NECA-의료기술재평가사업
NECA-R-22-001-27 (2022. 12.)

의료기술재평가보고서 2023

반복 경두개자기자극술

NECA
한국보건의료연구원

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연 구 진

담당연구원

박은정 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

부담당연구원

이지연 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)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.

차례

요약문 (국문) ····· i
알기 쉬운 의료기술재평가 ····· I

Ⅰ. 서론 ····· 1
1. 평가배경 ····· 1
1.1 평가대상 의료기술 개요 ····· 1
1.2 국내·외 보험 및 행위등재 현황 ····· 5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 ····· 8
1.4 국내외 임상진료지침 ····· 10
1.5 체계적 문헌고찰 현황 ····· 12
1.6 기존 의료기술평가 ····· 15
2. 평가목적 ····· 16

Ⅱ. 평가 방법 ····· 17
1. 체계적 문헌고찰 ····· 17
1.1 개요 ····· 17
1.2 핵심질문 ····· 17
1.3 문헌검색 ····· 17
1.4 문헌선정 ····· 20
1.5 비뚤림위험 평가 ····· 20
1.6 자료추출 ····· 20
1.7 자료분석 및 합성 ····· 21
1.8 근거수준 평가 ····· 21
2. 사회적 가치평가 ····· 21
3. 권고등급 결정 ····· 22

Ⅲ. 평가결과 ····· 23
1. 문헌선정 결과 ····· 23
1.1 문헌선정 개요 ····· 23
1.2 선택문헌 특성 ····· 23
1.3 비뚤림위험 평가 결과 ····· 31
2. 분석결과 ····· 33
2.1 안전성 ····· 33
2.2 효과성 ····· 37
2.3 GRADE 근거 평가 ····· 47
3. 국민참여단의 온라인 설문조사 결과 ····· 50

Ⅳ. 결과요약 및 결론 ····· 51
1. 평가결과 요약 ····· 51
1.1 안전성 ····· 51
1.2 효과성 ····· 51
2. 결론 ····· 52

Ⅴ. 참고문헌 ····· 54

Ⅵ. 부록 ····· 57
1. 의료기술재평가위원회 ····· 57
2. 소위원회 ····· 58
3. 국민참여단 ····· 59
4. 문헌검색현황 ····· 59
5. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 ····· 62
6. 국민참여단 설문조사 및 설문지 ····· 64
7. 최종선택문헌 ····· 65

표 차례

표 1.1 식품의약품안전처 의료기기 허가사항 ····· 5
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2021년 2월판) ····· 6
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용 ····· 6
표 1.4 병원 규모별 '경두개자기자극술' 비급여 진료비 정보 ····· 7
표 1.5 지역별 의료기관종별에 따른 '경두개자기자극술' 시술 현황 ····· 7
표 1.6 국외 의료보험 및 의료행위 등재 현황 ····· 8
표 1.7 치료 저항성 주요 우울장애의 기준 ····· 9
표 1.8 반복 경두개자기자극술의 적응증별 NICE 치료가이드라인과 권고안 ····· 11
표 1.9 우울증 환자의 rTMS 효과성 Systematic Review 문헌 요약 ····· 12
표 1.10 우울증 환자의 rTMS 효과성 Systematic Review 문헌 PICO-TSD요약 ····· 13
표 1.11 반복 경두개자기자극술 관련 의료기술평가 보고서 ····· 15
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용 ····· 17
표 2.2 국외 전자 데이터베이스 ····· 19
표 2.3 국내 전자 데이터베이스 ····· 19
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준 ····· 20
표 2.5 의료기술재평가 권고등급 체계 ····· 22
표 3.1 선택문헌의 연구대상자 특성 ····· 24
표 3.2 선택문헌 중재 특성 ····· 24
표 3.3 선택문헌의 대조군 특성 ····· 25
표 3.4 선택문헌의 결과변수 보고편수 ····· 25
표 3.5 선택문헌의 연구수행국가 특성 ····· 26
표 3.6 선택문헌의 출판연도 특성 ····· 26
표 3.7 선택문헌의 특성 ····· 27
표 3.8 안전성 결과-중대한 이상반응 ····· 33
표 3.9 안전성 결과-이상반응 ····· 34
표 3.10 [rTMS vs. Sham] 우울 평가지표 ····· 37
표 3.11 [rTMS vs. Sham] 우울 치료반응률 ····· 41
표 3.12 [rTMS vs, Sham] 우울 관해율 ····· 42
표 3.13 [rTMS vs. Sham] 우울 재발률 ····· 43
표 3.14 [rTMS vs. ECT] 우울 평가지표 ····· 44
표 3.15 [rTMS vs. ECT] 우울 치료반응률 ····· 45
표 3.16 [rTMS vs. ECT] 우울 관해율 ····· 45
표 3.17 연구결과 요약표 ····· 46
표 3.18 결과변수의 중요도 결정 ····· 47
표 3.19 [rTMS vs. Sham] GRADE 근거 평가 ····· 48
표 3.20 [rTMS vs. ECT] GRADE 근거 평가 ····· 49
표 3.21 국민참여단의 온라인 설문조사 결과 ····· 50

그림 차례

그림 1.1 경두개자기자극술의 각 매개변수들 간의 작용기전 ····· 3
그림 3.1 문헌선정 흐름도 ····· 23
그림 3.2 비뚤림위험평가 그래프 ····· 31
그림 3.3 비뚤림위험평가에 대한 결과 요약표(ABC, 연도순) ····· 32
그림 3.4 [rTMS vs. Sham] 안전성 이상반응 통증 – 숲그림(forest plot) ····· 36
그림 3.5 [rTMS vs. Sham] 우울 평가지표 – 숲그림(forest plot) ····· 40
그림 3.6 [rTMS vs. Sham] 우울 치료반응률 – 숲그림(forest plot) ····· 41
그림 3.7 [rTMS vs. Sham] 우울 관해률 – 숲그림(forest plot) ····· 42
그림 3.8 [rTMS vs. Sham] 우울 재발률 – 숲그림(forest plot) ····· 43
그림 3.9 [rTMS vs. ECT] 우울 평가지표 – 숲그림(forest plot) ····· 44
그림 3.10 [rTMS vs. ECT] 우울 관해율 – 숲그림(forest plot) ····· 45
그림 3.11 국민참여단 평가항목별 온라인 설문 응답 요약 그래프 ····· 51

요약문 (국문)

평가 배경

반복 경두개자기자극술(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 이하 rTMS)은 두부 가까이에 전도전자기 코일을 놓고 강력한 전류파를 흘려서 생긴 자기장이 두개골을 통과하여 두뇌피질 신경세포의 활성화 및 억제를 반복적으로 유도하는 의료기술로 현재 두뇌자극 방법 중 가장 비침습적인 시술이다.

경두개자기자극술은 신의료기술평가제도가 도입되기 이전인 2002년 10월에 행위비급여로 건강보험에 등재(보건복지부고시 제2002-68호, 2002.9.27.)되어 임상에서는 우울증을 비롯한 정신신경계 질환자에게 치료 목적으로 사용되고 있다.

본 기술은 내부모니터링을 통해 발굴된 주제로 우선순의 심의를 통해 재평가 대상으로 선정되었으며, 2022년도 제3차 의료기술재평가위원회(2022.3.11.)에서 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거를 확인하여 의료기술의 적정 사용을 지원하고자 재평가를 수행하였다. 또한, 건강보험요양급여비용 목록에 '경두개자기자극술'이라는 의료기술명으로 등재되어 있으나 임상에서 치료중재로써 재평가 목적에 맞게 평가기술명을 '반복 경두개자기자극술(Repititive transcranial magnetic stimulation)'로 수정하였다

평가 방법

반복 경두개자기자극술에 대한 안전성 및 효과성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였고 국민 참여단으로부터 사회적 가치를 평가하였다. 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 "반복 경두개자기자극술 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)"의 심의를 거쳐 확정하였고 소위원회는 총 6인(정신건강의학과 3인, 신경과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성하였다. 평가의 핵심질문은 '반복 경두개자기자극술은 약물치료 중인 주요 우울장애 성인환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?'이었고, 안전성은 경련, 기억력 장애, 체내 삽입된 이식기기 문제 초래 등의 지표로, 효과성은 우울증상 평가지표

(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) 변화, 우울증상 반응률(Response rates), 관해율(Remission rates), 재발률(Relapse rates)로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 안건 담당자가 독립적으로 수행하여 의견합의 및 소위원회의 검토를 진행하였다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하였으며, 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)을 진행하고 불가능한 경우에는 정성적(qualitative review) 분석으로 기술하였다. 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)를 적용하여 평가하였다. 또한, 국민참여단을 대상으로 사회적 가치평가는 온라인 설문조사를 통해 4개의 평가영역을 평가하였다.

평가 결과

약물치료 중인 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술의 안전성과 효과성은 무작위배정 임상시험 연구를 대상으로 31편의 문헌(30개 연구; 국내 2개, 국외 28개)이 확인되었다. 약물치료의 병용치료로서 반복 경두개자기자극술 중재군과 Sham(모의대조군)을 비교한 연구는 27개이었으며, 병용치료로서 반복 경두개자기자극술 중재군과 전기경련치료군을 비교한 연구는 4편으로 대조군을 구분하여 평가하였다. 비뚤림 위험 평가결과 '무작위 배정순서 생성'은 다수의 연구에서 비뚤림 위험이 낮게 평가되었으나 '배정순서 은폐'는 명확히 제시되지 않아 비뚤림 위험이 약 70%의 연구에서 불확실로 확인되었다. 실행 비뚤림과 관련한 '연구참여자, 연구자에 대한 눈가림'은 약 80% (21편)의 연구에서 눈가림을 시행하지 않아 비뚤림 위험이 높거나 명확히 언급되지 않아 불확실로 나타났다. 또한, '결과 평가에 대한 눈가림', '불완전한 결과 자료'는 비뚤림 위험이 대부분 낮거나 불확실로 평가되었으며, 민간연구비 지원'은 비뚤림 위험이 높다고 평가된 2편을 제외하고는 낮거나 불확실로 확인되었다. 또한, GRADE를 통한 근거수준은 우울증상 평가지표의 변화와 우울증상 반응률은 비뚤림 위험에서 불확실이 다수 확인되고 연구결과 간의 이질성이 높아 비일관성의 사유로 근거 수준은 낮음으로 평가되었으며, 관해율과 재발률은 중등도로 평가되었다.

안전성

반복 경두개자기자극술의 안전성은 총 30개 연구 중 20개 연구를 대상으로 평가하였으며, 핵심적인 결과지표인 경련, 기억력 장애, 체내 삽입된 이식기기로 인한 문제 발생과 부작용은 관찰되지 않았다. 또한 본 기술의 안전성과 관련된 가이드라인에서는 체내 이식기기를 가지고 있는 환자를 본 기술의 금기증으로 제시하고 있어 대부분의 연구에서 연구대상자에서 배제하였다. 그 외 안전성과 관련하여 13편의 문헌에서 두통을 포함한 통증 발생을 보고하였으나 중재군과 모의대조군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(rTMS 14.7% vs Sham 15.0%, Risk Ratio (RR) 1.14, 95% Confidence Interval (CI) 0.77~1.67), 일부 문헌에서는 치료 동안 경감되거나 회복이 되었다고 보고하였다.

효과성

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 약물치료 중인 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술의 추가 치료효과(Add-on treatment effect)를 확인하고자 총 31편(30개 연구)의 무작위배정 비교임상시험을 선정하여 모의대조군과 전기경련치료군으로 대조군을 구분하여 효과성을 분석하였다. 16개의 무작위배정 비교임상시험의 메타분석 결과, 기존 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술을 병용치료할 경우, 모의대조군 병용치료보다 우울 평가지표(16개 RCT)가 유의하게 개선이 되었으며(MD 3.62, 95% CI 1.69~5.54), 우울 치료반응률(15개 RCT)도 유의하게 개선되었다(RR 2.37, 95% CI 1.44~3.92). 그러나 우울 평가지표와 치료반응율의 메타분석 결과는 I^2 통계량이 75%를 초과하여 높은 이질성을 보였다. 반면, 약물치료와의 병용치료로서 반복 경두개자기자극술(10개 RCT) 후의 우울관해율은 모의대조군과 유의한 차이는 없었으며(RR 1.54, 95% CI 0.97~2.42, I^2 75%), 재발률(3개 RCT)도 두 군간 유의한 차이가 없었다(RR 0.55, 95% CI 0.26~1.16, I^2 39%)

약물치료 중인 주요 우울장애환자를 대상으로 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간의 무작위배정 비교임상연구를 수행한 연구는 4개이었다. 메타분석한 결과(2개), 전기경련치료법은 반복 경두개자기자극술보다 우울 평가지표의 개선 효과가 유의하게 높았으며(MD -4.19, 95% CI -6.51~-1.86, I^2 0%), 관해율도 전기경련치료법이 유의하게 높았다(RR 0.35, 95% CI 0.35~0.81, I^2 0%).

결론 및 제언

체계적 문헌고찰 결과, 약물치료 중인 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술의 추가치료 시 임상적으로 중대한 이상반응이나 부작용은 보고되지 않았고 일부 문헌에서 시술 관련 이상반응을 보고하였다. 해당 통증은 치료기간에 경감되거나 치료중단 및 임상적 추가 치료없이 치료동안 회복된 것으로 확인되어 소위원회는 주요 우울장애환자에서 해당 의료기술은 안전한 의료기술로 평가하였다.

우울증상 평가지표 개선과 우울 치료반응률에서는 반복 경두개자기자극술 병용중재군이 모의대조군 병용치료보다 유의하게 효과적이었으나, 그 외 결과지표인 관해율과 재발률에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다. 소위원회에서는 선택문헌에서의 추적관찰시점이 6개월 이내로 우울증의 심상적 관해 및 재발을 확인하기에는 너무 짧고 이를 보고한 문헌도 3편으로 임상적 근거로는 부족하다고 평가하였다. 또한, 반복 경두개자기자극술의 중재효과를 확인하기 위해서는 표준 프로토콜의 이행과 충분한 경과 관찰기간이 필요하다는 의견을 제시하였다. 추가적으로 소위원회는 연구대상자의 특성과 중재법의 유형, 추적 관찰기간의 차이, 결과지표의 다양성 등에 따라 결과의 이질성이 높고, 포함된 문헌의 근거수준이 높지 않아 평가결과에 대한 해석에 주의가 필요할 것으로 판단하였다. 또한, 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간 효과성의 경우, 10년 이전에 수행된 무작위배정 비교임상연구의 결과로서 최근에는 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간의 직접 비교연구를 수행하지 않아 임상적 효과성의 최신 근거로는 적절하지 않으며, 근거의 양이 부족하다고 판단하였다.

따라서, 소위원회에서는 본 평가결과를 바탕으로 반복 경두개자기자극술은 안전하고 비침습적인 의료기술로서 약물치료 중인 주요 우울장애환자에게 추가치료 시 그렇지 않은 군에 비해 우울관해율 및 재발율과 같은 장기 효과를 확인하기에는 근거가 불충분하다고 평가하였다. 다만 국내 임상상황과 치료가이드라인을 고려하여 기존 약물치료에 반응하지 않는 치료저항성 환자에서 반복 경두개자기자극술이 임상적 치료대안으로 적용 가능한 보조요법의 하나로 판단하였다.

2022년 제12차 의료기술재평가위원회(2022.12.9.)에서는 소위원회 결론과 안건명 변경 의견에 동의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “반복 경두개자기자극술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

반복 경두개자기자극술은 약물치료 중인 주요 우울장애 환자에게 국소 자기장을 이용하여 두뇌피질 자극을 통해 신경세포를 활성화 및 억제를 유도하는 비침습적인 의료기술로서 일시적 부작용은 있으나 영구적인 중대한 이상반응은 확인되지 않아 안전한 의료기술로 평가하였다. 또한, 약물치료 중인 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술의 추가치료는 병용치료를 하지 않은 군에 비해 우울증상 평가지표 및 치료반응률이 유의하게 개선되었으나, 장기 치료효과를 확인하기 위한 관해율 및 재발률에 대한 근거는 불충분하다고 판단하였다. 다만, 약물치료에 불응하는 주요 우울장애 환자의 치료대안인 전기경련치료를 최종적으로 적용하기 전 단계에서는 항우울제를 중단할 수는 없고 추가적인 치료대안이 없는 임상적 상황을 고려하여 반복 경두개자기자극술은 약물치료와 병용하여 사용 가능한 의료기술로 평가하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 기존 약물치료를 받는 주요 우울장애 환자에서 우울증상을 개선하기 위해 반복 경두개자기자극술을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

주요 우울장애, 반복 경두개자기자극술, 안전성, 우울 평가지표, 우울 치료반응, 관해, 재발

Major depressive disorder, Repititive transcranial magnetic stimulation, Safety, Depression assessment scale, Depression response, Remission, Relapse

알기 쉬운 의료기술재평가

주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술은 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

2022년 건강보험심사평가원의 진료현황 분석에 따르면 최근 5년(2017~2021년) 간 우울증 환자수가 연평균 7.8%가 증가하였고 총진료비는 연평균 14.8%의 증가추세를 보였다. 또한, 2021년 정신건강실태조사에서 2주 이상 거의 매일 우울한 기분, 흥미상실, 식욕이나 수면 변화, 피로, 자살 생각 등으로 일상생활이나 직업상 곤란을 겪는 우울장애의 평생 유병률은 7.7%로 국내 질병부담이 높은 상황이다.

주요 우울장애환자의 치료방법 중 하나인 “반복 경두개자기자극술”은 국소 자기장 파동을 이용하여 경두개피질을 자극하는 비침습적 두뇌 자극술로서 우울증상을 개선하는 치료방법으로 건강보험기준으로 비급여로 등재되어 임상에서 약물치료와 함께 병용하여 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술의 임상적 안전성과 효과성에 대해 31편의 문헌을 검토한 결과, 반복 경두개자기자극술은 일시적인 부작용 이외에 심각한 부작용은 발생하지 않아 안전한 기술이었다. 약물치료와 함께 반복 경두개자기자극술을 병용치료한 환자군은 약물치료만 수행한 환자군에 비하여 우울증상 평가지표와 치료반응정도가 개선된 것으로 확인되지만, 장기적으로 우울증을 완치하거나 재발을 줄이는 장기적인 효과는 확인할 수 없었다.

결론 및 권고문

약물치료 중인 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술을 추가치료할 경우 약물치료만 수행한 군에 비해 우울증상 평가지표 및 치료반응률이 유의하게 개선되었으나, 장기 치료효과는 명확하지 않았다. 이에 의료기술재평가위원회는 약물치료에 불응하는 주요 우울장애 환자에게는 전기경련치료방법 외에는 추가적인 치료대안이 없고 항우울제를 중단할 수 없는 임상적 상황을 고려하여 약물치료 중인 주요 우울장애 환자의 우울증상을 개선하기 위해 반복 경두개자기자극술을 ‘조건부 권고함’으로 결정하였다.

I 서론

1. 평가배경

반복 경두개자기자극술(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 이하 rTMS)은 두부 가까이에 전도전자기 코일을 놓고 강력한 전류파를 흘려서 생긴 자기장이 두개골을 통과하여 두뇌피질 신경세포의 활성화 및 억제를 반복적으로 유도하는 의료기술로 현재까지 알려진 두뇌자극 방법 중 가장 비침습적인 시술이며, 우울증, 강박증 등 각종 정신질환의 치료에 사용하는 기술이다.

해당 의료기술은 신의료기술평가제도가 도입되기 이전인 2002년 10월에 행위비급여로 등재(보건복지부고시 제2002-68호, 2002.9.27.)되어 임상에서 우울증을 비롯한 정신신경계 질환에서 사용 중이며 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제이다. 임상 자문회의에서 본 기술이 임상에서 다양한 프로토콜로 적용 중으로 근거기반 시술 및 적용 등을 위해서 의료기술재평가의 필요성과 적합성이 확인되었다. 2022년도 제3차 의료기술재평가위원회(2022.3.11.)에서 의료기술의 최적사용을 지원하고자 평가계획을 심의하여 재평가를 수행하였다.

본 기술은 건강보험요양급여비용 목록에 '경두개자기자극술'이라는 의료기술명으로 등재되어 있으나 임상에서 치료중재로써 재평가 목적에 맞게 평가기술명을 '반복 경두개자기자극술(Repititive transcranial magnetic stimulation)'로 수정하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 경두개자기자극술(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)

경두개자기자극술은 두개 외부에서 유도시킨 국소 자기장 파동을 이용하여 두뇌피질을 자극하는 비침습적 두뇌 자극술로서 두부 가까이에 전도 전자기 코일을 놓고 급속하게 변동하는 강력한 전류파의 단속을 이용하여 자기장을 유도하여 두개골을 통과시켜 경두개피질의 신경세포의 탈분극을 일으켜 두뇌 자극을 유도하는 것이다(채정호 등, 2018).

Barker 등(1985)이 영국에서 최초로 시행하였으며, 경두개자기자극술은 1회 자극을 시행하는 것을 통상적으로 지칭하며, 자극 파동을 반복하여 주기적으로 제공하는 것을 반복 경두개자기자극술라고 한다(채정호, 2018).

경두개자기자극술은 전자기 코일에 0.2~0.9msec 간 고전류를 흐르게 함으로써 발생된 2 Tesla 내외의 고자기장으로 인해 대뇌 피질의 신경에 전류가 흐르도록 고안되었으며, 전기를 자기로 바꾸어 대뇌 피질까지 전달한 후 대뇌피질을 자극하는 원리이다.

