

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-34 (2023. 12.)



의료기술재평가보고서 2024

# 무릎 골관절염에서 관절강내 약물 주사

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단장

## 연구진

---

### 담당연구원

유근주 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

### 부담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문) .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	i
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	5
1.3 국내외 임상진료지침 .....	8
1.4 기존 의료기술평가 .....	11
2. 평가목적 .....	11
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>12</b>
1. 체계적 문헌고찰의 검토 .....	12
1.1 개요 .....	12
1.2 핵심질문 .....	12
1.3 문헌검색 .....	13
1.4 문헌선정 .....	14
1.5 비뚤림위험 평가 .....	15
1.6 자료추출 .....	15
1.7 자료정리 .....	15
1.8 의료기술평가 국민참여단 대상 관절강내 주사 이용경험 및 궁금증 조사 .....	15
1.9 결론 및 대국민 정보문 작성 .....	16
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>17</b>
1. 문헌선정 결과 .....	17
1.1 문헌선정 개요 .....	17
1.2 선택문헌 특성 .....	18
1.3 선택 일차 문헌의 비교 .....	28
1.4 비뚤림위험 평가결과 .....	30
2. 「관절강내 코르티코스테로이드 주사」 분석 결과 .....	33
2.1 안전성 .....	33
2.2 효과성 .....	35
3. 「관절강내 히알루론산 주사」 분석 결과 .....	42
3.1 안전성 .....	42
3.2 효과성 .....	45
4. 의료기술평가 국민참여단 대상 관절강내 주사 이용경험 및 궁금증 조사 결과 .....	54

<b>IV. 결과요약 및 결론</b>	<b>57</b>
1. 평가결과 요약	57
1.1 관절강내 코르티코스테로이드 주사	57
1.2 관절강내 히알루론산 주사	58
2. 결론	59
3. 대국민 정보문	61
<b>V. 참고문헌</b>	<b>62</b>
<b>VI. 부록</b>	<b>64</b>
1. 의료기술재평가위원회	64
2. 소위원회	65
3. 문헌검색현황	66
4. 비둘림위험 평가 및 자료추출 양식	70
5. 의료기술평가 국민참여단 대상 관절강내 주사 이용경험 및 궁금증 조사 설문지	74
6. 최종 선택문헌	75

## 표 차례

표 1.1	관절강내 주사제제 식품의약품안전처 허가사항	4
표 1.2	건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	5
표 1.3	관절강내 주사 관련 영양급여 세부인정기준	6
표 1.4	관절강내 주사(행위) 국내 이용현황	7
표 1.5	국외 보험 및 행위 등재 현황	7
표 1.6	관절강내 주사 관련 가이드라인 권고사항	8
표 2.1	PICOTS-SD 세부 내용	13
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	13
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	14
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	15
표 3.1	선택문헌 특성	19
표 3.2	포함횟수가 높은 일차연구의 연구비 지원 현황	28
표 3.3	비뿔림위험 평가결과 요약	30
표 3.4	비뿔림위험 평가결과	31
표 3.5	IA CS 안전성 결과	34
표 3.6	IA CS 효과성 결과-통증(위약과 비교)	35
표 3.7	IA CS 효과성 결과-통증(PT, NSAIDs 치료와 비교)	37
표 3.8	IA CS 효과성 결과-관절기능 장애(위약과 비교)	38
표 3.9	IA CS 효과성 결과-관절기능 장애(PT, NSAIDs 치료와 비교)	39
표 3.10	IA CS 효과성 결과-관절강직	40
표 3.11	IA CS 효과성 결과-관절연골 손상	40
표 3.12	IA HA 안전성 결과-시술관련 이상반응(전체 발생률)	42
표 3.13	IA HA 안전성 결과-시술관련 이상반응(국소 부작용)	43
표 3.14	IA HA 안전성 결과-시술관련 이상반응(전신 부작용)	44
표 3.15	IA HA 안전성 결과-중대한 이상반응	45
표 3.16	IA HA 효과성 결과-통증(위약과 비교)	46
표 3.17	IA HA 효과성 결과-통증(PT, 경구 NSAIDs 치료와 비교)	49
표 3.18	IA HA 효과성 결과-관절 기능장애	50
표 3.19	IA HA 효과성 결과-관절기능 장애(PT, NSAIDs 치료와 비교)	52
표 3.20	IA HA 효과성 결과-관절강직	52
표 3.21	IA HA 효과성 결과-관절연골 손상	53
표 3.22	관절강내 주사 관련 궁금증	55

## 그림 차례

---

그림 1.1 관절강내 주사 부위 .....	2
그림 1.2 관절강내 주사 약물 .....	3
그림 3.1 문헌선정 흐름도 .....	17
그림 3.2 관절강내 주사를 이용하지 않은 이유 조사결과 .....	54

# 요약문(국문)

## 평가배경

관절강내 주사(Intraarticular injection, 이하 IA)는 관절염 환자를 대상으로 통증이 있는 관절 안으로 약물을 직접 주사하여 관절염 통증을 완화하고 관절 기능을 유지시키기 위한 기술이다. 신의료기술평가제도가 확립되기 전 급여로 등재되어 임상현장에서 오랫동안 사용한 기술이다. 2022년 내부 모니터링을 통해 발굴된 안전으로, 관절강내 주사 빈도가 높은 무릎 골관절염 환자를 대상으로 부신피질호르몬제, 히알루론산 등 약물을 이용한 관절강내 주사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고, 의료기술의 적정사용을 위한 대국민 정보를 제공하고자 하였다.

## 평가방법

무릎 골관절염에서 관절강내 주사 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰의 검토(Overview of systematic review)를 수행하였다. 평가방법은 평가목적에 고려하여 「무릎 골관절염에서 관절강내 약물 주사」에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하 소위원회) 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 정형외과 2인, 마취통증의학과 1인, 재활의학과 1인, 류마티스내과 1인, 근거기반의학 1인 총 6인의 전문가로 구성하였다.

핵심질문은 ‘관절강내 약물 주사는 무릎 골관절염 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?’이다. 주사약물은 국내에서 관절강내 주사로 사용할 수 있고, 임상진료지침에 포함된 부신피질호르몬(Corticosteroids, 이하 CS)와 히알루론산(Hyaluronic acid, 이하 HA), 국소마취제를 평가에 포함하였다. 안전성 지표는 시술 관련 이상반응이었고, 효과성 지표는 통증, 관절기능 장애, 관절강직, 관절연골 손상이었다. 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 문헌검색을 수행하였고, 문헌선택 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 문헌을 선택하였다. 비뿔림위험 평가는 A measurement tool to assess systematic reviews 2.0 (AMSTAR 2) 갱신판을 사용하였다. 문헌선택 및 비뿔림위험 평가과정에서 두 명의 검토자 의견이 불일치한 경우 검토자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 자료합성은 질적 검토방법을 적용하였으며, 체계적 문헌고찰 문헌에서 보고한 결과를 바탕으로 결론 및 대국민 정보문을 작성하였다.

## 평가결과

선택된 체계적 문헌고찰은 총 36편이었다. 관절강내 코르티코스테로이드 주사(Intraarticular corticosteroids injection, 이하 IA CS)의 안전성 및 효과성 결과는 20편에서, 관절강내 히알루론산 주사(Intraarticular hyaluronic acid injection, 이하 IA HA)의 안전성 및 효과성 결과는 30편에서 보고하였다. 그러나 국소마취제를 이용한 관절강내 주사의 안전성 및 효과성에 대한 체계적 문헌고찰은 없었다. 비뿔림위험 평가결과, 전반적 신뢰도는 '높음'이 4편이었고, '중등도' 3편, '낮음' 12편, '매우 낮음' 17편이었다.

## 관절강내 코르티코스테로이드 주사

### 안전성

시술관련 이상반응은 위약과 비교한 9편에서 보고하였다. 시술관련 이상반응 발생률은 군간 유의한 차이가 없었다. 중대한 이상반응 발생률(2편)은 1편에서 발생하지 않았고, 나머지 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었다.

주사 행위로 인한 국소 부작용(6편)은 주사부위 통증, Flare-up, 관절통, 관절부종, 삼출물, 인대염좌가 발생하였고, 2편에서 국소증상이 경미하게 단기간 발생하여 추가치료 없이 자연히 회복되었다고 보고하였다. 주사 약물로 인한 전신 부작용(4편)은 안면홍조, 가려움증 또는 홍반, 비특이적으로 오심, 구토, 발한, 두통 등이 발생하였다. 안면홍조(1편)는 IA CS군 1명에서 발생하였으며, Triamcinolone 40mg을 3개월 간격으로 8회 주사하였다.

### 효과성

통증은 16편에서 위약과 비교하였다. 주사 후 4~6주 통증을 보고한 5편에서 모두 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 3개월 통증은 6편 중 2편에서, 주사 후 6개월 통증은 11편 중 5편에서 IA CS군이 위약군보다 통증이 유의하게 낮았다. 주사 후 12개월 이상 통증은 군간 유의한 차이가 없었다.

관절기능 장애는 11편에서 위약과 비교하였다. 주사 후 4~6주 관절기능 장애를 보고한 4편 중 3편에서 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 3개월 관절기능 장애는 6편 중 2편에서, 주사 후 6개월 관절기능 장애는 7편 중 2편에서 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 12개월 이상 관절기능 장애는 군간 유의한 차이가 없었다.

주사 후 3개월(1편) 및 6개월(1편) 관절강직은 IA CS군과 위약군 간 유의한 차이가 없었다.

관절연골 손상과 관련하여 3편에서 영상검사를 이용하여 주사 후 6개월 이상 연골두께, 관절간격 등을 위약군과 비교하였다. Donovan 등(2022)에 포함된 일차연구 1편(140명)에서는 주사 후 24개월

관절연골 두께와 전체 연골손상지수(Cartilagae damage index, 이하 CDI)가 위약군보다 유의하게 감소하였다. 나머지 2편에서 주사 후 6개월 이상 추적 시 IA CS군과 위약군의 관절 간격이 좁아진 정도는 유의한 차이가 없었다.

## 관절강내 히알루론산 주사

### 안전성

이상반응 전체 발생률은 위약과 비교한 8편에서 군간 유의한 차이가 없었다. 중대한 이상반응(7편)은 4편(위약과 비교 3편, 비스테로이드항염증제와 비교 1편)에서 군간 유의한 차이가 없었고 2편에서는 두 군에서 모두 중대한 이상반응이 발생하지 않았다. 나머지 1편(위약과 비교)에서 IA HA군 발생률이 위약군보다 유의하게 높았으나 시술과의 관련성은 없었다.

주사 행위로 인한 국소 부작용 발생률(3편)은 2편에서 IA HA군이 위약군보다 유의하게 높았고, 나머지 1편에서는 HA 약제 17개 중 14개의 발생률이 군간 유의한 차이가 없었다. 주사 약물로 인한 전신 부작용은 비스테로이드항염증제와 비교한 1편에서 소화기계 문제, 두통, 가려움증, 약물 알레르기, 하지부종, 비특이증상, 심혈관계 문제가 발생하였다. IA HA군에서 소화기계 문제(14.1%, 54/383명)가 가장 많이 발생하였고, 비스테로이드항염증제군보다 유의하게 발생률이 낮았다. 두통 발생률은 중재군 8.4% (32/383명)이었고, 비스테로이드항염증제군보다 유의하게 높았다. 심혈관계 문제를 포함한 나머지 전신증상 발생률은 군간 유의한 차이가 없었다.

### 효과성

통증은 위약과 비교한 27편에서 주사 후 1주(2편), 4~6주(3편), 3~6개월(15편 중 11편), 6~12개월(13편 중 10편) 추적 시 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 12개월 이상 장기 추적 시(5편) IA HA군과 위약군의 통증은 유의한 차이가 없었다.

관절기능 장애는 위약과 비교한 16편에서 주사 후 3~6개월(10편 중 8편) 추적 시 IA HA군의 기능장애가 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 6~12개월(10편 중 7편) 추적 시 관절기능 장애는 IA HA군이 위약군보다 낮았다. 12개월 이상 장기 추적 시(3편) IA HA군과 위약군의 기능장애는 유의한 차이가 없었다.

주사 후 3개월 이상~6개월 미만(1편) 및 6개월 이상~12개월 미만(2편) 추적 시 IA HA군의 관절강직은 위약군보다 낮았다.

관절연골 손상과 관련하여 2편에서 영상검사를 이용하여 주사 후 6개월 이상 추적 시 IA HA군과 위약군의 관절간격이 좁아진 정도는 유의한 차이가 없었다.

## 결론 및 제언

관절강내 약물주사의 안전성 평가결과, 관절강내 주사 행위로 인한 주사부위 통증, 부종, 삼출, 급성 발작과 같은 국소 부작용이 발생하였다. IA CS와 IA HA에서 모두 국소 부작용 발생률이 위약군보다 높았으나 대부분 경미하고 발생 후 단기간 회복되었다.

주사약물로 인한 전신 부작용으로 두 가지 약물에서 공통적으로 오심, 구토, 발한, 두통, 가려움증 등 비특이 증상이 발생하였고, IA CS에서 안면홍조가 발생하였다. 안면홍조는 체계적 문헌고찰 1편에 포함된 일차연구 1편에서 CS를 3개월 간격으로 8회 주사한 후 24개월 동안 환자 1명에게 발생하였다. CS는 반복적으로 사용하는 경우 안면홍조, 발한, 일시적인 혈압 상승, 혈당 상승, Adrenal insufficiency 등 부작용이 알려져 있다. 그러나 선행 체계적 문헌고찰 대부분 국소 부작용을 보고하고 있어 CS 장기사용, 반복주사로 인한 부작용을 문헌적 근거로 확인하는데 한계가 있었다.

관절강내 약물주사의 효과성 결과결과, 위약과 비교했을 때 IA CS는 통증감소 및 관절기능 개선에 있어 주사 후 4~6주 단기 효과가 있고, IA HA는 주사 후 3개월 이상, 최장 12개월까지 통증감소, 관절기능 개선, 관절강직 완화에 효과가 있다고 평가하였다.

IA CS에 대한 선행 SR 1편에서 주사 후 24개월 관절연골 두께가 위약군보다 감소하였다. 이는 IA CS가 관절연골을 손상시켜 골관절염 진행을 촉진시킨다는 것을 시사한다. 그러나 일차연구 1편에서 총 140명을 대상으로 수행한 연구결과이므로 현재 문헌적 근거로는 불충분하다고 평가하였다. 또한 IA HA가 관절연골을 유지시켜 골관절염 진행을 늦추는지 확인하고자 하였으나 JSN을 위약군과 비교한 문헌에서 6개월 이상 추적 시 구간 유의한 차이가 없었다.

이에 소위원회에서는 무릎 골관절염에서 관절강내 주사의 안전성은 주사부위 통증, 부종, 삼출, 급성 발작과 같은 국소 부작용이 발생했으나 단기간 회복되어 안전한 기술로 판단하였으며, 통증감소 및 관절기능 개선에 있어 관절강내 코르티코스테로이드 주사는 단기 효과가 있고 관절강내 히알루론산 주사는 3개월 이상 장기 효과가 있다고 평가하였다. 그리고 코르티코스테로이드 장기사용, 반복주사로 인한 부작용, 관절강내 약물 주사가 골관절염 진행에 미치는 영향, 적정 용법용량 등 실제 임상에서 환자들이 궁금해 하는 점들은 문헌적 근거로 확인하는데 한계가 있었다.

2023년 제12차 의료기술재평가위원회(2023.12.8.)에서는 소위원회 검토 결과와 대국민 정보문에 대해 논의하였으며, 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “무릎 골관절염에서 관절강내 약물주사”에 대해 소위원회 결론은 원대로 심의 의결하였다. 대국민 정보문은 2024년 제1차 의료기술재평가위원회 (2024.1.12.)에서 일부 수정하여 심의 의결하였다.

## 주요어

무릎 골관절염, 관절강내 주사, 코르티코스테로이드, 히알루론산

Knee osteoarthritis, Intra-articular injection, Corticosteroids, Hyaluronic acid

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 관절강내 약물 주사는 무릎 골관절염 환자에서 효과적이고 안전한가요?

### 질환 및 의료기술

관절강내 주사란 골관절염으로 통증이 있는 관절 안으로 약물을 직접 주사하는 치료 방법이다. 골관절염 약물치료 중 하나로 경구 약물치료를 효과가 없거나 약물 복용이 불가능한 환자에게 여러 약물을 사용한 치료의 대안이 될 수 있다. 주로 주사를 놓기 쉬운 무릎관절에서 사용하며, 스테로이드와 히알루론산이 관절강내 주사에서 사용하는 대표적인 약물이다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

총 36편의 체계적 문헌고찰을 종합적으로 검토하여 관절강내 주사의 안전성과 효과성을 평가하였다.

관절강내 주사 행위로 인한 주사부위 통증, 부종, 삼출, 발적과 같은 국소 부작용이 경미하게 발생하였고 단기간에 회복하였다. 주사 약물로 인한 전신 부작용으로는 오심, 구토, 발한, 두통, 가려움증 등이 있었다. 스테로이드를 여러 번 주사하면 안면홍조, 발한, 혈압과 혈당의 일시적인 상승, 호르몬 이상 질환을 일으킬 수 있다고 알려졌으나 대부분 문헌에서 스테로이드 장기 사용, 반복 주사로 인한 부작용을 보고하지 않았다.

