통증, 비암성통증 환자 (219)	NRS	없음	2주 8.7
			4주	10.5
			시술 전	15.9
			경미한 정도	2주 67.1
			4주	65.3
			시술 전	31.1
			중등도	2주 13.7
			4주	12.8
			시술 전	53.0
			중증	2주 10.5
			4주	11.4
			시술 전	0
	암성통증 환자 (83)	NRS	없음	2주 7.2
			4주	7.2
			시술 전	20.5
			경미한 정도	2주 74.7
			4주	72.3
			시술 전	31.3
			중등도	2주 7.2
			4주	9.6
			시술 전	48.2
			중증	2주 10.8
			4주	10.8
			시술 전	0
	비암성통증 환자 (136)	NRS	없음	2주 9.6
			4주	12.5
			시술 전	13.2
			경미한 정도	2주 62.5
			4주	61.0
			시술 전	0

제1저자	연구대상(N)	지표/통증정도	측정시점	결과, %
	신경병증성 통증 환자 (101)	중등도	시술 전	30.9
			2주	17.6
			4주	14.7
		중증	시술 전	55.9
			2주	10.3
			4주	11.8
		없음	시술 전	0
			2주	7.9
			4주	12.9
		경미한 정도	시술 전	17.8
			2주	72.3
			4주	67.3
		중등도	시술 전	31.7
			2주	10.9
			4주	13.9
		중증	시술 전	50.5
			2주	8.9
			4주	5.9
Lee (2016b)	암성통증 환자 (20)	NRS >50%감소를 보인 환자비율	시술 후 2주	30
		NRS 30~50%감소를 보인 환자비율		45
		NRS <30%감소를 보인 환자비율		25
		NRS >30%감소를 보인 환자비율		75
		NRS 증가 혹은 통증감소가 없는 환자비율		0
Sparadeo (2014)	비암성통증 환자 (91)	VAS 30%이상 통증 감소된 환자비율	6~2개월	70
		VAS 30%미만으로 통증 감소된 환자비율		30
Ricci (2012)	암성통증, 비암성통증 환자 (73)	반응있는 자	T2(시술 후 10일 이후)	78
		완전 반응		67
		부분 반응		11
		반응 없음		22
	암성통증 환자 (41)	반응있는 자		71
		완전 반응		64
		부분 반응		7
		반응 없음		29
	비암성통증 환자 (32)	반응있는자		85
		완전 반응		70
		부분 반응		15
		반응 없음		15
	암성통증, 비암성통증 환자	반응있는자	T2 이후 2주후	81
		완전 반응		73
		부분 반응		8
		반응 없음		19
	암성통증 환자	반응있는 자		78
		완전 반응		76
		부분 반응		2
		반응 없음		22
	비암성통증 환자	반응있는 자		82
		완전 반응		67
		부분 반응		15
		반응 없음		18
Smith (2010)	암성통증 환자 (18)	20% 통증감소된 환자 비율	12주	94
Sabato (2005)	비암성통증 환자 (223)	반응 있음(통증완화 >50%)	시술 후	80.1
		부분반응(통증완화 25~49%)	시술 후	10.2

제1저자	연구대상(N)	지표/통증정도	측정시점	결과, %
		반응없음(통증완화 (24% or VAS >3))	시술 후	9.7
Serafini (2000)	비암성통증 환자 (18)	반응없음	시술 후 6주	16.7
		부분반응(20~30%통증완화)		11.1

NRS, numeric rating scale; VAS, visual analogue scale
Ricci et al 2019와 Ricci et al 2012의 경우 통증정도기준에 대한 언급없음

표 3.18 시술 후 남아있는 통증정도에 따른 환자비율

제1저자(연도)	연구대상	통증정도	측정시점	결과, %
		통증 없음		10
		경미한 통증	1회 세션 후	40
		중증 통증		50
Marineo (2003)	암성통증 환자	통증 없음		90
		경미한 통증	10회세션 후	10
		중증 통증		0

VAS, visual analogue scale

통증없음: VAS=0; 경미한 통증: VAS=1~20; 중증 통증=21~100

진통제 사용감소정도는 5편에서 다양한 지표를 사용해서 보고하였다. 1편(Lee et al., 2016b)에서는 암성통증 환자를 대상으로 수행되었으며, 일상적으로 복용하는 아편성 진통제는 시술 전 및 시술 후 2주 시점의 용량을 비교했을 때 유의한 변화를 보이지 않았으며, 구제약물로 사용되는 아편성 진통제는 시술 전과 시술 후 2주 시점의 용량을 비교했을 때 5mg에서 0mg으로 감소하는 경향을 보였다($p=0.05$). 1편(Compagnone et al., 2015)에서는 비암성 통증 환자를 대상으로 아편성 진통제, 항경련제, 항우울제, 진통소염제의 감소비율이 71.42~89.28%로 보고되었다. 1편(Marineo et al., 2012)에서는 비암성 통증 환자를 대상으로 3개월 시점에서 50% 약물 사용량 감소된 환자비율은 마약성 진통제의 경우 5.9%, 항전간제는 4.2%, 항우울제는 21.1%로 확인되었다. 1편(Smith et al., 2010)에서는 암성통증 환자를 대상으로 1일부터 10일까지 또는 그 이후에 마약성 진통제(몰핀) 경구 등가용량에 차이가 없는 것으로 보고되었다. 1편(Marineo et al., 2003)에서는 암성통증 환자를 대상으로 진통제 사용량 변화를 확인하였을 때, 11명 중 9명(81.8%)이 2차 및 5차 치료세션 사이에 진통제를 중단한 것으로 보고하였고 나머지 2명(18.2%)은 진통제 복용량을 상당히 감소한 것으로 보고하였다(표 3.19).

표 3.19 진통제 사용 감소정도

제1저자(연도)	연구대상(n)	지표	측정시점	결과	
Lee (2016b)	암성통증 환자 (20)	일상에서의 마약성진통제 소비량* 중앙값 (IQR)	초기	50.0mg (20.0~120.0)	
			4주	50.0mg (40.0~120.0)	
			p	0.16	
		구제약물용 마약성진통제 소비량* 중앙값 (IQR)	초기	5mg(0~30)	
			4주	0mg(0~10)	
			p	0.05	
Compagnone (2015)	비암성통증 환자 (201)	마약성진통제	시술 후	71.42%	
		항전간제		74.19%	
		항우울제		70%	
		NSAID		89.28%	
Marineo (2012)†	비암성통증 환자 (26)	마약성 진통제	3개월	완전 감소된 환자비율	64.7%(11/17명)
				50%감소된 환자비율	5.88%(1/17명)
				변화없음	35.29%(6/17명)
		항전간제		완전 감소된 환자비율	70.83%(17/24명)
				50%감소된 환자비율	4.17%(1/24명)
				변화없음	25%(6/24명)
		항우울제		완전 감소된 환자비율	21.05%(4/19명)
				50%감소된 환자비율	21.05%(4/19명)
				변화없음	31.58%(6/19명)
Smith (2010)	암성통증 환자 (16)	약물사용량 변화	1일부터 10일까지 또는 그 이후에 모르핀 경구 등가용량에는 차이가 없었음		
Marineo (2003)	암성통증 환자 (11)	진통제 사용량 변화	11 명의 환자 중 9 명 (81.8%)이 2차와 5 차 치료 세션 사이에 진통제 중단 나머지 2명의 환자 (18.2%)는 복용량을 상당히 줄이고 가벼운 치료를 받았음		

IQR, interquartile range; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs

*a daily morphine oral dose equivalent

†무작위배정 비교임상연구설계로 진행되었으나 중재군 결과값만 있어서 해당결과부분은 전후연구결과에 제시함

삶의 질 영향정도는 시술 전후 the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL BREF) Questionnaire 평가점수비교, 환자만족도에 따른 환자비율, 수면시간개선으로 구분하여 제시하였다.

WHOQOL BREF Questionnaire로 시술 전후 평가점수를 제시한 연구는 1편(Kashyap et al., 2017)으로 시술 전과 비교시 2주 후에 신체, 심리, 사회, 환경 영역 모두 유의하게 개선되었다(표 3.20).

환자만족도는 2편에서 보고하였으며, 이 중 1편(Lee et al., 2016b)에서는 환자만족도 7점 스케일 중 5점 이상인 환자비율이 시술 후 2주 후 시점에 50%로 보고되었고 나머지 1편(Ricci et al., 2012)에서는 부분적 혹은 완전히 만족한 환자비율이 시술 후 24일 시점에서 82%로 보고되었다(표 3.21).

수면 시간은 1편(Notaro et al., 2016)에서 수면시간이 시술 전 평균 4.4시간에서 시술 후에서 7.5시간으로 유의하게 증가하였다($p=0.004$)(표 3.22).

표 3.20 삶의 질 시술 전후 점수

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과
Kashyap (2017)	암성통증 환자 (20)	신체적 건강상태*	시술 전	40.5±8.7
			시술 후	60.6±7.2
			1주	71.7±7.6
			2주	80.1±9.0
			p†	<0.001
		정신적 건강상태*	시술 전	41.3±10.2
			시술 후	60.5±10.2
			1주	70.0±9.5
			2주	79.5±9.9
			p†	<0.001
		사회적 건강상태*	시술 전	49.7±4.8
			시술 후	62.6±9.6
			1주	69.1±8.0
			2주	77.2±10.6
			p†	<0.001
		환경적 건강상태*	시술 전	48.8±5.0
			시술 후	61.4±8.1
			1주	69.9±6.9
			2주	76.4±7.4
			p†	<0.001

WHOQOL BREF, the World Health Organization Quality of Life

*WHOQOL BREF Questionnaire로 평가; †overall에 대한 p값

결과값: 평균±표준편차

표 3.21 환자만족도

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과, %
Lee (2016b)	암성통증 (20)	환자만족도*	≥5	90
			6	60
			≥5	50
Ricci (2012)	암성통증, 비암성통증 (73)	환자만족도	시술 후	68
			시술 후 2주	89
			시술 전	82

*7점 스케일

표 3.22 수면시간 개선

제1저자(연도)	연구대상	지표	측정시점	결과
Notaro (2016)	암성통증(25)	수면시간 개선비율	시술 후 10일	평균 70%
			시술 전	4.4±1.2
		수면시간, 시간	시술 후	7.5±1.1
			p	0.004

결과값: 평균±표준편차

2.2.1 하위군 분석

대상자(암성통증 환자와 비암성통증 환자) 및 추적기간(치료후, 1개월 이내, 1개월 초과)에 따라 결과가 달라지는지 확인하기 위해 비교군 연구와 단일군 연구로 구분해서 시술 전후 통증감소 및 50% 통증감소를 보인 환자 비율에 대해 하위군 분석을 수행하였다(표 3.23).

비교군 연구에서 대상자별, 추적기간별 시술전후 통증감소정도는 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 3.13, 그림 3.14, 그림 3.16). 비교시술별로 구분해서 보았을 때 모의대조군의 경우 1개월 이내 결과와 1개월 초과 결과는 유의한 차이를 나타내지 않았으나 비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병행 그룹과 약물치료 단독 그룹과의 비교결과에서는 1개월 이내의 결과가 1개월 초과 결과보다 유의하게 더 크게 통증이 감소한 것으로 나타났다(그림 3.15). 대상자별로 구분해서 보았을 때 비암성통증 환자 대상에서 1개월 이내와 1개월 초과 간 통증점수의 차이는 보이지 않았으나 암성통증 환자대상에서 1개월 이내의 통증감소정도가 치료후 및 1개월 초과인 경우에 비해 유의하게 더 큰 통증감소를 보인 것으로 나타났다(그림 3.17, 그림 3.18).

단일군 연구에서 대상자별, 추적기간별 시술 전후 통증점수는 유의한 차이를 나타내지 않았다(그림 3.19, 그림 3.20, 그림 3.21). 대상자별로 구분해서 보았을 때 암성통증 환자대상에서 1개월 초과시점의 결과가 치료후 시점의 결과보다 유의하게 더 큰 통증감소를 보였으나 비암성통증 환자대상에서 치료기간에 따른 통증점수변화의 유의한 차이는 나타나지 않았다(그림 3.22). 50%통증감소를 보인 환자비율 결과에서는 대상자별, 추적기간별로 유의한 차이는 나타나지 않았다(그림 3.23, 그림 3.24, 그림 3.25).