경두개자기자극술은 한 차례의 자극에 따른 운동유발전위(Motor evoked potential, MEP)를 측정하고자 하는 방법과 반복 자극을 통해 대뇌피질의 흥분 혹은 억제를 유도하고자 하는 방법으로 구분되는데 반복 자극의 경우, 자극 빈도에 따라 1초에 1회 이하인 저빈도(≤1 Hz) 혹은 이를 초과하는 빈도로 자극하는 고빈도(〉1Hz) 경두개 자기자극으로 나뉜다. 한 차례 자극을 통한 운동유발전위 측정방법은 단 파동(single pulse)과 쌍 파동(paired pulse) 경두개자기자극으로 나뉘며, 정신과 영역에서는 반복 경두개자기자극을 통한 우울증 치료가 가장 많이 알려져 있다(최지욱, 2005).

1.1.2 경두개자기자극술의 작용기전

경두개자기자극술의 임상 효과에도 불구하고 아직 명확한 작용기전은 알려져 있지 않다(채정호, 2018). 경두개자기자극술은 두뇌피질의 단가아민수용체를 변화시키며 전기경련치료(Electroconvulsive therapy, ECT)에 준하는 정도로 단가아민 수준에 영향을 미치며(Belmaker et al., 1998), 갑상선 자극 호르몬 및 코티졸 등에도 변화를 가져오는 등 신경계 내분비에도 영향도 미칠 수 있으나 그 결과는 연구마다 일관되지 못하였다(Meille et al., 2017). 그러나, 여러 생물학적 변화를 측정한 연구에서 뇌 유래 신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)의 변화가 반복 경두개자기자극술의 효과를 반영한다고 보고하고 있다(Fidalgo et al., 2014).

경두개자기자극술의 주요 메커니즘은 Nuclear factor-E2-related factor 2 신호경로의 활성화에 의해 매개되는 항염증 효과, 항산화 스트레스 효과, 엔도칸나비노이드 시스템 및 뇌 유래 신경영양인자 신호전달경로의 활성화를 통한 시냅스 가소성 및 신경생성 향상, Sirtuin 1/monoamine oxidase A 신호경로 억제를 통한 모노아민 신경전달물질의 함량 증가, 시상하부-하수체 부신피질축 활동 감소 등이 보고되고 있다(Luan et al., 2020).

경두개자기자극술은 타이밍과 위치 파라메터로 세분화하여 설명할 수 있으며, 이 매개변수의 영향은 뇌의 화학적 반응과 유전적 영향과도 관계될 수는 있다. 또한, 이러한 다른 요인들은 신경 수준에서 시냅스 가소성, 막 포텐셜 및 기타 후보 메커니즘이 포함한 흥분성 변조를 제어하는 다른 메커니즘과 상호작용함으로써 MEP의 형태로 운동피질에 적용되어 반복 경두개자기자극술의 결과로 나타날 수 있다(Pell et al., 2011).

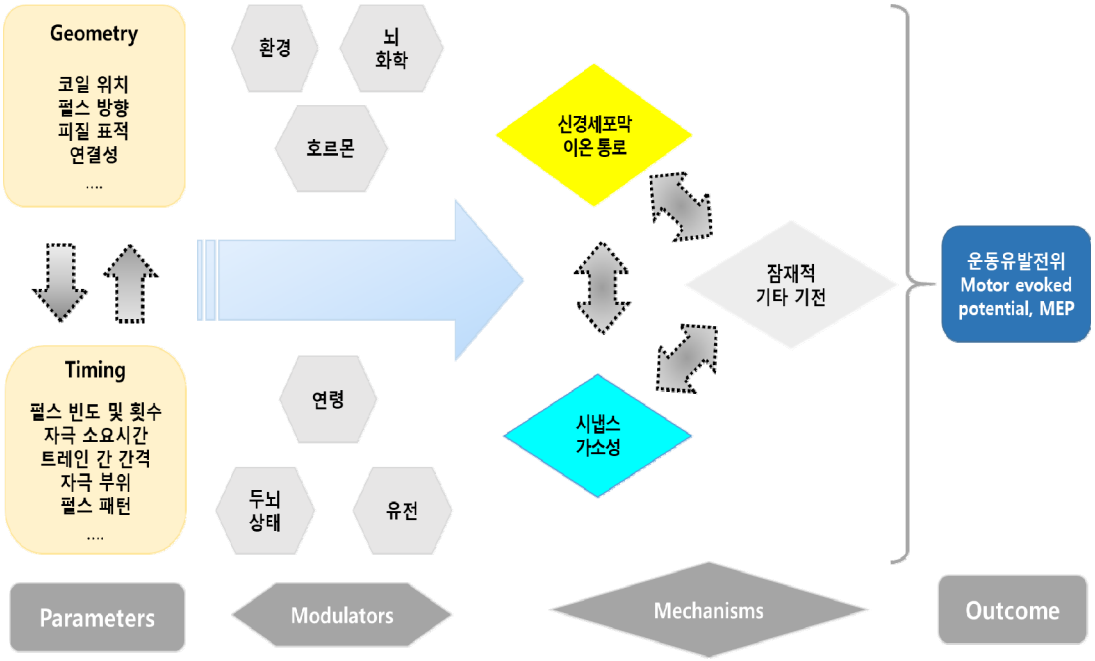

그림 1.1 경두개자기자극술의 각 파라메터들 간의 작용기전

출처: Pell GS et al (2011), Model experimental parameters, mechanisms and relationships 그림을 재가공함

경두개자기자극술의 항우울 효과와 관련된 뇌부위 연구로 Speer 등(2000)에서는 120Hz 반복 경두개자기자극술을 수행하였을 때 좌측 전전두엽과 띠이랑(cingulate gyrus), 양쪽 뇌섬엽, 기저핵, 갈고리이랑, 헤마, 시상, 소뇌, 좌측편도 등에 혈류가 증가하였고, 이것이 기분의 호전 정도와 정비례한다고 보고하였다. 경두개자기자극술은 단순히 자극 부위에만 영향을 주는 것은 아니며 두뇌 연결성을 따라 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), 대상회 등의 내측 전두엽, 측두엽, 변연계까지의 광범위한 연결부에 상호 영향을 주면서 효과를 내는 것으로 알려져 있다(Richieri et al., 2017).

1.1.3 시술방법

자극 패러다임에 따라 두뇌 활성에 다양한 영향을 끼칠 수 있으며, 치료 부위는 좌측 DLPFC로 하는 것이 일반적이나 안정성을 위해서는 우측 DLPFC도 가능하다(채정호, 2018; Health Quality Ontario, 2016; Leggett, 2018). 메타분석을 통하여 자극 횟수와 자극 강도가 항우울 효과와 정비례한다는 보고(Teng et al., 2017)가 있었으나, 얼마나 오랫동안 어느 빈도로 치료해야 하는 것에 대하여 일치된 결론은 없다(채정호, 2018).

경두개자기자극술 장비는 자극코일을 통해 흐르는 방전전류를 생성하는 고전류 펄스 발생기가 있으며, 최대 수 Tesla (~4 Tesla)의 강도로 짧은 자기 펄스(<1ms)를 생성하고 경두개자기자극술의 단일 펄스 또는 일련의 펄스가 연결되어 전달한다(Lefaucheur et al., 2014).

반복 경두개자기자극술의 자극깊이는 코일 아래 약 2-3cm정도에 적용하며, 파라메터는 다음과 같다(EUnetHTA, 2017; Rossi et al., 2009).

① 주파수: 초당 자기 펄스 수(Hz)

- 고빈도(빠른) 자극전달: 〉 초당 1펄스, 일반적으로 ≤ 5 Hz는 고빈도로 적용
- 저빈도(느린) 자극전달: 초당 ≤ 1펄스로 전달

② 주파 강도: 운동피질을 자극하고 특정 근육그룹에서 운동반응을 일으키는데 필요한 최소 에너지 양을 결정하며, 설정된 휴지기의 임계값을 백분율로 표현한다. 운동반응은 시각적으로 또는 근전도(EEG)로 평가하며, 강도는 일반적으로 정지 운동반응 임계값의 100 ~ 120%로 설정한다.

- 자기자극 소요시간(일반적으로 2초 ~ 4초)
- 자기간격: 연속 자극간의 시간(보통 8초 ~ 26초)
- 섹션당 자기자극 수, 세션당 펄스 수: 주파수, 열차 지속 시간 및 세션당 자극수를 통해 계산 가능

다양한 치료 프로토콜이 있지만 미국 식품의약품안전처(Food and Drug Administration, FDA)에서 제시하는 표준 파라메터로 적용된 프로토콜이 가장 널리 사용하고 있으며, 급성 치료에는 초당 10Hz, 세션당 3,000펄스, 운동 임계값의 100 ~ 120%, 자기자극 지속시간은 4초 동안이며, 자기자극 간 26초 간격으로 시행한다(Hardy et al., 2016).

반복 경두개자기자극술의 치료효과를 최적화하는 데 필요한 자극 파라메터는 잘 알려져 있지 않고 치료적용 방법이 표준화되어 있지 않아 항우울 효과가 있는 자극 패러다임을 확립하지 못한 실정이지만, 4~6주 치료를 기반으로 하는 연구들이 출간되면서 적어도 4주 이상 치료할 것을 권장하는 것이 일반적이며, 임상 상황에서는 통상적으로 30~60분 정도 치료를 하며 주 5회, 4~5주 정도 진행하여 보통 20~30세션 정도를 치료할 것을 권장한다(채정호, 2018).

1.1.4 시술 현황

국내 우울장애를 위한 치료 가이드라인에서 비약물학적 생물학적 치료방법에 대한 국내 사용현황을 조사한 결과에 따르면, 응답자 중 89.1%가 반복 경두개자기자극술을 고려하고 있었으나 실제로 반복 경두개자기자극술을 시행하는 경우는 40.6%에 불과하였다. 또한, 1년에 평균 12.6명이 반복 경두개자기자극술을 시행받았으며, 환자 1명당 1주일에 평균 3.4회 시술로 총 12.6회의 시술을 받은 것으로 보고되었다(정종현 등, 2021).

1.2 국내·외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 식품의약품안전처 허가사항

의료기기전자민원창구 홈페이지에서 식품의약품안전처 허가받은 제품 대상으로 품목코드 A85020.01(품목명: 의료용전자기발생기)에 대해 검색(2022.5.4.)하였을 때, 정신질환 환자 대상으로 허가된 제품은 총 8건으로 사용목적 내 제시된 적응증으로는 '성인 환자의 우울증 치료', '성인 환자의 우울증 치료 및 근육통의 완화를 목적'이나 '항우울제를 복용하고도 만족한 치료효과를 보지 못한 성인 주요우울장애 환자'로 확인되었다. 상세내용은 다음의 표와 같다(표 1.1).

표 1.1 식품의약품안전처 의료기기 허가사항

모델명	품목허가번호 (인증·허가일)	사용 목적
ALTMS	제허13-820호 (2013.5.9.)	성인 환자의 우울증 치료를 목적으로 전자기장을 두부에 인가하는 기구
NeuroStar Advanced Therapy system	수허13-1184호 (2013.7.8.)	NeuroStarAdvanced Therapy System은 항우울제를 복용하고도 만족한 치료효과를 보지 못한 성인 주요 우울장애(Major Depressive Disorder, MDD) 환자에게 치료의 일환으로 대뇌피질 뉴런에 자기자극을 주는 비침습적인 장비이다.
BRAIN-STIM	제허14-1513호 (2014.8.20.)	성인 환자의 우울증 치료 및 근육통의 완화를 목적으로 전자기장을 두부에 인가하는 기구
BRAIN-STIM-A	제인 16-4157호 (2016.2.23.)	성인 환자의 우울증 치료 및 근육통 완화를 목적으로 전자기장을 두부에 인가하는 기구
ALTMS-A	제인 16-4391호 (2016.5.12.)	성인 환자의 우울증 치료를 목적으로 전자기장을 두부에 인가하는 기구
104 (제품명: Deep TMS System)	수허 20-125호 (2020.6.4.)	Deep TMS System은 기존의 항우울제 처방이 성공적이지 않은 성인 주요 우울장애(Major Depressive Disorder, MDD) 환자의 대뇌피질 신경에 자기자극을 주어 치료하는 비침습적인 치료 장비이다.
Neuro-MS/D	수인 20-4711호 (2020.11.2.)	Neuro-MS/D는 항우울제를 복용하고도 만족한 치료효과를 보지 못한 성인 주요우울장애(Major Depressive Disorder, MDD) 환자에게 치료의 일환으로 대뇌피질 뉴런에 자기자극을 주는 비침습적인 장비이다.

출처: 식품의약품안전처>의료기기 전자민원창구>정보마당>업체/제품정보>제품정보(https://emed.mfds.go.kr/) (검색일: 2022.5.4.)

1.2.2 국내 건강보험 등재 현황

국내 경두개자기자극술은 행위비급여로 적용되고 있으며, 건강보험 요양 급여·비급여 목록에 따르면 처치 및 수술료 기타 항목에 등재되어 있으며, 분류번호와 코드는 다음과 같다(표 1.2).

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2022년 2월판)

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록 제9장 처치 및 수술료 등 제1절 처치 및 수술료 [기타]
조962	QZ962	**경두개자기자극술** Transcranial Magnetic Stimulation

경두개자기자극술의 건강보험 요양 급여·비급여 목록상의 고시항목의 상세내용으로 관련 근거는 보건복지부 고시 제2002-68호에 따르며, 행위비급여는 2002년 10월 1일부터 적용되었고 동 기술의 행위정의 및 적응증은 다음과 같다(표 1.3).

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

보험분류번호	조962	**보험EDI코드**	QZ962	**급여여부**	비급여
관련근거	보건복지부고시 제2002-68호(2002.09.27.)			**적용일자**	2002-10-01
행위명(한글)	경두개자기자극술			**선별급여구분**	해당없음
행위명(영문)	Transcranial Magnetic Stimulation			**예비분류코드 구분**	아니오
정의 및 적응증	두부 가까이에 전도전자기 코일을 놓고 강력한 전류파를 흘려서 생긴 자기장으로 두개골을 통과시켜 두뇌피질 신경세포의 활성화 및 억제를 유도하는 것으로 현재까지 알려진 두뇌자극 방법 중 가장 비침습적인 시술방법으로 우울증, 강박증 등 각종 정신질환의 치료에 유용함.				
실시방법	내용 없음				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털: https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok

1.2.3 국내 시술이용 현황

건강보험심사평가원(이하 심평원) 비급여진료비 정보자료를 통해 확인한 비급여 진료비와 의료기관별 사용빈도는 다음 〈표 1.4〉, 〈표 1.5〉와 같다.

표 1.4 병원 규모별 '경두개자기자극술' 비급여 진료비 정보

병원구분	최저금액	평균금액	최고금액
전체	10,000	62,730	390,000
상급종합	22,000	79,478	170,000
종합병원	10,000	61,760	125,700
병원	10,000	63,647	390,000
정신병원	20,000	51,000	250,000
의원	10,000	56,280	300,000

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지>진료비>비급여진료비정보>병원규모별 정보

표 1.5 지역별 의료기관종별에 따른 '경두개자기자극술' 시술 현황

지역	상급종합병원	종합병원	병원	정신병원	의원	전체
서울	13	17	13	0	335	378
경기	5	15	10	0	83	113
경북	0	2	1	0	9	12
경남	3	2	4	1	12	22
전북	2	2	0	1	2	7
전남	1	0	1	0	10	12
전체	24	38	29	2	451	544

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지>진료비>비급여진료비정보>기관별 현황정보에서 서울, 경기, 경북, 경남, 전북, 전남 지역 현황만 확인

1.2.4 국외 보험 행위등재 현황

동 기술의 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT 코드) 및 일본 후생성 진료보수 코드(접속일자: 2021.7.10.)는 다음과 같이 확인되었다.

미국 행위분류 코드는 90867~90869에 해당되는 것으로 확인되었으며, 일본의 경우에는 2017년 9월 "NeuroStar TMS 치료조치"가 치료용 의료기기로 최초로 승인되었다. 이 기기는 기존의 항우울약 치료로는 효과를 보이지 않는 성인을 대상으로 하며, 2019년 1월 "Brainswat TMS 시스템"도 동일한 의료기기로 승인을 받은 것으로 확인되었다. 또한, 반복 경두개자기자극술이 2019년 6월부터 통원·재택 정신요법 항목에 준용되어 사용되고 있음을 확인하였다.

표 1.6 국외 의료보험 및 의료행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT*	90867~90869 Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment; initial, including cortical mapping. motor threshold determination, delivery and management
일본	진료보수 점수표	준용 기술료** I002 통원·재택 정신 요법(1회당) 주4) 20세 미만의 환자에게 60분 이상의 통원·재택 정신요법을 실시한 경우 (해당 보험 의료기관의 정신과를 처음으로 진찰한 날로부터 3개월 이내의 기간에 방문한 경우에 한한다.) 1,200점

* CPT, current procedural terminology, 출처: American medical association 2021
** 후생노동성 홈페이지, https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000494014.pdf (2020년 8월 10일 검색).
출처: 최민영 등 (2020)의 문헌을 일부 인용함

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

2022년 건강보험심사평가원의 진료현황 분석에 따르면 최근 5년(2017~2021년) 간 우울증 환자수가 연평균 7.8%가 증가하였고 총진료비는 연평균 14.8%의 증가추세를 보였다. 또한, 2021년 정신건강실태조사에서 2주 이상 거의 매일 우울한 기분, 흥미상실, 식욕이나 수면 변화, 피로, 자살 생각 등으로 일상생활이나 직업상 곤란을 겪는 우울장애의 평생 유병률은 7.7%로 국내 질병부담이 높은 상황이다(보건복지부, 2021).

1.3.1 치료 저항성 주요 우울장애(Treatment-resistant major depressive disorder, TRD)

현재까지의 많은 임상연구와 가이드라인에서 제시된 치료저항성 우울증의 조작적 정의는 '적절 기간과 용량의 서로 다른 계열의 2가지 항우울제를 사용하여 반응이 부적절한 경우'로 제시하나, Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (KMAP-DD 2021)의 설문조사 결과에서 이러한 정의에 대해 약 21%가 동의한 반면, '두 가지의 항우울제와 한 가지 비정형 항정신병약물의 병합을 이용한 적절한 치료에도 반응이 부적절한 경우'에 동의한 경우가 44%로 가장 많은 것으로 조사되어 그 정의에 대해 완전히 표준화되지는 않았다. 즉, 항우울제만 사용하기보다는 비정형 항정신병약물을 고려하고 있음을 보여주는 결과를 나타냈으나 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다(대한우울조울병학회, 대한정신약물학회, 2001).

또한 급성 항우울제 치료반응 설명도 합의가 부족하지만, 많은 연구에서 치료반응은 우울증 평가척도의 기준치에서 ≥50% 이상의 변화를 보이면 우울증상이 개선된 것으로 보고 있으며(Health Quality Ontario, 2021; EUnetHTA, 2017), 관해(Remission)여부는 정상범위를 정의하는 특정 컷 오프의 우울증 등급 척도를 의미하는데 해밀턴 우울증 평가척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하

HDRS), 몽고메리-아스버그 우울증상 평가척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)의 정상범주 도달 및 해당 평가척도의 7점, 혹은 Quick Inventory of Depressive Symptomatolog (QUIDS) 평가척도는 5점 미만으로 정의하였다(EUnetHTA, 2017).

표 1.7 치료 저항성 주요 우울장애의 기준

단계	기준
1단계	1개 계열의 주요 항우울제 적절한 사용 실패
2단계	각각 별개의 다른 계열 2개 주요 항우울제의 적절한 사용 실패
3단계	2단계 + Tricyclic 항우울제를 포함하여 다른 계열의 주요 항우울제의 적절한 사용 실패
4단계	3단계 + Monoamine oxidase inhibitor (모노아민산화효소억제제)의 적절한 사용 실패
5단계	4단계 + 전기경련치료(ECT)의 적절한 적용 실패

출처: Nemeroff (2007)

단극성 치료 저항성 주요 우울장애의 유병률은 국제적으로 인정받고 표준화된 정의가 없어 명확하지는 않으나, Wani 등(2013)이 적절한 치료를 두 번 받은 후 치료목표 반응에 달성하지 못한 경우를 2단계 치료 저항성 주요 우울장애라고 제시하고 있으며, 적용 가능한 합리적인 추정치로서 이 대상자에 해당되는 유병률은 약 15~35% 정도로 예상된다(Nemeroff, 2007).

주요 우울장애 및 우울성 에피소드 진단 기준은 주로 정신질환 진단 및 통계 편람인 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, Text-Revised (DSM-IV-TR)를 사용하여 진단하며, 단극성 주요 우울장애는 조울증이나 양극성 우울장애 등과는 구분되고 치료방법에도 차이가 있으므로 해당 대상자의 진단을 확인하고 배제해야 한다. 또한, 치료 내성이 있을 수 있는 환자의 치료이력은 일반적으로 진료 기록의 검토뿐만 아니라 임상 인터뷰를 통해 평가하는 것이 필요하다(EUnetHTA, 2017).

1.3.2 주요 우울장애 약물치료

주요 우울장애의 일반적인 치료와 치료 저항성 주요 우울장애의 관리에 있어서 국제적으로 인정된 치료 알고리즘이 명확하게 확립되지는 않았으며 항우울제 투여로 초기 치료에 적절하게 반응하지 않는 단극성 주요 우울장애 환자의 치료전략(AI-HArbi, 2012)은 다음과 같다.