관절강내 주사는 스테로이드를 주사한 경우 단기적으로, 히알루론산을 주사한 경우 3개월 이상 무릎 관절 통증 감소 및 관절기능 개선에 효과가 있었다.

### 결론

의료기술재평가위원회는 무릎 골관절염에서 관절강내 주사는 안전하고, 통증 감소 및 관절기능 개선에 있어 관절강내 스테로이드 주사는 단기 효과가 있고 관절강내 히알루론산 주사는 3개월 이상 장기 효과가 있다고 평가하였다. 그리고 관절강내 주사의 장기적 안전성과 효과성, 스테로이드와 히알루론산이 관절연골에 미치는 영향 등 실제 임상에서 환자들이 궁금해 하는 점에 대한 연구가 더 필요하다는 의견이었다.

## 1. 평가배경

관절강내 주사(Intraarticular injection, 이하 IA)는 관절염 환자를 대상으로 통증이 있는 관절 안으로 약물을 직접 주사하여 관절염 통증을 완화하고 관절 기능을 유지시키기 위한 기술이다. 신의료기술평가제도가 확립되기 전 급여로 등재되어 임상현장에서 오랫동안 사용한 기술이다. 2022년 내부 모니터링을 통해 발굴되었고, 2023년 제4차 의료기술재평가위원회(2023.4.14.)에서 동 기술의 이용빈도가 높고, 지속적으로 이용빈도가 증가할 것으로 예상되어 의료기술재평가가 필요한 안전으로 심의되었다. 본 평가는 질병부담 및 관절강내 주사 빈도가 높은 무릎 골관절염 환자를 대상으로 부신피질호르몬제, 히알루론산 등 약물을 이용한 관절강내 주사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고, 의료기술의 적정사용을 위한 대국민 정보를 제공하고자 하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

관절강내 주사는 골관절염 약물치료 중 하나로 경구 약물치료에 효과가 없거나 약물복용이 불가능할 때 다제 약물을 사용한 치료의 대안이 될 수 있다(대한정형외과학회 2013; Han et al., 2021). IA는 전신 약물치료 보다 약물의 국소 생체이용률(Local bioavailability) 증가, 전신 노출 감소, 전신부작용 감소, 비용절감 등 이점이 있다. 그러나 IA 효과에 대해서 논란의 여지가 있으며, 임상진료지침에서 사용권고가 일관적이지 않다. 약물 체류 시간, 전신 효과, 투여방법 등이 IA 효과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Jones et al., 2019).

#### 1.1.1 주사방법

IA는 무릎을 구부린 자세에서 슬개골 전외측(Anteromedial) 및 전내측(Anterolateral) 부위에 주사하는 방법이 일반적이다. 이 밖에 무릎을 편 자세에서 슬개골 주변 부위(Peripatellar sites)로 슬개골 중앙(Mid patellar)에서 내측 또는 외측, 슬개골 위쪽(Superior patellar)에서 내측 또는 외측 부위에 주사할 수 있다. 주사기 바늘을 관절강내 정확히 위치시키기 위하여 주사 후 활액을 흡인하거나 초음파 등 영상 유도하에 시행한다(Martin et al., 2019).

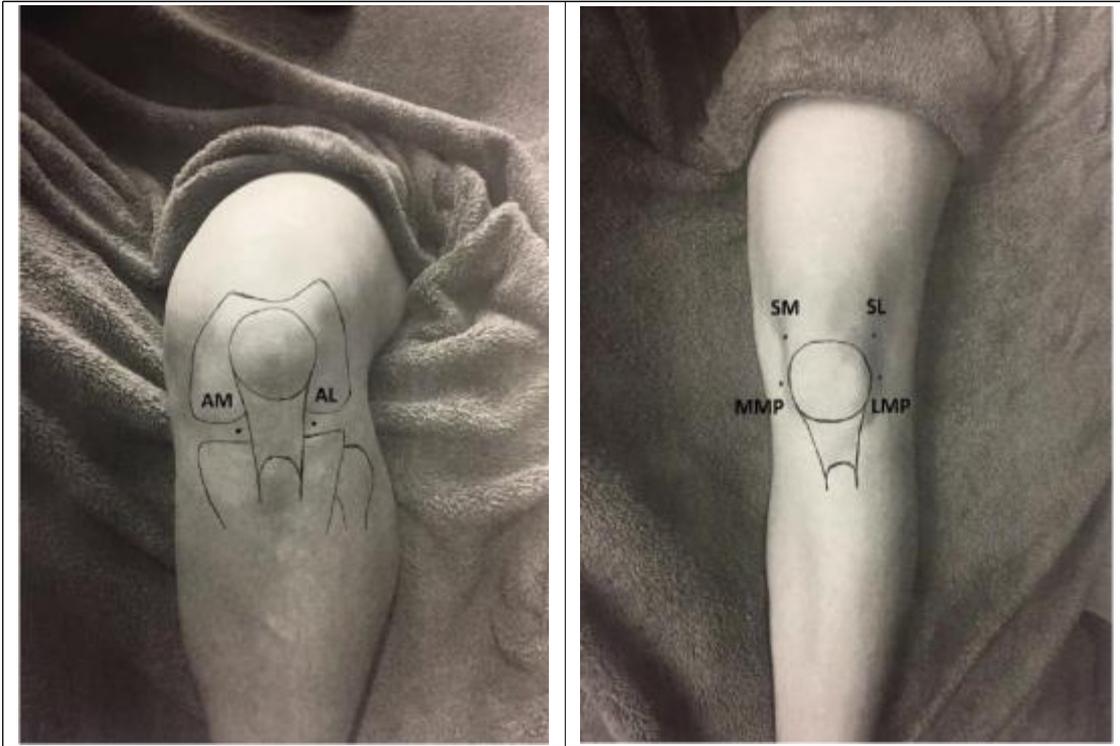


그림 1.1 관절강내 주사 부위

AL, Anterolateral; AM, Anteromedial; LMP, Lateral mid-patellar; MMP, Medial mid-patellar; SL, Superolateral; SM, Superomedial  
출처: Martin et al., 2019

### 1.1.2 주사제제

IA에 사용되는 약물 중 부신피질호르몬(Corticosteroids, 이하 CS)과 히알루론산(Hyaluronic acid, 이하 HA)이 가장 널리 사용된다. 이 밖에 국소 마취제(Lidocaine, Bupivacaine, Ropivacaine 등), 비스테로이드항염증제(Nonsteroidal anti-inflammatory drug, 이하 NSAIDs), 보툴릭스(Botulinum toxin A), 혈소판 풍부 혈장(Platelet-rich plasma, 이하 PRP), 자가 골수 줄기세포, 자가 지방 줄기세포, 성장인자 등 다양한 약제가 있다(Sconza et al., 2023; Jones et al., 2019; Richards et al., 2016).

관절강내 부신피질호르몬제 주사(이하 IA CS)는 NSAIDs를 사용할 수 없거나 NSAIDs 효과가 없는 골관절염 환자에서 단기간 내 통증감소 효과를 얻기 위해 사용된다. 특히 주사부위 접근이 용이한 무릎 골관절염에서 사용되고 있다(Katz et al., 2021; 송선옥 등 2004). 그러나 반복적으로 사용하는 경우 연골부피가 감소할 수 있고, 습관성이 되기 쉬우며 이차감염에 따른 세균성 관절염이 동반될 수 있어 반복적인 투약에 주의가 필요하다(대한정형외과학회, 2013; 김형영 등 2018). 최근 CS가 연골손실에 기여할 수 있다는 연구결과(Zeng et al., 2019; McAlindon et al., 2017)가 보고되었으나 연골 두께의 변화와 통증, 관절기능, 기타 방사선학적 악화 소견 간 관련성은 밝혀지지 않아 추가 연구가 필요하다(Katz et al., 2021).

관절강내 히알루론산 주사(이하 IA HA)는 12주 이상 장기 통증감소 효과가 있고, 반복적인 CS 주사보다

안전하다고 알려져 있다(Fusco et al., 2021). 그러나 아직까지 골관절염 진행에 미치는 영향, 실제 골관절염 초기단계에서 HA 효과에 대한 결론을 내리기 어렵고, 선행연구간 일관된 결과를 보고하지 않아 관련 가이드라인에서 다르게 권고하고 있다(Katz et al., 2021).

PRP, 골수 유래 세포농축액(Bone marrow aspirate concentrate, 이하 BMAC), 자가지방조직, 줄기세포치료, 성장인자 등 생물학적 제제(Biologics)를 사용하는 사례가 늘고 있으나 아직까지 표준화된 방법이 없고 관련 연구가 부족하여 다수의 가이드라인에서 권고하지 않는다(Katz et al., 2021).

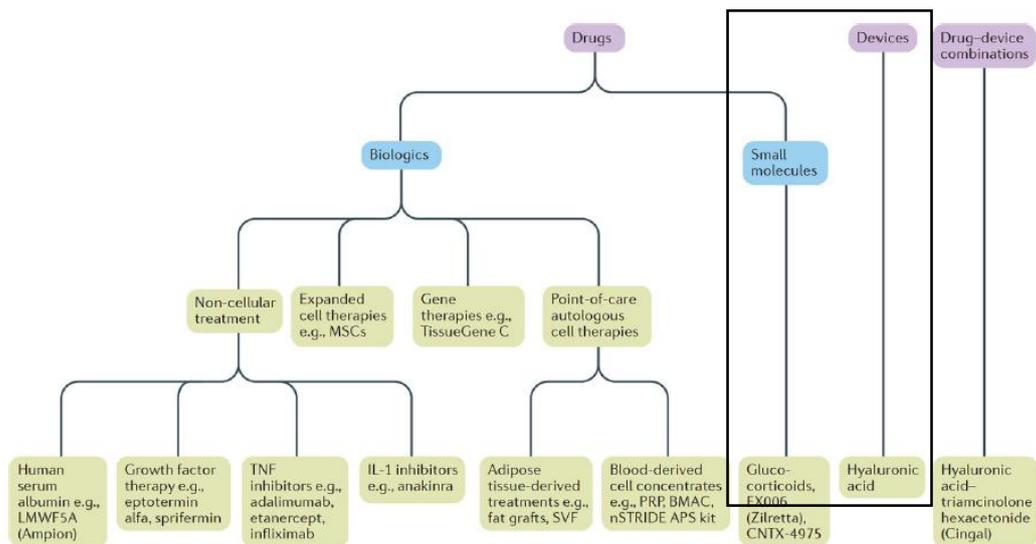


그림 1.2 관절강내 주사 약물

출처: Jones et al., 2019

약물 이외에 관절강내 주사로 사용하는 생체재료로서 겔 타입의 폴리뉴클레오티드(Polynucleotide)를 주입하여 연골 수복을 통해 무릎관절의 기계적 마찰을 줄이거나, 손상된 연골을 보충하기 위하여 아텔로콜라겐(Collagen)을 주입하는 방법이 있다.

관절강내 주사에서 사용하는 제제별 국내 식품의약품안전처 허가사항은 <표 1.1>과 같다. PRP, BMAC, 자가지방조직은 목표물질 분리용기구에 대한 식품의약품안전처 허가를 득하였으나 목표물질을 이용한 관절강내 주사 행위는 건강보험 급여 급여 비급여 비용 목록에서 확인되지 않았다.

표 1.1 관절강내 주사제제 식품의약품안전처 허가사항

구분	약제성분명/ 품목명	ATC코드/ 분류번호(등급)	내용
부신피질 호르몬제	Methyl- prednisolone acetate	H02AB04	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 급성진행 또는 악화를 방지하기 위한 단기투여용 보조요법</li> <li>■ (대상질환) 골관절염의 활막염, 류마티스양 관절염, 급성 및 아급성 활액낭염, 급성 통풍성 관절염, 상과염, 급성 비특이성 건초염, 외상 후 골관절염</li> </ul>
	Triamcinolone acetonide	H02AB08	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 단기 치료법</li> <li>■ (대상질환) 골관절염의 활막염, 류마티스모양 관절염, 급성·아급성 점액낭염, 급성 통풍성 관절염, 상과염, 급성·비특이성 건초염, 외상 후 골관절염</li> </ul>
	Dexamethasone sodium phosphate	H02AB02	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 급성진행 또는 악화를 방지하기 위한 단기투여용 보조요법</li> <li>■ (대상질환) 골관절염의 활막염, 류마티스양 관절염, 급성 및 아급성 활액낭염, 급성 통풍성 관절염, 상과염, 급성 비특이성 건초염, 외상 후 골관절염</li> </ul>
	Betamethasone	H02AB01	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 류마티스양 관절염, 점액낭염, 변형성 관절증, 건염, 건초염, 통풍성 관절염, 관절 주위염</li> </ul>
히알루론산 나트륨	Sodium hyaluronate	M09AX01	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 슬관절의 골관절염, 건관절주위염 치료</li> </ul>
	BDDE bridged sodium hyaluronate	M09AX01	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 슬관절의 골관절염</li> </ul>
국소마취제	Lidocaine Hcl 등	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 허가범위 초과약제</li> <li>- 통증을 제거할 목적으로 부신피질호르몬제 등 타약제와 병용하여 관절강내 또는 건초내 주입</li> <li>※ 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제) 일부개정 (고시 제2020-161호, 2020.8.1. 시행)</li> </ul>
	Ropivacaine Hcl	N01BB09	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 급성통증 조절, 관절내 주사</li> <li>※ 관절내 연속점적주사는 허가하지 않음</li> </ul>
생체재료 (의료기기)	조직수복용생체재료 (폴리뉴클리오티드)	B04230.01(4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 허가번호: 제허 17-814호</li> <li>■ 제품명: 콘쥘란, 아티폴, 큐어란, 콘드리젠, 콘드라이트, 플리나트, 아텍스트라</li> <li>■ 관절강에 주입하여 물리적 수복을 통해 관절 부위의 기계적 마찰을 줄여주는 목적으로 사용</li> </ul>
	콜라겐사용조직보충제 (아텔로콜라겐)	B04280.01(4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 허가번호: 제허 13-1037호</li> <li>■ 제품명: 카티졸, 카티졸 프라임, 카티졸 엑스트라, 카티졸 엑스트라-플러스, 카티졸 액티브, 카티졸 울트라, 카티졸 울트라-플러스</li> <li>■ (내외과적) 처치 및 수술 시 결손 또는 손상된 연골을 보충하기 위하여 사용하는 콜라겐 함유 물질</li> </ul>

출처: 의약품안전나라 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 홈페이지, 검색일 2023.6.28.  
의료기기정보포털 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템 홈페이지, 검색일 2023.6.28.

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

IA 행위는 건강보험 요양 급여 비급여 비용 목록에서 ‘관절강내 주사(마-9)’로 등재되어 있고(표 1.2), 주사횟수, 주사주기 등 주사방법을 요양급여 세부 인정기준으로 정하고 있다(표 1.3).

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

보험분류번호	마-9	보험EDI코드	KK090	급여여부	급여
관련근거	-			적용일자	-
행위명(한글)	관절강내 주사			선별급여구분	-
행위명(영문)	Intraarticular Injection			예비분류코드 구분	-
정의 및 적응증	관절염				
실시방법	1. 영상장치로 관절면을 표시한다. 2. 국소마취후 주사 바늘을 관절내 삽입한다. 3. 관절액 누출을 확인한 후 필요한 약제를 관절내 주사한다. 4. 소독후 압박 드레싱을 한다.				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지, 검색일 2023.6.29.

표 1.3 관절강내 주사 관련 요양급여 세부인정기준

구분	고시 (시행일)	인정기준
<b>관절강내 주사 행위</b>		
관절강내 주사 인정기준	제2023-56호 (2023.3.29.)	1. 관절강내 주사 시 부신피질호르몬제를 이용한 경우는 약제에 의한 부작용을 고려하여 다음과 같이 요양급여를 인정함.
	제2007-92호 (2007.11.1.)	가. 동일 관절에 주사 시 2-4주 간격으로 1년에 3-4회까지 인정 나. 같은 날 여러 관절에 실시한 경우 2관절까지 인정하며, 1개월에 최대 3-4관절까지만 인정
	제2007-46호 (2007.6.1.)	2. 마9 관절강내 주사는 국소마취제를 부신피질호르몬제 등 타 약제와 병용한 경우에 인정하며, 국소마취제만을 관절강내로 주입한 경우는 요양급여를 인정하지 아니함.
관절천자 병행	제2020-19호 (2020.2.1.)	치료목적의 나802 관절천자와 마9 관절강내 주사 동시 실시 시 급여기준 관절천자를 치료목적(약물주입)으로 시행하는 경우에는 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」제1편 제2부 제2장 제4절 천자 주1.에 의거 나802 관절천자 항목 소정점수의 30%를 가산하여 인정하되, 동일 부위에 동시 실시한 마9 관절강내주사는 요양급여를 인정하지 아니함.
물리치료 병행	제2011-10호 (2011.2.1.)	물리치료와 국소주사 등을 동시 시행시 인정기준 외래 진료시 물리치료와 국소주사 등(관절강내, 신경간내주사, 신경차단술 등)을 동시에 실시한 경우 동일 목적으로 실시된 중복진료로 보아 주된 치료만 요양급여로 적용하고, 1종은 환자가 전액을 본인이 부담함.
폴리뉴클레오티드나트륨, 콜라겐	제2021-153호 (2021.6.1.)	콜라겐을 이용한 관절강내 주사 마9 관절강내 주사의 소정점수를 산정함. 다만, 슬관절강내 주입용 콜라겐은 치료재료 인정기준에 따라 별도 산정함.
	제2020-49호 (2020.3.1.)	폴리뉴클레오티드나트륨을 이용한 관절강내 주사 마9 관절강내 주사의 소정점수를 산정함. 다만, 슬관절강내 주입용 폴리뉴클레오티드나트륨은 치료재료 인정기준에 따라 별도 산정함.