표 3.23 하위군 분석결과 요약

구분			SMD(95%CI), I ²	하위군간 차이, p
비교군 연구				
전체	전체		-1.47(-2.38, -0.56), I ² =92%	
대상자	암성통증 환자		-1.70(95%CI -3.50, 0.09), I ² =95%	0.75
	비암성통증 환자		-1.35(95%CI -2.38, -0.56), I ² =93%	
추적기간	시술 후		-0.90(-1.35, -0.44), I ² =12%	0.57
	1개월 이내		-2.36(-0.5, 0.33), I ² =97%	
	1개월 초과		-0.96(-2.43, 0.51), I ² =90%	0.29
	시술 후		-0.90(-1.35, -0.44), I ² =12%	
	1개월 이내		-2.36(-0.5, 0.33), I ² =97%	0.37
	1개월 초과		-0.96(-2.43, 0.51), I ² =90%	
	시술 후		-0.90(-1.35, -0.44), I ² =12%	0.94
	1개월 초과		-0.96(-2.43, 0.51), I ² =90%	
비교시술별	Sham	1개월 이내	-1.77(-5.31, 1.78), I ² =97%	0.40
		1개월 초과	-0.21(-0.87, 0.46)	
	약물치료	1개월 이내	-3.55(-4.26, -2.83)	<0.01
		1개월 초과	-1.71(-2.35, -1.06)	
	TENS	시술 후	-0.90(-1.35, -0.44)	
대상자별	비암성통증	1개월 이내	-1.77(-2.35, -1.06), I ² =97%	0.97

구분			SMD(95%CI), I ²	하위군간 차이, p
암성통증	1개월 초과		-1.71(-2.35, -1.06)	<0.01
	시술 후		-0.90(-1.35, -0.44), I ² =12%	
	1개월 이내		-3.55(-2.54, -0.16)	
	1개월 초과		-0.21(-0.87, 0.46)	
	시술 후		-0.90(-1.35, -0.44), I ² =12%	<0.01
	1개월 이내		-3.55(-2.54, -0.16)	
	1개월 초과		-0.21(-0.87, 0.46)	
	시술 후		-0.90(-1.35, -0.44), I ² =12%	<0.01
	1개월 초과		-0.21(-0.87, 0.46)	
단일군연구				
시술 전후 통증감소				
전체			-5.91(-7.98, -3.84), I ² =68%	
대상자	암성통증		-6.22(-9.86, -2.58), I ² =85%	0.90
	비암성통증		-5.96(-7.85, -4.08), I ² =0%	
추적기간	시술 후		-4.78(-6.59, -2.97), I ² =0%	0.91
	1개월 이내		-5.18(-8.10, -2.27), I ² =42%	
	1개월 초과		-5.81(-10.42, -1.2), I ² =78%	
	시술 후		-4.78(-6.59, -2.97), I ² =0%	0.82
	1개월 이내		-5.18(-8.10, -2.27), I ² =42%	
	1개월 이내		-5.18(-8.10, -2.27), I ² =42%	0.82
	1개월 초과		-5.81(-10.42, -1.2), I ² =78%	
	시술 후		-4.78(-6.59, -2.97), I ² =0%	
	1개월 초과		-5.81(-10.42, -1.2), I ² =78%	
대상자별, 추적기간별	암성통증	시술 후	-4.53(-6.68, -2.39), I ² =0%	<0.01
		1개월 초과	-9.11(-10.48, -7.74)	
	비암성통증	시술 후	-5.38(-8.76, -2.01), I ² =0%	0.24
		1개월 이내	-7.22(-9.77, -4.67),	
		1개월 초과	-2.58(-7.48, 2.32)	
50% 통증감소를 보인 환자 비율				
전체			0.69(0.56, 0.82), I ² =91%	
대상자	암성통증		0.54(0.00, 1.00), I ² =91%	0.08
	비암성통증		0.83(0.00, 1.00), I ² =70%	
추적기간	시술 후		0.66(0.00, 1.00), I ² =91%	0.80
	1개월 초과		0.61(0.00, 1.00), I ² =98%	
대상자별, 추적기간별	암성통증	시술 후	0.57(0.05, 1.00), I ² =95%	0.68
		1개월 초과	0.46(0.30, 0.62),	
	비 암 성 통 증	시술 후	0.80(0.75, 0.91)	0.68
		1개월 초과	0.84(0.69, 0.99), I ² =57%	

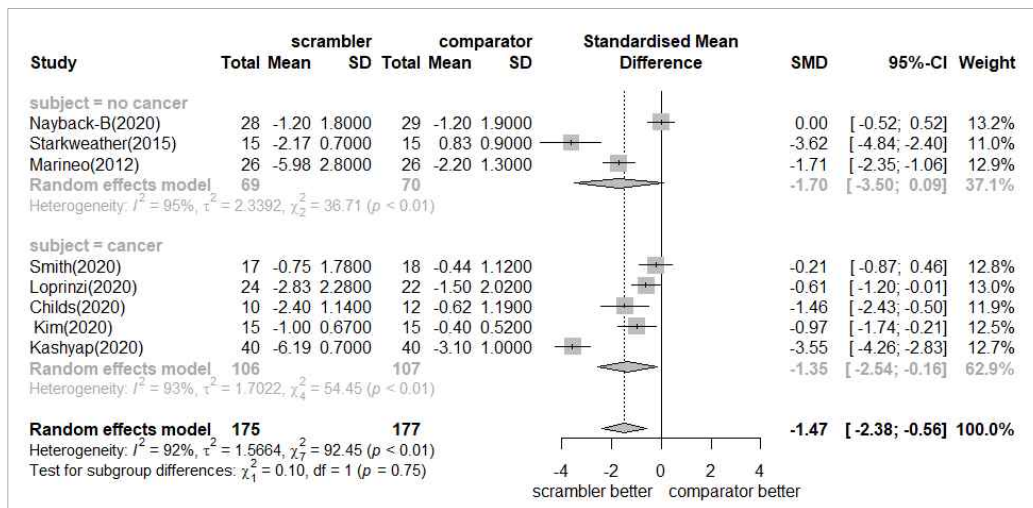


그림 3.12 하위군 분석(대상자별 통증감소 변화, 비교군연구)

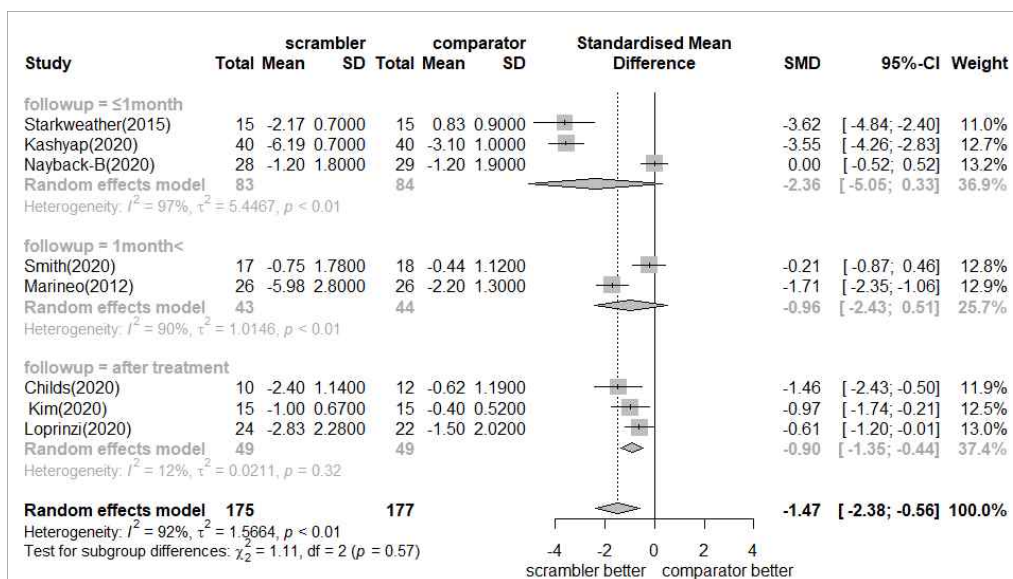


그림 3.13 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)

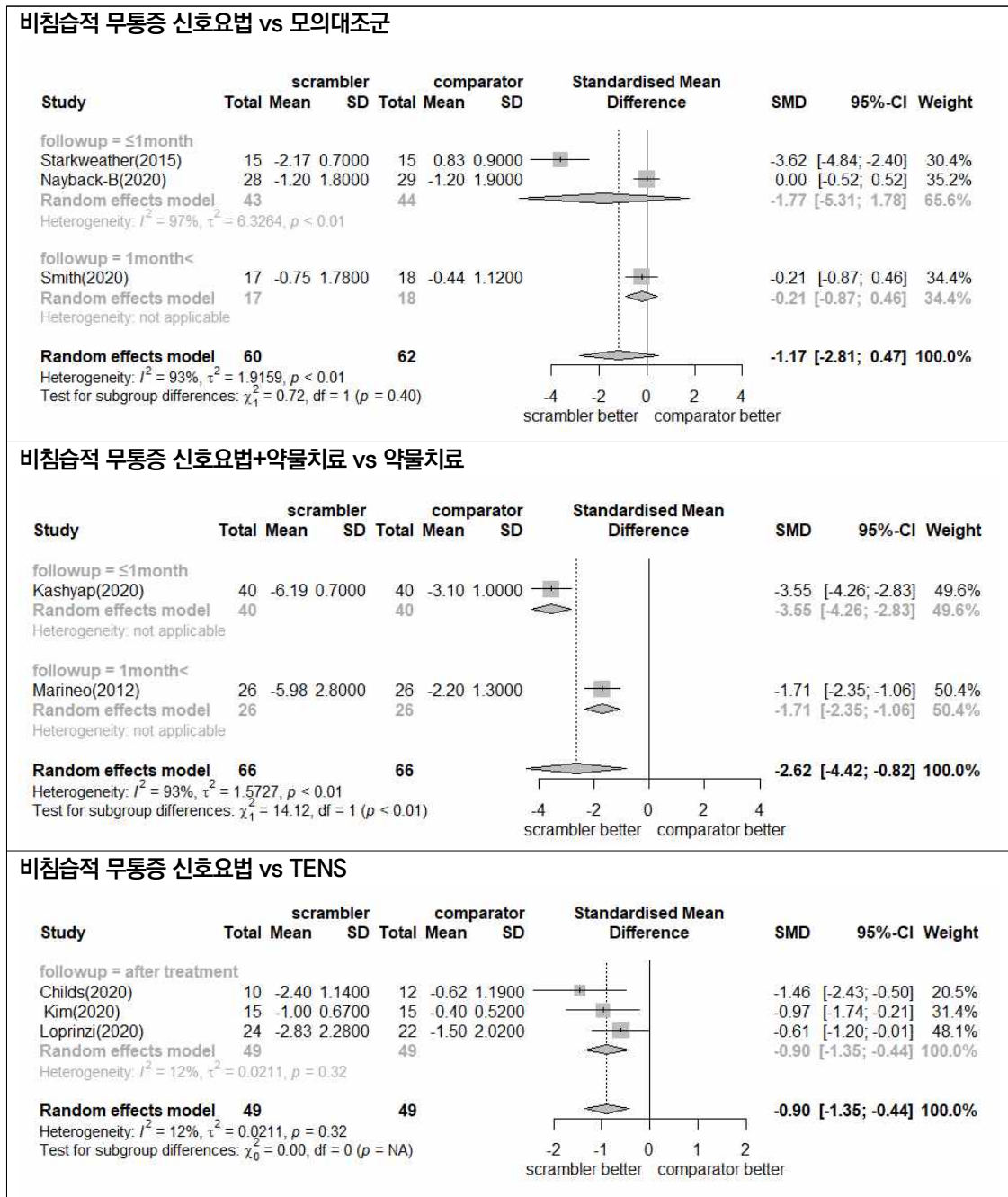


그림 3.14 하위군 분석(비교기술별 추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)