① 최적화: 적절한 시간 동안 용량을 최대화하고 근거 기반 데이터에 의해 뒷받침되는 경우 처방된 항우울제의 혈청 수준을 확인함

② 전환: 하나의 효과적이지 않은 항우울제에서 유사하거나 다른 종류의 항우울제로 변경, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)/세로토닌-노레피네프린 재흡수 억제제(SNRI)에서 삼환식 항우울제(TCA), 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 및 항우울 특성을 가진 비정형 항정신병 약물로 전환함

③ 조합: TCA + MAOI와 같은 다른 종류의 항우울제를 첨가한다. SSRI + TCA, SSRI + 비정형 항우울제, SSRI + 부스피론 등

④ 증강제: 항우울제는 아니지만 해당 약물의 항우울 효과를 향상시킬 수 있는 두 번째 약제, 예를 들어 리튬, 갑상선 호르몬, 핀돌, 정신분열제, 비정형 항정신병 약물, 성호르몬, 항경련제/항경련제 및 도파민 작용제를 추가함

⑤ 비생물학적 치료법: 전기경련치료, 미주신경자극(Vagus nerve stimulation, VNS), 반복 경두개자기자극술(rTMS), 자기발작치료(Magnetic seizure therapy, MST), 심뇌자극(Deep brain stimulation, DBS), 경두개 직류자극(transcranial Direct current stimulation, tDCS)

1.3.3 전기경련치료(Electroconvulsive therapy)

전기경련치료(Electroconvulsive therapy, ECT)는 뇌에 전류를 가함으로써 발작을 유도하는 것을 포함하며, 전신 마취와 근육이완제 적용이 필요하다(EUnetHTA, 2017). 전기경련치료의 시술 파라미터로는 전극 위치, 전기 강도, 펄스 폭 및 지속 시간이 포함되는데 가장 일반적인 전극의 위치는 양방향 또는 우측 단방향이다. 전기 강도는 발작 역치라고 불리는 일반화된 발작을 일으키기 위한 최소 강도에 기초하며, 전기경련치료의 효과와 안전성은 전극의 배치, 전기 자극의 용량과 파형, 전기경련치료가 투여되는 빈도를 포함한 여러 매개변수에 의해 영향을 받을 수 있다(van Rooij et al., 2020).

전기경련치료의 안전성은 73,440건 치료당 1명 정도의 사망이 보고되어 사망률은 낮은 수준으로 일반 마취 시의 사망위험과도 비슷하여 안전한 시술로 보고되고 있다(Watts et al., 2011). 전기경련치료의 부작용으로는 전기경련치료 후 회복될 때 일시적인 감각장애, 역행성 기억상실증, 전위성 기억상실증, 경도, 단기 기억장애가 보고되며, 전기경련치료 치료 중 및 치료 후의 기타 인지영역을 포함한 인지적 장애가 보고된다. 그러나 이러한 장애는 일반적으로 일시적인 것으로 보고되며, 인지기능은 전기경련치료의 급성 경과 후 몇 주 또는 몇 달 이내에 회복되는 것으로 보고되었다(Hermida, 2022).

1.4 국내외 임상진료지침

국내에서는 일차 의료용 근거기반 우울증 권고 요약본에 따르면 임산부처럼 약물치료를 못할 경우에는 경두개자기자극술(Transcranial magnetic stimulation, TMS) 등의 비약물 생물학적 치료를 고려할 수 있다고 제시하고 있었다(대한의학회, 2021).

영국의 National Institute for Health and Care Excellence (NICE Guidance, 2015)에서는 우울증에 대한 반복 경두개자기자극술에 대한 주요 안전성 이슈는 없으며, 임상반응은 다양하지만 단기간의 효과는 충분하여 임상적 관리 및 감시 하에 우울증 환자에게 사용할 수 있다고 제시하고 있다. 그 외에 강박장애, 환청이 있는 환자에서는 연구목적으로 사용할 수는 있으며, 편두통 치료 및 예방목적으로는 임상적 관리 하에 환자의 동의를 받고 감시와 연구목적 등으로만 사용할 수 있다고 제시하고 있었다.

표 1.8 반복 경두개자기자극술의 적응증별 NICE 치료 가이드라인과 권고안

적응증 (발표일)	권고안 내용
우울증 (Depression, 2015.12.16.)	우울증 치료 목적의 임상 적용 가능 (Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression may be used with normal arrangements for clinical governance and audit.)
강박장애 (Obsessive-compulsive disorder, 2020.8.5.)	연구목적으로 사용 (Therefore, this procedure should only be used in the context of research)
환청 (Auditory hallucinations, 2020.9.23.)	연구목적으로 사용 (Therefore, this procedure should only be used in the context of research)
편두통 치료 및 예방 (Treating and preventing migraine, 2014.1.23.)	연구나 감사 동의절차와 임상 적용을 위한 특별한 조치 하에 사용 가능 (Therefore, this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research.)

출처: NICE Guidance (https://www.nice.org.uk/search?q=transcranial+magnetic+stimulation&ndt=Guidance)

1.5 체계적 문헌고찰 현황

동 의료기술의 선행문헌을 검토하고자 Ovid-medline 검색원을 활용하여 주요 검색어인 'transcranial magnetic stimulation' and 'depression'으로 검색(2021.12.20.)한 결과, 무작위 배정 임상시험으로 수행된 문헌이 175건 정도 확인이 되었으며, 체계적 문헌고찰을 통한 의료기술평가가 다수 진행되어 근거가 축적된 것으로 판단하였다. 해당 검색 문헌들의 대상 환자를 구분한 결과, 우울증 72편, 치료저항성 우울장애 52편, 우울증과 다른 질환을 포함하고 있는 경우 20편, 기타 강박장애 5편, 조현병 8편, 외상 후 스트레스 장애 3편 등으로 확인이 되었다. 또한, Sham (이하, 모의대조군)과의 비교문헌 135편, 전기자극치료법과의 비교 10편, 모의대조군과 환자교차 연구 6편, 약물과의 비교임상연구 6편 등이었으며, 우울증 이외에도 난치성 불면증, 정신분열증, 외상후 스트레스 장애 등에 대한 문헌들도 존재하였다.

Voigt 등(2019)의 체계적 문헌고찰 연구에서는 안전성 관련하여 두통, 두피 통증이 주요 합병증이나 일시적인 것으로 보고하였으나, 선택문헌 22편 기준 효과성의 근거를 정성적으로 기술하면 다음과 같다.

① 반복 경두개자기자극술과 1개의 약물치료를 받는 환자와 반복 경두개자기자극술과 2개 이상 복용하는 환자 간의 비교한 5편의 연구에서 1개 복용한 약물치료군이 더 효과적인 것으로 나타났다.

② 약물치료 및 반복 경두개자기자극술을를 받는 중재군과 약물치료 및 모의대조군를 비교한 3편의 연구에서 중재군의 치료반응과 관해양상이 모의대조군에 비해 더 유의하게 높았다.

③ 약물치료 및 반복 경두개자기자극술을 받은 중재군에서 약물치료만 받은 대조군에 비해 치료반응과 관해양상이 유의하게 높았다.

표 1.9 우울증 환자의 rTMS 효과성 Systematic Review 문헌 요약*

Systematic study 및 Meta analysis study 연구(3편)				
저자 (저널)	연도 국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
Voigt J. (BMJ Psychiatry)	2019 미국	A systematic literature review of the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in non-treatment resistant patients with major depressive disorder	비교문헌 12개 (2018년 1월)	주요 우울장애를 가진 환자에서 1개 약물치료를 받으며, 치료 저항성이 낮은 환자는 치료 저항성이 있는 2개 이상의 약물치료를 받는 환자보다 우울 증상 개선 효과가 있는 것으로 나타남
Brunoni (JAMA Psychiatry)	2017 브라질	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes – A Systematic Review With Network Meta-analysis	RCT 81개 (2016년 10월)	체계적 문헌고찰과 네트워크 메타분석을 통해 프라이밍 저주파, 양측성, 고주파, 저주파, 쎄타버스트 자극(TBS)은 모의대조군의 치료보다는 우울 치료반응률이 더 효과적이었음을 보고하였으며, rTMS 간의 임상효과와 허용가능성의 의미있는 차이를 일부 발견하였으나 급성 우울증 치료를 위한 새로운 접근법(novel rTMS)에 대한 근거는 부족함

Systematic study 및 Meta analysis study 연구(3편)				
저자 (저널)	연도 국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
Rodriguez -Martin JL. (Cochrane)	2002 스페인	Transcranial magnetic stimulation for treating depression	RCT 14개 (총16개) (2001년 6월)	대부분의 비교에서 rTMS와 다른 개입 간의 차이를 보이지 않았으며, rTMS(좌측 배측 전두엽 피질 및 고주파)와 전기경련요법과의 비교에서 2주 치료 후 정신병 환자의 해밀턴 척도를 사용하여 결과 비교를 제외하면 아무런 차이를 보이지 않았으며, 전기경련치료이 rTMS보다 더 효과적임

rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; RCT Randomized Controlled Trial
*Cochrane Reviews 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2022.5.4.

본 평가를 진행하기 전에 Cochrane Reviews와 구글 수기검색을 통해 검색된 3편의 체계적 문헌고찰의 PICO-TSD를 확인하였으며, 국내 임상상황을 고려하여 대조군과 연구셋팅 등을 검토하였으며 본 평가범위 설정에 각 문헌에서의 결과변수들도 참고하였다. 3편의 체계적 문헌고찰의 PICO-TSD를 확인하였으며, 국내 임상상황을 고려하여 대조군과 연구셋팅 등을 검토하였고 본 평가범위 설정에 각 문헌에서의 결과변수들을 참고하였다.

표 1.10 우울증 환자의 rTMS 효과성 Systematic Review 문헌 PICO-TSD 요약*

Systematic study 및 Meta analysis study 연구(3편)								
저자 (연도)	핵심질문	연구대상자 P	중재법 I	대조군 C	결과변수 O	시점 T	연구셋팅 S	연구설계 D
Voigt J. (2019)	1개 이하 약물치료를 받은 우울증 환자에서 rTMS의 임상적 효과가 있는가?	우울장애 환자에서 약물치료 저항이 없는 (낮은) 환자	Naive rTMS, rTMS + 약물치료(1개), 약물치료(1개 이하)	rTMS Sham + 약물치료(1개) rTMS Sham +약물치료(1개), 약물치료 (2개 이상)	증상 관해(율) 치료불응성 재발 HDRS CGI-S, PHQ-9 HAMD-17	2000 년 이후	진단받은 주요 우울 장애 환자 (임상치료 효과의 확인이나 제한 없음)	비교임상 문헌 (case series, 관찰연구 포함)
Brunoni (2017)	급성 우울증 장애에 대한 가장 효과적이고 허용 가능한 rTMS 중재법은 무엇인가?	급성 단극성 또는 양극성 우울증 환자 (불안이나 성격 장애 동반 질환자 포함)	Any rTMS	Sham or Another rTMS	치료반응률 (Response rates) 순응도 (drop-out rates) 증상 관해 (Remission)	제한 하지 않음	-	RCT로 제한함
Rodriguez -Martin JL. (2002)	우울증 치료를 위해 TMS의 임상적	성인 우울 장애 환자	TMS/ (r)TMS+ 다른 치료 or 약물	No intervention Sham TMS Electromagnetic Therapy	증상 관해 단기/중기. 장기 기능평가,	제한하지 않음	진단받은 우울증 환자 (치료세팅	RCT로 제한함

Systematic study 및 Meta analysis study 연구(3편)								
저자 (연도)	핵심질문	연구대상자 P	중재법 I	대조군 C	결과변수 O	시점 T	연구셋팅 S	연구설계 D
	유효성과 안전성이 있는가?			Psychotherapy Psychotropic agent Any other therapy(drug and Psychotherapy) rTMS+the same therapies or drugs	개별/ 사회성 행동 평가, 전반적 임상 평가 척도, 삶의 질 치료수용성 부작용, 입원률 사망률		에 대한 제한 없음) 건강인 제외	

rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; RCT Randomized Controlled Trial
*Cochrane Reviews 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2022.5.4.

van Belkum 등(2021)은 치료 저항성 우울증 환자 50명에 대한 저강도 경두개자기자극술의 효과를 보고하였으며, 중재군과 모의대조군 모두 시간경과에 따라 우울증상이 개선되었고 군간 차이는 없었다.

Tavares 등(2021)은 세타 돌발자극(Theta-burst Stimulation, TBS)으로 혼합 우울증 환자 100명에 대한 경두개자기자극술의 효과를 측정하였는데, 중재군과 모의대조군 사이에 Montgomery-Asberg 우울증 등급척도 점수변화는 시술 후 3주 시점에 최소제곱 평균차이가 -0.06(95% CI, -3.39~3.51, p = 0.97)로 유의미한 차이가 없었으며 우울증상 반응률 및 관해율도 두 군간에 통계적인 차이가 없었다(6주 시점의 우울증상 치료반응률 35.7% vs. 43.7%; 관해율 28.5% vs. 37.5%, p 〉 0.51).

채정호 등(2018)의 연구에서 경두개자기자극술의 안전성에 대해서는 전반적으로 부작용이 많지 않은 시술로서 흔한 부작용은 두통이나 자극 부위의 통증 정도로 제시하고 있었다. 비교적 심한 부작용인 경련, 난청, 조증 전환 등도 보고되었지만 흔하지 않았으며, 소아 청소년이나 임산부, 노인, 철제 및 전기적 임플란트 장비를 시술받은 환자들에서는 특별한 주의가 필요하나 완전한 금기는 없을 정도로 비교적 안전한 시술방법이라고 보고하였다.

1.6 기존 의료기술평가

동 기술과 관련된 의료기술평가보고서는 다음 표와 같이 4편을 확인할 수 있었으며, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health(CADTH, 2019)와 European Network for Health Technology Assessment(EUnetHTA, 2017)에서는 신속리뷰 형태로 업데이트를 진행 중이었으며, 캐나다 온타리오주(Health Quality Ontario, 2016), 알버타주(Leggett et al., 2015; Alberta Health Services, 2014) 등에서도 자체 의료기술평가 보고서가 발표하였다.

표 1.11 반복 경두개자기자극술 관련 의료기술평가 보고서

구분	평가에 포함된 문헌	평가 결과	비고
CADTH (2019)	~2019년 5월까지 업데이트 SR - SR: 3편 RCT: 5편 EE: 3편 (캐나다, 스페인, 싱가폴) 근거 기반 가이드라인: 2편	SR에서 임상효과는 Sham 비교에서 rTMS가 더 높았지만, 대조군이 포함된 문헌에서는 rTMS보다 ECT가 더 높음 개별 연구수준에서 RCT 결과는 일관성이 없었음	개별 임상시험은 제한된 수의 환자등록과 불완전한 후속조치를 포함하고 있어 효과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들에 의해 차이 확인에 한계점을 지니며, Sham치료(의료 제공자와의 빈번한 접촉과 관련된)를 통한 플라시보 효과의 가능성은 그룹 간의 차이를 찾기에 제한점이 있음 이전 CADTH 신속보고서(5편)에서 rTMS의 효과가 sham 치료 및 약제치료와의 비교결과가 일관성이 없다는 연구결과는 유사함 SR을 통해 업데이트된 근거로서 sham과 비교하여 rTMS를 사용한 TRD에서는 일부 이점을 시사함
캐나다 온타리오 (2016)	~2015년 3월 업데이트 약물치료 불응성 우울증 성인환자: 29편 RCT - Sham 비교: 23편 - ECT 비교: 6편 (선택문헌의 80% 수준이 치료 저항성 환자임)	rTMS의 임상적 이점이 ECT 보다는 낮고 Sham과 비교 시에는 약간 효과적이라는 것을 시사하였으며 전반적인 근거로는 치료에 내성이 있는 환자의 치료를 위해서는 ECT를 선호함 rTMS는 sham에 비해 우울증을 개선하는데 단기효과를 조금 보였지만, 후속연구에서 이러한 효과가 오랜기간동안 지속됨을 보여주지는 못함 rTMS의 가장 흔한 부작용은 두통, 두피 불편, 근육경련, 위장 및 눈 문제를 보고함	많은 연구들에서 항우울제에 반응하지 않는 우울증 치료에서 ECT 혹은 sham과 비교하여 효과를 확인해 왔으며, rTMS는 다양한 프로토콜을 사용하여 적용할 수도 있어 프로토콜의 조합이 많음 해당 보고서는 뇌의 왼쪽에 적용되는 빠른 속도(고주파수)에 초점을 맞춤 건강한 기분 상태에 도달했거나 우울증 증상이 50% 이상 감소하는 경우와 같이 치료 후 우울증 중증도의 변화를 고려함
NICE (2015) Interventional procedures guidance	신속 리뷰 (~2015.8.28.) P: 우울증 I: rTMS C: Sham, ECT O: 안전성 and/or 효과 (SR 4편, 비무작위 비교연구 1편, Case series 1편, 증례연구 1편)	반복 경두부 자기 자극(rTMS)은 마취가 필요하지 않으며 외래 환자 기준으로 수행될 수 있음 항우울제 투여에 반응하지 않은 우울증 환자나 항우울제가 적합하지 않은 환자에게 대개 치료가 고려됨 rTMS를 이용한 치료는 보통 매일 약 30분, 보통 2~6주 동안 치료함	rTMS에서 전자기 에너지의 반복펄스는 다양한 주파수 또는 자극 강도로 전달될 수 있음 자극은 왼쪽 또는 오른쪽 등쪽 전두엽 피질을 통해 일방적으로 전달되거나 양쪽 피질을 통해 좌우로 전달될 수 있고 쌍방향 자극은 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있음
캐나다 알버타 (2014.8.) - Leggett et al. (2015)	TRD 성인 대상: 184편 전문 확인, 70편 RCT TRD 유년 및 청소년 대상: 26편 전문, 3편 코호트연구	성인 TRD에서 무치료보다는 rTMS가 좀더 효과적이나 최적 프로토콜이 불명확함 ECT와의 비교에서는 통계적 유의미한 차이 확인할 수 없었음 유년기/청소년기에서 rTMS치료 근거는 불확실함	캐나다 알버트 지역 치료환경에서 우울증 치료 시 rTMS에 대한 치료옵션을 검토함 아동 및 청소년의 적용 가능성 검토 필요 환자경험 인터뷰, 병원 치료역량 등 검토 약물치료와 인지행동치료 후에 ECT 치료 전에 치료옵션으로 고려할 수 있음

CADTH, Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; ETC, Electroconvulsive therapy; TRD, treatment-resistant depression; SR, Systematic Review; RCT Randomized Controlled Trial; EE, Economic Evaluations

2. 평가목적

동 평가는 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용과 의료기술의 최적 사용을 지원하고자 한다.

II 평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 의료기술재평가에서는 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술의 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, 해당 의료기술의 평가범위는 식품의약품안전처의 의료기기 제조 및 수입인증·허가사항과 건강보험심사평가원의 고시항목(조962)을 고려하여 설정하였다.자세한 평가범위와 세부적인 방법은 "반복 경두개자기자극술 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)"의 논의를 통해 확정하였으며, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.3, 2022)의 방법론을 적용하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

· 반복 경두개자기자극술은 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애 성인환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 주요 요소인 PICOTS-SD의 기본적인 세부사항은 다음 표와 같다(표 2.1).

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	약물치료 중인 주요 우울장애 성인 환자(Major depressive disorder) ※ DSM-IV/V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth/ Fifth Edition) 기준, 양극성 장애 (Bipolar disorders) 제외*
Intervention (중재법)	반복 경두개자기자극술(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) ※ 추가치료로서 rTMS의 적용으로 Monotherapy는 제외됨
Comparators (비교치료법)	1. 모의대조군 2. 전기경련치료
Outcomes	1. 안전성: 시술 관련 합병증 또는 부작용(Complications or adverse events) ① 중대한 이상반응: 경련, 기억력 장애, 체내 삽입된 이식기기 문제 초래

구분	세부내용
(결과변수)	② 이상반응: 통증(두통, 두피 불편감 등 포함), 실신, 위장관계 불편감, 안과적 불편감, 불면증, 기타 등 2. 효과성: 우울 증상의 호전(평가지표 점수의 개선, 치료반응, 관해 등) ① 우울 평가지표(Change in depression score, measured on one of the following scales: HDRS 적용) ② 치료반응률(Response rates ≥ 50% reduction in the depression scores) ③ 관해율(Remission rates; HDRS score 〈7, MADRS score 〈7)** ④ 재발률(Relapse rates)**
Time (추적기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	병원 입원, 외래 등 제한하지 않음
Study designs (연구유형)	무작위 배정 임상시험연구(Randomized Controlled Trial, RCT)로 제한함
연도 제한	제한하지 않음

Depression scores: HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

* DSM - IV/V 정신과 진단체계 : 강웅구 등(2014) 참고함, ** 문헌에서 제시한 대로 적용함

본 평가에서 효과성 지표의 조작적 정의는 다수 문헌을 참고하여 소위원회에서 다음과 같이 결정하였다.