구분	고시 (시행일)	인정기준
<b>관절강내 주사 약제·치료재료 관련</b>		
	제2022-56호 (2022.3.1.)	4:1 w/w mixed hydrogel of sodium hyaluronate gel crosslinked by divinyl sulfone and sodium hyaluronate 주사제(품명: 레시노원주 등) 1. 허가사항 범위 내에서 방사선학적으로 중등도 이하(Kellgren-Lawrence grade I, II, III)의 슬관절의 골관절염 환자에게 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 2. '마-9 관절강내 주사(Intraarticular Injection)'에 사용되는 슬관절강 내 주입용 치료 재료(콘드로타이드 등)와 동일·동시 투여하지 말아야 함.
히알루론산 나트륨	2020-79호 (2020.5.1.)	Sodium hyaluronate 20mg 주사제(품명: 히루안플러스주 등) Sodium hyaluronate 25mg 주사제(품명: 하이알주 등) 1. 각 약제별 허가사항 범위 내에서 사용함을 원칙으로 하고, 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함 가. 대상환자 1) 방사선학적으로 중등도 이하(Kellgren-Lawrence grade I-III)의 무릎 골관절염 2) 건관절주위염 나. 투여횟수 1) 슬관절의 골관절염: 재투여 시점은 1주기 투여 후 효과가 있을 경우에 최소 6개월 경과한 후 투여 시 인정 2) 건관절주위염: 1주기 투여 인정 2. '마-9 관절강내 주사(Intraarticular Injection)'에 사용되는 슬관절강 내 주입용 치료 재료(콘드로타이드 등)와 동일·동시 투여하지 말아야 함
	2020-79호 (2020.5.1.)	BDDE bridged sodium hyaluronate 60mg 주사제(품명: 시노비안주, 하이히알원스주, 하이알 원샷주) 1. 허가사항 범위 내에서 방사선학적으로 중등도 이하(Kellgren-Lawrence grade I, II, III)의 무릎 골관절염 환자에게 투여시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함 2. '마-9 관절강내 주사(Intraarticular Injection)'에 사용되는 슬관절강 내 주입용 치료 재료(콘드로타이드 등)와 동일·동시 투여하지 말아야 함
국소마취제	제2020-161호 (2020.8.1.)	Lidocaine HCl 주사제(품명: 휴온스 리도카인 염산염 수화물주사 등) 1. 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함. 2. 허가사항 범위(효능·효과 등)를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여 시에도 요양 급여를 인정함. 가. 통증을 제거할 목적으로 부신피질호르몬제 등 타약제와 병용하여 관절강 내 또는 건초내 주입 나. 신경차단술 다. 신경병성통증(Neuropathic pain)에 지속적 주입(Continuous infusion therapy)
	제2017-193호 (2017.11.1.)	3. 방광경검사 시 마취목적으로 사용한 리도카인주의 약값은 별도 산정할 수 있으나 겔 등은 별도 산정할 수 없음
폴리뉴클리 오티드, 콜라겐	제2021-141호 (2021.6.1.)	슬관절강내 주입용 치료재료는 아래와 같은 기준으로 사용 시 요양급여를 인정하며 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률을 80%로 적용함. 가. 대상 환자: 방사선학적으로 중등도 이하(Kellgren-Lawrence grade I, II, III)의 슬관절의 골관절염 나. 투여 방법 및 횟수 ○ '마-9 관절강내 주사(Intraarticular Injection)'에 사용되는 의약품제제 및 슬관절강 내 주입용 치료재료와 동일·동시 투여 금지 1) 폴리뉴클레오티드나트륨 - 6개월 내 최대 5회 투여 (1주에 1회씩) 2) 콜라겐 - 6개월 내 최대 5회 투여 (1주에 1회씩, 총 콜라겐 투여용량 180mg이내)

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지, 검색일 2023.6.29.

IA(행위)의 실제 비용은 의원급 15,050원, 병원급 13,080원이며, 2022년 기준 연간 행위건수는 1인당 약 4.7회로 2018년 이후 증가하는 양상으로 대부분 의원급에서 사용하고 있다(표 1.4). 그러나 해당 통계결과는 무릎 골관절염 환자, 사용약물별 시술여부는 확인할 수 없었다.

표 1.4 관절강내 주사(행위) 국내 이용현황

	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
환자 수(명)	2,306,466	2,458,519	2,428,194	2,637,481	2,846,477
총사용량(회)	9,819,333	10,666,660	10,648,447	11,938,237	13,343,113
상급종합병원	109,152	108,089	99,322	105,701	101,074
종합병원	493,655	515,181	485,913	558,337	612,236
병원급	1,706,888	1,811,533	1,746,216	1,892,637	1,954,626
의원급	7,494,271	8,212,593	8,302,198	9,368,536	10,667,442
보건기관등	15,367	19,264	14,798	11,336	7,735
진료 금액(천원)	148,071,344	167,040,456	172,294,952	197,307,716	226,615,478

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방포털 홈페이지, 검색일 2023.6.29.

### 1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

IA(행위)에 대한 미국 행위분류 코드(Current procedural terminology, 이하 CPT) 및 일본 진료보수표는 표 1.5와 같다.

표 1.5 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	Arthrocentesis, aspiration and/or injection, major joint or bursa (eg, shoulder, hip, knee, subacromial bursa); 20610 without ultrasound guidance 20611 with ultrasound guidance, with permanent recording and reporting
일본	진료보수	G010 관절강내 주사 80점

CPT, Current procedural terminology

출처: American medical association 2021; 일본 후생성 홈페이지, 검색일: 2023.3.23.

### 1.3 국내외 임상진료지침

최근 임상진료지침에서 IA는 CS, HA, 줄기세포, PRP, 보톡스 사용 권고를 제시하였다. IA CS는 최근 임상진료지침에서 모두 사용을 권고하였다. 반면, IA HA는 임상진료지침별 사용여부와 권고강도가 상이하였다. 국제 퇴행성 골관절염 연구 협회(Osteoarthritis Research Society International, 이하 OARSI)와 미국 Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD) 가이드라인은 IA HA 사용권고가 ‘불명확’에서 ‘약하게 사용’으로 개정된 반면 미국류마티스학회(American College of Rheumatology/Arthritis Foundation, 이하 ACR) 가이드라인은 ‘조건부 사용’에서 ‘조건부 사용안함’으로 개정되었다(Jang et al., 2023).

표 1.6 관절강내 주사 관련 가이드라인 권고사항

구분	CS	HA	줄기세포	PRP	보톡스
AAOS (2021)	사용 (Moderate)	사용안함 (Moderate)	언급없음	사용 (Limited)	언급없음
ACR (2019)	사용 (Strongly)	사용안함 (Conditionally)	사용안함 (Strong)	사용안함 (Strong)	사용안함 (Conditionally)
ESCEO (2019)	사용 (Weak)	사용 (Weak)	언급없음	언급없음	언급없음
OARSI (2019)	사용 (Conditionally)	사용 (Conditionally)	사용안함 (Strong)	사용안함 (Strong)	언급없음
NICE (2022)	사용	사용안함	사용안함	언급없음	언급없음
SIR (2019)	사용 (Weak)	사용 (Weak)	불충분 (Uncertain or Neutral)	불충분 (Uncertain or Neutral)	언급없음
Va/DoD (2020)	사용 (Weak)	사용 (Weak)	사용 (Weak)	불충분 (Uncertain or Neutral)	언급없음
AAC (2019)	사용 (Strong)	사용 (Strong)	사용안함 (Weak)	불충분 (Uncertain or Neutral)	언급없음
SFR (2019)	사용 (Strong)	사용 (Strong)	언급없음	불충분 (Uncertain or Neutral)	언급없음

AAC, Arthroscopy Association of Canada; AAOS, American Academy of Orthopaedic Surgeons; ACR, American College of Rheumatology/Arthritis Foundation; CS, Corticosteroids; ESCEO, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; HA, Hyaluronic acid; MSCs, Mesenchymal stem cells; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; OARSI, Osteoarthritis Research Society International; PRP, Platelet-rich plasma; SFR, French Society of Rheumatology; SIR, Italian Society of Rheumatology; Va/DoD, Veterans Affairs/Department of Defense

출처: Jang et al., 2023; Brophy et al., 2022; NICE, 2022; Kolasinski et al., 2020; Bannuru et al., 2019; Bruyère et al., 2019

### 1.3.1 미국 정형외과학회 가이드라인

2021년 미국 정형외과학회(American Academy of Orthopaedic Surgeons, 이하 AAOS) 가이드라인에서는 IA 제제 중 CS, HA, PRP에 대한 권고를 제시하였다(Brophy et al., 2022).

#### 1.3.1.1 관절강내 부신피질호르몬 주사

IA CS는 무릎 골관절염에서 단기간 증상완화를 위한 사용을 권고하였다(권고강도: Moderate). 이는 비교연구 24편에서 전반적으로 통증과 기능개선을 보고하였으나 최대 3개월까지 효과가 지속된 결과에 근거하였다(Brophy et al., 2022). 2013년 AAOS 가이드라인에서는 문헌적 근거가 충분하지 않아 권고여부를 결정하지 못하였고, 2021년 개정본에서 단기 증상감소를 위한 사용을 권고하였다(Jang et al., 2023).

#### 1.3.1.2 관절강내 히알루론산 주사

IA HA는 증상이 있는 무릎 골관절염의 치료를 위한 일상적인 사용(Routine use)을 권고하지 않았다(권고강도: Moderate). 2013년 가이드라인에서는 권고하지 않았으나(권고강도: Strong), 2021년 개정본에서 비교연구 28편 메타분석 결과, 대부분 환자에서 임상적인 이득을 달성할 가능성은 낮았으나 고분자 가교된 히알루론산(High-molecular cross-linked hyaluronic acid)에서 효과적일 수 있음을 확인하였다(Jang et al., 2023).

#### 1.3.1.3 관절강내 혈소판 풍부혈장 주사

PRP를 이용한 IA는 증상이 있는 무릎 골관절염 환자의 통증 감소와 기능개선 효과가 있을 수 있었다. 그러나 비교연구 22편(무치료와 비교 3편, HA와 비교 15편, CS와 비교 4편)에서 안전성 및 효과성 결과 이질성이 높아 권고강도를 'Strong'에서 'Limited'로 2단계 하향하였다(Brophy et al., 2022).

### 1.3.2 미국 류마티스학회 가이드라인

2019년 ACR 가이드라인에서는 IA 제제 중 CS, HA, PRP, 줄기세포, 보톡스에 대한 권고를 제시하였다(Kolasinski et al., 2020).

#### 1.3.2.1 관절강내 부신피질호르몬 주사

IA CS는 무릎 골관절염에서 사용을 권고하였다(권고강도: Strongly). 이는 무릎 골관절염 환자를 대상으로 IA CS의 단기 효과를 보고한 연구결과에 근거하였다. 그리고 CS를 다른 제제와 직접 비교한 연구는 거의 없었으나 CS 효과에 대한 근거의 질이 다른 제제보다 높기 때문에 다른 제제 보다 CS를 사용할 것을 조건부 권고하였다(권고강도: Conditionally). ACR 가이드라인 위원회에서는 IA CS 또는 다빈도 주사가 연골손실에 기여할 수 있다는 연구결과(McAlindon et al., 2017)에 대해 임상적 의의가 불분명하다는

의견이었다. 특히, 연골 두께의 변화가 통증 악화, 관절기능 장애 악화, 또는 기타 방사선학적 악화 소견과 관계가 없다고 제시하였다.

### 1.3.2.2 관절강내 히알루론산 주사

IA HA는 무릎 골관절염에서 사용을 권고하지 않았다(권고강도: Conditionally). 문헌검토 결과, HA 효과는 비뿔림위험이 높은 개별연구 결과를 통합했을 때 제한적으로 나타났고, 비뿔림위험이 낮은 연구에서는 대조군과 효과차이가 없었다. 이에 증상치료에 있어 다른 치료방법의 효과가 만족스럽지 않거나 선택할 대안이 없을 때 IA HA 효과에 대한 근거가 제한적임을 인지하고 사용할 것을 제안하였다.

### 1.3.2.3 관절강내 혈소판 풍부혈장 주사

PRP, 줄기세포를 이용한 IA는 무릎 골관절염에서 사용을 권고하지 않았다(권고강도: Strongly). IA를 위한 PRP 및 줄기세포 준비과정, 성분 분리 기술 등이 표준화되지 않고, 이질성이 높아 주사효과를 정확히 판단하기 어렵기 때문이다.

### 1.3.2.4 관절강내 보톡스 주사

보톡스를 이용한 IA는 무릎 골관절염에서 사용을 권고하지 않았다(권고강도: Conditionally). 무릎 골관절염 환자 대상 관절강내 보톡스 주사에 대한 연구가 거의 없고, 효과가 없다고 보고하였다.

## 1.3.3 European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) 가이드라인

2019년 ESCEO 가이드라인(Bruyère et al., 2019)에서 IA CS 및 IA HA는 교육, 체중감소, 운동 등 핵심치료(CORE set), 1단계 치료(SYSADOA, NSAIDs 연고, 무릎 brace 등)에도 증상이 지속하는 환자 중 NSAIDs를 사용할 수 없거나 NSAIDs 효과가 없는 무릎 골관절염 환자에서 사용을 권고하였다(권고강도: Weak). ESCEO에서는 IA HA가 노인, NSAID로 인한 이상반응 위험이 높은 환자, NSAIDs 효과가 없는 환자에서 좋은 치료대안이 될 수 있다고 하였다. 그러나 급성 염증반응이 가라앉은 후 IA HA를 권장하였으며, 심한 통증을 호소하거나 무릎 삼출물(Effusion) 치료는 CS 사용을 권장하였다.

## 1.3.4 골관절염 국제연구회 가이드라인

2019년 골관절염 국제연구회(Osteoarthritis Research Society International, 이하 OARSI) 가이드라인에서는 IA 제제 중 CS, HA, PRP, 줄기세포에 대한 권고를 제시하였다(Bannuru et al., 2019). IA CS 및 IA HA는 무릎 골관절염에서 사용을 권고하였다(권고강도: Conditionally). IA CS는 급성(1~2주) 및 단기(4~6주) 통증 감소를 목적으로 사용하며, 무릎 골관절염 환자가 동반 질환이 없거나 소화기·순환기 질환을 동반한 경우, 노쇠(Frail)한 경우 모두에서 사용을 권고하였다(근거수준: Level 1B, High Consensus). IA HA는 12주 이상 통증 완화 효과가 있고 장기적으로 안전하다는 연구결과에 근거하여 장기치료 목적으로 사용하며, 무릎 골관절염 환자가 동반 질환이 없거나 소화기·순환기 질환을 동반한

경우, 노쇠(Frail)한 경우 모두에서 사용을 권고하였다(근거수준: 동반질환이 없는 경우 Level 2, Low Consensus; 소화기·순환기 질환을 동반한 경우 및 노쇠한 경우 Level 1B, High Consensus). PRP, 줄기세포를 이용한 IA는 연구의 질이 낮고 약제 자체가 아직 표준화되지 않아 무릎 관절염에서 사용을 권고하지 않았다(권고강도: Strongly).

### 1.3.5 영국 국립보건임상연구소 가이드라인

2022년 영국 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence, 이하 NICE) 골관절염 진단 및 관리 가이드라인(NICE, 2022)에서는 IA CS는 다른 약물치료에 효과가 없거나 약물치료를 시행하기 어려운 경우, 또는 운동치료 시 통증완화가 필요한 경우 사용하고, 환자에게 2~10주 단기효과가 있다고 설명할 것을 권고하였다. IA HA 사용은 권고하지 않았다. NICE에서는 CS와 위약을 비교한 9편, HA와 위약을 비교한 35편, CS와 HA를 비교한 15편을 검토한 결과, IA HA는 무릎 골관절염 환자의 삶의 질 향상, 관절기능 개선, 통증감소 효과에 대한 일관된 결과를 확인할 수 없었다. IA CS의 경우 3개월 이상 장기 통증감소 효과를 확인할 수 없었다. 줄기세포를 이용한 IA는 위약과 비교한 5편, CS와 비교한 1편, HA와 비교한 3편을 검토하였고, 연구가 더 필요한 기술로 권고하였다.

### 1.3.6 캐나다 Choosing wisely 캠페인

캐나다 Choosing wisely 캠페인(Choosing wisely Canada: Pediatric Rheumatology)에서는 다수관절형 소아특발성관절염 환자를 대상으로 다수 관절 또는 여러번 주사치료를 받은 관절을 치료하기 위한 목적으로 IA CS를 사용하지 않도록 권고하였다(캐나다 Choosing wisely 캠페인 홈페이지, 검색일: 2023.3.23.).

## 1.4 기존 의료기술평가

폴리뉴클레오티드나트륨, 콜라겐, 자가지방조직을 이용한 IA에 대한 신의료기술평가를 시행하였다. 자가지방조직을 제외한 폴리뉴클레오티드나트륨 및 콜라겐을 이용한 IA는 안전성 및 유효성이 있는 기술로 평가되었다. 이후 폴리뉴클레오티드나트륨, 콜라겐은 슬관절강내 주입용 치료재료로 분류되어 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률 80%를 적용하였고, 적합성 평가주기 3년으로 평가시점은 각각 2023년 3월, 2024년 6월이다.