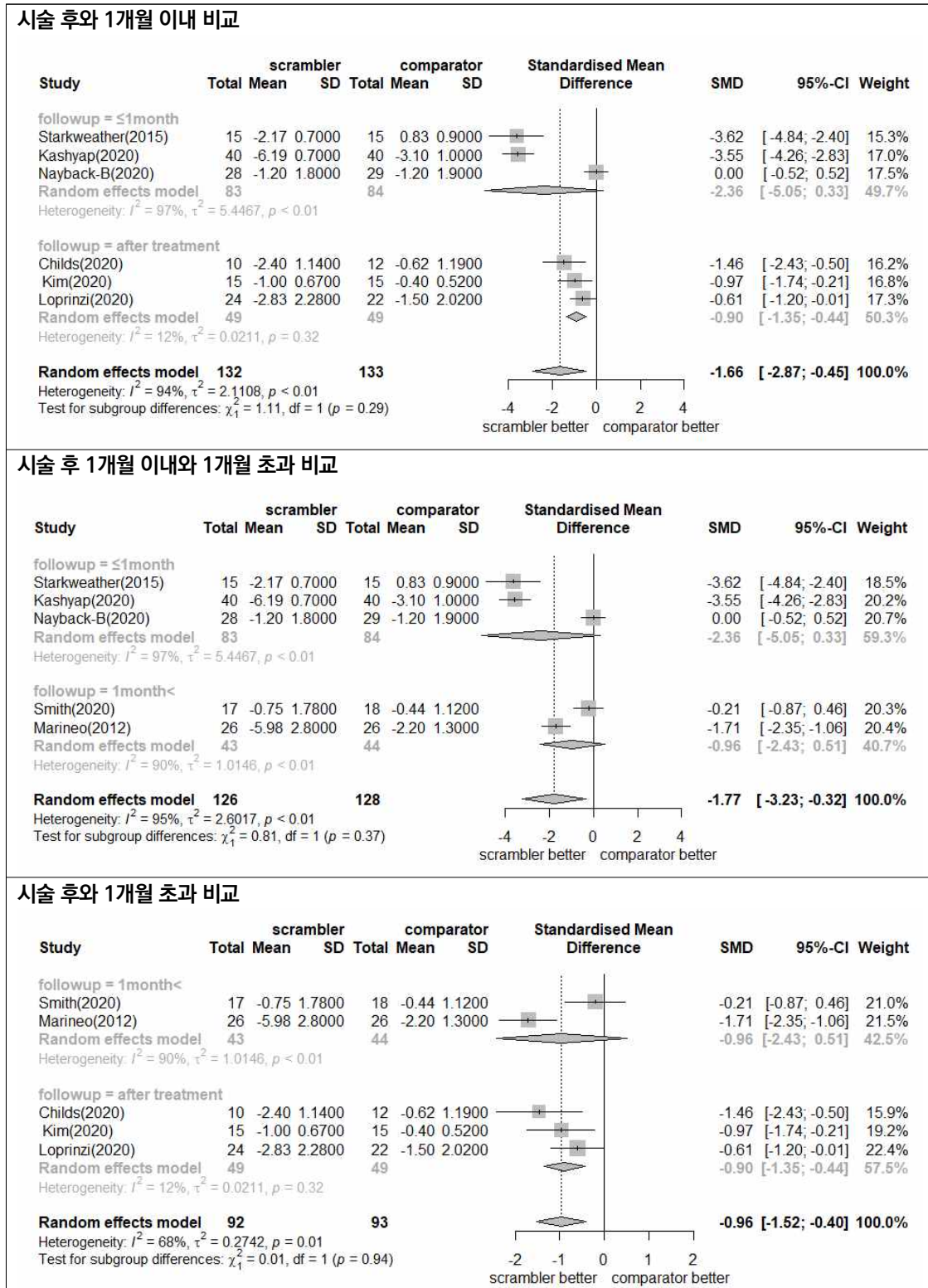


그림 3.15 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화2, 비교군연구)

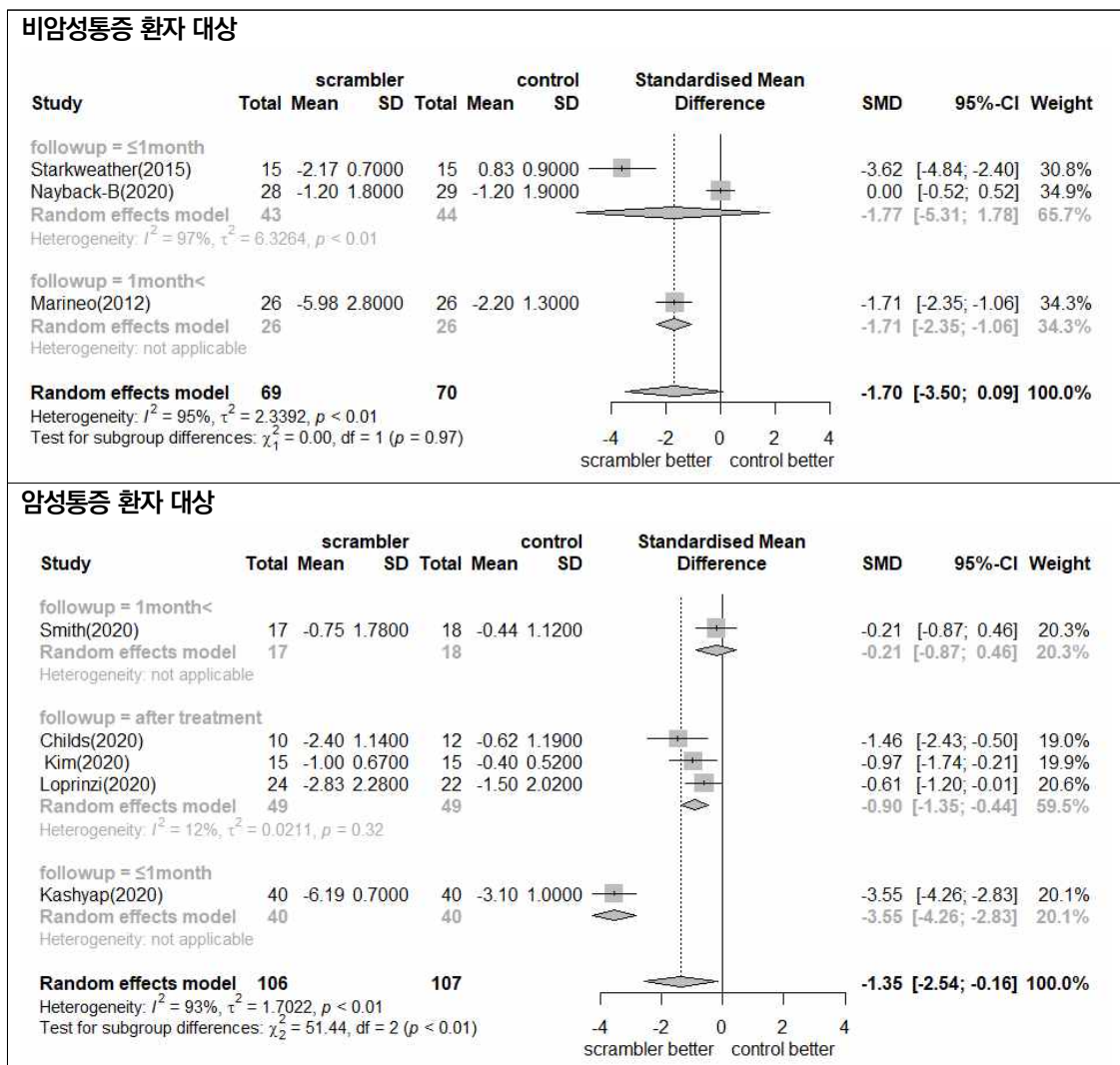


그림 3.16 하위군 분석(비교시술별 추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)

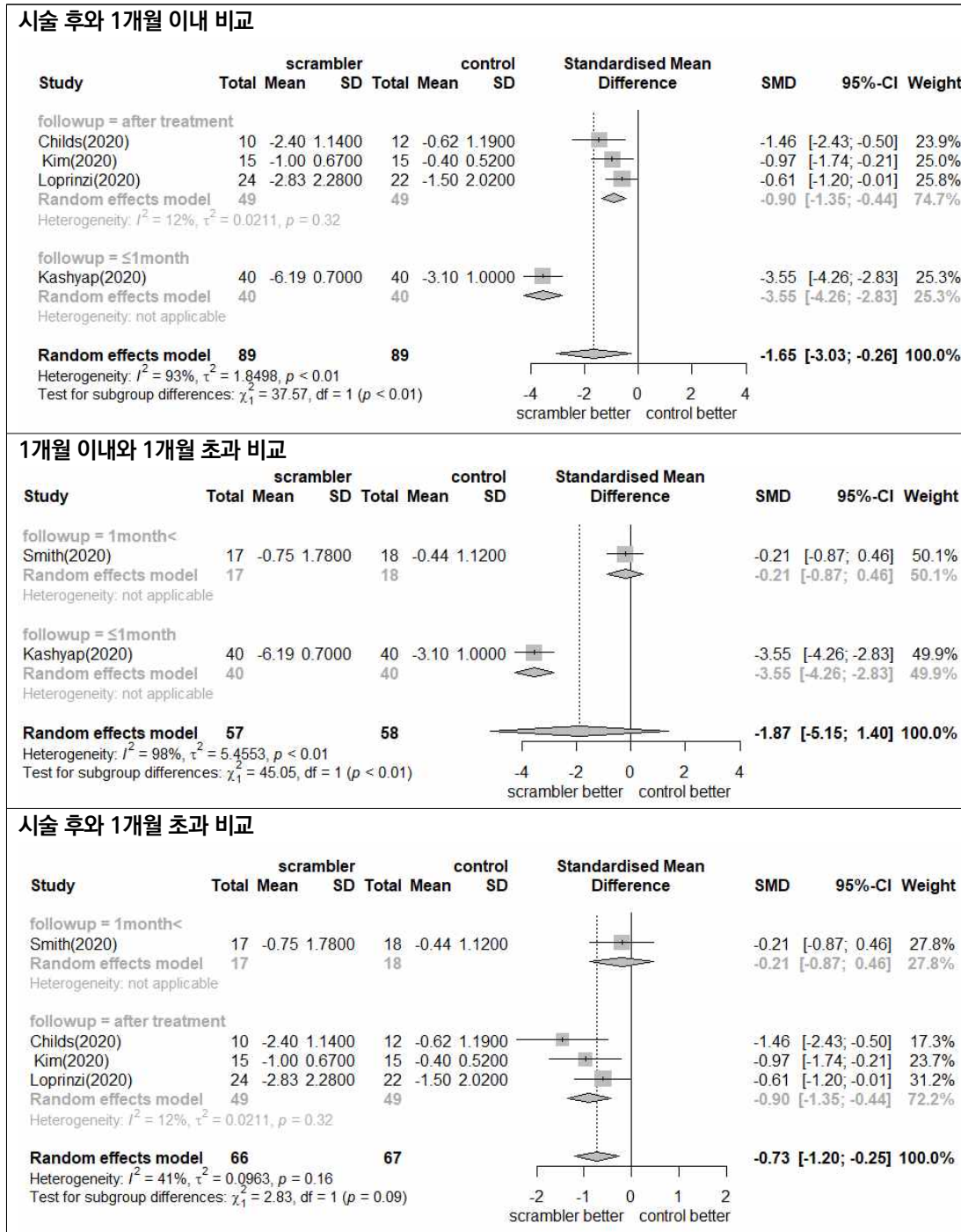


그림 3.17 하위군 분석(암성통증 환자대상, 추적기간별 통증감소 변화, 비교군연구)

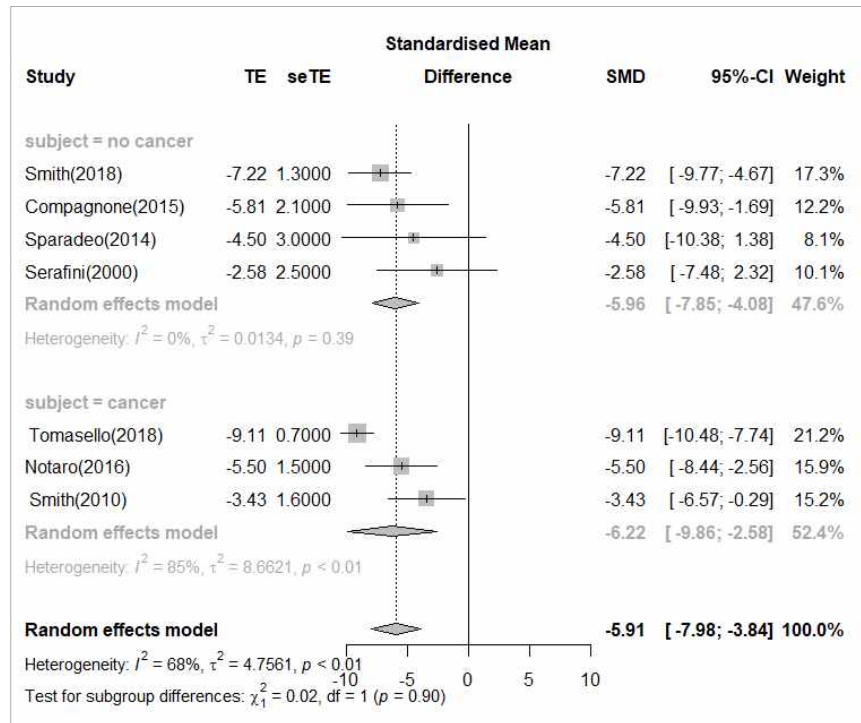


그림 3.18 하위군 분석(대상자별 통증감소 변화, 단일군연구)