· 우울 평가지표: 기저시점 대비 시술 적용 이후의 HDRS 변화값을 적용함

· 치료반응(Response): 기저시점에서 시술 적용 후 HDRS (혹은 MADRS) 값의 50% 이상 감소를 적용함

· 관해(Remission): 시술 적용 이후의 HDRS (혹은 MADRS)가 7점 미만인 경우로 선택문헌에서 제시된 사례수는 그대로 반영함

· 재발(Relapse): 치료에 호전을 보이다가 우울증상의 악화 혹은 반복되는 경우로 선택문헌에서 정의하거나 제시한 사례수를 그대로 반영하기로 함

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL, PscyINF를 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 4]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 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
PsycINFO	https://psycnet.apa.org

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하기로 하였다(표 2.5).

표 2.3 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/
ScienceON	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판연도를 제한하지 않고 검색일까지 발표된 문헌을 검색하였으며, 출판언어는 영어와 한국어로 제한하였다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로 본 평가의 선택, 배제기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

선택된 일차문헌들을 대상으로 서지정보가 중복되는 연구들은 우선 제외한 후 선정·제외기준을 적용하였다.

검색된 일차문헌에 대하여 선정·제외기준에 따라 1차로 제목과 초록을 보고 독립된 2인이 각각 선택하여 합의를 통해 결정하고, 선택된 문헌에 대해 2차로 원문을 확보하여 역시 독립된 2인이 각각 선정하여 합의를 통해 최종 선정문헌을 결정하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제기준은 〈표 2.4〉와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
• 약물치료 혹은 기존 일반적 치료를 받고 있는 **주요 우울장애 성인**을 대상으로 한 연구 ※ DSM-IV/V 기준: 양극성 장애(Bipolar disorder) 제외 • **반복 경두개자기자극술**을 수행한 연구 • 사전에 정의한 연구설계(RCT)에 해당하는 연구 • 한글 또는 영어로 출판된 연구	• 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) • 회색문헌으로 동료심사 미확인 문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등) • 원저가 아닌 문헌(종설, letter, comment 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 • 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구 • 원문 확보 불가

DSM-IV/V, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth/ Fifth Edition;
RCT, Randomized Controlled Trial.

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하고 의견일치를 이루도록 하였다. 김수영 등(2011)에서 제시한 한글판 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 무작위배정 비교임상연구의 비뚤림위험을 평가하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정한 자료추출 서식(부록 5)을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같으며, 동일 연구에서 중복 결과지표를 보고한 경우 최신 문헌의 값을 추출하여 사용하였다.

· 일반적 특성: 출판연도, 저자명, 연구설계, 대상자 특성, 중재법 및 대조법 특성, 연구비 출처 등

· 연구 결과: 사전에 정한 임상적 안전성 및 효과성 관련 결과값, 결론 등

1.7 자료분석 및 합성

연구결과는 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우에는 메타분석을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. 메타분석의 효과추정치는 이분형 변수는 상대위험도(relative risk ratio, RR), 연속형 변수에서 척도가 동일한 경우에는 평균차이(mean difference, MD)로 분석하였다.

메타분석에서 이질성은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 통해 확인하고, Cochrane Q statistic ($p < 0.10$ 유의성 판단기준)과 I^2 통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 75% 이상일 경우에는 문헌 간 상당한 이질성이 있는 것으로 판단하였다(Higgins 등, 2008).

통계적 분석은 RevMan 5.4를 이용하였으며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

체계적 문헌고찰 내 포함된 일차문헌에서 분석된 주요 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 방법에 따라 근거수준을 평가하기로 하였다.

2. 사회적 가치평가

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 받아, 이후 의료기술재평가위원회에서 최종심의를 진행하였다.

국민참여단의 의견 수렴 방법과 설문항목은 [부록 6]에 제시하였다.

3. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래 〈표 2.5〉의 기준에 따라 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 의료기술재평가 권고등급 체계

권고함 (Recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (Conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (Not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (Insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

III 평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 통해 총 3,110편(국외 3,025편, 국내 85편)이 검색되었다. 중복된 문헌을 배제한 후 남은 1,993편을 대상으로 문헌 선택배제를 진행한 결과, 최종 31편(연구 30개)의 문헌이 선정되었다.

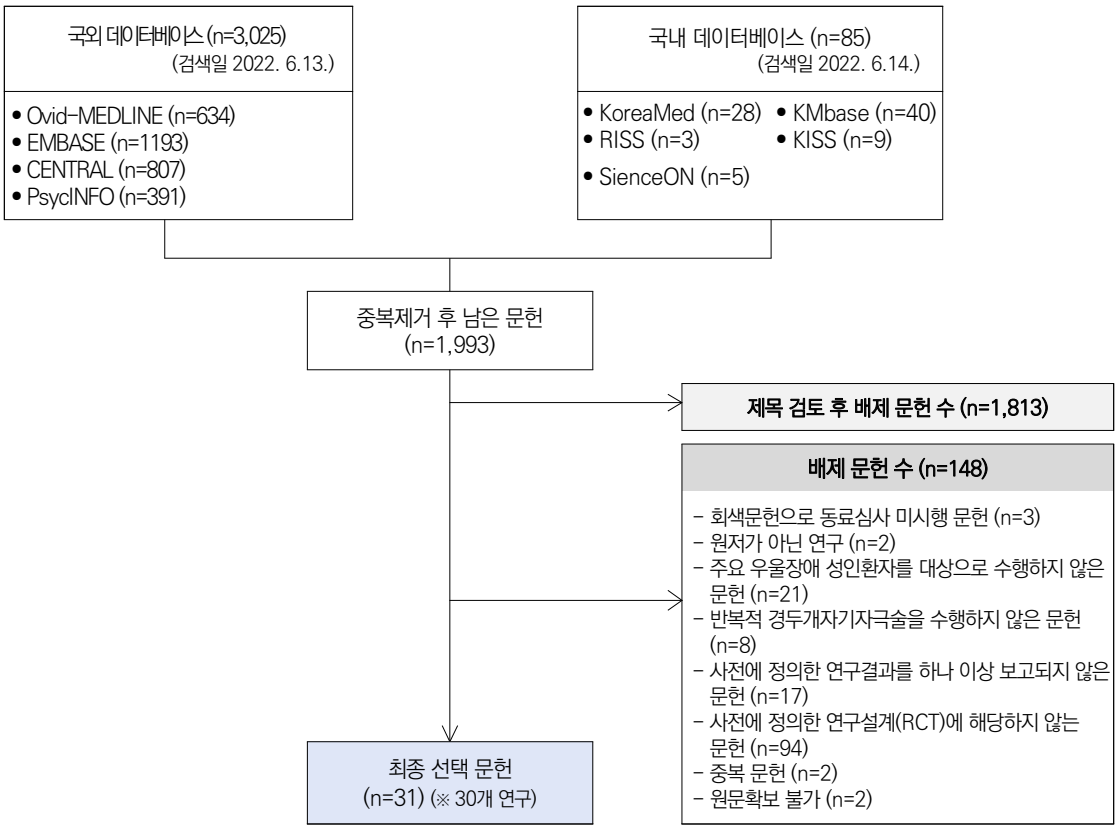

그림 3.2 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌 특성

최종 선택된 31편의 문헌(30개 연구)의 특성을 확인하였다.

연구대상자 특성

연구대상자는 국내 식품의약품안전처 의료기기 허가사항과 심평원 건강보험 비급여 고시항목의 적응증을 고려하여 18세 이상 성인의 주요 우울장애(Major depressive disorder, MDD) 환자로 한정하였으며, 양극성 장애(Bipolar disorder), 강박증, 조현병 등과 같은 정신질환과 각종 외상성 뇌손상, 뇌졸중 등으로 인한 이차성 뇌질환이 있는 경우는 적용대상에서 배제하였다.

표 3.1 선택문헌의 연구대상자 특성

연구대상자		문헌수(편)
주요 우울장애 환자 (Major depressive disorder, MDD)	단극성(Unipolar)	8편
	단극성 & 치료저항성(Unipolar, Treatment-resistant depression, TRD)	5편
	치료저항성(Treatment-resistant depression, TRD)	3편 (※ 연구 4개)
	기타(Nonpsychotic, Moderate-to-severe depression, Suicidal crisis, etc)	15편

중재군 특성

본 평가는 현재 임상현장에서 가장 빈번하게 사용하고 있는 의료기술에 한하여 평가하기로 하였으며, 이에 '경두개자기자극술'의 범위는 우울증 치료를 목적으로 '반복적'으로 적용하는 경우에 한하여 치료효과를 평가하기로 하였다. 선택문헌에 포함된 사용장비를 〈표 3.2〉와 같다.

표 3.2 선택문헌의 중재 특성

사용장비(제조사)	문헌수(편)
Magstim Rapid 2 (Magstim)	17개
MagPro R30, MagPro R20, Magventure RX-100 (MagVenture/Medtronic Inc)	9개
Neurostar® MS System (Neurostar/Neuronetics), Neuronetics Model 2100 TMS Clinical Research System	2개
ALTMS® stimulator (REMED Ltd)	1개
Mag2Health	1개
Other	1개

대조군 특성

통상적인 치료환경에서 반복 경두개자기자극술과의 비교효과를 확인하기 위하여 무치료 혹은 단독요법(monotherapy)의 경우는 제외하기로 하였다. 주요 우울장애환자에서 약물치료를 받으면서 대조군이 모의대조군이거나 전기경련치료인 경우가 총 31편(30개 연구)이었으며, 이 중 27편이 모의대조군과의 비교문헌이었다.

표 3.3 선택문헌의 대조군 특성

대조군	문헌수(편)
모의대조군(Sham)	27편
전기경련치료	4편

연구결과 특성

모든 연구는 해당 의료기술의 효과성과 관련된 결과를 보고하고 있었으며, 20개의 연구에서 안전성과 관련된 결과를 보고하고 있었다.

표 3.4 선택문헌의 결과변수 보고편수

연구결과	연구수(개)
안전성 결과	20개
효과성 결과	30개

연구설계

해당 의료기술과 관련하여 잘 설계된 무작위배정 비교임상시험으로 제한하여 평가를 진행하더라도 문헌이 충분하여 연구설계는 무작위배정 비교임상시험 연구로만 한정하였다.

연구수행국가

연구수행 국가는 아시아에서 중국이 5편, 북아메리카에서 미국이 4편의 연구로 이루어졌으며, 국내 연구로는 2편의 연구가 포함되었다.

표 3.5 선택문헌의 연구수행국가 특성

출판연도	문헌수(편)
북아메리카(미국: 5, 캐나다: 3, 브라질: 2)	10편
아시아(대한민국: 2, 타이완: 2, 중국: 5)	9편
유럽(영국: 2, 네덜란드: 3, 프랑스: 1, 스페인: 1, 덴마크: 1)	8편
유럽 이외 지역 (세르비아: 1, 터키: 1, 이집트: 1)	3편
오세아니아(호주: 1)	1편

출판연도

선정된 31편의 문헌은 2001년에서 2021년 사이에 출판된 문헌이었으며, 최근 5년인 2016년부터 2020년에 출판된 문헌이 가장 많이 선정되었다.

표 3.6 선택문헌의 출판연도 특성

출판연도	문헌수(편)
2001~2005년	3편
2006~2010년	7편
2011~2015년	8편
2016~2020년	11편
2021년	2편

최종 선택된 31편(30개 연구)의 선택문헌의 기초특성의 상세내용은 다음 〈표 3.7〉에 제시하였다.

표 3.7 선택문헌의 특성

#	출판 연도	1저자	연구국가	연구대상자			중재군		대조군	연구결과		추적관찰 기간	비고
				정의	인원수(명) (I/C)	평균연령(세) (I/C)				효과성	안전성		
rTMS vs. 모의대조군(Sham): 27편 문헌 (26개 연구)													
1	2021	Dalhuisen	Netherlands	MDD, Chronic, TRD	31 (15/16)	47.3(11.5) 49.7(11.0)	rTMS	110% MT,10Hz, 20 sessions, 30 mins (total 3,000 pulses per sessions)	Sham	◯	◯	4주	rTMS 2명 병용약물, Sham antidepressant tables 제시, Interim analysis 연구결과, 4주 연구결과/최종논문 선정
2	2020	van Eijndhoven											
3	2021	Kim	Korea	MDD, Moderate-severe depression, 20~60세, MADRS 〉 22	54 (22/22/10) →종료시점 17/19/8 13/15/8	45.1(13.5), 43.9(10.9), 49.1(15.6)	rTMS	110% MT, 10Hz, 5/15 sessions, 30 mins (3,000 pulses)	Sham	◯	◯	3일, 3주, 6주	
4	2020	Pan	China	Unipolar MDD, Suicidal crisis, 13~45세	42 (21/21)	18.14(3.94), 21.43(6.79)	rTMS	100% MT, 10Hz, NR sessions (total 6000 pulses per sessions)	Sham	◯	◯	3일, 7일	
5	2020	Dai	China	Depression, 60~80세, 3개월 이내 항우울제 미복용자	124 (62/62)	69.33(8.69), 67.15(9.90)	rTMS	100% MT, 10Hz, 20 sessions, 16,000 pulses, 5 times, 4 wks, left prefrontal lobe	Sham	◯	◯	2주, 4주	
6	2018	Yesavage	USA	MDD, TRD, 18~80세	164 (81/83)	55.6 (12.2), 54.8(12.6)	rTMS	120% MT, 10Hz, 30 sessions (total 4,000 pulses per session)	Sham	◯	◯	24주	
7	2017	Carpenter	USA	Unipolar, MDD, 18~70세	92 (47/45)	45.6 (12.0), 47.6(13.1)	rTMS	120% MT, 10Hz, 20 sessions, 3,000 pulses	Sham	◯	×	20일, 1개월	
8	2017	Theleritis	USA	MDD	98 (50/39)	39.1 (10.1) 38.9(13.9)/ 38.0(9.9), 39.4(8.9)	rTMS	100% MT, 20HZ, 40 Trains total 24,000 pulses	Sham	◯	×	1주, 2주, 3주	

#	출판 연도	1저자	연구국가	연구대상자			중재군		대조군	연구결과		추적관찰 기간	비고
				정의	인원수(명) (I/C)	평균연령(세) (I/C)				효과성	안전성		
9	2017	Wang	China	Moderate or severe depressive	281 (82/91/108)	42.3(11.4), 40.0(11.5), 40.9(11.8)	rTMS	80~120% MT, 10Hz, 10 sessions, 15 mins (total 11,500 pulses per sessions)	Sham	○	○	12개월	
10	2017	Wang_Y	China	MDD	43 (22/21)	28.82(8.46), 30.05(9.47)	rTMS	80% MT, 10Hz, 20 sessions (total 800 pulses per sessions)	Sham	○	○	1주, 2주, 3주, 4주, 8주	
11	2016	Blumberger	Canada	Unipolar MDD, 18~85세	121 (40/40/41)	46.4(12.5), 46.5(14.1), 48.1(12.0)	rTMS	120% MT, 10Hz, 26~27 sessions, 1,500~2,100 pulses	Sham	○	○	1주, 3주, 6주	
12	2016	Kang J	Korea	MDD, TDR	24 (13/11)	42.8(19.1), 52.5(20.1)	rTMS	110% MT, 10Hz, 20 trains, 10 sessions, 25 intervals (total 10,000 pulses)	Sham	○	○	기저시점, 2주	
13	2014	Krstic	Serbia	Unipolar, TRD	19 (11/8)	48.3 (8.6), 50.7(7.3), 46.1(8.5)	rTMS	110% MT, 10Hz, 10 sessions, 20 mins (total 3,000 pulses)	Sham	○	×	2주, 3주, 24주	
14	2014	Li	Taiwan	MDD,	60 (15/15/15/15)	49.2(27-64), 42.4(25-61), 42.5(23-60), 46.9(25-58)	rTMS	3-pulse 50-Hz, 200 ms (at 5 Hz) 80% MT TBS (1,800 pulses/session × 10 sessions), 2 wks	Sham	○	○	2주, 14주	TBS continuous vs intermittent vs combination vs sham
15	2014	Brunelin	France	Unipolar, TDR	170 (55/60/55)	53.3 (11.3), 56.2(9.9), 54.2(11.9)	rTMS	120% MT, 1Hz, 5~10 sessions, NR pulses, 2~6 wks	Sham	○	○	1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주	
16	2013	Chen	Taiwan	Unipolar, TRD	20 (10/10)	44.1 (4.4), 47.3(3.8)	rTMS	90% 4wks, 10 sessions, 20Hz, 20 trains 2 secs duration, 12 mins per session, 10 sessions a 2wks (10days)	Sham	○	×	2주, 4주	
17	2012	Blumberger	Canada	Unipolar MDD	74 (28/24/22) (26/22/20)	58.0(12.5), 48.9(13.4), 45.8(13.4)	rTMS	100~120% MT, 10Hz, 20 sessions, 1,450 pulses	Sham	○	○	1주, 3주, 6주	Bilateral vs Unilateral vs Sham

#	출판 연도	1저자	연구국가	연구대상자			중재군		대조군	연구결과		추적관찰 기간	비고
				정의	인원수(명) (I/C)	평균연령(세) (I/C)				효과성	안전성		
18	2012	Huang	China	Unipolar	60 (30/30)	32.77(7.28), 31.35(7.39)	rTMS	90% MT, 10Hz, 20 sessions, 16,000 pulses	Sham	◯	×	1주, 2주, 4주	
19	2012	Bakim	Turkey	Unipolar MDD, TRD or single episode without psychotic features, 18~65세	35 (12/11/12)	80% vs, 110% vs, 36.22(9.56) 40.42(7.89) 41.70(9.91)	rTMS	110% or 80% MT, 20Hz, 20trains 40 pulses (28s inter-train interval) total 800/total pulse 24,000)	Sham	◯	◯	1주, 2주 3주, 4주, 5주, 6주	
20	2012	Fitzgerald	Australia	Moderate/ Severe depression	66 (22/24/20)	40.45(15.5), 43.4(12.7), 44.9(15.7)	rTMS	-	Sham	◯	◯	3주, 6주	Bilateral vs Unilateral vs Sham
21	2010	Janicak	USA	MDD	301 (155/146)	49.1(10.3)	rTMS	120% MT, 10Hz, 75 sessions, 225,000 pulses	Sham	◯	◯	6주, 7주, 8주, 9주, 24주	
22	2009	Schutter	Netherlands	MDD	34 (17/17)	44.4(11.8), 43.8(12.5)	rTMS	90% MT, 2Hz, 30 sessions, 20 mins (total 2,400 pulses per session)	Sham	◯	×	2주	
23	2008	Mogg	UK	MDD	84 64 (29/30)	55(18.0), 52(15.5)	rTMS	110% MT, 10Hz, 5 trains, 20 trains 55 seconds, 1000 pulses per session 10,000 per course	Sham	◯	◯	기저시점~ 6주, 4개월	
24	2008	Bretlau	Denmark	MDD	49 (25/24)	57.8 (10.0), 53.1(10.1)	rTMS	90% MT, 8Hz, 20 trains, 8s 52 second intervals, each session lasting 20 mins, 1289 pulses per session, total 19,200 pulses	Sham	◯	×	2주, 3주, 5주, 8주, 12주	
25	2006	Avery	USA	Major depression	68 (35/33)	44.3(10.3) 44.2(9.7)	rTMS	TMS to the left DLPFC, 15 sessions, 4 wks	Sham	◯	×	6개월	

#	출판 연도	1저자	연구국가	연구대상자			중재군		대조군	연구결과		추적관찰 기간	비고
				정의	인원수(명) (I/C)	평균연령(세) (I/C)				효과성	안전성		
26	2005	Rumi	Brazil	Non-psychotic MDD (DSM-IV)	46 (22/24)	39.3(12.8), 38.9(8.8)	rTMS	120% MT, 5Hz, 20 sessions (total 1250 pulses per sessions)	Sham	◯	◯	1주, 2주, 3주, 4주	
27	2001	Garcia-Toro	Spain	Unipolar MDD (DSM-IV), ≥18세 TRD≤2	35 (17/18)	50.0(11.0), 51.5(15.9)	rTMS	90% MT, 20HZ, 10 sessions (pulse: NR)	Sham	◯	◯	2주, 4주	
rTMS vs. 전기경련치료: 4편 문헌													
28	2020	Latif	Egypt	Unipolar, TRD 18~55세	40 (20/20)	31.65(10.05), 34.8(8.02)	rTMS	120% MT, 10Hz, 25 sessions, 30 mins (total 50,000 pulses)	ECT	◯	×	5주	2010.7-2011.4 환자 등록, 2020년 논문
29	2007	Eranti	UK	Severe depression, SCID	46 (24/22)	63.6(17.3), 68.3(13.4)	rTMS	110% MT, 10Hz, 15 sessions, 15,000 pulses	ECT	◯	◯	6개월	
30	2006	Rosa	Brazil	Unipolar depressive disorder	30 (20/15)	46.0(10.6), 41.8(10.2)	rTMS	100% MT, 10Hz, 20 sessions (total 50,000 pulses)	ECT	◯	◯	2주, 4주	
31	2005	Chistyakov	Canada	Unipolar	22 (12/10)	59.2(13.80), 54.0(12.4)	rTMS	110% MT, 10Hz, NR sessions, 1800 / NR pulses	ECT	◯	×	3주	

rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; MDD, major depressive disorder, TRD, treatment-resistant depression; AD, antidepressant; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; HF, high frequency; TBS, theta burst stimulation; LF, low frequency; MT, motor threshold; ECT, Electroconvulsive therapy; TBS theta burst stimulation; NR, not recorded; SD, standard deviation;

1.3. 비뚤림 위험 평가결과

문헌의 비뚤림 위험 평가는 수행된 연구(trial)를 단위로 수행하였다. 최종 선택된 연구 30개의 무작위배정 임상시험이 해당되었으며, Cochrane의 RoB를 이용하여 진행하였다.