## 2. 평가목적

무릎 골관절염에서 관절강내 약물주사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건 의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고, 대국민 정보 제공을 위한 최신 근거를 마련하고자 하였다.

## 1. 체계적 문헌고찰의 검토

### 1.1 개요

평가방법은 평가목적에 고려하여 “「무릎 골관절염에서 관절강내 약물주사」에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하 소위원회)” 논의를 거쳐 체계적 문헌고찰(Systematic review, 이하 SR)의 검토(Overview of SR) 방법으로 수행하였다. 무릎 골관절염에서 IA는 임상현장에서 오랫동안 사용한 기술로 국민 관심이 높은 다빈도 약물(CS, HA 등)에 대해 현재까지 축적된 문헌을 정리하여 IA의 안전성 및 효과성에 대한 정보를 쉬운 언어로 전달하는 것이 필요하였다. 그리고 동 기술의 안전성 및 효과성에 대한 SR이 2023년까지 40여 편이 확인되었다. 이에 새로운 SR을 수행하지 않고 기존 출판된 SR을 검토하여 대국민 정보문을 작성하는 방법을 선택하였다.

### 1.2 핵심질문

SR의 검토는 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 관절강내 약물 주사는 무릎 골관절염 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?
  - 관절강내 부신피질호르몬제 주사는 무릎 골관절염 환자에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?
  - 관절강내 히알루론산 주사는 무릎 골관절염 환자에게 임상적으로 안전하고 효과적인가?
  - 관절강내 국소마취제 주사는 무릎 골관절염 환자에게 임상적으로 안전하고 효과적인가?

주사약물은 국내에서 IA로 사용할 수 있고, 임상진료지침에 포함된 CS와 HA, 국소마취제를 평가에 포함하였다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	무릎 골관절염
Intervention (중재법)	관절강내 약물 주사 - 주사약물: 부신피질호르몬제, 히알루론산, 국소마취제
Comparators (비교치료법)	위약 물리치료 경구 비스테로이드성항염증제 치료

구분	세부내용	
Outcomes (결과변수)	안전성	• 시술 관련 이상반응
	효과성	• 통증 • 관절기능 장애 • 관절강직 • 관절연골 손상
	경제성	해당 없음
	사회적가치	해당 없음
Time (추적기간)	제한하지 않음	
Setting (세팅)	제한하지 않음	
Study designs (연구유형)	체계적 문헌고찰(무작위배정 비교연구만 포함)	
연도 제한	제한하지 않음	

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews를 이용하여 SR 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 최종 검색은 2023년 6월 26일 검색을 완료하였고, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하였다(표 2.3). 최종 검색은 2023년 6월 26일 검색을 완료하였고, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>

### 1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판 연도는 제한하지 않았고, 영어와 한국어로 출판 언어를 제한하였다.

## 1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 의견일치를 이루었다.

무릎 관절을 포함하여 고관절, 견관절 등 골관절염에서 IA 효과를 제시한 SR, 무릎 전치환술 등 외과적 수술이 예정된 무릎 골관절염 환자를 대상으로 수술과 함께 IA를 시행한 연구(Local infiltration anesthesia 등), IA 또는 경구 비스테로이드항염증제 치료에 사용하는 약제성분 간 임상적 효과를 비교한 연구(IA CS vs IA HA, IA Methylprednisolone vs Celecoxib 등)는 평가범위에 해당하지 않아 제외하였다. 그리고 질적분석만 시행한 SR의 선택문헌이 양적합성 결과를 보고한 SR에 모두 포함하는 경우 질적분석만 시행한 SR을 중복 출판된 문헌으로 제외하였다.

구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 무릎 골관절염 환자를 대상으로 수행한 연구</li> <li>• 중재군이 관절강내 약물 주사인 연구                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 사용약물: 부신피질호르몬제, 히알루론산 나트륨</li> </ul> </li> <li>• 비교군이 사전에 정의한 비교치료법(위약 또는 무치료, 비약물적 치료, 경구 약물치료)인 연구</li> <li>• 사전에 정의한 의료결과를 보고한 연구</li> <li>• 체계적 문헌고찰을 수행한 연구                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 선택문헌의 연구설계가 무작위배정 비교연구인 연구</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)</li> <li>• 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)</li> <li>• 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>• 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>• 원문 확보 불가</li> <li>• 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구</li> </ul>

## 1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견 불일치 시 검토자간 합의를 통해 조정하였다. 비뚤림위험 평가도구는 A Measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR 2) 갱신판을 사용하였다.

AMSTAR 2의 16개 항목을 토대로 체계적인 문헌고찰을 검토한 후, 전반적인 신뢰도를 평가한다. 7개의 핵심적인 영역(문항 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15)은 모두 '예'이고 비핵심적인 영역 1개에서 '아니오'라고 평가한 경우에는 전반적인 신뢰도가 '높음'으로, 둘 이상의 비핵심적인 영역에서 '아니오'로 판단되는 경우에는 '중등도'로 평가한다. 비핵심적인 영역에 관계없이 핵심적인 영역 1개에서 '아니오'가 있을 경우에는 '낮음',

비핵심적인 영역 평가에 관계없이 핵심적인 영역 2개 이상에서 ‘아니오’로 판단한 경우에는 전반적인 신뢰도가 ‘매우 낮음’으로 평가하였다(김수영 등 2022).

## 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 소위원회 논의를 통해 합의하였다. 자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하였다. 주요 자료추출 내용에는 일반사항, 검색DB, 문헌 선택/배제 기준, 결과 및 결론, 비뚤림위험 평가, 연구비 출처 등을 포함하였다.

## 1.7 자료정리

선정된 SR 문헌은 질적 검토(Qualitative review) 방법을 적용하여 근거를 정리하였다.

## 1.8 의료기술평가 국민참여단 대상 관절강내 주사 이용경험 및 궁금증 조사

최근 의료기술평가(Health Technology Assessment, HTA) 개념이 대두되면서 보건의료분야의 의사결정 과정에서 전문가의 일방적 의견이 아닌 과학적 근거를 바탕으로 한 환자·보호자·정책결정자들이 참여하여 합리적인 결정을 하기 위한 노력이 시도되고 있으며, 한국보건의료연구원에서는 일반 국민을 참여시키기 위한 노력의 일환으로 의료기술평가 국민참여단(이하 국민참여단)을 구성하여 운영하고 있다. 국민참여단은 일반인 93명과 한국건설협회, 한국백혈병환우회, 한국선천성심장질환환우회, 한국희귀난치성질환연합회, 한국선천성대사질환협회, 간환우협회, 한국신장장애인협회, 소비자외함께, 소비자시민모임, 한국소비자연맹 소속 환자 또는 환자의 가족 11명, 총 104명으로 구성되었다.

IA 이용경험 및 궁금증 조사는 국민참여단을 대상으로 구조화된 온라인 설문지(부록 5)를 바탕으로 수행되었으며, 응답자는 IA 경험, IA를 받게 된 계기, IA 효과, IA에 대해 궁금한 점을 자가 응답 방식으로 작성하였다. 본 조사의 응답 내용을 중심으로 대국민 정보문의 내용을 구성하였다.

## 1.9 결론 및 대국민 정보문 작성

SR 검토 결과에 대한 결론 및 대국민 정보문은 소위원회 검토를 통해 최종안을 작성하였다.

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 3,064편(국외 2,515편, 국내 549편)이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 873건을 제외한 총 2,191편이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 초록 및 원문을 검토하여 평가주제와 연관 있는 463편을 1차 선별하였고, 문헌선택기준에 따라 원문을 검토하여 36편을 선정하였다. 본 평가의 문헌선정 흐름도는 <그림 3.1>과 같다. 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에, 배제된 문헌은 [별첨 2]에 기술하였다.

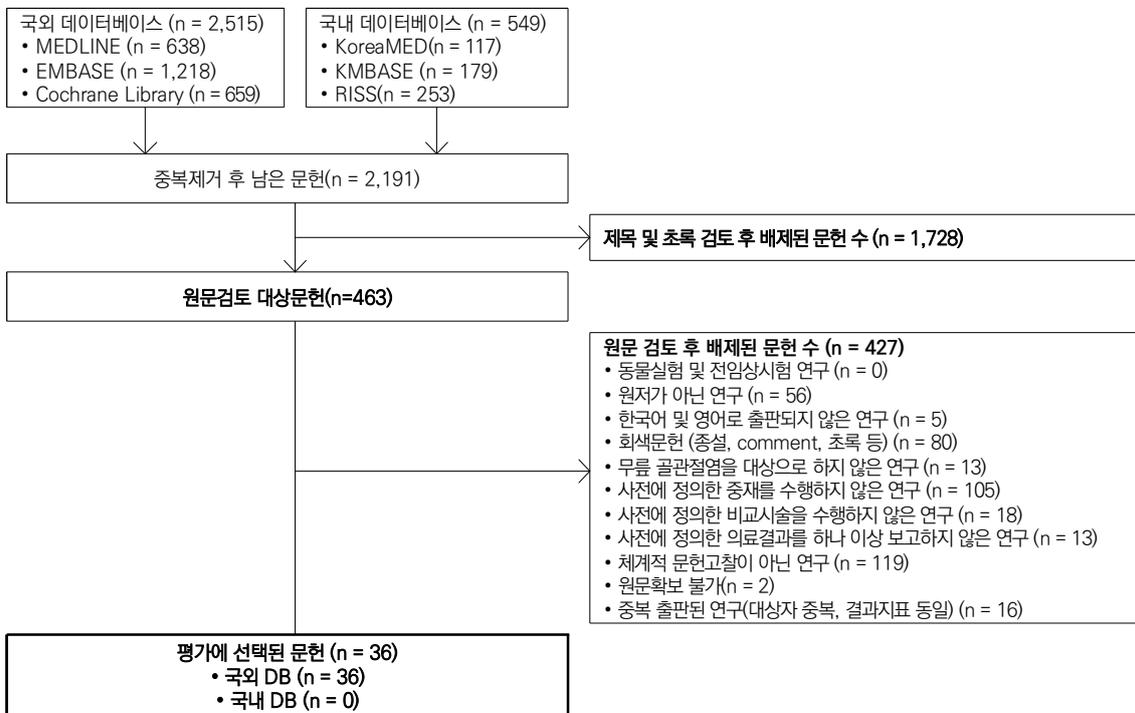


그림 3.1 문헌선정 흐름도

## 1.2 선택문헌 특성

### 1.2.1 기본 현황

선택된 SR 36편의 연구국가는 미국이 16편으로 가장 많았고, 캐나다, 중국, 프랑스 각 3편, 영국, 벨기에 각 2편, 이탈리아, 독일, 핀란드, 스위스, 오스트리아, 대만, 한국 각 1편이었다. 출판연도는 2004년부터 2023년까지였다. 2020년 7편, 2021년 6편, 2022년 5편으로 최근 연도에 출판된 SR이 많았고, 네트워크 메타분석을 수행한 SR은 2015년부터 출판되었다. 각 SR의 선택문헌은 2~137편이었다. 메타분석을 시행한 SR의 선택문헌은 2~89편, 네트워크 메타분석을 시행한 SR은 11~137편이 분석에 포함되었다.

IA CS는 6편에서, IA HA는 16편에서 보고하였고, 나머지 14편에서는 IA CS와 IA HA의 안전성 및 효과성 결과를 모두 보고하였다. 국소마취제를 이용한 IA를 보고한 문헌은 없었다.

IA CS 안전성 및 효과성을 보고한 20편에서 모두 위약과 비교하였고, 물리치료(Physical therapy, 이하 PT)와 비교 결과는 2편, 경구 NSAIDs 치료와 비교 결과는 5편이었다. IA CS의 안전성 결과는 8편에서 시술관련 이상반응, 중대한 이상반응을 보고하였다. 효과성 지표로서 위약과 비교 결과는 통증 16편, 관절기능 장애 11편, 관절강직 2편, 관절연골 손상 3편이었다. PT와 비교 결과는 통증 1편, 관절기능 장애 1편, 경구 NSAIDs 치료와 비교 결과는 통증 1편, 관절기능 장애 1편이었다.

IA HA는 30편에서 위약과 안전성 및 효과성을 비교하였고, PT와 비교한 문헌은 1편, 경구 NSAIDs 치료와 비교 결과는 6편이었다. 안전성 결과는 11편에서 시술관련 이상반응, 중대한 이상반응을 보고하였다. 효과성 지표로서 위약과 비교 결과는 통증 26편, 관절기능 장애 21편, 관절강직 3편, 관절연골 손상 1편이었다. PT와 비교 결과는 통증 1편, 관절기능 장애 1편, 경구 NSAIDs 치료와 비교 결과는 통증 6편, 관절기능 장애 5편, 관절강직 2편이었다.

비뚤림위험 평가는 32편에서 실시하였다. 25편에서는 코크란그룹의 Risk of bias(21편), Jadad scale(3편) 등 평가도구를 이용하여 2명 이상 연구자가 독립적으로 비뚤림위험을 평가하였고, 나머지 7편에서는 비뚤림위험 평가를 시행하였으나 평가도구를 언급하지 않았다. 비뚤림위험 평가결과는 선택문헌에 따라 상이하였다.

연구비 지원 및 이해상충과 관련하여 12편에서 산업체 기금을 지원받았고, 4편에서는 저자가 산업체의 자문위원 또는 직원으로 연구비 외 자문료, 사례금을 받아 잠재적인 이해상충이 있다고 보고하였다. 10편에서는 연구비 지원 및 이해상충이 없다고 보고하였고, 8편에서는 국가 기관으로부터 공공 기금을 지원받았다. 나머지 2편에서는 연구비 지원 및 이해상충을 보고하지 않았다.