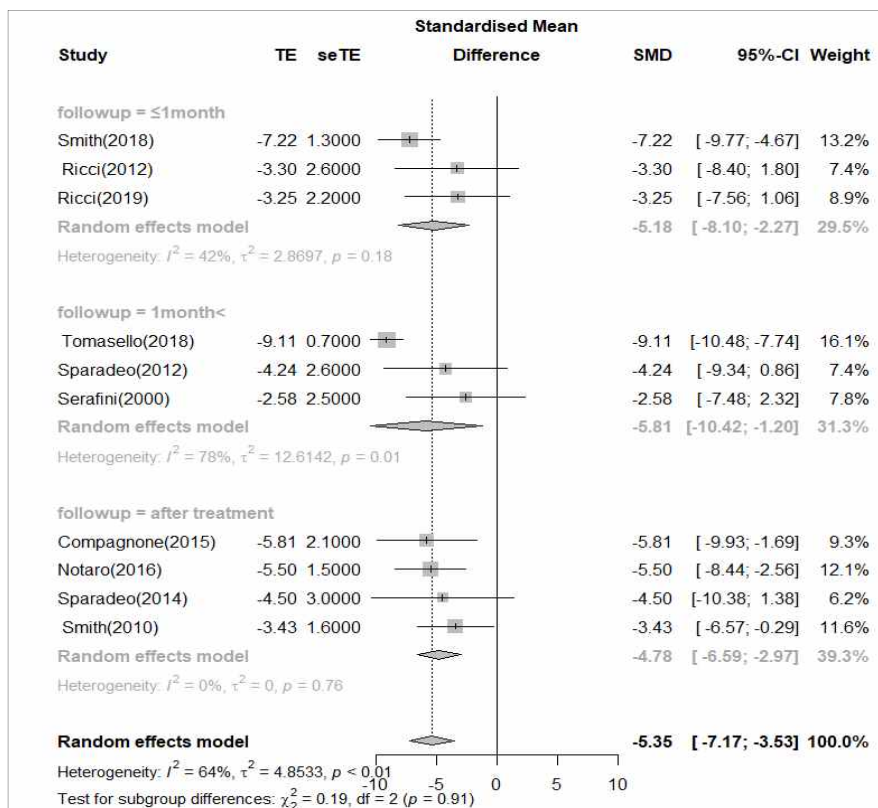
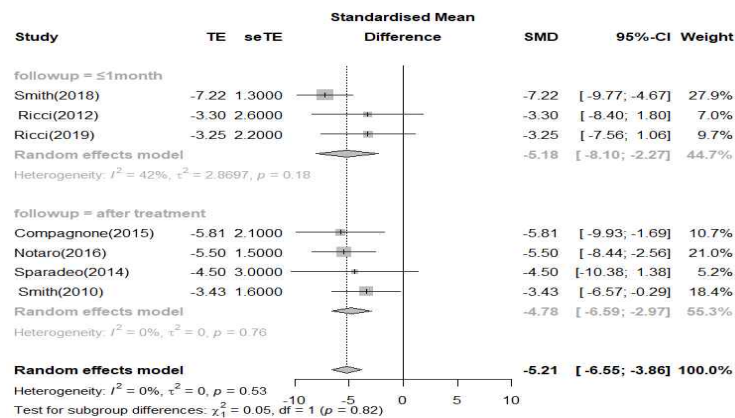
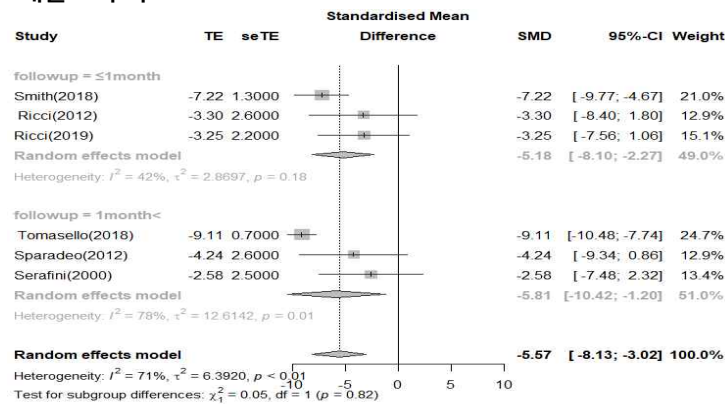


그림 3.19 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화, 단일군연구)

시술 후와 1개월 이내 비교



1개월 이내와 1개월 초과 비교



시술 후와 1개월 초과 비교

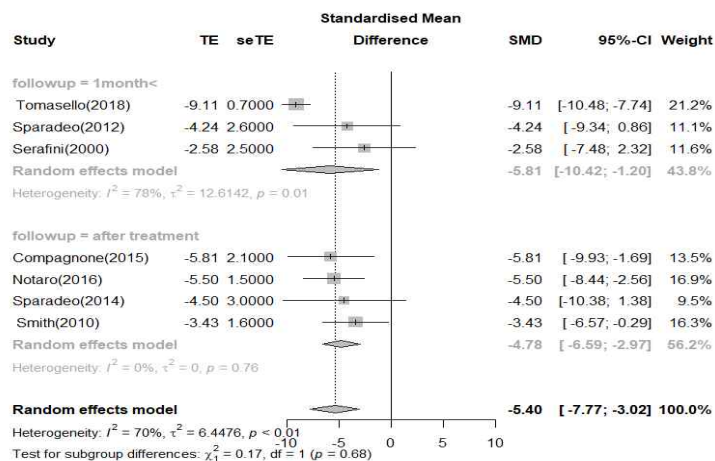


그림 3.20 하위군 분석(추적기간별 통증감소 변화2, 단일군연구)

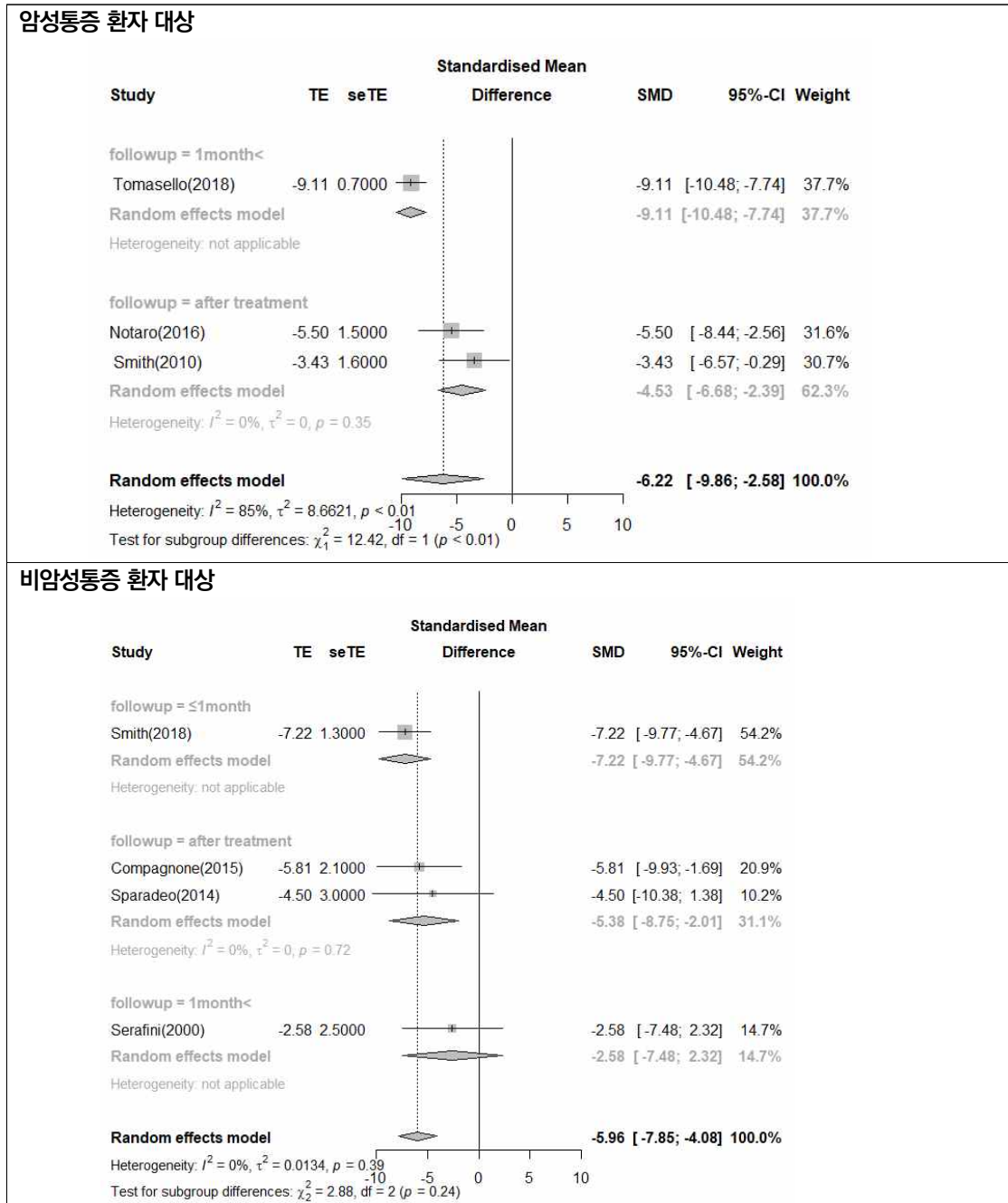


그림 3.21 하위군 분석(대상자별, 추적기간별 통증감소 변화, 단일군연구)

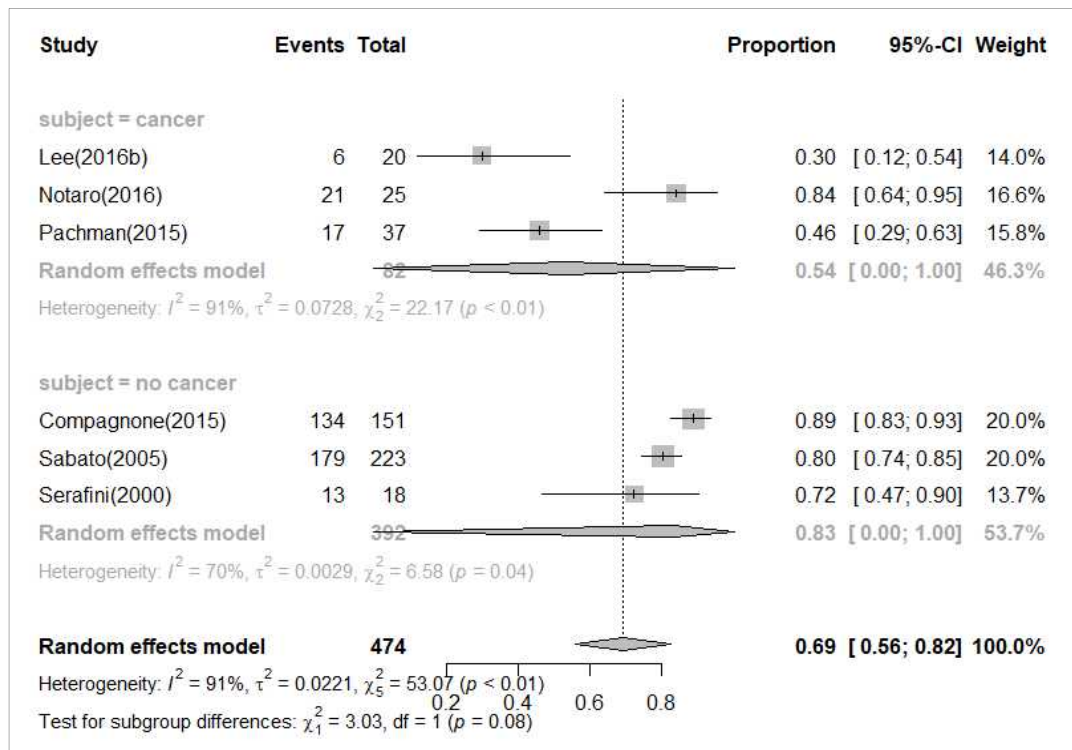


그림 3.22 하위군 분석(대상자별 50% 통증감소를 보인 환자 비율, 단일군 연구)