선택 비뚤림위험과 관련된 '무작위 배정순서 생성'은 다수의 연구에서는 상세하고 명확하게 문헌에 기술하고 있었지만 , '배정순서 은폐'는 무작위배정 비교임상시험임에도 불구하고 명확하게 제시되지 않은 연구들이 있어 30%의 연구에서 비뚤림 위험이 낮음(Low)으로 확인되었고 70%의 연구는 불확실(Unclear) 및 높음(High)으로 확인되었다.

실행 비뚤림 위험과 관련된 '연구참여자, 연구자에 대한 눈가림'은 약 80%(21편)의 연구에서 눈가림을 시행하지 않아 비뚤림 위험이 높음(High)이거나 명확하게 언급되지 않아 불확실(Unclear)로 나타났다.

'결과 평가에 대한 눈가림' 및 '불완전한 결과 자료'와 관련된 비뚤림 위험은 해당 내용을 연구에서 잘 수행된 것으로 보고하고 있어 비뚤림 위험이 대부분 낮음(Low) 혹은 불확실(Unclear)로 확인되었다.

또한, '민간연구비 지원'과 관련된 비뚤림 위험은 높음(High)으로 평가된 2편을 제외하고 그 외 대부분의 문헌들은 낮음(Low) 혹은 불확실(Unclear)로 확인되었다.

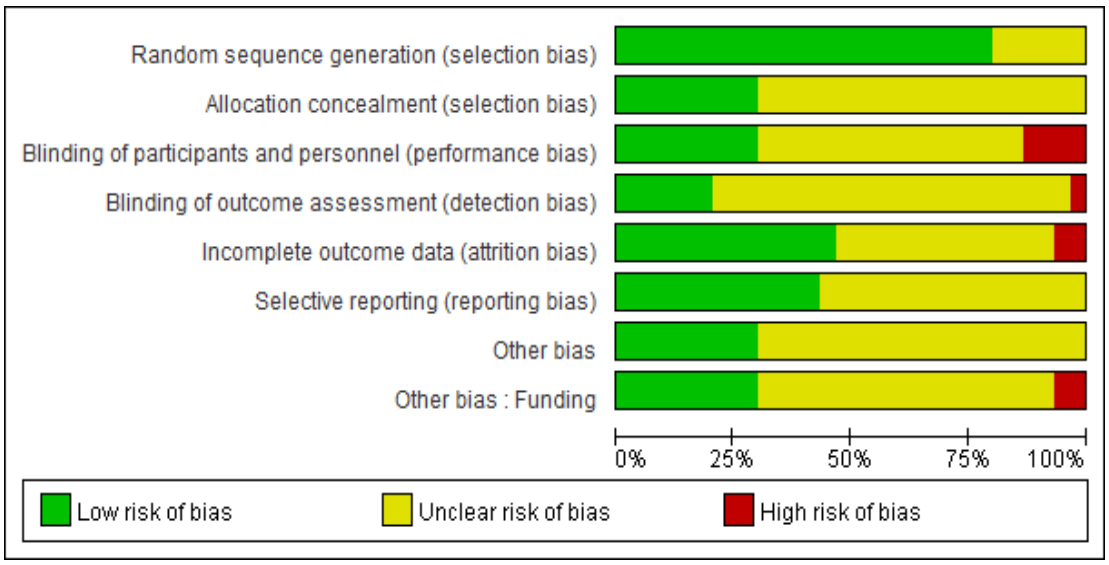

그림 3.2 비뚤림 위험평가 그래프

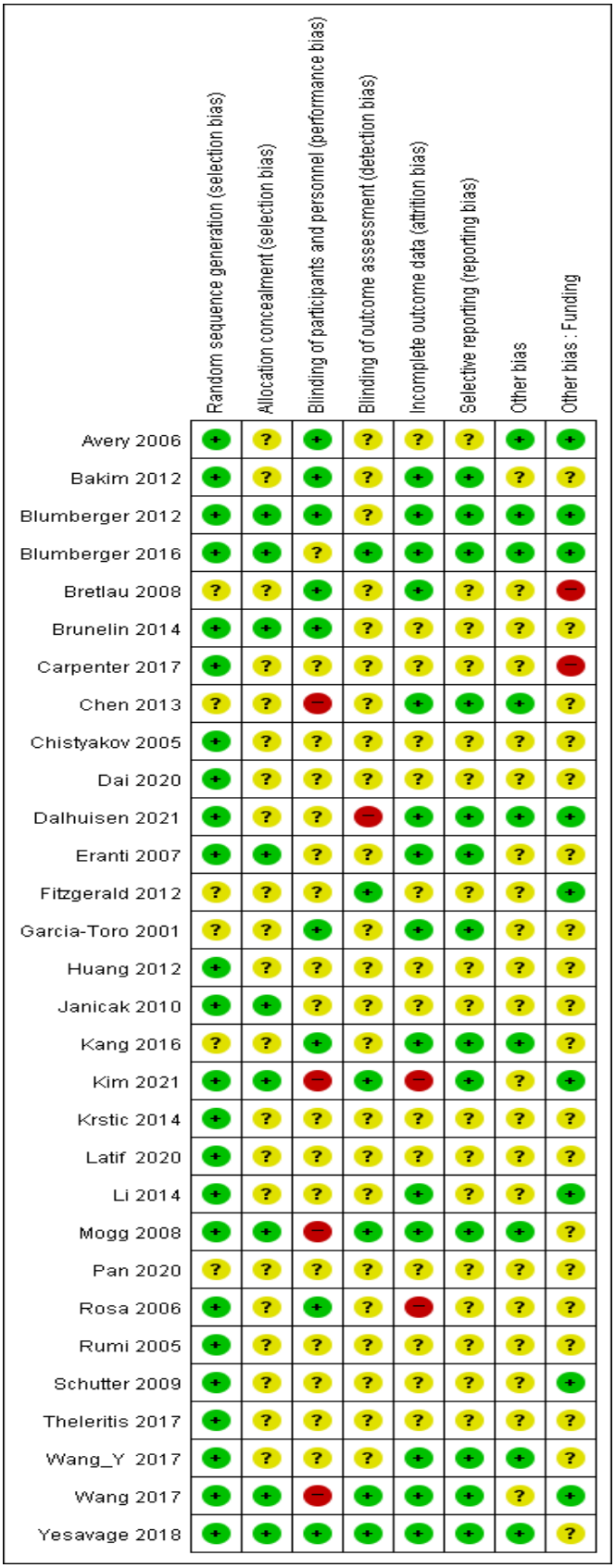

그림 3.3 비뚤림 위험평가에 대한 결과 요약표(ABC, 연도순)

2. 분석결과

2.1 안전성

2.1.1 중대한 이상반응

본 평가에서는 반복 경두개자기자극술과 관련된 임상적 중대한 이상반응(Serious Adverse Event, SAE)은 경련, 기억력 장애, 체내 삽입된 이식기기 문제 초래로 설정하고 선택된 연구 30개에서 중대한 이상반응의 발생여부들을 대조군과 비교하여 확인하였다.

선택된 30개 연구에서 반복 경두개자기자극술 시행으로 인한 경련(10개)과 기억력 장애(1개)의 발생은 확인되지 않았다. 체내 삽입된 이식기기로 인한 문제는 반복 경두개자기자극술의 safety guideline (Rossi et al., 2009)에 따라, 심장박동기, 체내 이식기기 등을 가진 환자가 연구대상자의 제외기준에 포함되거나 해당 기술의 금기증으로 기술되고 있어 선정 문헌에서는 체내 삽입된 이식기기로 인한 중대한 이상반응의 발생이 확인되지 않았다.

표 3.8 안전성 결과-중대한 이상반응

1저자	출판 연도	결과지표	연구결과				기술
			중재군		대조군		
			events	total	events	total	
rTMS vs. 모의대조군							
Kang	2016	경련	0	13	0	11	중대한 이상반응은 발생하지 않았음 연구철회율 4.5%
Li	2014	경련	0	45	0	15	중대한 이상반응은 발생하지 않았음 (※ 두통, 현기증, 심계항진. 오심증상 발생빈도는 중재군과 모의대조군 간의 통계적 유의미한 차이 없음, 수치 미보고)

rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation

2.1.2 이상반응

본 평가에서는 반복 경두개자기자극술과 관련된 임상적 이상반응(Adverse Event, AE)은 실신, 두통, 두피 불편감, 경조증, 현훈, 위장관계 불편감, 안과적 불편감, 안면경련. 불면증, 기타 등으로 설정하고 선정된 문헌에서 이상반응의 발생여부들을 대조군과 비교하여 확인하였다.

전체 30개 연구 중 20개 연구에서 반복 경두개자기자극술의 중재 이후의 이상반응과 관련된 결과를 보고하고 있었는데 각 연구에서 보고된 이상반응의 상세한 결과는 다음과 같다.

최근 네덜란드에서 van Eijndhoven 등(2020)이 보고한 연구에서는 각 중재군과 모의대조군에서 두통이 발생(중재군 9/15 vs 모의대조군 10/16)하였다고 보고하였으나 두 군 간의 치료기간동안의 빈도차이(44%

vs 37%)는 없었다고 제시하였다.

Yesavage 등(2018)의 연구에서 경련, 자살, 사망 등의 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 낙상, 두통, 청각이상 등이 발생하였으나, 각 중재군과 모의대조군간 이상반응의 발생빈도는 통계적 유의미한 차이는 없었으며, 모두 경미한 수준으로 회복된 것으로 보고하였다.

Theleritis 등(2017)의 연구에서는 시술과 관련된 심각한 부작용은 모의대조군과 비교 시 확인되지 않았으며, 하루 2회 고강도 경두개자기자극술을 시행하더라도 환자의 시술유지율이 90.8% 이상임을 보고하였다.

Blumberger 등(2016)의 연구에서 경련과 같은 중대한 이상반응은 발생하지 않았으나 두통, 통증, 피로, 졸림 등이 발생하였으며, 두 군 간의 발생빈도의 차이는 없었다.

Wang 등(2017)의 연구에서 부작용으로 치료를 중단한 환자는 없었지만, rTMS 중재군은 모의대조군에 비해 두통, 떨림, 소화불량, 불면증 발생률이 유의미하게 높았으며, 모의대조군은 rTMS 중재군보다 구강건조증 발생률이 유의미하게 높았다. 또한, rTMS 중재군의 환자들은 모의대조군에 비해 과도한 땀 분비의 발생비율이 높았고 그 외 rTMS 중재군의 이상반응으로 이명, 빈뇨, 성욕저하 등을 보고하였다.

표 3.9 안전성 결과-이상반응

1저자	출판 연도	결과지표	연구결과				
			중재군		대조군		내용 기술
			events	total	events	total	
rTMS vs. 모의대조군							
Dalhuisen (van Eijndhoven)	2021 (2020)	경미하거나 중등도 두통	9	15	10	16	중대한 이상반응은 발생하지 않았음
Kim	2021	FIBSER frequency of side effects scores	0	28	0	8	(3D, 3w, 6w) 중대한 이상반응은 발생하지 않았음
Dai	2020	현기증,오심, 가슴 조임	5	48			중대한 이상반응은 발생하지 않았음
		오심, 구강갈증, 변비, 두통			3	55	중대한 이상반응은 발생하지 않았음
Pan	2020	가벼운 두통	4	21			
		졸음	3	21			
		경조증	2	21			
Yesavage	2018	비인두염	8	73	8	77	양 그룹: 8명 발생
		낙상	8	73	3	77	
		두통	15	73	16	77	
		청각 이상	18	73	18	77	
		경련, 자살, 사망	0	73	0	77	중대한 이상반응은 발생하지 않았음
		자살 생각	3	73	4	77	
Theleritis	2017	시술 부위 불편감	5	50	4	39	경련 발생 없음
		두통	5	50	4	39	
		인플루엔자 발생	–	–	–	–	1명 등 다양한 AE 양군 차이 없음
Blumberger	2016	두통	17.5	%	17.0	%	Bilateral: 17.5%
		통증	20	%	4.9	%	Bilateral: 17.5%
		피로	5	%	2.4	%	Bilateral: 5%
		불면증	5	%	2.4	%	Bilateral: 5%
		떨림	0	%	2.4	%	Bilateral: 5%
		정신상태의 일시적 혼돈	2.5	%	0	%	Bilateral: 0%
		목 경직	2.4	%	0	%	Bilateral: 0%

1저자	출판 연도	결과지표	연구결과				
			중재군		대조군		내용 기술
			events	total	events	total	
		구토	2.4	%	0	%	Bilateral: 0%
		불안증상	7.5	%	0	%	Bilateral: 2.5%
		긁는 느낌	2.5	%	0	%	Bilateral: 0%
		분노	2.5	%	0	%	Bilateral: 2.5%
		독감	2.5	%	2.4	%	Bilateral: 2.5%
Wang	2017	설사	5	82	8	108	
		변비	28	82	35	108	
		구강건조감	43	82	66	108	
		오심	3	82	8	108	
		심계항진	11	82	9	108	
		현기증	8	82	8	108	
		심한 발한	32	82	32	108	
		두통	6	82	2	108	
		떨림	1	82	0	108	
		조정능력 부족	0	82	0	108	
		시야 흐림	21	82	15	108	
		이명	14	82	3	108	
		빈뇨	17	82	7	108	
		수면 장애	3	82	3	108	
		과다 수면	4	82	3	108	
		성욕 상실	10	82	4	108	
		성적 만족 문제	3	82	4	108	
		불안	2	82	6	108	
		집중력 어려움	2	82	4	108	
		피로	10	82	15	108	
		에너지 감소	4	82	7	108	
Wang_Y	2017	경련, 청력장애, 기억장애	0	22	0	21	
		두통, 시술부위 통증	22.7	%	33.3	%	4주째
		두통, 시술부위 통증	9.1	%	4.8	%	8주째
Carpenter	2017	두통	10	41	5	40	
		근육 경련	5	41	4	40	
		가벼운 두통 및 현기증	2	41	3	40	경련 없음
Janicak	2010	rTMS 시술 관련 이상반응	21	99	–	–	(21.1%)
Mogg	2008	이명 및 현기증	–	–	2	30	경련 없음
Bretlau	2008	3주 - 수면시간 감소	–	22	–	23	0.91(0.49) UKU side-effect scale 제시
		12주 - 집중력 장애	–	22	–	23	1.22(0.43) UKU side-effect scale 제시
Avery	2006	통증	0	33	14	35	경련 없음
		통증/불편감	11	33	1	30	
Rumi	2005	두통	0	22	11	24	4주 추적관찰동안 경련은 발생하지 않음. 기저시점과 비교하여 4주 경과시점에 보고함
		경추 통증	1	22	3	24	
		두피 통증	1	22	14	24	
		두피 발열감	7	22	3	24	
Garcia-Toro	2001	불편감 척도와 경미하고 일시적인 두통	6	17	6	17	6명, 실제 중재군에서 최대 1/3수준에서 발생함
rTMS vs. ECT							
Eranti	2007	부작용 점수	6.7	6.4	9.7	4.6	Mean±SD, 시술종료시점
		부작용 점수	7.1	4.7	8.9	4.7	Mean±SD, 6개월시점, 경련 없음
Rosa	2006	-	0	20	0	15	부작용/이상반응 없음

FIBSER, Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; ECT, Electroconvulsive therapy;

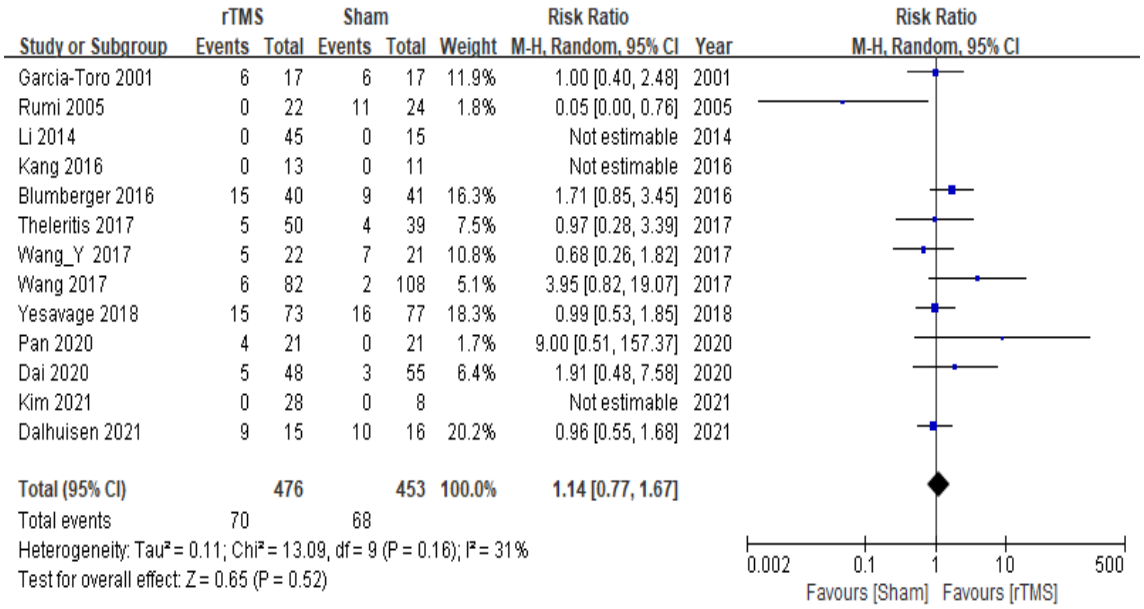

그림 3.4 [rTMS vs. Sham] 안전성 이상반응 통증 – 숲그림(forest plot)

2.2 효과성

효과성 평가결과는 기존 약물치료 중인 주요 우울장애 환자를 대상으로 대조군을 크게 ① 모의대조군, ② 전기경련치료군으로 구분하여 반복 경두개자기자극술과의 비교효과성을 주요 결과지표 순으로 확인하였다.

한 연구에서 여러 가지 척도의 결과를 보고한 경우, 종합적인 표에는 제시하되 메타분석에서는 대표값에 해당하는 결과만 활용하여 수행하였으며, 우울증상에 대한 효과성은 문헌에서 제시한 평가척도의 점수변화를 활용하였다. 또한, 중앙값은 평균으로 간주하고 사분위수 및 95% 신뢰구간은 표준편차(Standard deviation, SD)로 변환하는 공식을 이용하여 값을 적용하였다.

2.2.1 rTMS vs. 모의대조군

2.2.1.1 우울 평가지표

주요우울장애는 HDRS, MADRS, 이외에도 벡-우울척도(Beck Depression Inventory, BDI), 간이 우울증상 평가 척도(Quick Inventory of Depressive Symptomatology, QIDS) 등 다양한 검사도구로 평가하였다. 이 중 24편에서는 HDRS 검사도구를 활용한 우울 평가점수를 보고하고 있어 메타분석은 HDRS 점수를 기준으로 연구대상자의 기저시점과 중재시술 이후 점수의 평균 혹은 평균변화량을 기준으로 수행하였다. 또한, HDRS은 우울증상에 대한 객관적 척도로서 활용도가 높으며 유전자형에 대한 우울척도차이로 도구항목 수가 다양하나 체계적 문헌고찰에서 결과지표로 활용을 할 경우, 우울의 호전정도(변화량)를 확인하므로 우울평가지표로서 결과변화량은 HDRS 17 혹은 HDRS 24 등을 구분할 필요는 없다는 전문가 의견을 반영하였다. 다만, 문헌에서 rTMS 치료를 받은 연구대상자의 우울 평가지표의 변화량의 자료 추출 혹은 변환이 불가능한 경우에는 메타분석에서 제외하였다.

메타분석 결과, 주요 우울장애환자에서 기존 약물치료에 반복 경두개자기자극술을 병용치료한 군은 그렇지 않은 모의대조군에 비해 우울상태가 유의하게 개선하는 것으로 나타났다(그림 3.5; MD 3.62, 95% CI 1.69~5.54, I^2=93%).