표 3.1 선택문헌 특성

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
1	Liao (2023)	대만	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: PT</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 시술관련 이상반응, 시술관련 중대한 이상반응, '시술관련 이상반응' 관련 연구참여 중단</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'23.1.</li> <li>검색DB 수: 7</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): PEDro</li> <li>근거수준 평가: GRADE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 75편</li> <li>환자수 6934명</li> <li>- IA CS 5편(138명)</li> <li>- IA HA 9편(316명)</li> <li>- IA CS+PT 12편(377명)</li> <li>- IA HA+PT 25편(1,462명)</li> <li>- PT 59편(2,438명)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>낮음 62.5% (50/80편)</li> <li>불확실 37.5%(30/80편)</li> <li>출판비뚤림 없음</li> <li>근거수준</li> <li>- 병행</li> <li>·통증 moderate</li> <li>·관절기능 장애 low</li> <li>- 단독</li> <li>·통증 very low</li> <li>·관절기능 장애 very low</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>관절강내 주사와 운동치료 병행이 관절강내 주사 또는 PT 단일 방법보다 효과적임</li> <li>(제한점) 선택문헌의 관절강내 주사, 운동치료 modality, 주사횟수, 약물유형이 다양함. 연구대상자 20명 이하 연구가 분석에 포함 (25/80편)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대학, 병원 기금, 공공 기금(Ministry of Health and Welfare, Taiwan)</li> <li>연구수행에 관여하지 않음</li> </ul>
2	Donovan (2022)	영국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS (2회 이상)</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 이상반응, 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>추적기간: 3개월 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'21.1.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB 2.0</li> <li>근거수준평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 2편</li> <li>환자수 208명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>모든 영역에서 낮음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2회 이상 시행한 IA CS는 위약 대비 증상경감 효과가 비열등함</li> <li>(제한점) 군별 연구대상자 수가 작음(50명 이하), Single-blind(결과평가지자 눈가림) 시행</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>공공 기금(National Institute for Health Research, NIHR)</li> <li>연구수행에 관여하지 않음</li> </ul>
3	Mojica (2022)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>연구유형: RCT, 전향적 코호트 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'20.9.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB 2.0</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 79편</li> <li>환자수 8,761명</li> <li>- IA CS 927명</li> <li>- IA HA 3,947명</li> <li>- 위약 2,134명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>낮음 27편</li> <li>중간 38편</li> <li>높음 11편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS와 IA HA 모두 효과적이거나 장기결과가 필요함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원: NR</li> <li>잠재적인 COI 있음</li> <li>- 일부 저자가 산업체 기금을 지원받음</li> </ul>
4	Pereira (2022)	캐나다	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염(연구대상자 중 75% 이상 포함)</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>연구유형: RCT, quasi-RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'21.9.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB 2.0</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 25편</li> <li>환자수 9,423명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>낮음</li> <li>- 무작위배정 52% (13/25편)</li> <li>- 중도탈락 80% (20/25편)</li> <li>- 결측값</li> <li>·통증 75% (18/24편)</li> <li>·관절기능 장애 74% (14/19편)</li> <li>- 결과측정</li> <li>·통증 96% (23/24편)</li> <li>·관절기능 장애 100% (19/19편)</li> <li>-선택적 결과보고</li> <li>·통증 67% (16/24편)</li> <li>·관절기능 장애 68% (13/19편)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 위약 대비 통증감소 효과를 증가시킴. 이에 IA HA의 광범위한 사용을 지지하지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>관절염 연구회, 병원, 공공기금(Canada Research Chairs Programme)</li> <li>연구수행에 관여하지 않음</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
5	Singh (2022)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>추적기간: 6개월 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> <li>- 군별 대상자수 30명 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '20.8.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 23편</li> <li>환자수 4,604명</li> <li>- IA CS 521명</li> <li>- IA HA 2,371명</li> <li>- 위약 1,120명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위배정 은폐, 결과평가 눈가림, 선택적 결과보고 비뚤림 위험 낮음</li> <li>연구참여자 눈가림</li> <li>- 높음 6편, 불확실 2명</li> <li>Attrition 비뚤림위험</li> <li>- 불확실 10편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS는 6개월 이상 추적 시 통증 및 관절기능이 위약과 차이가 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원: NR</li> <li>잠재적인 COI 있음</li> <li>- 저자들이 산업체로부터 자문료, 인건비 등을 받음</li> </ul>
6	Zhao (2022)	중국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 시술관련 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'21.1.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 16편</li> <li>환자수 3,221명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High quality 9편</li> <li>Medium quality 7편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>체계적 문헌고찰 및 전임상연구를 통해 IA HA가 국소부위 및 전신 염증 반응을 유도하고 골관절염 치료에는 효과적이지 않음.</li> <li>(제한점) 선택연구의 약물용량, 주사횟수, 골관절염 중증도가 다양함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>공공기금(National Key Research and Development Program of China, National Natural Science Foundation of China)</li> </ul>
7	Anil (2021)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'20.2.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Jadad scale</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 79편</li> <li>환자수 8,761명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>낮음 69편</li> <li>높음 9편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>고분자량 HA가 효과적임</li> <li>(제한점) 선택연구의 추적관찰 시점이 다양하여 분석에 포함하지 못한 연구결과가 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
8	Migliorini (2021)	독일	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> <li>- CEBM 근거수준 Level I</li> <li>추적기간: 3, 6, 12개월</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '19.12.</li> <li>검색DB 수: 4</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 30편</li> <li>환자수 3,463명</li> <li>- IA CS 13편 (603명)</li> <li>- IA HA 22편 (1,123명)</li> <li>- 위약 9편(374명)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 낮음</li> <li>- 무작위배정 생성, 배정은폐: 30편 모두 낮음</li> <li>결과평가 눈가림: 26편 낮음, 4편 높음</li> <li>불완전한 결과보고: 22편 낮음, 8편 불확실</li> <li>선택적 결과보고: 23편 낮음, 7편 불확실</li> <li>- 기타: 16편 낮음, 14편 불확실</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS와 IA HA 모두 통증 및 관절 기능 개선이 위약과 차이가 없음</li> <li>(제한점) 선택문헌의 주사방법이 다양함. 12개월 이상 추적결과가 부족함. 위약군 대상자 수가 IA CS 군, IA HA군에 비해 적음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
9	Miller (2021)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응, 중대한 이상반응</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> <li>- 군별 대상자수 30명 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '18.12.</li> <li>검색DB 수: 4</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 38편</li> <li>환자수 8,078명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구참여자 눈가림은 36편에서 시행한 반면 시술자 눈가림은 4편에서 시행</li> <li>결과평가자 눈가림, 산업체 지원, 불완전한 결과보고로 인해 잠재적인 비뚤림위험이 있음</li> <li>출판비뚤림 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 안전함</li> <li>- 위약보다 심각하지 않고 일시적인 국소증상을 일으킬 수 있음</li> <li>(제한점) 연구대상자 수가 적은 문헌을 배제함으로써 중요한 이상반응이 제외될 가능성이 있음. IA HA 주기를 반복했을 때 안전성은 평가하지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>잠재적인 COI 있음</li> <li>- 산업체 자문위원, 직원 이 저자에 포함</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
10	Naja (2021)	프랑스	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>- 초기 KL grade 1-3</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약, 경구 NSAIDs 치료</li> <li>결과지표</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>추적기간: 6개월 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> <li>출판연도: '17년~'20년 2월</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: NR</li> <li>검색DB 수: 2</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(+): GRADE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 19편</li> <li>환자수 2,488명</li> <li>- IA HA 12편</li> <li>- IA CS 2편</li> <li>- 위약 3편</li> <li>- 경구 NSAIDs 치료 2편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>비뚤림위험이 전반적으로 높음</li> <li>- 배경은폐: 높음 12편</li> <li>- 수행비뚤림: 높음 13편, 불확실 1편</li> <li>- Detection bias: 높음 3편, 불확실 4명</li> <li>- attrition bias: 높음 8편, 불확실 1편</li> <li>- reporting bias: 75%이상 낮음</li> <li>근거수준</li> <li>- IA HA: low</li> <li>- IA CS: very low</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(제한점) 전반적으로 근거수준이 낮음. 2017년 이전 출판연구는 단기 추적결과를 보고(1년미만), 개별 대상자수 30명 미만인 연구 포함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
11	Najm (2021)	영국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS</li> <li>비교중재: 위약, PT, NSAIDs 치료</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: NR</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Jadad scale</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 23편</li> <li>환자수 1,457명</li> <li>- IA CS 890명</li> <li>- NSAIDs 35명</li> <li>- 운동치료 78명</li> <li>- 위약 454명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>비뚤림위험 낮음 13편</li> <li>비뚤림위험 중간 3편</li> <li>비뚤림위험 높음 6편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS는 6주 이내 급성통증 감소 및 관절기능 개선 효과가 위약 보다 높으나 경구 NSAIDs 치료, PT와 비교시 차이가 없음</li> <li>(제한점) 결과지표 도구(VAS, WOMAC), 단위(평균, 표준편차)가 다른 연구는 분석에서 제외, IA CS 주사방법이 다양하고 관절천자 과정에 대한 기술이 생략</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
12	Zhao (2021)	중국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 시술관련 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>추적기간: 5개월 이상</li> <li>- 탈락률 20% 이하</li> <li>연구유형: RCT</li> <li>- 근거수준 level I or II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~20.4.</li> <li>검색DB 수: 6</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 43편</li> <li>환자수 5,575명</li> <li>- IA HA 36편</li> <li>- 위약 23편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 비뚤림위험 낮음</li> <li>- 낮음 32편, 중간 5편, 높음 6편</li> <li>- 5편은 무작위배정 과정이 명확하지 않고, 8편은 연구참여자 눈가림을, 3편은 결과평가자 눈가림을 시행하지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 PRP, 출기세포보다 효과가 낮음</li> <li>(제한점) 연구간 이질성이 있고, 12개월 추적관찰 결과를 보고한 문헌 수가 적음. 비뚤림위험이 높거나(6편) 중간인(5편) 연구가 결과에 영향을 미침</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>병원, 공공기금 (National Natural Science Foundation of China, Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China)</li> <li>잠재적인 COI 있음</li> </ul>
13	Beaudart (2020)	벨기에	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>추적기간: 6개월 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '19.8.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 71편</li> <li>환자수 15,713명</li> <li>- IA CS 21편</li> <li>- IA HA 40편</li> <li>- NSAIDs 11편</li> <li>- 위약 50편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위배정 생성, 연구참여자 및 결과평가자 눈가림, 선택적 결과 보고는 비뚤림위험 낮음</li> <li>배정은폐는 비뚤림위험 불확실, 불완전한 결과보고는 비뚤림위험 높음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 주사 후 6개월 통증감소 및 관절기능 개선에 효과적임</li> <li>(제한점) 비약물요법이 분석에 포함되지 않았고, 잠재적으로 소규모 연구 효과(small study effect)가 있음.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>잠재적인 COI 있음</li> <li>일부 저자들이 산업체로부터 자문료, 연구비를 받음</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
14	Chevalier (2020)	프랑스	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증</li> </ul> </li> <li>추적기간: 4주 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '18.6.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 42편</li> <li>환자수 8,047명               <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA CS 13편</li> <li>- 위약 6편</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위배정 생성, 배정은폐를 제외하고 비뚤림위험이 낮은 경향성을 보임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS는 단기 증상개선에 효과적임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>잠재적인 COI 있음               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 산업체 자문위원, 직원이 저자에 포함</li> </ul> </li> </ul>
15	Han (2020)	한국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응, 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '19.6.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Detsky quality index</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 43편</li> <li>환자수 5,554명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 비뚤림위험 낮음</li> <li>- Desky score 15점 이상: 39편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS, IA HA가 통증 감소, 이상반응에 효과적임</li> <li>- PRP, 줄기세포보다 효과적이거나 효과 차이가 크지 않고 임상적으로 비용, 환자 선호도 등을 고려하지 않은 결과임</li> <li>(제한점) 사용약물, 주사용량이 다양하고 주사기간, 횟수를 원문에서 제시하지 않아 분석에 포함하지 못함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원: NR</li> <li>COI 없음</li> </ul>
16	Hummer (2020)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>- 무릎 골관절염 환자가 80% 이상 포함</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약, 경구 NSAIDs</li> <li>치료</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증</li> </ul> </li> <li>추적기간: 4주 이상</li> <li>출판연도: 1996년 이후</li> <li>연구유형: RCT</li> <li>- 군별 대상자수 30명 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '18.11.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): AAOS CPG 방법</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 14편</li> <li>환자수 2,796명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구의 질               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 높음 5편</li> <li>- 중간 14편</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA에서 고분자량 HA가 통증감소에 잠재적인 효과를 보임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>잠재적인 COI 있음               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 산업체 자문위원, 직원이 저자에 포함</li> </ul> </li> </ul>
17	Miller (2020)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 경구 NSAIDs 치료</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응, 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '19.3.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 6편</li> <li>환자수 831명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구자 또는 연구참여자 눈가림, 산업체 지원 비뚤림, 불완전한 결과보고에 대해 기술하지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA가 경구 NSAIDs 치료 대비 전반적인 이상반응 위험이 낮고, 통증 및 관절기능 개선 효과가 통계적으로 유의하게 높으나 임상적인 개선 효과는 유의하지 않음</li> <li>(제한점) 선택문헌 수가 적음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원: NR</li> <li>잠재적인 COI 있음               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 일부 저자들이 산업체로부터 자문료, 사례비를 받음</li> </ul> </li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
18	Phillips (2020)	캐나다	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>추적기간: 3±1개월</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '18.11.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 64편</li> <li>환자수 9,710명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대부분 무작위배정 생성, 배정은 폐에서 비뚤림위험 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>고분자량 HA가 통증 및 관절기능 개선에서 모두 효과적임</li> <li>Extended release CS가 standard release CS보다 추가적인 임상 이득을 가짐. 시술관련 합병증 발생률이 높으나 경미한 증상으로 자체 해결됨</li> <li>(제한점) network MA에 있어 치료순위 정밀도가 부족하고 선택문헌간 비밀관성 및 이질성이 높음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금 - 연구수행에 관여하지 않음</li> </ul>
19	Saltychev (2020)	핀란드	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '19.6.</li> <li>검색DB 수: 6</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 8편</li> <li>환자수 1,073명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>높음 3편</li> <li>낮음 5편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS는 통증 감소에 mild ~ moderate 효과가 3개월까지 있으며 위약 대비 이상반응 위험이 낮음</li> <li>(제한점) 선택문헌 수가 작아 출판 비뚤림 위험을 배제하지 못함. IA CS 약제, 용량, 관절천자 여부 등 주사 방법이 매우 다양, 연구간 이질성 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI없음</li> </ul>
20	Nicholls (2019)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: NR</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(-)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 20편</li> <li>환자수 4,100명</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 초기-중기 무릎 골관절염에서 주사 후 6개월까지 위약대비 통증감소 효과가 유의하게 높고 시술관련 이상반응이 낮음</li> <li>IA HA는 후기 무릎 골관절염에서 임상적 효과에 차이가 없고 시술관련 이상반응 발생이 유의하게 높음</li> <li>(제한점) 선택연구간 HA 종류, 주사방법이 이질적이고, 후기 무릎 골관절염 대상 연구수가 적음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금 - 산업체 자문위원, 직원 이 저자에 포함</li> </ul>
21	Gregori (2018)	이탈리아	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약, 경구 NSAIDs 치료</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애, 관절 연골 손상</li> </ul> </li> <li>추적기간: 1년 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '18.6.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 47편</li> <li>환자수 22,037명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>낮음 23편</li> <li>높음 14편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS 또는 IA HA에서 위약보다 12개월 이상 통증개선 효과는 불확실함</li> <li>(제한점) 33개 약제 중 13편만 선택문헌이 2개 이상, small study effect(군별 대상자수100명 이상 연구는 60% 이하)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대학, 산업체 기금 - 산업체 직원이 저자에 포함</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뮴림위험 평가	결론	연구비/COI
22	Jevsevar (2018)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>- 무릎 골관절염 환자 80% 이상 포함</li> <li>비교중재: 위약, 경구 NSAIDs 치료</li> <li>결과지표</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>추적기간: 28일 이상</li> <li>연구유형: RCT</li> <li>- 군별 대상자수 30명 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '15.10.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뮴림위험 평가(+)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 53편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 연구의 질이 높음</li> <li>- 눈가림 부적절(1%)</li> <li>- 배정은폐 수행 부적절(3.5%)</li> <li>- 배정은폐 방법 기술 부적절(20%)</li> <li>- 무작위배정 기술 부적절(34%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS는 위약 대비 통증감소에 효과적이고 IA HA는 위약 대비 유의한 차이가 없음</li> <li>(제한점) 관절강내 주사와 경구 NSAIDs 치료 비교시 직접 비교결과를 포함하지 못한 경우가 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
23	Tian (2018)	중국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>추적기간: 4, 12, 24개월</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '13.12.</li> <li>검색DB 수: 4</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뮴림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 4편</li> <li>환자수 739명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 비뮴림위험 낮음</li> <li>- 평가자 눈가림: 높음 1편</li> <li>근거수준</li> <li>- 통증: Moderate</li> <li>- 관절기능: Moderate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA CS(Methylprednisolone)은 통증감소 및 관절기능 개선에 효과적이며 증대한 이상반응이 관찰되지 않음</li> <li>(제한점) 선택문헌 중 4편은 연구 대상자 수가 적음. 골관절염 중증도, 연령, 성별, BMI 등 요인에서 연구간 이질성이 있음. 추적기간이 짧아 이상반응이 과소 추정될 수 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
24	Concoff (2017)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 이상반응, 증대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '16.2.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뮴림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 30편</li> <li>환자수 5,848명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 비뮴림위험 낮음</li> <li>- 소수 연구에서 무작위배정 생성, 배정은폐, 연구참여 눈가림 비뮴림위험 높음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>주사횟수 2-4회, 5회 이상일 때 위약보다 통증감소 효과가 있음. 특히 2~4회 주사에서 통증개선 효과가 높았으며 시술관련 이상반응이 거의 발생하지 않았음</li> <li>(제한점) 주사횟수별 효과를 직접 비교한 연구수가 적음. 통증점수를 일관성있게 보고하지 않았고, 추적기간 범위가 다양함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>저자가 산업체로부터 사례금을 받거나 산업체 직원이 포함</li> </ul>
25	Altman (2016)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표</li> <li>- (안) 이상반응(삼출물, 주사부위 국소 발작)</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> <li>출판연도: 1995년 이후</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '14.5.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뮴림위험 평가(-): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 68편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>분자무게 3000kDa HA가 분자무게가 작은 HA보다 안전하고 효과적임</li> <li>(제한점) 안전성 및 효과성 결과보고가 불완전하거나 명확하게 기술되지 않음. 선택문헌의 연구설계가 일관되지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>잠재적인 COI 있음</li> <li>산업체 자문위원이 저자에 포함</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뮴림위험 평가	결론	연구비/COI
26	Bannuru (2016)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응, 중대한 이상반응</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '15.10.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뮴림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 74편</li> <li>환자수 13,032명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위배정 적절 37편 (50%)</li> <li>배정은폐 적절 32편 (43%)</li> <li>연구참여자 및 결과평가자 눈가림 53편 (72%)</li> <li>산업체기금 지원 90%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 다양한 약제 유형에서 전반적으로 위약보다 안전함. 그러나 이상반응 발생건수가 낮고 추적기간(최대 6개월)이 비교적 짧기 때문에 추적기간이 더 긴 대규모 연구가 필요함</li> <li>(제한점) 선택연구 다수가 산업체기금을 지원받았으나 경쟁업체의 제품을 평가하였기 때문에 Sponsorship bias를 평가할 수 없었음. 이상반응 결과보고 질이 낮았고 일관성이 부족함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>COI 있음</li> <li>저자가 제약회사 자문비를 받음</li> </ul>
27	Trojian (2016)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애, 관절 강직</li> </ul> </li> <li>추적기간: 8주 이상, 26주 이내</li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: ~'14.8.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뮴림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 11편</li> <li>환자수 3,391명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 비뮴림위험 낮음</li> <li>- 일부 문헌에서 불완전한 결과보고, 선택적 보고, 연구참여자 눈가림 비뮴림위험이 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 위약대비 효과적이거나 IA CS는 위약 대비 유의한 차이가 없음</li> <li>- 선행 SR &amp; MA 결과가 문헌선정, 효과측정, 통계학적 결과와 임상 결과 관계에 있어 다양한 방법을 적용, 위약효과(관절천자 후 생리 식염수 주사)를 감안하지 않은 대조군 설정으로 인해 이질적임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>
28	Bannuru (2015)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA CS, IA HA</li> <li>비교중재: 위약, 경구 NSAIDs 치료</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응, 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애, 관절 강직</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '14.8.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: network MA</li> <li>비뮴림위험 평가(+): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 137편</li> <li>환자수 33,243명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 중간 수준</li> <li>- 대상군 기저특성 유사 118편 (86%)</li> <li>- 무작위 배정생성 적절 75편 (55%)</li> <li>- 배정은폐 적절 68편 (50%)</li> <li>- 연구참여자 및 결과평가자 눈가림 110편 (80%)</li> <li>- 통증 ITT 분석 92편 (67%)</li> <li>산업체기금 지원 90%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>관절강내 주사는 경구 NSAIDs 치료보다 통증감소에 효과적임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>의료기술평가기관 (AHRQ) 기금</li> </ul>
29	Jevsevar (2015)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약, 경구 NSAIDs 치료</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애, 관절 강직</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '15.2.</li> <li>검색DB 수: 4</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뮴림위험 평가(-): Cochrane RoB</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 19편</li> <li>환자수 4,485명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위배정 생성 및 은폐 적절 9편 (47%)</li> <li>이중맹검 14편 (74%)</li> <li>ITT분석 9편 (47%)</li> <li>산업체기금 지원 12편 (63%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 양질의 위약 비교 임상시험(연구대상자수 60명 이상, 이중맹검)에서 임상적으로 중요한 차이가 없음</li> <li>(제한점) 선택문헌간 IA HA 방법 추적시점이 일관되지 않음. 일부 연구에서 연구비지원 출처가 명확하지 않아 메타 회귀분석에 포함하지 못함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구비지원 없음</li> <li>COI 없음</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
30	Richette (2015)	프랑스	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '13.12.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(-)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 8편</li> <li>환자수 2,199명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>선택문헌 모두 무작위배정 생성, 배정은폐, 눈가림, 결과측정을 적절히 수행함</li> <li>출판비뚤림 없음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 위약대비 효과성은 중간 수준이지만 실질적인 이점을 제공함</li> <li>(제한점) 잠재적인 출판비뚤림 있음 (출판연구만포함). 단기결과(3개월) 평가 HA 유형을 구분하지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>임상시험수탁기관 (CRO) 기금</li> <li>COI 없음</li> </ul>
31	Strand (2015)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: NR</li> <li>검색DB 수: 2</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+): Jadad scale</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 29편</li> <li>환자수 4,866명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jadad score 3(2-5)점 - 4점이상 4편(14%)</li> <li>- 무작위배정 생성 적절 3편 (10%)</li> <li>- 눈가림 적절 4편 (14%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA(MIFDA 승인 약제)는 26주 추적시 안전하고 효과적임</li> <li>(제한점) 선택연구간 이질성이 높음 양질의 연구에서 치료효과가 작음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>- 연구수행에 관여하지 않음</li> </ul>
32	Colen (2012)	벨기에	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (효) 통증</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '11.6.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(-)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 74편</li> </ul>	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>산업체 기금</li> <li>- 연구수행에 관여하지 않음</li> </ul>
33	Rutjes (2012)	스위스	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응(관절 삼출물, 주사부위 국소반응), 중대한 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '12.1.</li> <li>검색DB 수: 3</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 89편</li> <li>환자수 12,667명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>무작위배정 은폐 적절 13편(15%)</li> <li>위약과 비교한 68편 (76%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 연구참여자 눈가림 적절 16편 (18%)</li> <li>- 결과평가 눈가림 적절 48편 (54%)</li> </ul> </li> <li>IIT 분석 수행 17편 (19%)</li> <li>군별 연구대상자수 100명 이상 23편 (26%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>선택문헌 연구의 질이 낮고 안전성 결과를 구체적으로 보고하지 않음</li> <li>통증, 관절기능 개선 효과가 작거나 차이가 없고, 중대한 이상반응 위험을 높이므로 IAHA를 권장하지 않음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>공공 기금 (Swiss National Science Foundation, Arco Foundation)</li> </ul>
34	Arrich (2005)	오스트리아	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>중재: IA HA</li> <li>비교중재: 위약</li> <li>결과지표               <ul style="list-style-type: none"> <li>- (안) 이상반응</li> <li>- (효) 통증, 관절기능 장애</li> </ul> </li> <li>연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>검색기간: '04.4.</li> <li>검색DB 수: 5</li> <li>분석방법: MA</li> <li>비뚤림위험 평가(+)</li> <li>근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT 24편</li> <li>환자수 2,925명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전반적으로 비뚤림위험이 있음               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4편에서 배정은폐 및 결과평가자 눈가림 적절, ITT 분석 시행</li> <li>- 배정은폐 보고 7편</li> <li>- ITT 분석 8편</li> <li>- 결과평가자 눈가림 보고 16편</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA는 임상적으로 효과적이지 않고 이상반응이 발생할 위험이 높음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>공공기금(Main Association of Austrian Social Security Institutions)</li> <li>COI 없음</li> </ul>