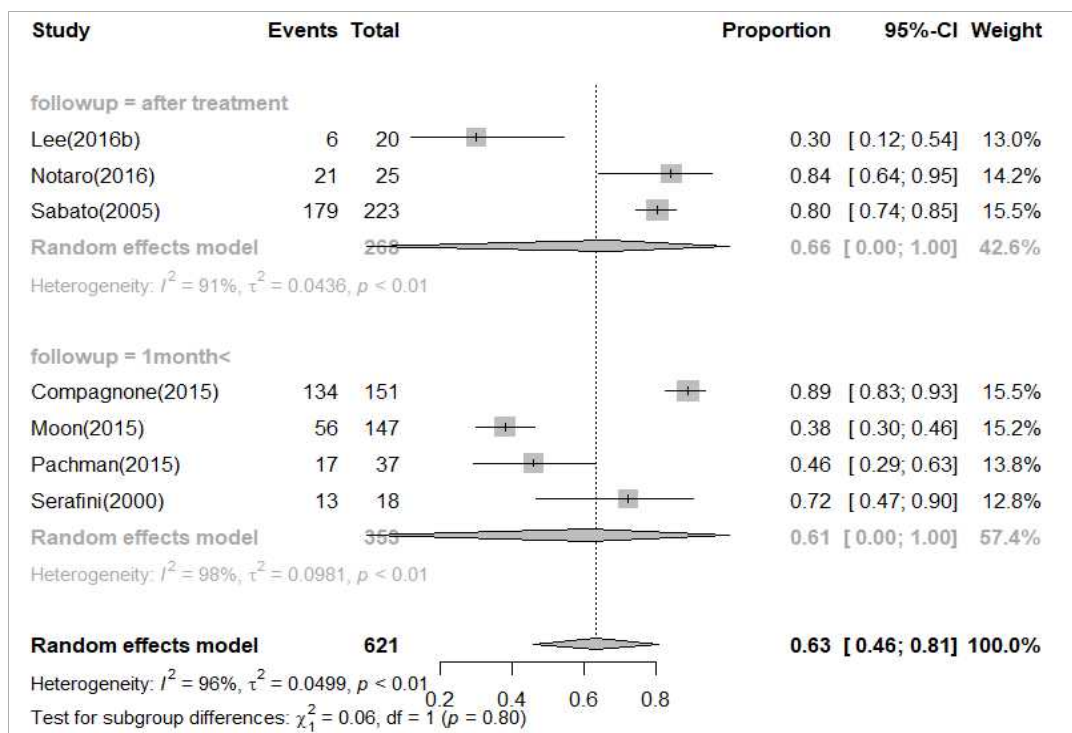


그림 3.23 하위군 분석(추적기간별 50% 통증감소를 보인 환자 비율, 단일군연구)

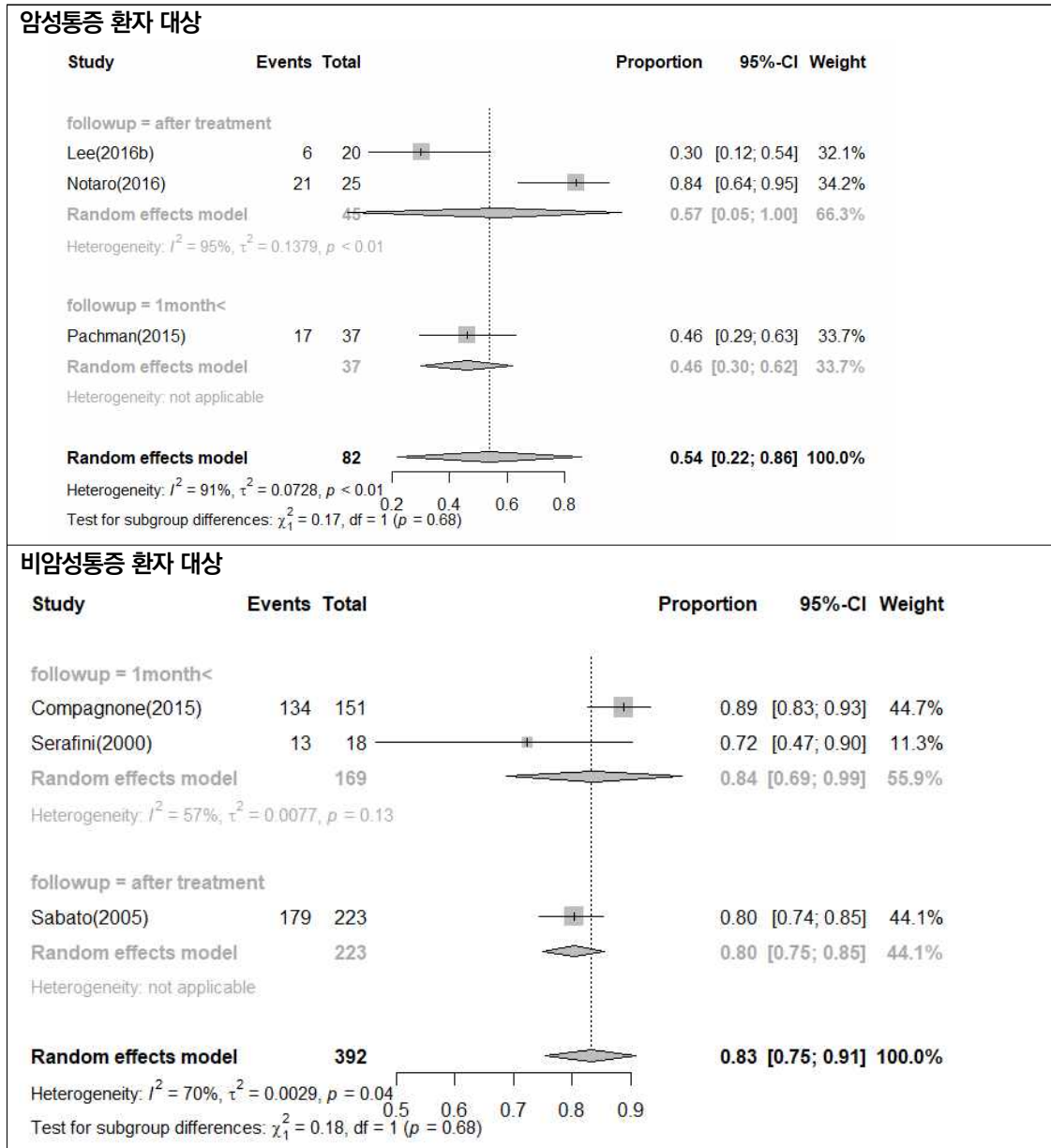


그림 3.24 하위군 분석(대상자별, 추적기간별 50% 통증감소를 보인 환자 비율, 단일군연구)

2.3 GRADE 근거수준 평가

근거수준은 GRADE 방법론을 사용하여 평가하였다. 결과지표는 중요도에 따라 ‘통증감소정도’ 및 ‘진통제 사용감소정도’는 핵심적인 항목으로, ‘시술 관련 이상반응 또는 부작용’ 및 ‘삶의 질 영향정도’는 ‘중요하지만 핵심적이지 않은 항목’으로 분류하였다.

결과지표에서 안전성 지표의 경우 해당결과가 3편의 연구에서만 제시되어있으며, 연구유형별, 비교시술별로 1편만 포함하고 있어 이상반응 종류별로 구분하지 않고 ‘시술 관련 이상반응 또는 부작용’이라는 이름으로 결과를 통합하여 제시하였다.

효과성 지표에서 통증감소정도는 연구별로 시술 전후 통증점수 비교, 50%이상 통증감소한 환자비율, 전체적인 통증점수 비율 및 그 외에 다양한 형태로 제시되어있었으나 시술 전후 통증점수 비교결과는 공통적으로 연구별로 제시하고 있으며, 해당 결과는 메타분석을 통해 통합결과를 제시할 수 있어서 근거수준은 시술 전후 통증점수 비교결과값에 대한 근거수준만 제시하였다. 그 외에 진통제 사용 감소정도와 삶의 질 영향정도는 연구별로 결과보고방식이 다양하여 각각 구분하지 않고 통합하여 제시하였다.

GRADE 근거수준 평가시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, GRADE evidence profile에서 제시된 연구 수는 메타분석에 포함된 연구 수로 제시하였으며, 메타분석을 수행하지 않은 경우는 해당 결과를 제시한 연구수를 모두 포함하여 제시하였다.

둘째, 비돌립위험 평가결과의 경우 포함된 연구(혹은 포함된 연구의 50%이상에서)에서 비돌립위험 평가결과 중 ‘높음’으로 평가된 항목이 1개이거나 ‘불명확’이 2개 이상 평가된 경우 ‘심각’, 비돌립위험 평가결과 중 ‘높음’으로 평가된 항목이 2개 이상인 경우에는 ‘매우 심각’으로 평가하였다.

셋째, 이질성의 경우 메타분석을 수행한 경우 I^2 가 50~75%이면 ‘심각’, 75%이상이면 ‘매우 심각’으로 평가하였다.

GRADE 근거수준 평가결과는 연구유형별, 비교시술별로 구분하여 결과지표별로 제시하였으며, 해당결과는 다음과 같다.

모의대조군과 비교한 무작위배정 비교임상연구는 시술관련 이상반응 및 부작용, 진통제 사용정도 및 삶의 질 영향정도의 근거수준은 ‘중등도’, 통증점수 감소정도는 ‘매우 낮음’으로 평가되었다.

TENS와 비교한 무작위배정 비교임상연구는 시술 관련 이상반응 또는 부작용 및 통증감소정도의 근거수준은 모두 ‘낮음’으로 평가되었다.

비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병용군과 약물치료 단독군을 비교한 무작위배정 비교임상연구에서 근거수준은 통증감소정도의 경우 ‘매우 낮음’, ‘진통제사용 감소정도’의 경우 ‘낮음’으로 평가되었다.

전후연구에서 시술 관련 이상반응 또는 부작용, 통증감소정도, 진통제 사용 감소정도, 삶의 질 영향정도의 근거수준은 모두 ‘매우 낮음’으로 평가되었다.

GRADE 근거수준 평가결과는 표 3.24 ~ 표 3.27과 같다.

표 3.24 모의 대조군과 비교: GRADE evidence profile

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ST	Sham			
시술 관련 이상반응 또는 부작용											
1	RCT	serious*	N/A	not serious	serious	publication bias strongly suspected	11	11	sham군에서만 시술과 관련 없는 감염 9.1% (1/11)발생	⊕○○○ Very Low	important but not critical
통증감소정도											
3	RCT	very serious [†]	very serious I ² =93%	not serious	serious	publication bias strongly suspected	60	62	SMD -1.17(95%CI -2.81, 0.47)	⊕○○○ Very Low	Critical
진통제 사용 감소정도											
1	RCT	serious [‡]	N/A	not serious	serious	publication bias strongly suspected	28	29	군간 유의한 차이 보이지 않음	⊕○○○ Very Low	Critical
삶의 질 영향정도											
2	RCT	serious [§]	not serious	not serious	serious	publication bias strongly suspected	39	40	1편: 우울영역만 중재군 전후 유의한 감소를 보이고 비교군 유의한 변화 보이지 않음 1편: 군간 유의한 차이를 보이지 않음	⊕○○○ Very Low	important but not critical

CI, confidence interval; GRADE, grading of recommendations assessment development and evaluation; N/A, not available; RCT, randomized controlled trial; SMD, standardized mean difference; ST, scrambler therapy

*선택적 결과 보고 비돌림위험 항목이 높음으로 평가되어 serious로 평가

[†]3편 중 2편에서 1개(탈락비돌림), 3개(선택비돌림, 탈락비돌림위험 및 보고비돌림위험 항목)의 비돌림위험 항목이 높음으로 평가되어 very serious로 평가

[‡]탈락비돌림위험이 높음으로 평가되어 serious로 평가

[§] 2편에서 탈락비돌림 위험 또는 보고비돌림 항목이 연구별로 1개씩 높음으로 평가되어 serious로 평가

^{||}연구대상자 적정수는 <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>에서 확인

표 3.25 TENS와 비교: GRADE evidence profile

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ST	TENS			
시술 관련 이상반응 또는 부작용											
1	RCT	very serious [*]	N/A	not serious	not serious [†]	publication bias strongly suspected	24	22	중재군에서 경미한 반상출혈 4.2%, 전극부위 접촉성 피부염 4.2%, 비교군에서 비정상적인 감각 9.1% 관찰	⊕○○○ Very Low	important but not critical
통증감소정도											
3	RCT	very serious [†]	not serious (I ² =12%)	not serious	not serious [†]	publication bias strongly suspected	49	49	SMD -0.90 (95%CI -1.35, -0.44)	⊕○○○ Very Low	Critical

CI, confidence interval; GRADE, grading of recommendations assessment development and evaluation; N/A, not available; RCT, randomized controlled trial; SMD, standardized mean difference; ST, scrambler therapy; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation

*선택비둘림, 실행비둘림, 결과 확인비둘림, 기타비둘림(병행치료 관련)에서 높음으로 평가되어 very serious로 평가

†3편의 연구에서 2개~4개의 비둘림위험 항목(선택비둘림, 실행비둘림, 결과 확인비둘림, 탈락비둘림, 보고비둘림, 기타 비둘림(병행치료))에서 높음으로 평가되어 very serious로 평가

‡연구대상자 적정수는 <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>에서 확인

표 3.26 약물치료와 비교: GRADE evidence profile

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ST+ medi	medi			
통증감소정도											
2	RCT	very serious*	very serious (I ² =93%)	not serious	not serious [†]	publication bias strongly suspected	66	66	SMD -2.62 (95%CI -4.42, -0.82)	⊕○○○ Very Low	Critical
진통제사용감소정도											
1	RCT	very serious [†]	N/A	not serious	not serious [†]	publication bias strongly suspected	40	40	tramadol 사용량은 치료후 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 물핀은 치료후 중재군에 비해 더 낮은 진통제사용량을 보고	⊕○○○ Very Low	Critical

CI, confidence interval; GRADE, grading of recommendations assessment development and evaluation; medi, medication; N/A, not available; RCT, randomized controlled trial; SMD, standardized mean difference; ST, scrambler therapy

* 2편에서 2개(실행비둘림, 결과확인 비둘림), 4개(선택비둘림, 실행비둘림, 결과확인 비둘림)항목에서 비둘림 위험이 높음으로 평가되어 very serious로 평가

[†] 실행비둘림, 결과확인비둘림 항목에서 높음으로 평가되어 very serious로 평가

[‡] 연구대상자 적정수는 <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>에서 확인

ST, scrambler therapy; ST+med, 비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병행; medi, 약물치료만 수행

표 3.27 전후연구: GRADE evidence profile

Certainty assessment							No of patients	Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations				
시술 관련 이상반응 또는 부작용										
1	전후연구	serious*	N/A	not serious	not serious [¶]	publication bias strongly suspected	16	발작 6.3% 관찰	⊕○○○ Very Low	important but not critical
통증감소정도										
10	전후연구	serious [†]	serious	not serious	not serious [¶]	publication bias strongly suspected	808	SMD -5.35 (95%CI -7.17, -3.53)	⊕○○○ Very Low	Critical
진통제사용 감소정도										
5	전후연구	very serious [‡]	not serious	not serious	not serious [¶]	publication bias strongly suspected	274	2편: 시술 전, 1-2주후에 진통제 사용의 유의한 감소를 보이지 않음 1편: 진통제 관련 약물감소 비율: 71.42-89.28% 1편: 50% 진통제 감소된 환자비율: 5.88% 1편: 진통제 중단한 환자 비율 81.8%	⊕○○○ Very Low	Critical

Certainty assessment							No of patients	Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations				
삶의 질 영향정도										
4	전후연구	serious [§]	not serious	not serious	not serious [¶]	publication bias strongly suspected	138	1편: 삶의 질 평가시 시술 전 2주후 유의하게 개선 2편: 환자만족도 치료후 14일, 24일 시점에 중간이상 만족정도 50%, 82% 1편: 수면시간 유의하게 증가	⊕○○○ Very Low	important but not critical

CI, confidence interval; GRADE, grading of recommendations assessment development and evaluation; N/A, not available; SMD, standardized mean difference

* 선택비뚤림, 결과확인 비뚤림, 탈락비뚤림에서 불명확으로 평가되어 serious로 평가

† 10편에서 5편에서 1개항목(선택비뚤림, 실행비뚤림, 탈락비뚤림, 보고비뚤림 중 1개)에서 비뚤림위험이 높게 평가되었거나 2개 이상 비뚤림위험항목이 불명확으로 평가되어 serious로 평가

‡ 5편중 2편에서 비뚤림위험 항목 중 2개이상 높음으로 평가되었으며, 나머지 3편에서는 높음 1개, 불명확 3~4개로 평가되어 very serious로 평가

§ 4편 중 3편에서 비뚤림위험 항목이 1개(선택비뚤림, 실행비뚤림, 탈락비뚤림 중 1개)에서 높음으로 평가되어 serious로 평가

|| I²=64%로 평가

¶ 연구대상자 적정수는 <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>에서 확인

3. 국민참여단의 온라인 설문조사 결과

사회적 가치평가를 위한 국민참여단의 온라인 설문조사 결과는 다음과 같다.

질병 부담에 대한 인식은 응답자의 41.0%가 해당 질병이 환자와 가족에게 가해지는 부담이 크다고 하였으며, 기술 수행과 관련된 부작용 및 효과 평가는 응답자의 46.3%가 동 기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있다고 보지 않은 것으로 답변하였다. 기술 수행에 따른 비용이 해당 질환 환자에게 수용가능한지는 응답자의 34.1%가 보통으로 답변하였다. 해당 기술의 안전성은 응답자의 41.4%가 안전하다고 답변하였다. 기술의 효과에 대해서는 응답자의 39.9%가 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 응답자의 35.3%는 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 하였다. 기술의 오남용 소지가 있을지에 대해서는 응답자의 31.7%가 ‘그렇지 않다’로, 응답자의 29.8%는 ‘그렇다’로 답변하였다. 의료접근성은 응답자의 34.5%가 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당질환 환자가 쉽게 치료받을 수 있을 것으로 답변하였다. 사회적 보장 필요성은 응답자의 40.6%가 이 기술이 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각한다고 답변하였고, 응답자의 35.7%는 동 기술이 필요한 대상 질환자가 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하였다. 종합적으로 응답자의 41.0%가 대부분의 해당 질환 환자가 본 기술을 받기 원할 것이라고 생각한다고 답변하였다.

표 3.28 국민참여단 온라인 설문조사 결과

평가 항목	단위: 명(%)			
	그렇지 않다	보통	그렇다	평가 불가
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	5 (12.2)	7 (17.1)	29 (41.0)	
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	19 (46.3)	12 (29.3)	10 (22.5)	
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료 기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능 한가?	3 (7.3)	14 (34.1)	20 (30.5)	4 (9.8)
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	3 (7.3)	11 (26.8)	27 (41.4)	
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	2 (4.9)	12 (29.3)	27 (39.9)	
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각 하는가?	4 (9.8)	14 (34.1)	23 (35.3)	
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	13 (31.7)	12 (29.3)	16 (29.8)	
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	12 (29.3)	9 (22.0)	20 (34.5)	
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	8 (19.5)	7 (17.1)	26 (40.6)	
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층 에서 발생위험이 높다고 생각 하는가?	12 (29.3)	9 (22.0)	20 (35.7)	
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	2 (4.9)	10 (24.4)	29 (41.0)	

1. 평가결과 요약

비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 주요 통증 신경경로에 전극을 부착하여 미세전류와 함께 무통증 정보를 신경으로 전달하여 무통증 인지치료를 하는 기술이다.

동 의료기술은 2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23.)에서 안전성 및 효과성이 있는 기술로 인정되어 ‘비침습적 무통증 신호요법’라는 기술명으로 신의료기술 안전성 유효성 평가결과 고시(보건복지부 고시 제2013-30호, 2013.2.21.)되었고, 2014년에 등재비급여가 되었다(2014.6.1.). 2021년 의료기술재평가 주제 수요조사를 통해 의료기술재평가 대상으로 제안되어 우선순위평가를 통해 재평가 대상으로 선정되었다. 2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.3.12.)에서는 동 기술의 안전성 및 효과성에 대해 총 7인(재활의학과 1인, 정형외과 1인, 혈액종양내과 1인, 마취통증의학과 1인, 신경과 1인, 신경외과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의되었고, 2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서 최종심의하였다.

본 평가는 비침습적 무통증 신호요법이 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 수행시 임상적으로 안전하고 유효한지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

비침습적 무통증 신호요법의 안전성과 효과성은 총 30편(국내 3편, 국외 27편)에 근거하여 평가하였다. 연구유형별로는 무작위배정 비교임상연구 10편, 전후연구 19편, 증례연구 1편이었다. 비교기술별로는 TENS와 비교 4편, 모의대조군과 비교 4편, 약물치료와 비교 2편이었다. TENS와 비교한 연구 1편에서는 두 군 모두 관절가동술을 수행하였으며, 약물치료와 비교된 연구 2편의 경우 중재군은 약물치료와 비침습적 무통증 신호요법을 병용군이며, 비교군은 약물치료 단독군이었다.

본 평가의 핵심질문은 대상자를 만성 통증, 암성통증, 난치성 통증 환자의 세 군으로 구분하여 제시하였으나, 선택문헌에 포함된 대상자의 경우 통증 특징상 세 가지 통증 유형별로 대상자가 명확히 구분되기 어려워 별도로 대상자를 구분하지 않고 통합하여 평가를 수행하였다.

1.1 안전성

안전성 결과는 총 30편 중 2편에서 경미한 반상출혈, 접촉성 피부염, 발작의 이상반응이 4.2~6.3%로 확인되었다. 이 중 발작은 1편에서 16명 중 1명(6.3%)에서 보고되었으며, 해당 환자는 치료 6일 후에 뇌전지 진단을 받았고 치료로 기인된 것은 아닌 것으로 보고하였다. 그 외 14편에서는 비침습적 무통증 신호요법과 관련된 이상반응은 없었다고 보고하였으며, 13편에서는 안전성에 대한 언급이 없었다.

이에 소위원회에서는 문헌에서 보고된 동 기술 관련 부작용이 치료와 관련성이 없는 발작 1건을 제외하고는 대부분 경미한 부작용으로, 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항 내 사용시 주의사항을 잘 준수한다면 동 기술은 안전한 기술로 판단된다는 의견이었다.

1.2 효과성

효과성 결과는 연구유형별로 구분하여 제시하였으며, 무작위배정 비교임상연구의 경우 비교기술별로 구분하여 지표별로 제시하였다. 효과성 지표는 통증감소정도, 진통제 사용감소정도, 삶의 질 영향정도로 구분하여 제시하였으며, 통증감소정도는 통증전후 점수 비교, 50%이상 통증감소한 환자비율에 대한 결과를 주요 지표로 제시하였다.

비교군 연구 결과는 다음과 같다.

모의대조군과 비교시 통증감소정도는 2편에서 중재군이 비교군에 비해 통증이 유의하게 더 감소하였으며, 2편은 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 메타분석결과 군간 유의한 차이를 보이지 않았으나 이질성이 높게 나타났다(통합 SMD -1.17, 95%CI -2.81, 0.47, $I^2=93\%$). 진통제 사용 감소정도는 1편에서 1개월 추적관찰시점에서 모의대조군과 비교시 유의한 차이를 보이지 않았다. 삶의 질 영향정도는 1편에서 우울 영역에서만 중재군에서 시술 전후 유의한 감소를 보였고 비교군은 시술 전후 유의한 변화를 보이지 않았으며, 1편에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

TENS와 비교시 통증감소정도는 3편에서 중재군이 더 유의하게 통증이 감소하였으나 1편에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 메타분석결과 통합 SMD는 -0.90(95% CI -1.35, -0.44, $I^2=12\%$)로 비침습적 무통증 신호요법이 유의하게 더 감소한 것으로 나타났다. 50%이상 통증 감소한 환자 비율을 보고한 2편에서는 모두 군간 유의한 차이를 보이지 않았으나 메타분석결과 통합오즈비는 3.40(95%CI 1.24, 9.30, $I^2=0\%$)으로 비침습적 무통증 신호요법을 수행한 군에서 50%이상 통증 감소한 환자비율이 유의하게 높게 나타났다.

비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병용군과 약물치료 단독군을 비교한 2편 모두 중재군이 비교군에 비해 추적관찰시점에서 더 낮은 통증점수를 나타냈다. 메타분석결과 통합 SMD는 -2.62(95% CI -4.42, -0.82, $I^2=93\%$)로 중재군에서 더 통증이 감소된 것으로 나타났으며, 이질성은 높게 나타났다. 진통제 사용 감소정도는 1편에서 진통제(트라마돌) 사용량이 시술 후 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 마약성 진통제(몰핀) 사용량은 시술 후 중재군에서 유의하게 더 낮았다.

전후연구에 대한 효과성 결과는 통증감소정도, 진통제 사용 감소정도 및 삶의 질 영향정도로 구분하여

제시하였다.

시술 전후 통증점수는 14편에서 시술 전후 유의하게 감소되었으며, 메타분석 결과 통합 SMD는 -5.35 (95% CI -7.17, -3.53, $I^2=64\%$)로 유의하게 감소한 것으로 나타났다.

50%이상 통증감소된 환자비율은 7편에서 38.1~93.3%로, 메타분석결과 통합 비율은 0.63(95% CI 0.46, 0.81)으로 이질성이 높게 나타났다($I^2=96\%$).