표 3.10 [rTMS vs Sham] 우울 평가지표

1저자	출판 연도	결과지표 (측정시점)	중재군			대조군			p-value	비고
			mean	SD	Total	mean	SD	Total		
Dalhuisen	2021	HDRS-17 (기저시점)	24.13	4.29	15	22.69	3.84	16	0.331	
		HDRS-17 (4주)	21.00	5.44	15	18.56	5.61	16	0.23	
Kim	2021	KQIDS-SR (기저시점)	17.73	1.39	22	16.29	2.13	8	Time: p < 0.0001	
		KQIDS-SR (6주)	8.22	1.44	22	14.54	2.054	8	Group × time: p = 0.053	
Dai	2020	HDRS-24 (기저시점)	34.12	5.17	48	33.02	7.92	55		
		HDRS-24 (4주)	14.35	3.95	48	14.35	3.95	55	<0.01	

1저자	출판 연도	결과지표 (측정시점)	중재군			대조군			p-value	비고
			mean	SD	Total	mean	SD	Total		
		Suicude scale (SIOSS) (기저시점)	17.6	3.68	48	16.75	3.36	55		
		Suicude scale (SIOSS) (4주)	9.85	2.08	48	10.6	2.68	55	<0.05	
Pan	2020	HDRS-24 (기저시점)	38.33	7.93	21	35.76	8.85	21	0.327	
		HDRS-24 (7일)	-19.19	8.72	21	-4.48	6.27	21	<0.001	변화량
		MADRS (기저시점)	37.14	7.18	21	36.43	4.87	21	0.708	
		MADRS (7일)			21			21		
		BSI (기저시점)	19.00	5.94	21	21.48	5.91	21		
		BSI (7알)	-14.76	7.22	21	-4.71	5.3	21	<0.001	
Yesavage	2018	HDRS-24 (기저시점)	26.2	4.9	81	27.5	5.1	83	0.1	
		HDRS-24 (11주)	14.8	9.1	73	14.4	8.6	77	0.34	
		HDRS-24 (24주)	16.3	9.5	60	17.1	8.9	65	0.68	
		MADRS (기저시점)	24.7	7.6	81	26.2	6.9	83	0.19	
		MADRS (11주)	14.3	11.1	73	13.1	10.5	77	0.16	
		MADRS (24)	13.7	10.2	60	15.0	9.7	65	0.99	
		BDI-II (기저시점)	22.6	10.3	81	26.5	10	83	0.04	
		BDI-II (11주)	14.2	10.9	73	13	9.5	77	0.12	
		BDI-II (24주)	9.0	8.3	60	12.8	10.8	65	0.48	
		BSI (기저시점)	3.70	6.00	81	5.60	6.70	83		
		BSI (11주)	2.00	4.60	73	2.70	4.90	77	0.91	
		BSI (24주)	1.50	4.20	60	2.50	4.90	65	0.53	
		CSSRS (기저시점)	49	60.5	81	51.00	61.5	83		
		CSSRS (11주)	18	25.7	73	21	28.8	77		
		CSSRS (24주)	14	24.6	60	15	23.8	65		
Carpenter	2017	HDRS-24 (기저시점)	31.1	6.8	47	31.3	5.5	45		
		HDRS-24 (1개월)	19.2	9.6	47	20.5	4.8	45		
		변화량 제시	-15.1	9.6		-10.4	8.7		0.033	
		CGI-Severity	-1.3	1.2		-0.9	1.0		0.104	변화량
		CGI-Improvement Score	2.5	1.1		2.9	1.0		NS	
Wang	2017	HDRS-17 (기저시점)	22.9	3.6	82	24.0	3.5	108		O:91
		HDRS-17 (12개월)	6.5	2.2	82	5.8	4.1	108		O:91
		CGI-Severity(기저시점)	4.5	0.7	82	4.5	0.7	108		
		CGI-Severity(12개월)	1.3	0.5	82	0.2	0.6	108		
Wang_Y	2017	HDRS-24 (기저시점)	43.5	9.89	22	42.81	9.29	21	0.815	
		HDRS-24 (8주)	7.32	3.24	22	8.14	4.50	21	0.480	
Blumberger	2016	HDRS-17 (기저시점)	26.0	3.4	40	25.5	3.6	41		
		HDRS-17 (6주)	19.2	7.2	40	20.5	4.8	41		
Kang	2016	HDRS-17 (기저시점)	24.1	6.4	13	20.0	4.6	11		
		HDRS-17 (2주)	10.1	3.8	13	15.3	4.3	11		
Krstic	2014	HDRS-24 (기저시점)	30.1	3.53	11	28.0	2.74	8		
		HDRS-24 (3주)	-	-	11	-	-	8	<0.05	그림제시
Li	2014	HDRS-17 (기저시점)	24.3	5.5	15	23.8	3.2	15		
		HDRS-17 (14주)	-52.5		15	-17.4		15	0.001	변화량, 그림제시
Brunelin	2014	HDRS-17 (기저시점)	26.1	3.9	60	25.8	3.4	55		
		HDRS-17 (6주)	15.4		60	14.3		55		
Chen	2014	HDRS-17 (기저시점)	23.5	1.9	10	24.9	1.9	10		
		HDRS-17 (4주)	9.6	1.5	10	12.5	1.4	10		
Blumberger	2012	HDRS-17 (기저시점)	26.0	3.3	22	25.2	3.6	20		
		HDRS-17 (6주)	19.6	5.6	22	17.8	4.5	20		
Huang	2012	HDRS-17 (기저시점)	22.71	2.27	30	22.50	2.71	30		
		HDRS-17 (4주)	12.43	1.17	30	14.93	1.54	30	0.000	
Bakim	2012	HDRS-17 (기저시점)	24.09	2.77	11	25.58	3.82	12		변화량
		HDRS-17 (6주)	11.64	8.12	11	19.50	7.83	12		
Fitzgerald	2010	HDRS-17 (기저시점)	23.7	3.8	24	22.9	2.1	20		
		HDRS-17 (6주)	19.6	4.2	24	22.6	5	17		

1저자	출판 연도	결과지표 (측정시점)	중재군			대조군			p-value	비고
			mean	SD	Total	mean	SD	Total		
Janicak	2010	HDRS-24 (기저시점)	30.0	5.1	146	-	-	-		
		HDRS-24 (9주)	9.9	6.9	123	-	-	-		
Schutter	2009	HDRS-17 (기저시점)	20.9	5.0	17	21.4	6.1	17		
		HDRS-17 (6주)	-	-	17	-	-	17		그림제시
Mogg	2008	HDRS-17 (기저시점)	20.5	4.4	29	21.4	4.7	30		그림제시
		BDI	38.2	11.1	29	36.3	10.4	30		그림제시
		CAMCOG(기저시점)	90.5	10.5	29	92.5	9.9	30		
		CAMCOG (6주)	95.8	10.2	29	96.4	9.3	30	0.41*	
		CAMCOG (4개월)	96.8	9.1	29	96.0	9.4	30		
Bretlau	2008	HDRS-17 (기저시점)	25.3	3.0	25	24.7	3.2	24		
		HDRS-17 (12주)	16.4	4.5	22	19.1	4.8	23		
Avery	2006	HDRS-17 (기저시점)	23.5	8.7	35	23.5	2.9	33		
		HDRS-17 (6개월)	4.6	2.7	35	-	-	33		
Rumi	2006	HDRS-17 (기저시점)	29.71	6.38	22	30.92	5.42	24	0.99	
		HDRS-17 (4주)	-	-	22	-	-	24	〈0.001	그림제시**
Garcia-Toro	2001	HDRS-24 (기저시점)	27.11	6.65	17	25.6	4.92	18		
		HDRS-24 (4주)	18.94	7.69	17	23.55	6.07	28	0.013	
		CGI	4.76	1.34	17	4.88	1.02	18		
		CGI (4주)	3.76	1.17	17	5.15	0.95	28	0.037	
		BDI	27.0	9.05	17	26.38	5.60	18		
		BDI (4주)	22.5	6.72	17	24.72	6.89	28	0.307	

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale;
BDI, Beck Depression Inventory; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BSI, Beck Scale for Suicide Ideation,
CGI, Clinical Global Impression; CSSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale,
CAMCOG, Cognitive section of Cambridge Cognition Examination, NR, not recorded; SD, standard deviation;
*ANCOVA, Overall group effect
** Clonazepan dose 보정, MADRS, CGS 등 수치 미보고

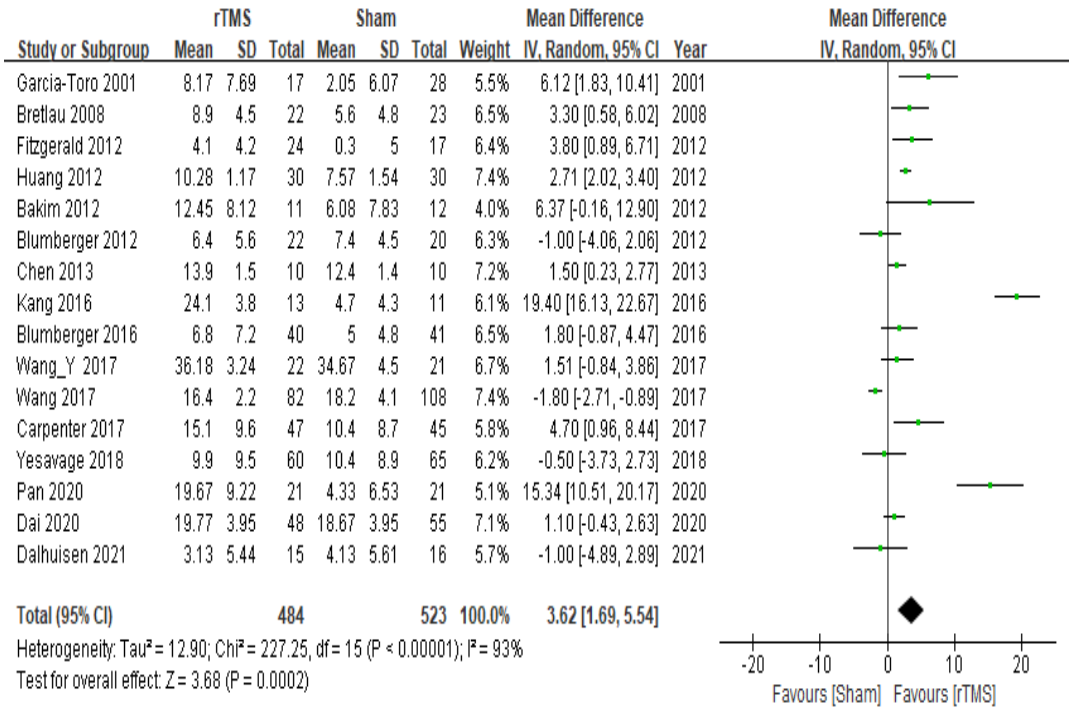

그림 3.5 [rTMS vs. Sham] 우울 평가지표 – 숲그림(forest plot)

2.2.1.2 우울 치료반응률(Response rates, %)

26개의 연구 중 15개의 연구에서 우울 치료반응률을 보고하였다. 메타분석 결과, 기존 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술은 모의대조군과 비교하여 우울증상의 치료반응은 유의하게 개선하는 것으로 나타났다(그림 3.6; RR 2.37, 95% CI 1.44~3.92, I^2=82%).

표 3.11 [rTMS vs. Sham] 우울 치료반응률(Response rates, %)

1저자	출판연도	추적관찰 시점	중재군			대조군			p-value
			events	N	%	events	N	%	
Theleritis	2017	3주	29	50		1	29		
Carpenter	2017	1개월	21	38	55.3	12	37	32.4	0.063
Wang	2017	12개월	27	82	32.9	23	108	21.3	
Wang_Y	2017	4주	NR	-	95.8	NR	-	91.4	0.041
		8주	NR	-	90.9	NR		85.7	0.189
Kang	2016	2주	9	12		0	9		〈0.001
Blumberger	2016	6주	6	40		2	41		
Brunelin	2014	6주	-	54	54.0	-	55	60.0	NS
Bakim	2012	6주	8	11		2	12		
Blumberger	2012	6주	1	22		2	20		
Fitzgerald	2010	6주	1	24		0	17		
Schutter	2009	2주	3	16		1	16		0.60
Mogg	2008	4개월	9	28		3	29		
Avery	2006	6개월	11	35		2	33		
Rumi	2006	4주	-	22	95.5	-	24	45.8	〈0.001
		7주	-	11	100	-	12	16.7	〈0.001
Garcia-Toro	2001	4주	5	17		1	18		

Clinical response a decrease of 50% or more in the HRDS-17 baseline scores.

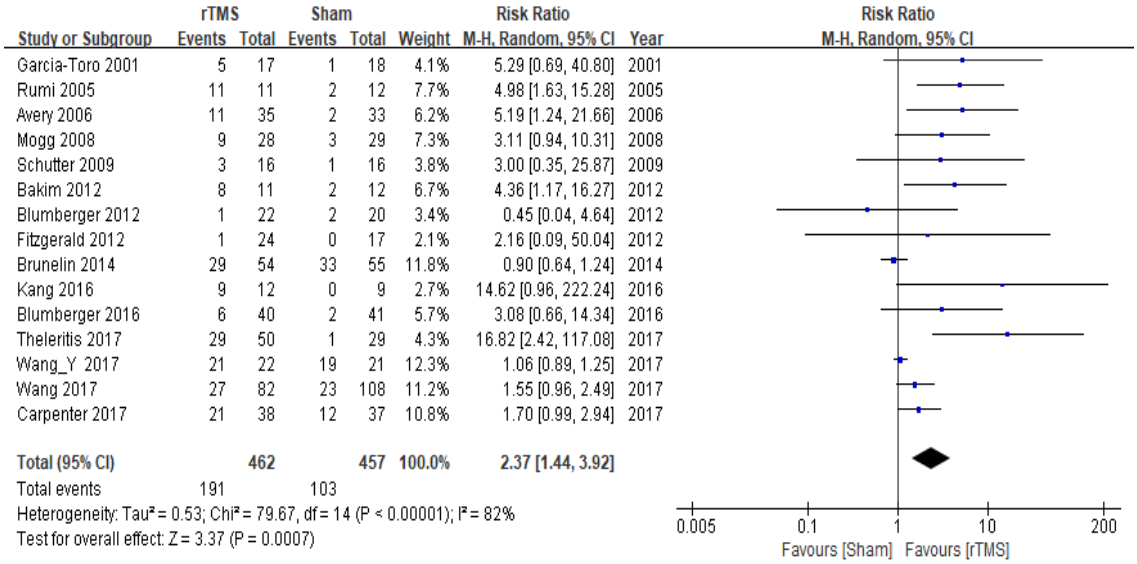

그림 3.6 [rTMS vs. Sham] 우울 치료반응률 – 숲그림(forest plot)

2.2.1.3 우울 관해율(Remission rates, %)

26개의 연구 중, 9개의 연구에서 우울 관해율을 보고하였다.

메타분석 결과, 일부 문헌에서 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술은 모의대조군보다 관해율이 더 높은 양상을 보였으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다(그림 3.7; RR 4.54, 95% CI 0.97~2.42, I^2=73%).

표 3.12. [rTMS vs, Sham] 우울 관해율(Remission rates, %)

1저자	출판 연도	추적관찰 시점	중재군			대조군			p-value
			events	N	%	events	N	%	
Yesavage	2018	24주	33	73		31	77		
Blumberger	2016	6주	8	40		1	41		
Kang	2016	2주	3	13	25	0	11	0	〈0.229
Brunelin	2014	6주	14	55	28.0	22	55	43.0	0.59
Bakim	2012	6주	6	11		1	20		
Blumberger	2012	6주	9	26		1	20		
Avery	2006	6개월	7	35		1	33		
Carpenter	2017	1개월	10	38	26.3	7	37	18.9	NS
Wang	2017	12개월	55	82	67.1	85	108	78.7	
Wang_Y	2017	4주	-		68.2	-		38.1	0.009
		8주	-		86.4	-		76.2	0.069

Remission was defined as a HRDS-17 ≤7

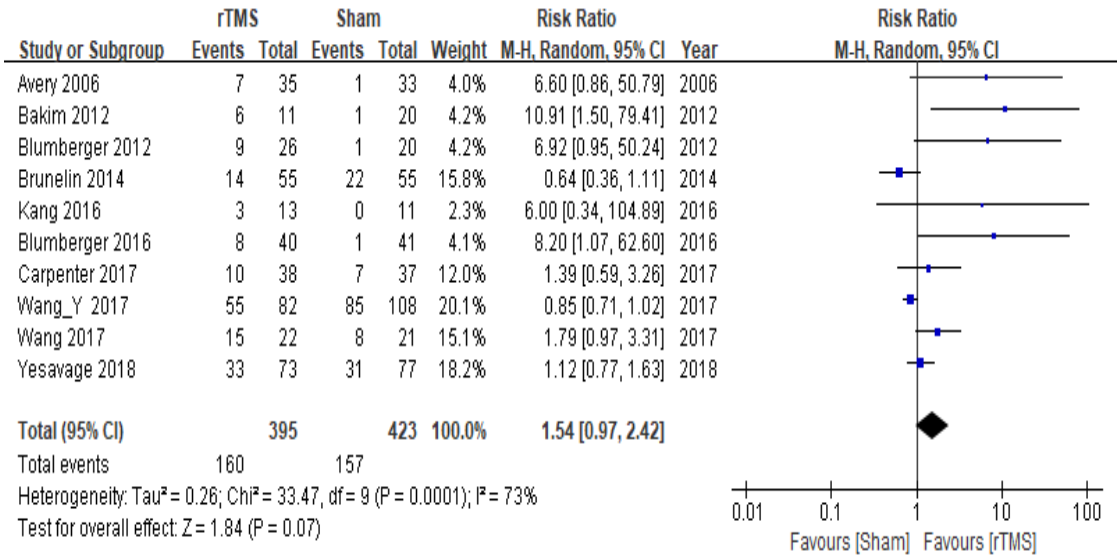

그림 3.7 [rTMS vs. Sham] 우울 관해율 – 숲그림(forest plot)

2.2.1.4 우울 재발률(Relapse rates, %)

26개의 연구 중 3개의 연구에서 우울 재발률을 보고하였다. 12개월 추적관찰연구 1개 연구과 6개월 추적관찰연구 2개 연구에서 확인하였으며, 메타분석을 진행한 결과, 통계적으로 유의하지는 않았다(그림 3.8; RR 0.55, 95% CI 0.26~1.16, I^2=39%).

표 3.13 [rTMS vs. Sham] 우울 재발률(Relapse rates, %)

1저자	출판 연도	추적관찰시점 (개월)	중재군			대조군			p-value
			events	N	%	events	N	%	
Wang	2017	12	13	82	15.9	48	108	44.4	<0.001
Janicak	2010	24	10	99	10.0	7	21	52.4	-
Avery	2006	6	5	11	45.5	1	2	50.0	N/A

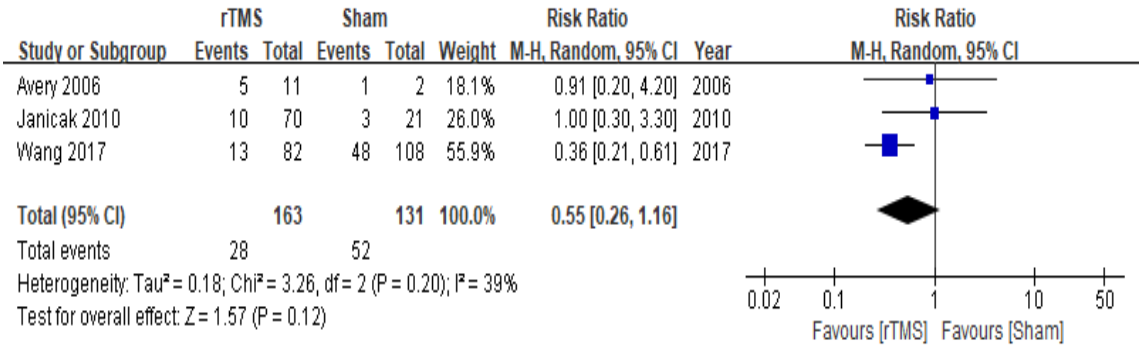

그림 3.8 [rTMS vs. Sham] 우울 재발률 -숲그림(forest plot)

2.2.2 반복 경두개자기자극술 vs. 전기경련치료

반복 경두개자기자극술의 추가 중재효과로서 대조군인 전기경련치료와 무작위배정 비교임상연구를 수행한 4편의 연구가 포함되었는데 중등도 이상의 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 진행된 문헌이었다. 또한, 반복 경두개자기자극술과 무작위배정 비교임상연구를 직접 수행한 연구는 최근 10년 이내에 수행된 연구는 선택문헌에 포함되지 않았으며, Latif 등(2020) 문헌의 경우, 연구대상자를 2010~2011년에 등록한 임상연구로서 발간시점이 늦은 것으로 확인되었다.

2.2.2.1 우울 평가지표

주요 우울장애의 척도는 다양한 도구를 이용하여 평가되었으며, 전기경련치료를 적용하는 주요 우울장애환자에서 HDRS점수를 보고한 연구는 3편으로 이 중 평균 변화량을 적용할 수 있는 2편의 결과지표를 활용하여 메타분석을 진행하였다. 메타분석 결과, 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술와 전기경련치료를 추가 치료한 효과성을 비교한 결과, 전기경련치료가 rTMS 중재군보다 더 유의하게 효과가 있는 것으로 나타났다(그림 3.9; MD -4.19, 95% CI -6.51~-1.86, I^2=0%).