연번	제1저자 (연도)	연구 국가	PICOTS-SD	문헌검색 및 선택	선택문헌/환자수	비뚤림위험 평가	결론	연구비/COI
35	Modawal (2005)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>■ 중재: IA HA</li> <li>■ 비교중재: 위약</li> <li>■ 결과지표 - (효) 통증</li> <li>■ 연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 검색기간: ~'04.8.</li> <li>■ 검색DB 수: 3</li> <li>■ 분석방법: MA</li> <li>■ 비뚤림위험 평가(+)</li> <li>■ 근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RCT 11편</li> <li>■ 환자수 1,143명</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Good quality 5편</li> <li>■ Poor quality 4편</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ IA HA는 단기 통증감소에 중간수준 효과가 있음</li> </ul>	NR
36	Godwin (2004)	캐나다	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 대상환자: 무릎 골관절염</li> <li>■ 중재: IA CS</li> <li>■ 비교중재: 위약</li> <li>■ 결과지표 - (효) 통증</li> <li>■ 연구유형: RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 검색기간: ~'02.12.</li> <li>■ 검색DB 수: 5</li> <li>■ 분석방법: MA</li> <li>■ 비뚤림위험 평가(+)</li> <li>■ 근거수준 평가(-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RCT 5편</li> <li>■ 환자수 312명</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ IA CS는 주사 후 1주일 이내 통증을 통계적·임상적으로 유의하게 감소시키고 3~4주 동안 지속됨</li> </ul>	NR

ARHQ, Agency for Healthcare Research and Quality; CEBM, Centre for Evidence-Based Medicine; COI, Conflict of interest; CRO, Contract Research Organization; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; IIT, Intention-to-treat; MA, Meta-analysis; NR, Not reported; NSAIDs, Nonsteroidal antiinflammatory drugs; PT, Physical therapy; RCT, Randomized controlled trials; RoB, Risk of bias;

### 1.3 선택 일차 문헌의 비교

포함된 일차연구는 총 516편이었다(부록 6).

가장 많이 포함된 일차연구는 Altman 등(2009)로 23편의 SR에 포함되었다. 다음 포함횟수가 높은 순서로 Huang 등(2011), Chevalier 등(2010) 21회, Lundsgarrd 등(2008) 19회, Altman 등(2004), Huskisson 등(1999) 18회, Karlsson 등(2002), Altman 등(1998) 17회였다. 8편 모두 증재시술이 IA HA였다. 증재시술이 IA CS인 일차연구 중 가장 많이 포함된 일차연구는 Carbon 등(2004), Leighton 등(2014)로 10편의 SR에 포함되었다. Bisicchia 등(2016), Tammachote 등(2016)은 9편의 SR에 포함되었고, Housman 등(2014), Jones 등(2015), McAlindon 등(2017), Ravaud 등(1999), Tasciotaglu 등(2003)은 8편의 SR에 포함되었다. 연구비 지원을 보고하지 않은 2편을 제외하고 16편 중 11편은 산업체 연구비 지원을 받았다(표 3.2).

표 3.2 포함횟수가 높은 일차연구의 연구비 지원 현황

연 번	제1저자 (연도)	서지정보	연구비지원	포함 횟수
<b>증재: IA CS</b>				
1	Carbon (2004)	Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. <i>J Rheumatol.</i> 2004;31:333-343.	○ (제약회사)	10
2	Leighton (2014)	Leighton R, Akermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. <i>Osteoarthritis Cartilage.</i> 2014;22:17-25.	○ (제약회사)	10
3	Bisicchia (2016)	Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2016;34:857-863.	COI(+): 1저 자가 제약회 사 자문위원	9
4	Tammachote (2016)	Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-articular, singleshot hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 2016;98:885-892.	○ (대학)	9
5	Housman (2014)	Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, et al. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.</i> 2014;22:1684-1692.	○ (제약회사)	8
6	Jones (2015)	Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage.</i> 1995;3:269-273.	○ (제약회사)	8
7	McAlindon (2017)	McAlindon, T.E.; LaValley, M.P.; Harvey, W.F.; Price, L.L.; Driban, J.B.; Zhang, M.; Ward, R.J. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs. Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2017, 317, 1967-1975.	○ (제약회사)	8
8	Ravaud (1999)	Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 1999;42:475-482.	○ (연구회, 병원)	8
9	Tasciotaglu (2003)	Tasciotaglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2003;22:112-117.	Not report	8

연번	제1저자 (연도)	서지정보	연구비지원	포함 횟수
중재: IA HA				
1	Altman (2009)	Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). <i>Semin Arthritis Rheum</i> 2009;39:1-9.	○ (제약회사)	23
2	Huang (2011)	Huang TL, Chang CC, Lee CH, Chen SC, Lai CH, Tsai CL. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. <i>BMC musculoskelet disord</i> 2011;12.	○ (제약회사)	21
3	Chevalier (2010)	Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, Dijk NV, Luyten FP, Scott D, et al. Single, intraarticular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010;69:113-9.	○ (제약회사)	21
4	Lundsgarrd (2008)	Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Glud C: Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. <i>Scand J Rheumatol</i> 2008;37:142-150.	○ (코크란연합)	19
5	Altman (2004)	Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> 2004;12:642-9.	○ (의료기기 회사)	18
6	Huskisson (1999)	Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. <i>Rheumatology</i> 1999;38:602-7.	Not report	18
7	Karlsson (2002)	Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, doubleblind, parallel-design multicentre study. <i>Rheumatology</i> 2002;41:1240-8.	○ (제약회사)	17
8	Altman (1998)	Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. <i>J Rheumatol</i> 1998;25:2203-12.	○ (제약회사)	17

IA CS, Intraarticular corticosteroids injection, IA HA, Intraarticular hyaluronic acid injection

## 1.4 비뚤림위험 평가결과

비뚤림위험 평가결과, 전반적 신뢰도는 ‘높음’이 4편(Donovan et al., 2022; Beaudart et al., 2020; Han et al., 2020; Saltychev et al., 2020)이었고, ‘중등도’ 3편(Liao et al., 2023; Pereira et al., 2022; Miller et al., 2021), ‘낮음’ 12편, ‘매우 낮음’ 17편이었다.

항목별로 살펴보면, 고찰에 포함된 연구의 자금 출처를 보고하였는지 묻는 질문(10번 질문)에서 ‘아니오’가 28편이었다. 다음으로 출판비뚤림 항목(15번 질문)이 19편, SR의 프로토콜 사전 확립(2번 질문)과 연구선택(5번 질문)에서 각각 14편이 ‘아니오’로 평가하였다.

SR 질평가 결과는 <표 3.3>, <표 3.4>와 같다.

표 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약

비뚤림위험 평가항목	문헌 수(건)		
	예	일부 예	아니오
1. 체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?	36		0
2. 체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?	6	16	14
3. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?	36		0
4. 문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?	23	13	0
5. 문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?	22		14
6. 문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?	27		9
7. 문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?	28	0	8
8. 문헌고찰저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?	9	18	9
9. 문헌고찰저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뚤림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?	25	1	10
10. 문헌고찰 저자는 고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?	8		28
11. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과 간의 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?	36		0
12. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?	26		10
13. 문헌고찰저자는 고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림위험을 고려하였는가?	27		9
14. 문헌고찰저자는 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명과 고찰을 하였는가?	26		10
15. 양적 합성을 하였다면, 문헌고찰저자는 출판비뚤림(소규모연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?	17		19
16. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?	34		2

표 3.4 비플림위험 평가결과

	1. 연구질문 및 포괄기준	2. 프로그래밍	3. 연구설계	4. 포괄적인 문헌검색	5. 연구선택	6. 자료추출	7. 배제연구 및 사유	8. 선정연구 세부사항	9. 비플림 위험	10. 자담 출처	11. 메타분석 통계적 방법	12. 메타분석 에서 비플림 위험 고려	13. 고찰에서 비플림 위험 고려	14. 이질성 설명	15. 출판 비플림	16. 이해충돌	전반적 신뢰도
Liao (2023)	예	예	예	예	예	예	예	아니오	예	아니오	예	예	예	예	예	예	중등도
Donovan (2022)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	높음
Mojica (2022)	예	일부 예	예	예	예	예	예	일부 예	예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	예	낮음
Pereira (2022)	예	예	예	예	아니오	예	예	일부 예	예	아니오	예	예	예	예	예	예	중등도
Singh (2022)	예	일부 예	예	예	예	예	예	아니오	예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	예	낮음
Zhao (2022)	예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	일부 예	예	아니오	예	아니오	예	아니오	아니오	예	매우낮음
Anil (2021)	예	일부 예	예	예	예	예	예	일부 예	예	아니오	예	아니오	아니오	아니오	아니오	예	매우낮음
Migliorini (2021)	예	일부 예	예	예	예	예	예	아니오	아니오	아니오	예	아니오	아니오	예	아니오	예	매우낮음
Miller (2021)	예	일부 예	예	일부 예	예	예	예	일부 예	예	아니오	예	예	예	예	예	예	중등도
Naja (2021)	예	일부 예	예	일부 예	아니오	예	예	일부 예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	예	낮음
Najm (2021)	예	일부 예	예	일부 예	예	아니오	예	일부 예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	예	낮음
Zhao (2021)	예	일부 예	예	예	예	예	예	예	예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	예	낮음
Beaudart (2020)	예	예	예	예	예	예	예	아니오	예	아니오	예	예	예	예	예	예	높음
Chevalier (2020)	예	일부 예	예	일부 예	아니오	예	예	아니오	예	아니오	예	아니오	아니오	예	아니오	예	매우낮음
Han (2020)	예	일부 예	예	예	아니오	예	예	일부 예	예	아니오	예	예	예	예	예	예	높음
Hummer (2020)	예	일부 예	예	예	예	예	예	일부 예	예	아니오	예	아니오	아니오	아니오	아니오	예	매우낮음
Miller (2020)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	예	낮음
Phillips (2020)	예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	일부 예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	예	매우낮음

	1. 연구질문 및 포함기준	2. 프로토콜	3. 연구설계	4. 포괄적인 문헌검색	5. 연구선택	6. 자료추출	7. 배제연구 및유	8. 선정연구 서부사항	9. 비탈림 위험	10. 지급출처	11. 메타분석 통계적 방법	12. 메타분석 에서 비탈림 위험고려	13. 고찰에서 비탈림 위험고려	14. 이질성 설명	15. 출판 비탈림	16. 이해충 돌	전반적 신뢰도
Saltychev (2020)	예	일부 예	예	예	예	아니요	예	예	예	아니요	예	예	예	예	예	예	높음
Nicholls (2019)	예	아니요	예	일부 예	아니요	예	예	일부 예	아니요	아니요	예	아니요	아니요	예	예	예	매우낮음
Gregori (2018)	예	예	예	예	예	아니요	아니요	예	예	아니요	예	예	예	예	예	예	낮음
Jevsevar (2018)	예	아니요	예	일부 예	아니요	예	아니요	아니요	예	아니요	예	예	예	예	예	예	매우낮음
Tian (2018)	예	일부 예	예	일부 예	예	예	예	예	예	아니요	예	아니요	아니요	아니요	예	예	낮음
Concoff (2017)	예	아니요	예	일부 예	아니요	예	예	일부 예	예	아니요	예	예	예	예	아니요	예	매우낮음
Altman (2016)	예	아니요	예	예	아니요	아니요	예	일부 예	아니요	아니요	예	아니요	아니요	아니요	아니요	예	매우낮음
Bannuru (2016)	예	아니요	예	예	예	예	예	아니요	예	예	예	아니요	예	예	예	예	낮음
Trojian (2016)	예	아니요	예	일부 예	예	예	예	일부 예	예	아니요	예	예	예	예	예	예	낮음
Bannuru (2015)	예	아니요	예	예	예	예	예	일부 예	예	예	예	예	예	예	아니요	예	매우낮음
Jevsevar (2015)	예	아니요	예	일부 예	아니요	아니요	아니요	일부 예	아니요	예	예	예	예	예	예	예	매우낮음
Richette (2015)	예	일부 예	예	예	아니요	아니요	예	일부 예	아니요	예	예	예	예	예	예	예	낮음
Strand (2015)	예	일부 예	예	일부 예	아니요	예	예	일부 예	아니요	예	예	예	예	예	아니요	예	매우낮음
Colen (2012)	예	아니요	예	예	예	예	예	아니요	아니요	아니요	예	예	아니요	아니요	아니요	예	매우낮음
Rutjes (2012)	예	일부 예	예	예	예	예	아니요	예	일부 예	예	예	예	예	예	예	예	낮음
Arrich (2005)	예	아니요	예	예	아니요	예	예	예	아니요	아니요	예	예	예	예	아니요	예	매우낮음
Modawal (2005)	예	아니요	예	일부 예	아니요	예	아니요	예	아니요	예	예	예	예	예	예	아니요	매우낮음
Godwin (2004)	예	아니요	예	일부 예	아니요	아니요	아니요	아니요	아니요	아니요	예	아니요	아니요	아니요	아니요	아니요	매우낮음

## 2. 「관절강내 코르티코스테로이드 주사」 분석 결과

### 2.1 안전성

#### 2.1.1 시술관련 이상반응

시술관련 이상반응은 9편에서 발생률과 발생사례를 보고하였다. 이상반응 발생사례는 Bannuru 등(2015)에서 국소증상 발생률을 보고하였고, 나머지 문헌에서는 국소증상과 전신증상을 구분하지 않았다.