진통제 사용은 2편에서 시술 전·후 1~2주에 유의한 감소를 보이지 않았으며, 진통제 관련 약물감소비율(1편)은 71.4~89.3%, 진통제 사용의 50% 감소를 보인 환자 비율(1편)은 5.9%, 진통제 중단한 환자 비율(1편)은 81.8%로 확인되었다.

삶의 질은 1편에서 시술 2주후 신체, 심리, 사회, 환경 영역 모두 유의한 개선을 보였으며, 2편에서는 중간 이상의 만족도를 보인 환자 비율이 각각 50%, 82%로 보고되었다. 수면시간은 1편에서 시술 후 유의하게 증가하였다.

근거수준은 비뚤림위험 및 이질성 등을 고려했을 때 매우 낮음으로 확인되었다.

이에 소위원회에서는 비침습적 무통증 신호요법과 약물치료 병용군과 약물치료만 단독군을 비교한 결과에서 중재군의 마약성 진통제 사용이 더 감소한 것으로 확인되어 본 기술이 마약성 진통제 사용량을 감소시키는데 도움을 줄 수 있다고 판단하였다. 또한 본 기술의 적응증인 만성 통증, 난치성 통증 또는 암성통증 환자를 대상으로 임상적으로 완전한 통증감소를 위한 치료방법이 존재하지 않기 때문에 일부 비교연구 및 대부분의 전후연구에서 확인된 유의한 통증감소 결과는 임상적으로 의미가 있다고 판단하였다. 다만 모의대조군과 비교한 연구에서 통증감소에 대한 유의한 차이를 보이지 않아 효과성에 대한 근거는 아직 부족하다고 볼 수 있으며, 비뚤림위험이 전반적으로 높고 근거수준도 낮은 제한점이 있다는 의견이 있었다.

2. 결론

비침습적 무통증 신호요법 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

비침습적 무통증 신호요법은 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 수행시 안전한 기술로는 판단되며, 효과성은 i) 통증조절에 어려움이 있는 대상자 특징을 고려했을 때 일부 연구에서 통증감소 및 진통제 사용감소와 같은 긍정적인 효과가 확인되어 임상적 유용성을 기대할 수 있어 유효한 기술로 판단하였다. 다만 현재의 낮은 근거수준을 고려했을 때 추후 눈가림 등의 비뚤림위험을 낮출 수 있게 잘 설계된 비교 연구를 통한 지속적인 근거축적이 더 필요하다는 의견과 ii) 통증 감소 및 진통제 사용감소와 같은 임상적 유용성은 기대되나 효과성을 입증하기에는 그 근거가 부족하다는 의견 및 iii) 현재 문헌적 수준의 질이 낮고 이질성이 높으며, 비뚤림위험이 높게 평가되어 근거수준은 낮으나, 통증조절에 어려움이 있는 대상자 특징을 고려했을 때 일부 연구에서 통증감소 및 진통제 사용감소와 같은 긍정적인 효과가 확인되어 유효한 기술로 판단한다는 의견으로 전문가간 의견이 있었다.

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “비침습적 무통증 신호요법”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 비침습적 무통증 신호요법의 소위원회 의견 중 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 통증 경감을 목적으로 수행시 안전한 기술로는 판단되며, 효과성은 통증조절에 어려움이 있는 대상자 특징을 고려했을 때 일부 연구에서 통증감소 및 진통제 사용감소와 같은 긍정적인 효과가 확인되어 임상적 유용성을 기대할 수 있어 유효한 기술로 판단되나 현재의 낮은 근거수준을 고려했을 때 추후 눈가림 등의 비뚤림위험을 낮출 수 있게 잘 설계된 비교 연구를 통한 지속적인 근거축적이 더 필요하다는 의견에 동의하였다. 추가적으로 장기효과에 대한 연구가 더 필요하고 비용효과성에 대한 검토가 필요하다고 판단하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 기존 통증치료로 관리되지 않는 만성 통증, 암성 통증 및 난치성 통증 환자를 대상으로 비침습적 무통증 신호요법을 통증 경감 목적으로 수행시 안전하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이고 장기효과 및 비용 효과성에 대한 추가적인 근거가 더 필요하여 비침습적 무통증 신호요법을 조건부 권고로 심의하였다.



1. 강윤규. 근골격계 만성 통증의 평가와 치료. 가정의학회지. 2003;24:103-111.
2. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2021년 2월판.
3. 건강보험심사평가원[인터넷]. C2017. 진료비>비급여진료비정보>병원규모별정보[2021년 3월 5일 인용]. available URL from: <https://www.hira.or.kr/re/diag/hospital.do?pgmid=HIRAA030009020100>
4. 건강보험심사평가원. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침 2021년 7월판.
5. 건강보험심사평가원 요양기관 업무포털 [인터넷]. C2017. 의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회 [2021년 3월 10일 인용]. available URL from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
6. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템[인터넷]. C2015. 의료통계정보>질병 세분류(4단 상병) 통계 [2021년 3월 24일 인용]. available URL from: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thD-sInfo.do#none>.
7. 국립암센터, 보건복지부. 암성통증관리지침 권고안. 6판. 2015.
8. 김병준. 통증의 약물치료. J Pain Auton Disord. 2013;2(1):42-47.
9. 김수영 등. 임상연구 문헌 분류도구 및 비무작위 연구의 비뚤림위험 평가도구(DAMI ver 2.0 및 RoBANS ver 2.0) 개정. 건강보험심사평가원. 2013.
10. 김수영, 최미영, 신승수, 지선미, 박지정, 유지혜 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 1.0. 한국보건의료연구원. 2015.
11. 배상병, 이상철. 암성 통증의 약물치료. 대한내과학회지. 2018;93(3):260-265.
12. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. 비침습적 무통증 신호요법(HTA-2013-6). 2013.
13. 이양균. 통증의 정의와 분류. Clinical pain. 2002;1(1): 1-3.
14. 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구 홈페이지. available URL from: <https://emed.mfds.go.kr/#!CECAB01F010>.
15. 전영훈. 통증 치료의 최신지견. 병원약사회지. 2013;30(5):387-92.
16. 정진우, 안병준. 스크램블 치료의 원리와 만성 통증에서의 임상적 적용. Journal of pain and autonomic disorders. 2018;7(1):1-5.
17. Aetna. Electrical stimulation for pain. 2021. available URL from: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0011.html.
18. American medical association. Current procedural terminology 2021. Professional edition.
19. Eaton LH, Brant JM, McLeod K, Yeh C. Nonpharmacologic Pain Interventions: A Review of Evidence-Based Practices for Reducing Chronic Cancer Pain. Clin J Oncol Nurs. 2017;21(3 Suppl):54-70.
20. Higgins JP, Green S, Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0.

The Cochrane Collaboration. 2011. Available URL from: <http://handbook.cochrane.org>.

21. Joo SY, Cho YS, Cho SR, Kym D, Seo CH. Effects of pain Scrambler therapy for management of burn scar pruritus: A pilot study. *Burns*. 2017;43(3):514-9.
22. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P et al., Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1306-1319.
23. Kashyap, K. Bhatnagar, S. Evidence for the Efficacy of Scrambler Therapy for Cancer Pain: A Systematic Review. *Pain Physician* . 2020;23(4):349-364.
24. Lee DK, Kim EK. Effect of pain scrambler therapy on shoulder joint pain and range of motion in patients who had undergone arthroscopic rotator cuff repair for the first time. *Journal of Physical Therapy Science*. 2016a;28(7):2175-7.
25. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL et al., Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-3348.
26. Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? *JOP* 2003;4:1-10.
27. Marineo G, Iorno V, Gandini C, Moschini V, Smith TJ. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(1):87-95.
28. Majithia N, Smith TJ, Coyne PJ, et al. Scrambler therapy for the management of chronic pain. *Support Care Cancer* 2016;24:2807-2814.
29. PREMERA. MEDICAL POLICY-1.01.507. Electrical stimulation devices. 2021.
30. Smith TJ, Marineo G. Treatment of Postherpetic Pain With Scrambler Therapy, a Patient-Specific Neurocutaneous Electrical Stimulation Device. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2018;35(5):812-3.
31. The American Alliance of cancer pain initiatives (AACPI). *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*.2004;18(2):93-98.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 비침습적 무통증 신호요법의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 3월 12일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2021년 제12차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 11월 26일 ~2021년 12월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 12월 10일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

비침습적 무통증 신호요법 소위원회는 재활의학과 1인, 정형외과 1인, 혈액종양내과 1인, 마취통증의학과 1인, 신경과 1인, 신경외과 1인, 근거기반의학 1인 의 총 7인의 전문의로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 4월 12일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 5월 31일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 8월 23일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 9월 13일
- 회의내용: 최종결론 논의

3. 국민참여단

사회가치평가에 참여한 국민참여단은 일반 국민 및 환자참여그룹으로 구성되었으며, 이 중 환자참여 그룹은 한국 선천성 심장병 환우회, 한국건선협회, 한국백혈병환우회, 한국 1형당뇨병 환우회, 한국 희귀난치성 질환연합회, 류마티스 환우회, 소비자와 함께, 소비자 시민모임, 한국소비자연맹이 포함되었다.

사회가치평가는 동 기술에 대한 소개 및 평가결과에 대한 내용을 간략하게 정리하여 만든 동영상을 활용하여 국민참여단을 대상으로 2021년 11월 8일~17일까지 social network service (SNS)를 이용한 온라인 설문조사를 통해 의견을 수렴하였으며 총 96명 중 41명(42.7%)가 응답을 완료하였다.

4. 문헌 검색 전략

4.1 국외 데이터베이스

4.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL

(최종 검색일: 2021.4.12.)

구분	No.	Searches	MEDLINE
Intervention	1	scrambler.mp	149
	2	calmare.mp	13
I 종합	3	or/1-2	153
최종	4		153

4.1.2 Embase

(최종 검색일: 2021.4.12.)

구분	No.	L Searches	EMBASE
Intervention	1	scrambler.mp	178
	2	calmare.mp	26
I 종합	3	or/1-2	187
최종	4		187

4.1.3 Cochrane Library

(최종 검색일: 2021.4.12.)

#	Searches	Cochrane
1	(scrambler):ti,ab,kw	26
2	(calmare):ti,ab,kw	22
3	#1 OR #2	46

4.2 국내 데이터 베이스

4.2.1 KoreaMed

(최종 검색일: 2021.4.12.)

#	Searches	KoreaMed
1	((("scrambler"[ALL])) OR ("calmare"[ALL]))	4

4.2.2 Kibase: 국내발표논문

(최종 검색일: 2021.4.12.)

#	Searches	KMBASE
1	(([ALL=scrambler] OR [ALL=calmare]))	9
2	스크램블러	0
3	스크램블	1
4	무통증신호요법	0
5	무통증 신호요법	1
total		9

4.2.3 RISS : 국내학술논문

(최종 검색일: 2021.4.12.)

#	Searches	RISS
1	전체:scrambler<OR> 전체:calmare<OR>	58
2	전체:무통증신호요법 <OR> 전체: 무통증 신호요법	0
3	전체: 스크램블러 치료 OR 스크램블 치료	1
total		59

4.2.4 KISS : 전체 통합 검색(학술지로 제한)

(최종 검색일: 2021.4.12.)

#	Searches	KISS
1	전체=scrambler OR 전체=calmare	15
2	전체=무통증신호요법 OR 전체=무통증 신호요법	0
3	전체: 스크램블러	4
4	전체: 스크램블	19
total		38

4.2.5 SCIENCE ON : 국내논문 검색

(최종 검색일: 2021.4.12.)