표 3.14 [rTMS vs. ECT] 우울 평가지표

1저자	출판 연도	결과지표	중재군			대조군			p-value	비고
			mean	SD	Total	mean	SD	Total		
Latif	2020	HDRS-17	40.5	1.36	20	41.4	2.35	20		
		HDRS-17(5w)	23.36	6.19	20	19.88	4.4	20	<0.001	
Eranti	2007	HDRS-17	13.2	5.8	24	14.2	4.7	22		
		HDRS-17(6M)	9.7	4.6	24	6.7	6.4	22		
Rosa	2006	HDRS-17	30.1	4.7	20	32.1	5.0	15	0.926	
		HDRS-17(4w)	-	-	-	-	-	-	0.07	그림제시
		CGI-S	4.3	0.8	20	4.7	0.8	15		
		CGI-S(4w)	3.1	1.3		3.2	1.5			

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale , SD, standard deviation; BDI, Beck Depression Inventory;
CGI, Clinical Global Impressions;

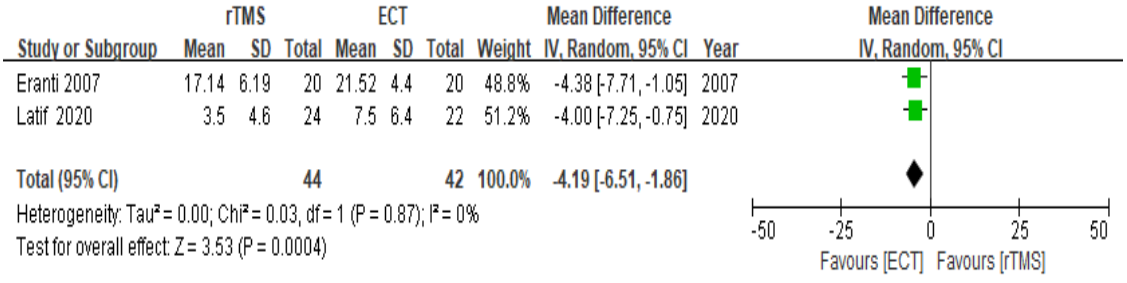

그림 3.9 [rTMS vs. ECT] 우울 평가지표 – 숲그림(forest plot)

2.2.2.2 우울 치료반응률(Response rates, %)

4개의 연구 중, 2개의 연구에서 우울 증상 치료반응률을 보고하였다. 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술은 3주 혹은 4주 경과시점에서 전기경련치료과 치료반응률에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3.15). Chistyakov 등(2005)의 연구에서 각 군별 치료반응수를 제시하지 않아 메타분석을 진행할 수 없었다.

표 3.15 [rTMS vs. ECT] 우울 치료반응률(Response rates, %)

1저자	출판 연도	추적관찰 시점	중재군			대조군			p-value	비고
			events	N	%	events	N	%		
Rosa	2006	4주	10	20	50	6	15	40	0.557	
Chistyakov	2005	3주	-	12	-	-	10	-	>0.05	22 (86%)

Clinical response a decrease of 50% or more in the HRDS-17 baseline scores.

2.2.2.3 우울 관해율(Remission rates, %)

주요 우울장애 환자를 대상으로 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료와 비교한 2개의 연구에서 보고한 우울증상 관해율 결과, 4주 혹은 6개월 경과 시점에서 반복 경두개자기자극술의 관해율이 전기경련치료보다 높지는 않았다. 또한, Eranti 등(2007)의 연구에서도 우울증 치료로서 rTMS 중재군은 전기경련치료군보다 효과적이지 않았다. 2개 연구의 합성결과, rTMS 중재군보다 전기경련치료군에서 우울증상 관해율이 유의하게 높은 것으로 확인되었다(그림 3.10, RR 0.35, 95% CI 0.15, 0.81, I^2=0%).

표 3.16 [rTMS vs. ECT] 우울 관해율(Remission rates, %)

1저자	출판 연도	추적관찰 시점	중재군			대조군			p-value	비고
			events	N	%	events	N	%		
Eranti	2007	6개월	4	24	21.1	13	22	68.4		
Rosa	2006	4주	-	20	9.0	-	15	15.0	0.65	

우울증상 관해율 정의: Remission was defined as a HRDS-17 ≤7

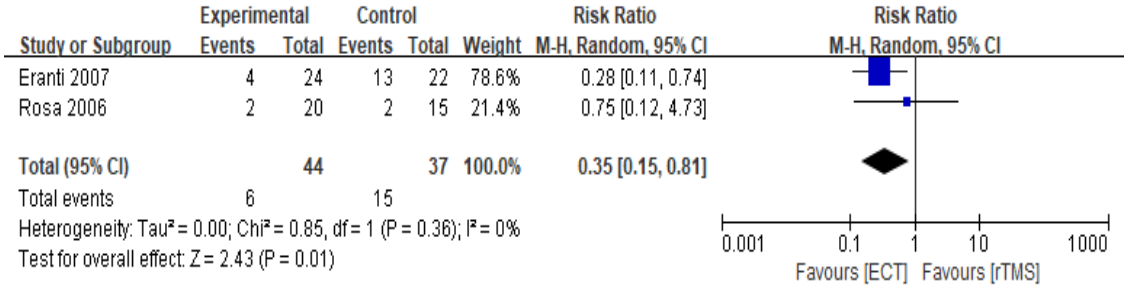

그림 3.10 [rTMS vs. ECT] 우울 관해율 - 숲그림(forest plot)

2.2.3 연구결과 요약

16개의 무작위배정 비교임상시험의 메타분석 결과, 기존 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술을 병용치료할 경우, 모의대조군 병용치료보다 우울 평가지표(16개 RCT)가 유의하게 개선이 되었으며(MD 3.62, 95% CI 1.69~5.54), 우울 치료반응률(15개 RCT)도 유의하게 개선되었다(RR 2.37, 95% CI 1.44~3.92). 그러나 우울 평가지표와 치료반응율의 메타분석 결과는 I^2 통계량이 75%를 초과하여 높은 이질성을 보였다. 반면, 약물치료와의 병용치료로서 반복 경두개자기자극술(10개 RCT) 후의 우울관해율은 모의대조군과 유의한 차이는 없었으며(RR 1.54, 95% CI 0.97~2.42, I^2=75%), 재발률(3개 RCT)도 두 군간 유의한 차이가 없었다(RR 0.55, 95% CI 0.26~1.16, I^2=39%)

약물치료 중인 주요 우울장애환자를 대상으로 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간의 무작위배정 비교임상연구를 수행한 연구는 4개이었다. 메타분석한 결과(2개), 전기경련치료법은 반복 경두개자기자극술보다 우울 평가지표의 개선 효과가 유의하게 높았으며(MD -4.19, 95% CI -6.51~-1.86, I^2=0%), 관해율도 전기경련치료법이 유의하게 높았다(RR 0.35, 95% CI 0.35~0.81, I^2=0%).

대조군에 따른 안전성 및 효과성 평가결과의 요약표는 다음과 같다(표 3.17).

표 3.17 연구결과 요약표

결과변수	연구 설계	rTMS vs. 모의대조군			rTMS vs. 전기경련치료		
		연구수	MD (95% CI) or RR (95% CI)	I^2	연구수	MD (95% CI) or RR (95% CI)	I^2
1. 안전성							
1) 경련	RCT	10	Not estimable	-	2	Not estimable	-
2) 기억력 장애	RCT	1	Not estimable	-	2	Not estimable	-
3) 통증	RCT	13	**1.14 (0.77, 1.67)**	31%	2	Not estimable	-
2. 효과성							
1) 우울 평가지표 - HDRS 지표변화량	RCT	16	**3.62 (1.69, 5.54)**	93%	2	**-4.19 (-6.51, -1.86)**	0
2) 치료반응률 Response rates,n(%)	RCT	15	**2.37 (1,44, 3.92)**	82%	2	Not estimable	-
3) 관해율 Remission rates, n(%)	RCT	10	**1.54 (0.97, 0.42)**	73%	2	**0.35 (0.15, 0.81)**	0
4) 재발률 Relapse rates, n(%)	RCT	3	**0.55 (0.26, 1.16)**	39%	0	-	-

rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; RCT, Randomized Controlled Trial; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MD, mean difference; RR, relative risk ratio; CI, Confidence interval;
Not estimable : event no. 미보고로 추정할 수 없음

2.3 GRADE 근거수준 평가

GRADE 방법론을 사용하여 근거수준을 평가하였다. 모든 결과는 대조법의 유형에 따라 별도로 평가하였기 때문에 GRADE 근거수준 역시 대조군에 따라 각 결과변수별 근거수준(certainty of evidence)을 제시하였다.

2.3.1 GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하였고, ① 핵심적인 (critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다. 소위원회에서는 해당 의료기술과 관련된 안전성, 효과성 결과변수를 확인하고 다음과 같이 각 결과변수의 중요도를 결정하였다.

표 3.18 결과변수의 중요도 결정

구분		결과변수의 중요도									
		Scale									결정
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	경련	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8점: 핵심적인(critical)
	기억력 장애	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4점: 중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)
	체내 이식기기 문제*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8점: 핵심적인(critical)
	통증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4점: 중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)
효과성	우울 평가지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8점: 핵심적인(critical)
	치료반응률	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8점: 핵심적인(critical)
	관해율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8점: 핵심적인(critical)
	재발률	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5점: 중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)
	환자 만족도*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	3점 덜중요한(of limited importance)
	삶의 질*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	3점 덜중요한(of limited importance)
	사회적 기능지표* (Sheehan Disability Scale 등)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5점: 중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)

* 선택문헌에서 자료추출이 되지 않은 경우, 최종 결과변수에서 배제되어 근거 수준평가에서 제외됨

2.3.2 GRADE 근거수준

각 대조군에 따라 제시된 평가결과의 근거수준(Certainty)은 다음의 표와 같다. 안전성 결과의 근거수준은 Moderate와 low로 나타났으며, 효과성 결과지표의 근거수준도 Moderate에서 low로 나타났다.

표 3.19 [rTMS vs. Sham] GRADE 근거 평가

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Sham	Relative (95%CI)	Absolute (95%CI)		
[효과성] 우울 평가지표 (Mean difference in depression scores)												
16	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	484	523	-	MD 3.62 higher (1.69 higher to 5.54 higher)	⨁⨁◯◯ Low	CRITICAL
[효과성] 우울증상 치료반응률(Response rates, %)												
15	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	191/462 (41.1%)	103/457 (23.0%)	RR 2.37 (1.44 to 3.92)	280 more per 1,000 (from 83 more to 609 more)	⨁⨁◯◯ Low	CRITICAL
[효과성] 관해율(Remission rates, %)												
10	RCT	serious[a]	not serious	not serious	not serious	none	160/395 (40.5%)	157/423 (37.1%)	RR 1.54 (0.97 to 2.42)	200 more per 1,000 (from 11 fewer to 527 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate	CRITICAL
[효과성] 재발률(Relapse rates)												
3	RCT	serious[a]	not serious	not serious	not serious	none	28/163 (17.2%)	52/131 (39.7%)	RR 0.55 (0.26 to 1.16)	179 fewer per 1,000 (from 294 fewer to 64 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate	IMPORTANT
[안전성] 경련												
10	RCT	serious[a]	not serious	not serious	serious[c]	none	0/243 (0.0%)	0/207 (0.0%)	Not estimable -10개의 연구에서 두 군 모두 이상반응이 보고되지 않음		⨁⨁◯◯ Low	CRITICAL
[안전성] 기억력 장애												
1	RCT	serious[a]	not serious	not serious	serious[c]	none	0/22 (0.0%)	0/21 (0.0%)	Not estimable -1개의 연구에서 두 군 모두 이상반응이 보고되지 않음		⨁⨁◯◯ Low	IMPORTANT
[안전성] 통증												
13	RCT	serious[a]	not serious	not serious	serious[c]	none	70/476 (14.7%)	68/453 (15.0%)	RR 1.14 (0.77 to 1.67)	21 more per 1,000 (from 35 fewer to 101 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate	IMPORTANT

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio; MD: Mean difference, RCT, Randomized Controlled Trial;
a. 비뚤림 위험평가 결과, 불확실(Unclear)이 다수 확인됨
b. 이질성을 검증하는 I^2 통계량이 큼(〉75%)
c. 연구대상자수가 적음(N〈300)

표 3.20 [rTMS vs. ECT] GRADE 근거 평가

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rTMS	Sham	Relative (95%CI)	Absolute (95%CI)		
[효과성] 우울 평가지표 (Mean difference in depression scores)												
2	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	44	42	-	MD 4.19 lower (6.51 lower to 1.86 lower)	⨁⨁⨁◯ Moderate	CRITICAL
[효과성] 우울증상 치료반응률(Response rates, %)												
2	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	0/44 (0.0%)	0/37 (0.0%)	Not estimable -2개의 연구에서 치료반응률을 보고되지 않음		⨁⨁◯◯ Low	CRITICAL
[효과성] 관해율(Remission rates, %)												
2	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	6/44 (13.6%)	15/37 (40.5%)	RR 0.35 (0.15 to 0.81)	264 fewer per 1,000 (from 345 fewer to 77 more)	⨁⨁◯◯ Low	CRITICAL
[안전성] 경련												
2	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	0/44 (0.0%)	0/37 (0.0%)	Not estimable -두 군 모두 경련이 보고되지 않음		⨁⨁◯◯ Low	CRITICAL
[안전성] 기억력 장애												
2	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	0/44 (0.0%)	0/37 (0.0%)	Not estimable -두 군 모두 기억력 장애가 보고되지 않음		⨁⨁◯◯ Low	IMPORTANT
[안전성] 통증												
2	RCT	serious[a]	serious[b]	not serious	not serious	none	0/44 (0.0%)	0/37 (0.0%)	Not estimable -두 군 모두 통증이 보고되지 않음		⨁⨁◯◯ Low	IMPORTANT

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio; MD: Mean difference, RCT, Randomized Controlled Trial;
a. 비뚤림 위험평가 결과, 불확실(Unclear)이 다수 확인됨
b. 연구대상자수가 적음(N〈300)

3. 국민참여단의 온라인 설문조사 결과

국민참여단을 대상으로 온라인 설문조사를 통한 사회적 가치를 평가한 결과는 다음과 같다(표 3.21).

반복 경두개자기자극술의 대상 질환인 주요 우울장애는 응답자의 60.4%에서 환자와 가족의 삶에 막대한 지장을 주며, 부담이 크다고 응답한 반면, 8.3%는 경미하거나 치료효과 및 예후가 좋은 질환으로 부담이 크지 않다고 응답하였다.

임상적 안전성은 응답자의 66.7%는 위해가 거의 없는 안전한 기술로 치료방법을 결정할 경우, 우선 고려하여 안전성이 수용 가능하다고 평가하였지만, 3명(6.3%)은 위해가 큰 기술로 판단되어 치료방법으로 고려하지 않는다고 답변하였다.

임상적 효과성은 응답자의 54.2%가 수용 가능하다고 긍정적으로 평가하였지만, 1명(2.1%)은 이득이 거의 없거나 비교기술 대비 효과적이지 않다고 판단하여 치료방법으로 고려하지 않는다고 답변하였다.

또한, 의료기술의 선호도 측면에서 응답자의 54.2%는 적극적으로 시술을 받고 싶다는 긍정적인 선호도에 답변하였고 43.8%는 보통(4~7점)수준으로 응답한 반면, 1명(2.1%)은 이용할 의사가 거의 없을 것으로 부정적인 선호도를 제시하였다.

표 3.21 국민참여단의 온라인 설문조사 결과 (N=48)

문항 구분	평균±표준편차	중앙값(범위)	평가항목별 설문 응답 (%)		
			부정 (1~3점)	보통 (4~7점)	긍정 (8~10점)
질병부담	7.52±2.2	8 (1-10)	8.3	31.3	60.4
임상적 안전성	7.60±1.9	8 (2-10)	6.3	27.1	66.7
임상적 효과성	7.56±1.5	8 (3-10)	2.1	43.8	54.2
의료기술 선호도	7.46±1.7	8 (3-10)	2.1	43.8	54.2

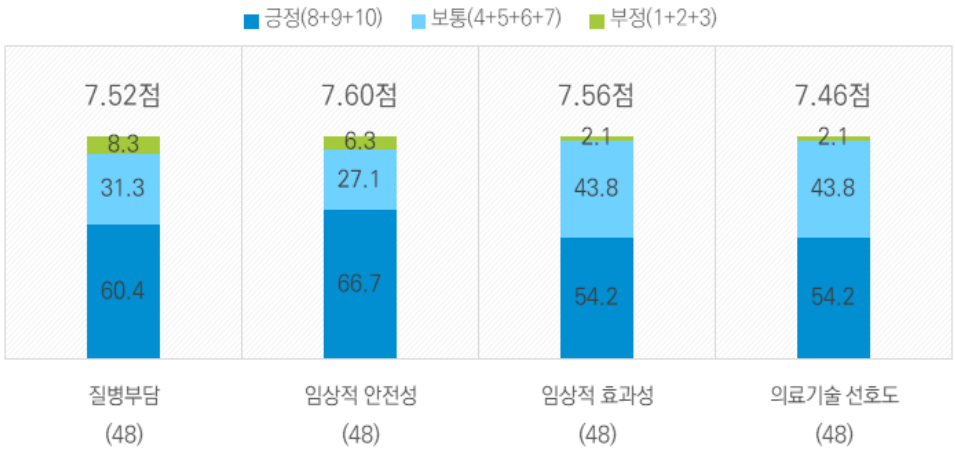

그림 3.11 국민참여단 평가항목별 온라인 설문 응답 요약 그래프

Ⅳ 결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

반복 경두개자기자극술(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 이하 rTMS)은 두부 가까이에 전도전자기 코일을 놓고 강력한 전류파를 흘려서 생긴 자기장이 두개골을 통과하여 두뇌피질 신경세포의 활성화 및 억제를 반복적으로 유도하는 의료기술로 현재 두뇌자극 방법 중 가장 비침습적인 시술이다. 경두개자기자극술은 신의료기술평가제도가 도입되기 이전인 2002년 10월에 행위비급여로 건강보험에 등재(보건복지부고시 제2002-68호, 2002.9.27.)되어 임상에서는 우울증을 비롯한 정신신경계 질환자에게 치료 목적으로 사용되어 왔다.

본 기술은 내부모니터링을 통해 발굴된 주제로 우선순의 심의를 통해 재평가 대상으로 선정되었으며, 2022년도 제3차 의료기술재평가위원회(2022.3.11.)에서 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거를 확인하여 의료기술의 적정 사용을 지원하고자 재평가를 수행하기로 하였다.

주요 우울장애환자에서 약물치료와 반복 경두개자기자극술의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 총 31편(30개 연구)의 무작위배정 비교임상시험이 확인되었으며, 안전성 및 효과성 결과는 다음과 같다.

1.1 안전성

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 총 30개 연구 중 20개 연구를 대상으로 안전성을 평가하였으며, 핵심적인 결과지표인 경련, 기억력 장애, 체내 삽입된 이식기기로 인한 문제 발생과 부작용은 관찰되지 않았다. 또한 본 기술의 안전성과 관련된 가이드라인에서는 체내 이식기기를 가지고 있는 환자를 동 기술의 금기증으로 제시하고 대부분 연구의 대상자에서 배제하였다. 그 외 안전성과 관련하여 13편의 문헌에서 두통을 포함한 통증 발생을 보고하였으나 중재군과 모의대조군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(rTMS 14.7% vs Sham 15.0%, Risk Ratio (RR) 1.14, 95% Confidence Interval (CI) 0.77~1.67), 일부 문헌에서는 치료동안 경감되거나 회복이 되었다고 보고하였다.

1.2 효과성

약물치료 중인 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술의 추가 치료효과(Add-on treatment effect)를 확인하고자 총 31편(30개 연구)의 무작위배정 비교임상시험을 선정하여 모의대조군과

전기경련치료군으로 대조군을 구분하여 효과성을 분석하였다.

16개의 무작위배정 비교임상시험의 메타분석 결과, 기존 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애환자에서 반복 경두개자기자극술을 병용치료할 경우, 모의대조군 병용치료보다 우울 평가지표(16개 RCT)가 유의하게 개선이 되었으며(MD 3.62, 95% CI 1.69~5.54), 우울 치료반응률(15개 RCT)도 유의하게 개선되었다(RR 2.37, 95% CI 1.44~3.92). 그러나 우울 평가지표와 치료반응율의 메타분석 결과는 I^2 통계량이 75%를 초과하여 높은 이질성을 보였다. 반면, 약물치료와의 병용치료로서 반복 경두개자기자극술(10개 RCT) 후의 우울관해율은 모의대조군과 유의한 차이는 없었으며(RR 1.54, 95% CI 0.97~2.42, I^2=75%), 재발률(3개 RCT)도 두 군간 유의한 차이가 없었다(RR 0.55, 95% CI 0.26~1.16, I^2=39%)

약물치료 중인 주요 우울장애환자를 대상으로 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간의 무작위배정 비교임상연구를 수행한 연구는 4개이었다. 메타분석한 결과(2개), 전기경련치료법은 반복 경두개자기자극술보다 우울 평가지표의 개선 효과가 유의하게 높았으며(MD -4.19, 95% CI -6.51~-1.86, I^2=0%), 관해율은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(RR 0.35, 95% CI 0.35~0.81, I^2=0%).

2. 결론

해당 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 약물치료 중인 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술의 추가치료 시 임상적으로 중대한 이상반응이나 부작용은 보고되지 않았고 일부 문헌에서 시술 관련 이상반응을 보고하였다. 해당 통증은 치료기간에 경감되거나 치료중단 및 임상적 추가 치료없이 치료동안 회복된 것으로 확인되어 소위원회는 주요 우울장애환자에서 해당 의료기술은 안전한 의료기술로 평가하였다.

우울증상 평가지표 개선과 우울 치료반응률에서는 반복 경두개자기자극술 병용중재군이 모의대조군 병용치료보다 유의하게 효과적이었으나, 그 외 결과지표인 관해율과 재발률에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다. 소위원회에서는 선택문헌에서의 추적관찰시점이 6개월 이내로 우울증의 심상적 관해 및 재발을 확인하기에는 너무 짧고 이를 보고한 문헌도 3편으로 임상적 근거로는 부족하다고 평가하였다. 또한, 반복 경두개자기자극술의 중재효과를 확인하기 위해서는 표준 프로토콜의 이행과 충분한 경과 관찰기간이 필요하다는 의견을 제시하였다. 추가적으로 소위원회는 연구대상자의 특성과 중재법의 유형, 추적관찰기간의 차이, 결과지표의 다양성 등에 따라 결과의 이질성이 높고, 포함된 문헌의 근거수준이 높지 않아 평가결과에 대한 해석에 주의가 필요할 것으로 판단하였다. 또한, 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간 효과성의 경우, 10년 이전에 수행된 무작위배정 비교임상연구의 결과로서 최근에는 반복 경두개자기자극술과 전기경련치료법 간의 직접 비교연구를 수행하지 않아 임상적 효과성의 최신 근거로는 적절하지 않으며, 근거의 양이 부족하다고 판단하였다.