시술관련 이상반응 발생률은 위약과 비교한 4편에서 보고하였고, 4편 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 관절강내 주사 행위로 인한 부작용(이하 국소 부작용)은 시술관련 이상반응을 보고한 8편 중 6편에서 주사부위 통증, 관절통(Arthralgia), 관절부종(Joint swelling), 삼출물(Joint swelling), 인대염좌가 발생하였다. Bannuru 등(2015)는 포함된 일차연구 5편(334명)에서 IA CS와 위약의 국소증상 발생률을 비교한 결과, IA CS군(6.9%)이 위약군(3.3%)보다 국소증상 발생률이 높았다. Saltychev 등(2020)에서 IA CS군의 국소증상 발생률은 관절통 7.6% (43/563명), 관절부종 0.9% (5/563명), 인대염좌 0.7% (4/563명)이었다. 국소증상은 2편(Donovan et al., 2022; Phillips et al., 2020)에서 경미하게 단기간 발생하였고 추가치료 없이 자연히 회복되었다.

주사 약물로 인한 부작용(이하 전신 부작용)은 1편(Najm et al., 2021)에서 안면홍조(Facial flushing)가 IA CS군 1명에서 발생하였다. 안면홍조는 Najm 등(2021)에 포함된 일차연구 1편(McAlliance et al., 2017)에서 보고되었으며, MaAlliance 등(2017)은 무릎 골관절염 환자를 대상으로 Triamcinolone 40mg을 3개월 간격으로 8회 주사한 후 24개월 동안 추적하였다. 그 밖에 2편(Saltychev et al., 2020; Tian et al., 2018)에서 오심, 구토, 발한, 두통을 포함한 비특이적인 부작용이 발생하였다.

#### 2.1.2 중대한 이상반응

중대한 이상반응은 2편에서 보고하였다. 이 중 1편에서는 중대한 이상반응이 두 군에서 모두 발생하지 않았고, 나머지 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.5 IA CS 안전성 결과

연번	제1저자 (연도)	증재	비교 증재	문헌수 (환자수)	측정 시점	안전성 결과
<b>시술관련 이상반응</b>						
1	Donovan (2022)	IA CS	위약	2 (208)	24 개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) NR</li> <li>▪ (국소 부작용) 통증/불편감, 부종, 강직</li> <li>- 경미하게 발생, 증상지속 시간이 짧았고 자연히 회복함</li> <li>▪ (전신 부작용) 가려움증 또는 홍반(Erythema)</li> </ul>
2	Najm (2021)	IA CS	위약	18	24 개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) NR</li> <li>▪ (국소 부작용) 주사부위 통증(7명), 관절통(69명), 무릎 부종(16명)</li> <li>▪ (전신 부작용) 안면홍조(1명)<sup>1)</sup></li> </ul>
3	Han (2020)	IA CS	위약	-	37주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 군간 유의한 차이 없음 (OR 1.6, 95% CI 0.48~5.36)</li> <li>▪ (국소 부작용) NR</li> <li>▪ (전신 부작용) NR</li> </ul>
4	Phillips (2020)	IA CS	위약	12(683)/3(325) <sup>2)</sup>	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 전체 발생률</li> <li>- (Standard-release CS) 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.05, 95% CI 0.78~1.42)</li> <li>- (Extended-release CS) 군간 유의한 차이 없음 (RR 0.88, 95% CI 0.38~2.05)</li> <li>▪ (국소 부작용) 경미한 급성 발작이 주로 발생, 1주일 이내 추가치료 없이 회복</li> <li>▪ (전신 부작용) NR</li> </ul>
5	Saltychev (2020)	IA CS	위약	6 (910)	26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 군간 유의한 차이 없음 (RR 0.95, 95% CI 0.34~2.55)</li> <li>- IA CS군 20.8% (117/563명) vs 위약군 34.6% (120/347명)</li> <li>▪ (국소 부작용) 관절통(43명), 관절부종(5명), 인대염좌(4명)</li> <li>▪ (전신 부작용) 요통(19명), 기관지염(2명), 두통(33명), 비인두염(2명), 목 통증(3명), Sinusitis(2명), 치통(3명)</li> </ul>
6	Tian (2018)	IA CS <sup>3)</sup>	위약	4 (739)	24-26 주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 군간 유의한 차이 없음 (RD 0.01, 95% CI -0.01~0.03)</li> <li>- IA HA군 1.3% (5/378명) vs 위약군 0.3% (1/361명), p=0.18</li> <li>▪ (국소 부작용) NR</li> <li>▪ (전신 부작용) 오심, 구토, 발한, 두통을 포함한 비특이적인 증상 발생</li> <li>- 며칠 이내 추가치료 없이 회복</li> </ul>
7	Trojian (2016)	IA CS	위약	3	26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) NR</li> <li>▪ (국소 부작용) 근육통, 관절부종, 관절강직이 발생</li> <li>▪ (전신 부작용) NR</li> </ul>
8	Bannuru (2015)	IA CS	위약	5 (334)	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) NR</li> <li>▪ (국소 부작용) 증재군 6.9% vs 대조군 3.3%</li> <li>▪ (전신 부작용) NR</li> </ul>
<b>중대한 이상반응</b>						
1	Han (2020)	IA CS	위약	-	37주	▪ 군간 유의한 차이 없음 (OR 1.97, 95% CI 0.16~25.06)
2	Trojian (2016)	IA CS	위약	3	26주	▪ 중대한 이상반응은 발생하지 않음

1) Triamcinolone 40mg을 3개월 간격으로 8회 주사

2) Standard-release CS/Extended-release CS

3) Methylprednisolone 40mg 1ml 주사

CI, Confidential interval; CS, Corticosteroids; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; NR, Not reported; OR, Odds ratio; RD, Risk difference; RR, Risk ratio

## 2.2 효과성

효과성 결과는 문헌에서 보고한 추적 시점에 따라 3개월 미만, 3개월 이상~6개월 미만, 6개월 이상~12개월 미만, 12개월 이상으로 구분하였다. 추적 시점을 제시하지 않은 문헌은 선택된 일차연구들의 추적기간 중앙값을 기준으로 추적시점을 구분하였다. 추적 시점을 제시하지 않고 선택기준을 통해 최소 추적기간만 확인할 수 있는 1편(Singh et al., 2022)은 분석에서 제외하였다.

### 2.2.1 통증

통증은 18편에서 보고하였다. 선택문헌에 포함된 일차연구에서는 시각적 통증척도(Visual analogue scale, 이하 VAS), Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) 통증척도(0~20점) 등 도구를 이용하여 통증을 측정하였으며, 점수가 높을수록 통증이 심한 상태를 의미하였다. 통증점수 평균차이(Mean difference, 이하 MD) 또는 표준화된 평균차이(Standardized mean difference, 이하 SMD)는 IA CS군의 중재 후 통증 점수에서 대조군의 중재 후 통증 점수를 뺀 값의 평균을 메타분석한 결과이고, 음수인 경우 IA CS군의 통증이 대조군보다 낮은 상태를 의미하였다. 통증변화 MD 또는 SMD는 ① IA CS군의 통증변화(중재 후-중재 전 통증점수)에서 대조군의 통증변화를 뺀 값의 평균을 메타분석하거나 ② 각 군의 통증변화 MD 또는 SMD를 비교하였다. 통증변화가 음수인 경우 중재 후 통증이 감소했다는 의미이며, 두 군의 통증변화 차이의 MD 또는 SMD(①)가 음수일 때 IA CS군의 통증 감소 정도가 대조군보다 큰 것을 의미하였다. 각 군의 통증변화를 비교한 경우(②), IA CS군이 음수이고 대조군보다 절대값이 클 때 대조군보다 통증감소 정도가 큰 것을 의미하였다.

#### 2.2.1.1 위약과 비교

위약과 비교한 16편에서 통증점수, 통증변화를 보고하였다.

주사 후 4~6주 통증은 5편에서 모두 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다.

주사 후 3개월 통증은 6편에서 보고하였다. 5편에서 IA CS군이 위약군보다 통증이 낮았고, 이 중 2편(Chevalier et al., 2020; Tian et al., 2018)에서 통계적으로 유의하였다. 나머지 1편(Bannuru et al., 2015)은 IA CS군의 통증이 위약군보다 유의하게 높았다.

주사 후 6개월 통증은 11편에서 보고하였다. 5편에서 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았고, 4편에서 IA CS군의 통증이 위약군보다 낮았으나 군간 유의하지 않았다. 2편(Anil et al., 2021; Naja et al., 2021)에서는 IA CS군의 통증이 위약군보다 높았고, 이 중 1편(Naja et al., 2021)은 통계적으로 유의하였다.

주사 후 12개월(4편)과 24개월(1편) 통증은 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.6 IA CS 효과성 결과-통증(위약과 비교)

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	지표	측정 시점	문헌수 (환자수)	효과크기	메타분석 결과		I <sup>2</sup> (%)	산업체 연구비 지원	
								95%CI				
								Lower	Upper			
<b>주사 후 3개월 미만</b>												
1	Mojica (2022)	IA CS	위약	통증 변화	4~6주	I: (927), C: (2134)	MD	IA CS군 -22.9 <sup>1)</sup> vs 위약군 -8.5		-	잠재적 COI	
2	Anil (2021)	IA CS	위약	통증 점수	4~6주	-	SMD	-10.24	-15.2	-5.28	-	X
3	Najm (2021)	IA CS	위약	통증 점수	6주 이하	2 (223)	SMD	-1.51	-1.81	-1.2	0	X
4	Chevalier (2020)	IA CS	위약	통증 점수	1개월	I:13, C:6	MD	-0.61	-0.83	-0.39	-	O
5	Tian (2018)	IA CS	위약	통증 점수	4주	4 (739)	MD	-0.38	-1.985	-0.79	68.9	X
<b>주사 후 3개월 이상~6개월 미만</b>												
1	Anil (2021)	IA CS	위약	통 점수	3개월	-	SMD	6.22	-8.15	20.59	-	X
2	Migliorini (2021)	IA CS	위약	통 점수	3개월	I:13(603), C: 9(374)	SMD	IA CS군 -38.8(95% CI -44.19~-33.41) vs 위약군 -42.69(95% CI -61.49~-23.9)		-	X	
3	Chevalier (2020)	IA CS	위약	통 점수	3개월	I: 13, C:6	MD	-0.5	-0.79	-0.27	-	O
4	Phillips (2020)	IA CS (standard - release)	위약	통 점수	3개월	I: 18(1019)	SMD	-0.32	-0.64	0.01	-	△ <sup>2)</sup>
		IA CS (extended - release)	위약	통 점수	3개월	I:3(325)	SMD	-0.4	-0.97	0.17	-	
5	Tian (2018)	IA CS	위약	통 점수	12주	4 (739)	MD	-1.59	-2.49	-0.69	81.6	X
6	Bannuru (2015)	IA CS	위약	통 점수	3개월	-	SMD	0.32	0.16	0.47	-	X
<b>주사 후 6개월 이상~12개월 미만</b>												
1	Anil (2021)	IA CS	위약	통 점수	6개월	-	SMD	6.2	-0.26	12.66	-	X
2	Migliorini (2021)	IA CS	위약	통 점수	6개월	I:13(603), C:9(374)	SMD	IA CS군 -39.44(95% CI -46.32~-32.57) vs 위약군 -39.9(94% CI -56.31~-23.48)		-	X	
3	Naja (2021)	IA CS	위약	통 점수	6개월	I:2(57), C:3	MD	10.6	2.5	18.2	-	X
4	Najm (2021)	IA CS	위약	통 점수	6~24주	2 (223)	SMD	-0.72	-1.96	0.53	94.6	X
					6~24주	1 (90)	SMD	0.38	0.22	0.55	0	
5	Chevalier (2020)	IA CS	위약	통 점수	6개월	I:13, C:6	MD	-0.16	-0.26	-0.05	-	O
6	Han (2020)	IA CS	위약	통 점수	37주	-	SMD	-2.13	-3.76	-0.51	-	X
7	Hummer (2020)	IA CS	위약	통 점수	6개월 (2~12)	I:5, C:7	SMD	-0.34	-0.92	0.17	-	O
8	Saltychev (2020)	IA CS	위약	통 점수	26주	8 (1073)	SMD	-0.58	-0.88	-0.27	79	X
9	Jevsevar (2018)	IA CS	위약	통 점수	26주	3 (216)	MD	-0.37 <sup>3)</sup>	-0.67	-0.08	0	X
10	Tian (2018)	IA CS	위약	통 점수	24주	4 (739)	MD	-1.56	-2.25	-0.01	76.7	X
11	Trojan (2016)	IA CS	위약	통 점수	25주 (13~26)	-	SMD	-0.13	-0.39	0.13	-	X
<b>주사 후 12개월 이상</b>												
1	Donovan (2022)	IA CS	위약	통 점수	12개월	2 (208)	MD	-0.4	-9.65	8.85	-	X
					24개월	2 (208)	MD	-0.52	-8.85	7.81	0	
2	Anil (2021)	IA CS	위약	통 점수	12개월	-	SMD	2.29	-15.95	20.53	-	X

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	지표	측정 시점	문헌수 (환자수)	효과크기	메타분석 결과		I <sup>2</sup> (%)	산업체 연구비 지원	
								Lower	Upper			
3	Migliorini (2021)	IA CS	위약	통증 변화	12개월	I:13(603), C:9(374)	SMD	IA CS군 -49.45(95%CI 61.15~-37.75) vs 위약군 -49.54(95%CI -71.86~-27.21)			X	
4	Najm (2021)	IA CS	위약	통증 변화	24주 이상	2 (223)	SMD	0	-0.54	0.55	71	X

1) Clinically significant improvement: Minimal clinically important difference(MCID)≥10.37  
 2) 산업체가 기금을 지원받았으나 연구수행에 관여하지 않음  
 3) 임상적으로 유의한 개선(MCID≥0.5)  
 C, Comparators; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; I, Interventions; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; MD, Mean difference; SMD, Standardized mean difference

### 2.2.1.2 물리치료와 비교

IA CS와 PT 비교연구는 1편(Liao et al., 2023)에서 주사 후 2개월 이내 통증을 보고하였다. IA CS 군은 PT 군과 유의한 차이가 없었고, IA CS와 PT 병행군은 PT 단독군보다 유의하게 통증이 감소하였다.

### 2.2.1.3 경구 비스테로이드항염증제 치료와 비교

NSAIDs와 비교한 1편(Hummer et al., 2020)에서 주사 후 12개월 통증은 IA CS군이 NSAIDs군보다 낮았으나 중간 유의한 차이가 없었고, 통증변화는 IA CS군이 NSAIDs군보다 유의하게 컸다.

표 3.7 IA CS 효과성 결과-통증(PT, NSAIDs 치료와 비교)

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	지표	측정 시점	환자수 (문헌수)	효과크기	메타분석 결과		I <sup>2</sup> (%)	산업체 연구비 지원	
								Lower	Upper			
1	Liao (2023)	IA CS	PT <sup>1)</sup>	통증	7.5주 (0-144)	I:5(138), C:59(2438)	SMD	0.26	-0.63	1.14	-	X
						I:12(377), C:59(2438)	SMD	-0.54	-1.17	0.08	-	
2	Hummer (2020)	IA CS	NSAIDs	통증	2-12개월	I:5, C:1	SMD	-0.36	-1.44	0.72	-	0
				통증 변화	2-12개월	I:5, C:1	SMD	-24.29	-39.3	-10.7	-	

C, Comparators; CI, Confidential interval; I, Interventions; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; NSAIDs, Nonsteroidal antiinflammatory drugs; PT, Physical therapy; SMD, Standardized mean difference

### 2.2.2 관절기능 장애

관절기능 장애는 12편에서 보고하였다. 선택문헌에 포함된 일차연구에서는 WOMAC 기능 척도 등 도구를 이용하여 관절기능 장애 정도를 측정하였으며, 점수가 높을수록 장애가 심한 상태를 의미하였다. 관절기능 장애점수(이하 장애점수) MD 또는 SMD는 IA CS군의 중재 후 장애점수에서 대조군의 중재 후 장애점수를 뺀 값의 평균을 메타분석한 결과이고, 음수인 경우 IA CS 군의 관절기능 장애가 대조군보다 적은 것을 의미하였다. 관절기능 장애변화(이하 장애변화) MD 또는 SMD는 ① IA CS군의 장애변화(중재 후-중재 전 장애 점수)에서 대조군의 장애변화를 뺀 값의 평균을 메타분석하거나 ② 각 군의 장애변화 MD 또는

SMD를 비교하였다. 장애변화가 음수인 경우 중재 후 관절기능 장애가 감소했다는 의미이며, 두 군의 장애변화 차이의 MD 또는 SMD(①)가 음수일 때 IA CS군의 관절기능 장애 감소 정도가 대조군보다 큰 것을 의미하였다. 각 군의 장애변화를 비교한 경우(②), IA CS군이 음수이고 대조군보다 절대값이 클 때 대조군보다 관절기능 장애 감소 정도가 큰 것을 의미하였다.