#	Searches	SCIENCE ON
1	전체=scrambler therapy	5
2	전체=calmare	1
3	전체=무통증신호요법	0
4	전체=무통증 신호요법	0
5	전체=스크램블러	21
6	전체=스크램블	36
total		63

5. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

5.1 비뚤림위험 평가

-RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	문헌에 정확한 clue(ex. '무작위 배정순서 생성'의 경우에 'randomization'과 관련한 단어는 있지만 무작위 배정이 어떤 방법으로 이루어졌는지에 관한 기술이 없어 이 과정에서 bias가 생길 위험이 있었는지 판단할 수 없는 경우)가 제시되어 있지 않은 경우는 'unclear'로 평가
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-낮음: 적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐됨으로써 연구자가 배정내용을 알 수 없는 경우 -높음: 배정순서가 은폐될 수 있는 방법을 사용하지 않았거나 부적절한 방법의 사용에 의해 배정순서가 은폐되지 않은 경우 -불확실: 배정순서 은폐 방법에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 눈가림이 시행되지 않았거나 불완전하나, 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 · 눈가림을 채택하여 수행하였고 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 -높음: · 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 · 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않았 거나, 눈가림을 시도하였으나 방법이 부적절한 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 결과평가에 대한 눈가림을 채택하여 수행하였고 결과평가자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 · 눈가림이 시행되지 않았으나, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단 되는 경우 -높음: · 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않은 경우

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
		· 결과평가자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단 되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	· 다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 - 낮음: · 결측치가 없는 경우 · 결측치가 결과에 영향을 미치지 않는 경우(생존분석에서는 결측이 절단값으로 다루어짐) · 결측치가 중재군 간에 유사하게 발생하고 결측치가 발생한 원인도 유사함 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 관찰발생위험을 비추어볼 때 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우 결측값들로부터 예견되는 중재효과의 크기가 관찰된 효과의 크기 추정에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 보이지 않는 경우 · 적절한 통계적 방법을 사용하여 결측치를 대체한 경우 - 높음: · 상당수의 결측치가 존재하고 결측치의 원인이 실제 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우 - 중재군 간의 불균형한 결측치 수 차이 자체 또는 결측이 생긴 이유가 결과에 비뚤임을 초래할 수 있는 경우 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 결과변수의 관찰발생위험에 비추어 상당 수여서 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우, 결측 결과로부터 예견되는 군간 중재효과 차이가 (평균의 차이 혹은 표준화 평균의 차이)가 효과크기 추정결과에 임상적으로 유의한 비뚤임을 초래 하기에 충분한 경우 · 무작위 배정된 중재를 받지 않은 사람이 상당수 임에도 중재 받은 대로만 분석을 수행하여(per-protocol analysis) 결과자료를 제시한 경우 · 부적절한 방법으로 결측치를 대체한 경우 - 불확실: · 배제/탈락에 대한 보고가 불충분한 경우(예, 무작위수 언급 없음, 결측 이유에 대한 언급 없음) · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Free of selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	· 선택적 보고의 경우 안전성과 효과성 결과를 모두 보고한 경우에 'Low'로 평가, 둘 중 하나만 보고한 경우에는 'unclear'로 평가?? => 안전성 및 효과성 결과를 둘다 보고하였는지, 둘중 하나만 보고하였는지 기록해 둘 것
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	· 병행치료 수행 여부를 명확히 기록하고 이 병행 치료가 outcome에 영향을 미치는 경우 이를 위한 보정 or standardized를 위한 노력을 하거나, 영향을 미칠만한 병행치료를 수행하지 않았음이 명확히 기술된 경우 'Low'로 평가

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	민간 연구비 지원

- RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-비교연구인 경우 중재군과 대조군의 주요기저특성에 차이가 없음이 확인 되는 경우에만 낮음으로 판단 (테이블 1의 p 값, 문헌의 기술 확인 등) -중재 전후의 연구 집단이 완전히 동일한 경우 이외에도 before/after의 데이터를 모집한 대상자(코호트)가 동일하다면 이를 시점에 따라 전후연구, 또는 시계열연구로 판단함. 단일군 연구 중 전후 값을 비교하였으면 비교연구인 전후연구로 본다. 전/후의 집단이 동일 집단이라고 가정할 수 있다면 '낮음'으로 판단할 수 있음
대상군 선정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-연구 참여자 선택, 배제 기준이 문헌에 정확히 기술되었고 이를 모든 참가자에 동일하게 적용하면 낮음으로 판단 -Inclusion criteria, selection criteria, exclusion 등의 용어를 직접사용하지 않더라도 참여자 선택, 배제 기준이 기술되어 있는지를 확인할 것 -Random sampling을 했다는 단순 기술만으로는 동 항목에 대한 비뚤림위험 판단근거가 충분히 제시되었다고 보기 어려움
교란변수	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-교란변수에 대하여 매칭, 층화 등을 하여 연구 디자인 때 군 간 비교가능성을 확보한 연구는 낮음으로 판단 가능 -연구 디자인 때 군 간 비교가능성 확보하지 못한 경우는 회귀분석 등 통계적 보정을 수행하여 분석한 경우 낮음으로 판단
노출 측정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-매뉴얼의 가이드라인을 그대로 따르기로 함 -신뢰할 수 있는 검사법 이용 (예, discography 사용해서 SIDT 수행한 경우 '낮음'으로 판단)
평가자의 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-매뉴얼의 기준을 그대로 따르기로 함 (연구자와 결과 평가자의 독립성이 보장되는지, 평가자가 결과 평가에 영향을 미치지 않도록 설계 되었는지에 대한 판단) -평가자의 눈가림에 대한 언급이 없을 경우 '불확실'로 판단 (2014년 보고서 기준)
결과 평가	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-매뉴얼의 기준을 그대로 따르기로 함 -신뢰도 및 타당도가 입증된 도구를 사용한 경우(예, VAS 등) '낮음'으로 판단 가능
불완전한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-전후 연구의 경우 loss가 10% 이상인 경우 '높음' ?? -비교연구인 경우 군 간 loss 비율의 차이에 따라 판단
선택적 결과 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-방법(프로토콜)에서 제시한 결과변수에 대하여 결과에 모두 보고하였는지 확인 (미리 정해진 일차결과 중 하나라도 보고되지 않은 경우 '높음'으로 판단)

5.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)

연번	
1저자(출판연도)	
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계
연구대상	- 연구대상(질환명, 환자수, 연령 포함) - 선택기준 - 배제기준
중재법	- 중재시술명 - 의료기기(장비명) - 방법
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	- 비교시술명 - 의료기기(장비명) - 방법
추적관찰기간 및 결과변수	- 추적관찰기간 - 탈락률
연구결과-안전성	결과변수
연구결과-효과성	결과변수
비고	

* 제 1저자 기준

6. 최종 선택문헌

연번	서지정보
1	Bodily TA, Edvalson L, Peacock JB, Bradshaw ZM, Hart C, Ernst C, et al. Comparative efficacies of calmare therapy and transcutaneous electrical nerve stimulation in randomized peripheral neuropathy subjects with resting state fmri monitoring. <i>Journal of Pain Management</i> . 2020;13(2):149-66.
2	Childs DS, Le-Rademacher JG, McMurray R, Bendel M, O'Neill C, Smith TJ, et al. Randomized Trial of Scrambler Therapy for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Crossover Analysis. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> . 2020.
3	Compagnone C, Tagliaferri F. Chronic pain treatment and scrambler therapy: A multicenter retrospective analysis. <i>Acta Biomedica</i> . 2015;86(2):149-56.
4	Coyne PJ, Wan W, Dodson P, Swainey C, Smith TJ. A trial of Scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. <i>Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy</i> . 2013;27(4):359-64.
5	Ghatak RK, Nandi SN, Bhakta A, Mandal GC, Bandyopadhyay M, Kumar S. Prospective study of application of biological communication (cybernetics) in management of chronic low back pain—a preliminary report. <i>Nepal Medical College journal : NMCJ</i> . 2011;13(4):257-60.
6	Kashyap K, Joshi S, Vig S, Singh V, Bhatnagar S. Impact of Scrambler Therapy on Pain Management and Quality of Life in Cancer Patients: A Study of Twenty Cases. <i>Indian Journal of Palliative Care</i> . 2017;23(1):18-23.
7	Kashyap K, Singh V, Mishra S, Dwivedi SN, Bhatnagar S. The Efficacy of Scrambler Therapy for the Management of Head, Neck and Thoracic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial. <i>Pain Physician</i> . 2020;23(5):495-506.
8	Kim TH, Cho KH, Park SJ. The effect of joint mobilization with electrotherapy interventions on external rotation and pain in mastectomy patients. <i>Journal of Convergence for Information Technology</i> . 2020;10(5):188-97.
9	Lee SC, Park KS, Moon JY, Kim EJ, Kim YC, Seo H, et al. An exploratory study on the effectiveness of "Calmare therapy" in patients with cancer-related neuropathic pain: A pilot study. <i>European Journal of Oncology Nursing</i> . 2016;21:1-7.
10	Loprinzi C, Le-Rademacher JG, Majithia N, McMurray RP, O'Neill CR, Bendel MA, et al. Scrambler therapy for chemotherapy neuropathy: a randomized phase II pilot trial. <i>Supportive care in cancer</i> . 2020;28(3):1183-97.
11	Marineo G, Iorno V, Gandini C, Moschini V, Smith TJ. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2012;43(1):87-95.
12	Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? <i>Jop: Journal of the Pancreas [Electronic Resource]</i> . 2003;4(1):1-10.
13	Mealy MA, Kozachik SL, Cook LJ, Totonis L, Salazar RA, Allen JK, et al. Scrambler therapy improves pain in neuromyelitis optica: a randomized controlled trial. <i>Neurology</i> . 2020;94(18):e1900-e7.
14	Moon JY, Kurihara C, Beckles JP, Williams KE, Jamison DE, Cohen SP. Predictive factors associated with success and failure for Calmare (Scrambler) therapy: a multicenter analysis. <i>Clinical Journal of Pain</i> . 2015;31(8):750-6.
15	Nayback-Beebe A, Panula T, Arzola S, Goff B. Scrambler Therapy Treatment: the Importance of Examining Clinically Meaningful Improvements in Chronic Pain and Quality of Life. <i>Military medicine</i> . 2020;185(Suppl 1):143-7.
16	Notaro P, Dell'Agnola CA, Dell'Agnola AJ, Amatu A, Bencardino KB, Siena S. Pilot evaluation of scrambler therapy for pain induced by bone and visceral metastases and refractory to standard therapies. <i>Supportive Care in Cancer</i> . 2016;24(4):1649-54.
17	Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, Barton DL, Fee-Schroeder KC, Smith TJ, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. <i>Supportive Care in Cancer</i> . 2015;23(4):943-51.
18	Raucci U, Tomasello C, Marri M, Salzano M, Gasparini A, Conicella E. Scrambler Therapy(R) MC-5A for Complex Regional Pain Syndrome: Case Reports. <i>Pain Practice</i> . 2016;16(7):E103-9.
19	Ricci M, Fabbri L, Pirotti S, Ruffilli N, Foca F, Maltoni M. Scrambler therapy: what's new after 15

연번	서지정보
	years? The results from 219 patients treated for chronic pain. <i>Medicine</i> . 2019;98(2):e13895.
20	Ricci M, Pirotti S, Scarpi E, Burgio M, Maltoni M, Sansoni E, et al. Managing chronic pain: results from an open-label study using MC5-A Calmare® device. <i>Supportive care in cancer</i> . 2012;20(2):405-12.
21	Russo D, Zoratto F, Tirocchi G, Guarda M. Scrambler therapy in the management of somatosensory signs and symptoms related to neuropathic pain: an exploratory and prospective analysis. <i>Acta Bio-Medica de l'Ateneo Parmense</i> . 2018;89(2):180-5.
22	Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Scrambler therapy. <i>Minerva Anestesiologica</i> . 2005;71(7-8):479-82.
23	Serafini G, Marineo G, Sabato AF. "Scrambler therapy": A new option in neuropathic pain treatment? <i>Pain Clinic</i> . 2000;12(4):287-98.
24	Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, Dodson P, Ramakrishnan V. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare R) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. <i>Journal of Pain & Symptom Management</i> . 2010;40(6):883-91.
25	Smith TJ, Marineo G. Treatment of Postherpetic Pain With Scrambler Therapy, a Patient-Specific Neurocutaneous Electrical Stimulation Device. <i>American Journal of Hospice & Palliative Medicine</i> . 2018;35(5):812-3.
26	Smith TJ, Razzak AR, Blackford AL, Ensminger J, Saiki C, Longo-Schoberlein D, Loprinzi CL. A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial of MC5-A Scrambler Therapy in the Treatment of Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). <i>J Palliat Care</i> . 2020 Jan;35(1):53-58.
27	Sparadeo F, Kaufman C, D'Amato S. Scrambler Therapy: Effective use of artificial neurons for the treatment of neuropathic pain. <i>J Life Care Plan</i> . 2014; 14(4):19-30.
28	Sparadeo F, Kaufman C, D'Amato S. Scrambler therapy: an innovative and effective treatment for chronic neuropathic pain. <i>Journal of life care planning</i> . 2012;11(3):3-15.
29	Starkweather AR, Coyne P, Lyon DE, Elswick RK, An K, Sturgill J. Decreased low back pain intensity and differential gene expression following Calmare®: results from a double-blinded randomized sham-controlled study. <i>Research in nursing & health</i> . 2015;38(1):29-38.
30	Tomasello C, Pinto RM, Mennini C, Conicella E, Stoppa F, Raucci U. Scrambler therapy efficacy and safety for neuropathic pain correlated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adolescents: A preliminary study. <i>Pediatric Blood & Cancer</i> . 2018;65(7):e27064.

발행일 2022. 4. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-899-0