따라서, 소위원회에서는 본 평가결과를 바탕으로 반복 경두개자기자극술은 안전하고 비침습적인 의료기술로서 약물치료 중인 주요 우울장애환자에게 추가치료 시 그렇지 않은 군에 비해 우울관해율 및

재발율과 같은 장기 효과를 확인하기에는 근거가 불충분하다고 평가하였다. 다만 국내 임상상황과 치료가이드라인을 고려하여 기존 약물치료에 반응하지 않는 치료저항성 환자에서 반복 경두개자기자극술이 임상적 치료대안으로 적용 가능한 보조요법의 하나로 판단하였다.

2022년 제12차 의료기술재평가위원회(2022.12.9.)에서는 소위원회 결론과 안건명 변경 의견에 동의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “반복 경두개자기자극술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

반복 경두개자기자극술은 약물치료 중인 주요 우울장애 환자에게 국소 자기장을 이용하여 두뇌피질 자극을 통해 신경세포를 활성화 및 억제를 유도하는 비침습적인 의료기술로서 일시적 부작용은 있으나 영구적인 중대한 이상반응은 확인되지 않아 안전한 의료기술로 평가하였다. 또한, 약물치료 중인 주요 우울장애 환자에서 반복 경두개자기자극술의 추가치료는 병용치료를 하지 않은 군에 비해 우울증상 평가지표 및 치료반응률이 유의하게 개선되었으나, 장기 치료효과를 확인하기 위한 관해율 및 재발률에 대한 근거는 불충분하다고 판단하였다. 다만, 약물치료에 불응하는 주요 우울장애 환자의 치료대안인 전기경련치료를 최종적으로 적용하기 전 단계에서는 항우울제를 중단할 수는 없고 추가적인 치료대안이 없는 임상적 상황을 고려하여 반복 경두개자기자극술은 약물치료와 병용하여 사용 가능한 의료기술로 평가하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 기존 약물치료를 받고 있는 주요 우울장애 환자에서 우울증상을 개선하기 위해 반복 경두개자기자극술을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

V

참고문헌

1. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok)
2. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용(2022년 2월판)
3. 건강보험심사평가원 홈페이지〉진료비〉비급여진료비정보〉기관별 현황정보에서 서울, 경기, 경북, 경남, 전북, 전남 지역 현황
4. 건강보험심사평가원, 홈페이지〉진료비〉비급여진료비정보〉병원규모별 정보
5. 건강보험심사평가원, 진료현황 분석(2022년)
6. 대한의학회, 질병관리청. 일차 의료용 근거기반 우울증 권고 요약본. 2021.
7. 대한우울조울병학회, 대한정신약물학회, 한국형 우울장애, 약물치료 지침서. 2021.
8. 보건복지부, 정신건강실태조사(2021년)
9. 식품의약품안전처〉의료기기전자민원창구〉정보마당〉업체/제품정보〉제품정보(https://emed.mfds.go.kr/)
10. 강웅구, 김혜수. 정신과 진단체계에 대한 역사적 고찰: 우울증 개념을 중심으로. 신경정신의학. 2014;53(5):259-92.
11. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
12. 정종현, 우영섭, 박원명, 왕성민, 서정석, 박영민, 김원, 심세훈, 이정구, 장승호, 양찬모. 한국형 우울장애 약물치료 알고리듬 2021 (VI): 비약물학적 생물치료. Journal of Korean Neuropsychiatric Association. 2021;60(4):275-83
13. 채정호. 우울증에서 비침습적 두뇌 자극 치료: 경두개 자기자극과 경두개 직류자극. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57(2):119-32.
14. 최민영. 비침습적 뇌자극기술과 법적 규제 - TMS와 tDCS기술을 이용한 기기를 중심으로 - 의료법학 2020;21(2):209-244.
15. 최지욱, 정범석. 경두개 자기자극술의 실제. 생물치료정신의학. 2005;11(1):5-11.
16. Alberta Health Services, Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression : a health technology assessment, 2014. Alberta Government 〉 HOME 〉 OPEN GOVERNMENT 〉 PUBLICATIONS (https://open.alberta.ca/publications/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-treatment-resistant-depression)
17. American medical association. CPT 2021. Professional edition.
18. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Patient preference and adherence. 2012;6:369-88.
19. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. The Lancet. 1985;325(8437):1106-7.

20. Belmaker RH, Grisaru N. Magnetic stimulation of the brain in animal depression models responsive to ECS. J ECT. 1998;14:194-205.

21. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. JAMA psychiatry. 2017;74(2):143-52.

22. CADTH Rapid Response, Reports. Pohar R, Farrah K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Depression: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet], 2019.

23. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.3, 2022)

24. CHAE JH, Jun T.[Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry]. Journal of Korean Neuropsychiatric Association. 2001:3-11.

25. EUnetHTA, Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment; Basque Office for Health Technology Assessment. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation For Treatment-Resistant Major Depression [Internet]. (https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf,) 2017.

26. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GS, Chiavetta NM, Mendonca ME, Santana MV, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. J ECT. 2014;30:47-61.

27. Hardy S, Bastick L, O'Neill-Kerr A, Sabesan P, Lankappa S, Palaniyappan L. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. Advances in Psychiatric Treatment. 2016;22(6):373-9.

28. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ontario health technology assessment series. 2016;16(5):1.

29. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: A health technology assessment. Ontario Health Technology Assessment Series. 2021;21:1-232.

30. Hermida AP, Mohsin M, Pinheiro AP, McCord E, Lisko JC, Head LW. The cardiovascular side effects of electroconvulsive therapy and their management. The Journal of ECT. 2022;38(1):2-9.

31. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical Neurophysiology. 2014;125:2150-206.

32. Leggett LE, Soril LJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adult and youth populations: a systematic literature review and meta-analysis. The primary care companion for CNS disorders. 2015 May 15;17(6):17476.

33. Luan D, Zhao MG, Shi YC, Li L, Cao YJ, Feng HX, Zhang ZJ. Mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation for anti-depression: Evidence from preclinical studies. World Journal of Psychiatry. 2020;10(10):223.

34. Meille V, Verges B, Lalanne L, Jonval L, Duvillard L, Chavet-Gelinier JC, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on the hypothalamic-pituitary axis in depression: results of a pilot study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2017;29:70-73

35. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. Journal of Clinical Psychiatry. 2007;68(SUPPL. 8):17-25.

36. Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. Progress in neurobiology. 2011;93(1):59-98.

37. Richieri R, Jouvenoz D, Verger A, Fiat P, Boyer L, Lançon C, et al. Changes in dorsolateral prefrontal connectivity after rTMS in treatment-resistant depression: a brain perfusion SPECT study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1051-1055.

38. Rodriguez-Martin JL, Barbanoj JM, Schlaepfer TE, Clos SS, Perez V, Kulisevsky J, Gironell A. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. Cochrane database of systematic reviews. 2002(2).

39. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009(12):2008-39.

40. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella JD, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. Biological psychiatry. 2000;48(12):1133-41.

41. Tavares DF, Suen P, Rodrigues Dos Santos CG, Moreno DH, Lane Valiengo LDC, Klein I, et al. Treatment of mixed depression with theta-burst stimulation (TBS): results from a double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial. Neuropsychopharmacology. 2021;46(13):2257-65.

42. Teng S, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, He B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis. Eur Psychiatry 2017;41:75-84

43. The National Institute for Health and Care Excellence , Guidance, Repetitive transcranial magnetic stimulation (2022. 9. 30.) (https://www.nice.org.uk/search?q=transcranial+magnetic+stimulation&ndt=Guidance)

44. van Belkum SM, de Boer MK, Opmeer EM, Kortekaas R, Mulder T, Woonings F, et al. No antidepressant effects of low intensity transcranial pulsed electromagnetic fields for treatment resistant depression. J Affect Disord. 2021;294:679-85.

45. van Rooij SJ, Riva-Posse P, McDonald WM. The efficacy and safety of neuromodulation treatments in late-life depression. Current treatment options in psychiatry. 2020;7:337-48.

46. Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. A systematic literature review of the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in non-treatment resistant patients with major depressive disorder. BMC Psychiatry. 2019;19(1):13.

47. Wani A, Trevino K, Marnell P, Husain MM. Advances in brain stimulation for depression. Ann Clin Psychiatry. 2013;25(3):217-24.

48. Watts BV, Groft A, Bagian JP, Mills PD. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. The journal of ECT. 2011;27(2):105-8.

VI 부록

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2022년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 3월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2022년 제12차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 11월 25일 ~ 2022년 11월 30일(서면)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 12월 9일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

경두개자기자극술의 소위원회는 연구기획자문단 명단에서 무작위로 선정된 정신건강의학과 3인, 신경과 2인, 근거기반의학 1인의 전문가로 총 6인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 5월 17일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 7월 11일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회(대면 및 서면)

- 회의일시: 2022년 9월 30일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 국민참여단

3.1 국민참여단 사회적 가치평가

- 일시: 2022년 11월 7일 ~ 11월 17일까지
- 평가내용: 사회적 가치평가 설문조사

4. 문헌검색현황

4.1 국외 데이터베이스

4.1.1 Ovid MEDLINE® 1946~현재까지

(검색일: 2022. 06. 13.)

구분		연번	검색어	검색결과(건)
대상자		1	exp Depressive Disorder/	118,256
		2	(depress* adj2 (symptom* or episode*)).mp.	93,034
대상자 종합		3	1 or 2	186,523
중재		4	exp Transcranial Magnetic Stimulation/	13,920
		5	TMS.mp.	14,187
		6	(Transcrani* adj3 Magnet* Stimul*).mp.	20,037
중재 종합		7	4 or 5 or 6	25,520
대상자 & 중재		8	3 and 7	1,677
제한	동물 제한, 인간 대상 연구만 제한	9	limit 8 to humans	1,574
		10	limit 8 to animals	54
		11	9 not 10	1,536
	RCT 제한	12	11 and RCT filter	**634**

4.1.2 Ovid-Embase (검색기간: 1974년~2022.6.10.)

(검색일: 2022. 06. 13.)

구분		연번	검색어	검색결과(건)
대상자		1	exp Depressive Disorder/	549,814
		2	(depress* adj2 (symptom* or episode*)).mp.	123,222
대상자 종합		3	1 or 2	567,503
중재검사		4	exp transcranial magnetic stimulation/	28,340
		5	TMS.mp.	20,940
		6	(Transcrani* adj3 Magnet* Stimul*).mp.	30,961
중재 종합		7	4 or 5 or 6	38,892
대상자 & 중재		8	3 and 7	5,180
제한	동물 제한, 인간 대상 연구만 제한	9	limit 8 to human	4,938
		10	limit 8 to animals	80
		11	9 not 10	4,938
	RCT 제한	12	11 and RCT filter	**1,193**

4.1.3 CENTRAL

검색기간: 2000년~현재 (검색일: 2022. 06. 13.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	13,291
	2	(depress* near/2 (symptom* or episode*)):ti,ab,kw	20,874
대상자 종합	3	#1 or #2	29,697
중재	4	MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees	1,647
	5	('TMS'):ti,ab,kw	7,029
	6	#4 or #5	7,452
대상자 & 중재	7	#3 and #6	818
Trials	8	Trials in #7	807

4.1.4 PsycINFO (OVID)

(검색일: 2022. 06. 13.)

구분		연번	검색어	검색결과(건)
대상자		1	exp Depressive Disorder/	148,301
		2	(depress* adj2 (symptom* or episode*)).mp.	84,185
대상자 종합		3	1 or 2	183,260
중재검사		4	exp Transcranial Magnetic Stimulation/	9,475
		5	TMS.mp.	5,999
		6	(Transcrani* adj3 Magnet* Stimul*).mp.	12,159
중재 종합		7	4 or 5 or 6	12,840
대상자 & 중재		8	3 and 7	1,712
제한	동물 제한, 인간 대상 연구만 제한	9	limit 8 to human	1,615
		10	limit 8 to animal	49
		11	9 not 10	1,597
	RCT 제한	12	11 and RCT filter	391

4.2 국내데이터 베이스
(연도제한: 2000~2022)

(검색일: 2022. 06. 14.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	Depression	7055	advanced search
	2	Transcranial Magnetic Stimulation	221	
	소계	1 and 2	28	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	Depression AND Transcranial Magnetic Stimulation	37	검색필드의 전체를 이용 고급검색 활용
	2	경두개자기자극술 AND 우울	3	
	소계	1 or 2	40	
한국학술정보(KISS)	1	우울	9295	상세검색 이용
	2	경두개자기자극술	1	
	소계	1 and 2	0	
	1	Depression	13123	상세검색 이용
	2	Transcranial Magnetic Stimulation	66	
	소계	1 and 2	9	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	우울	21388	상세검색 이용 국내 학술논문
	2	경두개자기자극술	11	
	소계	1 and 2	3	
한국과학기술정보연구원 (SienceON)	1	우울	10380	상세검색 이용 국내 논문
	2	경두개자기자극술	17	
	소계	1 and 2	5	

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	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

5.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재평가

<table>
<tr><td colspan="2">연번(Ref ID)</td></tr>
<tr><td colspan="2">1저자(출판연도)</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>• 연구수행국가*
• 연구설계:
• Trial 명칭 및 연구등록번호:
• 연구기관: 예) 센터(병원)</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>• 연구대상:
– 질환명:
• 선택기준
– MDD 혹은 TRD 여부
• 배제기준
–
• 환자수: 총 명
• 평균연령: 세 (Range:)</td></tr>
<tr><td>중재법</td><td>• 중재법
• 의료기기(장비) 제품명:
• 중재방법: % MT, Freqency(Hz), Trains(N), Train Duration(s), Inter-train Interval (s), Pulses per Session (N), Session (N), Total Pulses(N), Site</td></tr>
<tr><td>비교중재법
(비교중재법이
없으면 생략)</td><td>• 시술명/Sham:
• 의료기기(장비) 제품명:
• 대조군 시술 및 설명:</td></tr>
<tr><td>추적관찰 및
결과변수</td><td>• 추적관찰기간:</td></tr>
<tr><td>결과분석방법</td><td>• 결과변수(정의 포함)
• 통계방법:</td></tr>
<tr><td>연구결과-안전성</td><td><table><tr><td>결과변수</td><td>치료군
n/N</td><td>비교군
n/N</td><td>군간 P-value</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table></td></tr>
<tr><td>연구결과-효과성</td><td>• 결과변수:
– 이분형 결과변수
<table><tr><td>결과변수</td><td>치료군
n/N</td><td>비교군
n/N</td><td>군간 P-value</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>
– 연속형 결과변수
<table><tr><td rowspan="2">결과변수</td><td colspan="2">치료군</td><td colspan="2">비교군</td><td rowspan="2">군간 P-value</td></tr><tr><td>n</td><td>M±SD</td><td>n</td><td>M±SD</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">결론</td></tr>
<tr><td colspan="2">Funding, COI</td></tr>
<tr><td colspan="2">비고</td></tr>
</table>

* 제 1저자 기준

6. 국민참여단 설문조사 및 설문지

사회적 가치평가에 참여한 국민참여단은 일반 국민 및 환자 참여 그룹으로 구성되었으며, 이 중 환자 참여 그룹은 한국 선천성 심장병 환우회, 한국건선협회, 한국백혈병환우회, 한국 1형당뇨병 환우회, 한국 희귀난치성 질환연합회, 류마티스 환우회, 소비자와 함께, 소비자 시민모임, 한국소비자연맹이 포함되었다.

사회적 가치평가는 동 기술에 대한 소개 및 평가결과에 대한 내용을 간략하게 정리하여 만든 동영상으로 활용하여 국민참여단을 대상으로 2022년 11월 7일~17일까지 온라인 웹 설문조사를 통해 의견을 수렴하였으며 총 96명 중 48명(50.0%)이 응답을 완료하였다.

온라인 웹 설문조사에 사용한 설문지는 다음과 같다.

평가영역	평가항목	평가 척도									
		낮음 ←									높음 →
1. 질병부담	1. 해당 질환으로 환자 혹은 가족에게 부담(책임이나 의무)이 클 것으로 생각하는가?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. 임상적 안전성	2. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. 임상적 효과성	3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. 의료기술 선호도	4. 대상 질환 환자 혹은 가족은 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

1. (1점) 경미하거나 치료효과 및 예후가 좋은 질환으로 부담이 거의 없다
   ~ 환자 및 가족의 삶에 있어 막대한 지장을 주는 질환이다(10점)
2. (1점) 위해가 매우 큰 기술로 판단되어 치료(또는 검사) 방법으로 고려하지 않을 것이다
   ~ 위해가 거의 없는 안전한 기술로 치료(또는 검사) 방법 결정시 우선적으로 고려할 것이다(10점)
3. (1점) 이득이 거의 없거나, 비교기술 대비 효과가 현저히 낮을 것으로 판단되어 치료(또는 검사)방법으로 고려하지 않을 것이다
   ~ 이득이 매우 크고, 비교기술 대비 효과가 현저히 좋을 것으로 판단되어 치료(또는 검사)방법 결정 시 우선적으로 고려할 것이다(10점)
4. (1점) 전혀 이용의사가 없을 것이다
   ~ 가장 적극적으로 시술받고 싶다(10점)

7. 최종선택문헌

(※ 저자 ABC 순)

연번	제1저자	제목	서지정보
1	Avery	A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression	Biological psychiatry. 2006;59(2):187-94.
2	Bakim	The combination of antidepressant drug therapy and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression	Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2012;22(3):244-53.
3	Blumberger	Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study	Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2016;41(4):E58-66.
4	Blumberger	A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression	The World Journal of Biological Psychiatry. 2012;13(6):423-35.
5	Bretlau	Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial	Pharmacopsychiatry. 2008;41(02):41-7.
6	Brunelin	The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT	Brain stimulation. 2014;7(6):855-63.
7	Carpenter	rTMS with a two-coil array: safety and efficacy for treatment resistant major depressive disorder	Brain stimulation. 2017;10(5):926-33.
8	Chen	Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: Add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression	Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2013:397-401.
9	Chistyakov	Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in patients with major depression: a transcranial magnetic stimulation study	Clinical neurophysiology. 2005;116(2):386-92.
10	Dai	The therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in elderly depression patients	Medicine. 2020;99(32):e21493.
11	Dalhuisen	Longitudinal effects of rTMS on neuroplasticity in chronic treatment-resistant depression	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2021;271:39-47.
12	Eranti	A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression	American Journal of Psychiatry. 2007;164(1):73-81.
13	Fitzgerald	A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression	Journal of affective disorders. 2012;139(2):193-8.

(※ 저자 ABC 순)

연번	제1저자	제목	서지정보
14	Garcia-Toro	Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression	Journal of affective disorders. 2001;64(2-3):271-5.
15	Huang	Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial	Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2012;46(3):257-64.
16	Janicak	Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study	Brain stimulation. 2010;3(4):187-99.
17	Kang J	Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: a Randomized Sham-Controlled Study	The Journal of clinical psychiatry. 2016;77(9):7478.
18	Kim	Rapid symptom improvement in major depressive disorder using accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation	Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2021;19(1):73.
19	Krstic	Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the right prefrontal cortex combined with partial sleep deprivation in treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial	The journal of ECT. 2014;30(4):325-31.
20	Latif	A randomized study comparing the short-term neurocognitive outcome of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with depression	Journal of Psychiatric Practice. 2020;26(1):23-36.
21	Li	Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study	Brain. 2014;137(7):2088-98.
22	Mogg	A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression	Psychological medicine. 2008;38(3):323-33.
23	Pan	Neuronavigation-Guided rTMS for the Treatment of Depressive Patients With Suicidal Ideation: a Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial	Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2020;108(4):826-32.
24	Rosa	Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study	International Journal of Neuropsychopharmacology. 2006;9(6):667-76.
25	Rumi	Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates the Antidepressant Effect of Amitriptyline in Severe Depression: A Double-Blind Placebo-Controlled Study.	Biological psychiatry. 2005;57(2):162-6.
26	Schutter	Partial clinical response to 2 weeks of 2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex in depression	International Journal of Neuropsychopharmacology. 2009;12(5):643-50.

(※ 저자 ABC 순)

연번	제1저자	제목	서지정보
27	Theleritis	Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression	The journal of ECT. 2017;33(3):190-7.
28	van Eijndhoven	A randomized controlled trial of a standard 4-week protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe treatment resistant depression	Journal of affective disorders. 2020;274:444-9.
29	Wang	Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial	Translational psychiatry. 2017;7(12):1292.
30	Wang_Y	Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder	Psychiatry Research. 2017;254:18-23.
31	Yesavage	Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treatment-Resistant Major Depression in US Veterans: a Randomized Clinical Trial	JAMA psychiatry. 2018;75(9):884-93.

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

발행일 2023. 4. 30.
발행인 한 광 협
발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-92691-74-9