### 2.2.2.1 위약과 비교

위약과 비교한 11편에서 장애점수, 장애변화를 보고하였다(표 3.8).

주사 후 4~6주 관절기능 장애는 4편 중 3편에서 IA CS군이 위약군보다 낮았다. 1편(Anil et al., 2021)에서 군간 유의한 차이가 없었으나 IA CS군 장애점수가 위약군보다 낮았다.

주사 후 3개월 관절기능 장애는 6편에서 보고하였다. 이 중 2편에서 IA CS군이 위약군보다 관절기능 장애 정도가 유의하게 낮았고, 2편은 IA CS군의 관절기능 장애 정도가 위약군보다 낮았으나 군간 유의한 차이가 없었다.

주사 후 6개월 관절기능 장애는 7편 중 2편에서 IA CS군의 장애점수가 위약군보다 유의하게 낮았고, 나머지 5편은 군간 유의한 차이가 없었다.

주사 후 12개월 이상 관절기능 장애는 4편에서 모두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.8 IA CS 효과성 결과-관절기능 장애(위약과 비교)

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	지표	측정 시점	환자수 (문헌수)	효과크기	메타분석 결과			산업체 연구비 지원	
								95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
								Lower	Upper			
<b>주사 후 3개월 미만</b>												
1	Mojica (2022)	IA CS	위약	장애 변화	4~6주	I:(927), C:(2134)	MD	IA CS군 17 <sup>1)</sup> vs 위약군 9			잠재적 COI	
2	Anil (2021)	IA CS	위약	장애 점수	4~6주	-	SMD	-3.09	-13.03	6.85	-	X
3	Najm (2021)	IA CS	위약	장애 점수	6주	2 (223)	SMD	-1.78	-3.32	-0.23	95.4	X
4	Tian (2018)	IA CS	위약	장애 점수	4주	4 (739)	MD	-7.93	-13.36	-2.49	91.3	X
<b>주사 후 3개월 이상~6개월 미만</b>												
1	Anil (2021)	IA CS	위약	장애 점수	3개월	-	SMD	-7.06	-16.12	1.99	-	X
2	Migliorini (2021)	IA CS	위약	장애 변화	3개월	I:13(603), C:9(374)	SMD	IA CS군 33.9(95% CI 28.0-39.7) vs 위약군 28.4(95% CI 12.4-45.1)			X	
3	Phillips (2020)	IA CS (standard-release)	위약	장애 변화	3개월	I:10(628)	SMD	-0.14	-0.72	0.44	-	△ <sup>3)</sup>
		IA CS (extended-release)	위약	장애 변화	3개월	I:3(325)		-0.98 <sup>2)</sup>	-1.79	-0.17	-	
4	Tian (2018)	IA CS	위약	장애 점수	12주	4 (739)		-7.31	-13.31	-1.32		X
5	Bannuru (2015)	IA CS	위약	장애 점수	3개월	-	SMD	0.06	-0.13	0.26	-	X
<b>주사 후 6개월 이상~12개월 미만</b>												
1	Anil (2021)	IA CS	위약	장애 점수	6개월	-	SMD	1.42	-8.92	11.76	-	X
2	Migliorini (2021)	IA CS	위약	장애 변화	6개월	I:13(603), C:9(374)	SMD	IA CS군 43.1(95%CI 32.6-53.5) vs 위약군 43.8(94%CI 29.5-58.2)			X	

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	지표	측정 시점	환자수 (문헌수)	효과크기	메타분석 결과			산업체 연구비 지원	
								95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
								Lower	Upper			
3	Najm (2021)	IA CS	위약	장애 점수	6-24주	2 (223)	SMD	-0.7	-0.98	-0.42	93	X
4	Han (2020)	IA CS	위약	장애 변화	37주	-	SMD	1.17	-2.13	4.48	-	X
5	Jevsevar (2018)	IA CS	위약	장애 점수	26주	2 (166)	MD	0.03	-0.51	0.56	0	X
6	Tian (2018)	IA CS	위약	장애 점수	24주	4 (739)	MD	-6.48	-11.26	-1.71	0	X
7	Trojian (2016)	IA CS	위약	장애 점수	25주	-	SMD	0.1	-0.18	0.38	-	X
주사 후 12개월 이상												
1	Donovan (2022)	IA CS	위약	장애 점수	12개월	2 (208)	MD	-6	-16.23	4.23	0	X
					24개월	2 (208)	MD	-0.1	-0.39	0.19		
2	Anil (2021)	IA CS	위약	장애 점수	12개월	-	SMD	2.29	-15.95	20.53		X
3	Migliorini (2021)	IA CS	위약	장애 변화	12개월	I:13(603), C:9(374)	SMD	IA CS군 47.0(95% CI 29.6-64.4) vs 위약군 34.5(95% CI 9.6-59.3)				X
4	Najm (2021)	IA CS	위약	장애 변화	24주 이상	2 (206)	SMD	0.06	-0.22	0.33	0	X

1) Clinically significant improvement: Minimal clinically important difference(MCID)≥10

2) 잠재적인 임상적 유의한 개선(possible clinically significant)

3) 산업체가 기금을 지원받았으나 연구수행에 관여하지 않음

C, Comparators; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; I, Interventions; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; MD, Mean difference; SMD, Standardized mean difference

### 2.2.2.2 물리치료와 비교

PT와 비교한 1편(Liao et al., 2023)에서 주사 후 8주 이내 관절기능 장애는 IA CS군이 PT군보다 유의하게 낮았고, 주사 후 24주 이상 관절기능 장애는 IA CS군이 PT군보다 유의하게 높았다. IA CS와 PT 병행군의 관절기능 장애(1편)는 PT 단독군과 유의한 차이가 없었다.

### 2.2.2.3 경구 비스테로이드항염증제 치료와 비교

경구 NSAIDs 치료(Najm et al., 2021)와 비교한 1편에서 주사 후 6주 이내 관절기능 장애는 IA CS군이 NSAIDs군보다 유의하게 낮았고, 주사 후 6주 이상 관절기능 장애는 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.9 IA CS 효과성 결과-관절기능 장애(PT, NSAIDs 치료와 비교)

연번	제1저자 (연도)	중재	지표	측정 시점	문헌수 (환자수)	효과크기	메타분석 결과			산업체 연구비 지원	
							95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
							Lower	Upper			
PT와 비교											
1	Liao (2023)	IA CS	장애 변화	7.5 (0-144)	3 I:5(138), C:59(2438)	SMD	-1.7	-2.57	-0.82	-	X
						SMD	-0.91	-1.6	-0.23	-	
						SMD	0.68	-0.02	1.39	-	
		IA CS +PT	장애 변화	7.5 (0-144)	5 I:12(377), C:59(2438)	SMD	0.03	-0.48	0.54	-	
2	Najm (2021)	-	장애 점수	24주 이상	1 (156)	SMD	0.49	0.17	0.81	-	X

연번	제1저자 (연도)	중재	지표	측정 시점	문헌수 (환자수)	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
Lower	Upper										
경구 NSAIDs 치료와 비교											
1	Najm (2021)	IA CS	장애 점수	6주 이하	1 (90)	SMD	-0.75	-1.28	-0.23	-	X
				6< (24주	1 (90)	SMD	0.07	-0.44	0.57	-	
				24주 이상	1 (90)	SMD	0.32	-0.17	0.82	-	

C, Comparators; CI, Confidential interval; I, Interventions; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; NSAIDs, Nonsteroidal antiinflammatory drugs; PT, Physical therapy; SMD, Standardized mean difference

### 2.2.3 관절강직

주사 후 3개월 관절강직(Bannuru et al., 2015) 및 주사 후 6개월 관절강직(Trojian et al., 2016)은 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.10 IA CS 효과성 결과-관절강직

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	측정 시점	평가도구	문헌수 (환자수)	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
							효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
Lower	Upper											
1	Trojian (2016)	IA CS	위약	12-26주	WOMAC 강직척도	-	SMD	0.05	-0.31	0.41	-	X
2	Bannuru (2015)	IA CS	위약	3개월	WOMAC 강직척도	-	SMD	-0.03	-0.25	0.19	-	X

CI, Confidential interval; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; SMD, Standardized mean difference; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

### 2.2.4 관절연골 손상

Donovan 등(2022)에 포함된 일차연구 1편(140명)에서는 주사 후 24개월 관절연골 두께와 골수 두께, 삼출량(Effusion volume)을 자기공명영상을 이용하여 평가하였다. IA CS군의 연골두께(mm)와 Total cartilage damage index (CDI, mm<sup>3</sup>)는 위약군보다 유의하게 낮았고, 연골이 벗겨진 부위의 크기(Total area of denudation)는 군간 유의한 차이가 없었다. 골수 용적(Bone marrow lesion volume)과 삼출량은 군간 유의한 차이가 없었다.

Beudart 등(2020)과 Gregori 등(2018)에서는 주사 후 관절연골 손상 정도를 평가하기 위해 영상검사를 이용하여 관절간격(mm)을 측정하였다. 주사 후 6개월 이상 추적 결과, 2편에서 모두 내측경골퇴골관절 (Medial tibiofemoral joint) 간격이 좁아진 정도(Joint space narrowing, 이하 JSN)는 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.11 IA CS 효과성 결과-관절연골 손상

연번	제1저자 (연도)	중재	비교중 재	지표	측정 시점	문헌수 (환자수)	효과크기	메타분석 결과		I <sup>2</sup> (%)	산업체 연구비 지원
								Lower	Upper		
1	Donovan (2022)	IA CS	위약	연골두께 (mm)	24개월	1 (140)	MD -0.19	-0.37	-0.01	-	X
				Total CDI (mm <sup>3</sup> )	24개월	1 (140)	MD -119.28	-228.08	-10.48	-	
				손실크기 (mm <sup>2</sup> )	24개월	1 (140)	MD -0.05	-1.27	1.17	-	
				골수부피 (log(mm <sup>3</sup> ))	24개월	1 (140)	MD 0.77	-1.23	2.77	-	
				삼출량 (log(mm <sup>3</sup> ))	24개월	1 (140)	MD 0.13	-0.32	0.58	-	
2	Beudart (2020)	IA CS	위약	관절간격 (mm)	6개월 이상	-	MD 0.02	-1.48	1.52	-	잠재적 COI
3	Gregori (2018)	IA CS	위약	관절간격* (mm)	1년 이상	1 (33)	SMD -0.01	-0.52	0.5	-	잠재적 COI

\* 내측경골퇴골관절(Medial Tibiofemoral joint)의 관절강 간격 변화, 영상검사로 측정

CDI, Cartilage damage index; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; IA CS, Intraarticular corticosteroids injection; MD, Mean difference; SMD, Standardized mean difference

### 3. 「관절강내 히알루론산 주사」 분석 결과

#### 3.1 안전성

##### 3.1.1 시술관련 이상반응

##### 3.1.1.1 전체 발생률

전체 발생률은 11편에서 보고하였고, 5편에서는 국소증상과 전신증상으로 구분하지 않고 발생사례를 제시하였다(표 3.17).

위약과 비교한 10편 중 8편에서 두 군의 전체 발생률은 유의한 차이가 없었다. 나머지 2편(Zhao et al., 2022; Phillips et al., 2020)에서는 IA HA군이 위약군보다 유의하게 발생률이 높았다. Zhao 등(2022)에서는 주사부위에 국한된 무릎통증, 무릎부종, 삼출물, 관절통이 발생하였고 발생률은 15.1% (318/2105명)이었다. Phillips 등(2020)에서는 주사부위 급성 발작(Flare-up)이 경미하게 발생하였고, 1주일 이내 회복하였다.

경구 NSAIDs와 비교한 1편(Miller et al., 2020)에서 IA HA의 발생률이 NSAIDs보다 유의하게 낮았다.

표 3.12 IA HA 안전성 결과-시술관련 이상반응(전체 발생률)

연번	제1저자 (연도)	비교 중재	문헌수 (환자수)	측정 시점	안전성 결과
1	Zhao (2022)	위약	17 (4050)	15주	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA군&gt;위약군 (RR 1.22, 95% CI 1.04~1.42, I<sup>2</sup>=0%)</li> <li>- IA HA군 15.11% (318/2105명) vs 위약군 10.95% (213/1945명)</li> <li>▪ (국소 부작용) 무릎 통증, 무릎부종, 삼출물, 관절통</li> </ul>
2	Miller (2021)	위약	26 (6042)	6개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.01, 95% CI 0.96~1.07)</li> </ul>
3	Zhao (2021)	위약	11	6개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.1, 95% CI 0.86~1.41)</li> <li>▪ (국소 부작용) 대부분 관절통, 관절부종, 경미하게 발생. 추가치료 필요없음</li> </ul>
4	Han (2020)	위약	10	37주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음 (OR 0.74, 95% CI 0.42~1.31)</li> <li>- IA HA군 17.1% (225/1317명) vs 위약군 19.9%(238/1193명)</li> </ul>
5	Phillips (2020)	위약	23(2563)/37(2996)*	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (HMW) IA HA군&gt;위약군 (RR 1.34, 95% CI 1.11~1.63)</li> <li>▪ (LMW) IA HA군&gt;위약군 (RR 1.24, 95% CI 1.04~1.49)</li> <li>▪ (국소 부작용) 경미한 급성 발작이 주로 발생, 1주일 이내 추가치료 없이 회복</li> </ul>
6	Nicholls (2019)	위약	9 (2408)	4~27주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.14, 95% CI 0.96~1.36)</li> </ul>
7	Concoff (2017)	위약	12 (2606)	4~52주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음(RR 1.13, 95% CI 0.95~1.35)</li> <li>- IA HA군 33.8% (459/1356명) vs 위약군 32.2% (403/1250명)</li> </ul>
8	Bannuru (2016)	위약	54 (9734)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HA 15가지 약제 모두 군간 유의한 차이 없음</li> </ul>
9	Rutjes (2012)	위약	25 (5,204)	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.04, 95% CI 0.99~1.09)</li> <li>- 10편(579명): 두 군에서 발생하지 않음</li> </ul>
10	Arrich (2005)	위약	15 (2,019)	2~60주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.08, 95% CI 1.01~1.15, p=0.21)</li> <li>▪ (국소 부작용) 일과성 주사부위 통증 등 대부분 경미한 이상반응 발생</li> </ul>
11	Miller (2020)	NSAIDs	5 (768)	5~26 주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IA HA군&lt;위약군 (RR 0.74, 95% CI 0.59~0.94, I<sup>2</sup>=45%)</li> <li>- IA HA군 19.8% (76/383명) vs 위약군 29.0% (111/383명)</li> </ul>

\* HMW HA/LMW HA

CI, Confidential interval; HA, Hyaluronic acids; HMW, High molecular weight; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; LMW, Low molecular weight; OR, Odds ratio; RR, Risk ratio

3.1.1.2 국소 부작용

국소 부작용은 5편(위약과 비교 4편, 경구 NSAIDs와 비교 1편)에서 보고하였다(표 3.13).

전체 발생률은 3편 중 2편(Miller et al., 2021; Rutjes et al., 2012)에서 IA HA군이 위약군보다 유의하게 높았다. 1편(Bannuru et al., 2016)에서는 HA 17개 약제별 위약대비 발생률을 비교한 결과 14개 약제에서 유의한 차이가 없었고, 3개 약제(BioHy, Durolane, Synvisc)는 IA HA군이 위약군보다 유의하게 높았다. Miller 등(2021)에서 발생한 국소증상(주사부위 통증, 관절통, 관절부종, 관절삼출) 중 중증 부작용은 없었고, 2~3일 이내 회복하였다. 국소증상 중 관절부종 발생률은 2편(Altmann et al., 2016; Rutjes et al., 2012)에서 군간 유의한 차이가 없었다. 주사부위 급성 발작은 1편(Altmann et al., 2016)에서 IA HA군 발생률이 위약군보다 높았으나 다른 1편(Rutjes et al., 2012)에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편(Miller et al., 2020)에서 국소증상으로 주사부위 통증, 국소 피부반응, 관절통이 발생하였다. 주사부위 통증과 관절통 발생률은 중재군이 대조군보다 유의하게 높았으며, IA HA군 발생률은 각각 11.8% (45/383명), 8.1% (31/383명)이었다. 국소 피부반응은 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.13 IA HA 안전성 결과-시술관련 이상반응(국소 부작용)

연 제1저자 번 (연도)	비교 중재	구분	문헌수 (환자수)	측정 시점	안전성 결과
1 Miller (2021)	위약	전체	24 (6292)	6개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA군&gt;위약군 (RR 1.21, 95% CI 1.07~1.36, I<sup>2</sup>=9%)</li> <li>- IA HA군 14.5% vs 위약군 11.7%</li> <li>- 주사부위 통증, 관절통, 관절부종, 관절삼출</li> <li>- 중증 부작용 없음, 2~3일 이내 회복</li> </ul>
2 Altman (2016)	위약	관절부종	(3119)	26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>두 군간 유의한 차이 없음</li> <li>- 고분자(HMW) HA군 1.9% (32/1683명) vs 위약군 0.9%, p=NS</li> <li>- 중분자(MMW) HA 1.8% (5/285명) vs 위약군 2.5%, p=NS</li> <li>- 저분자(LMW) HA 1.8% (21/1151명) vs 위약군 0.7%, p=NS</li> </ul>
		급성발작	-	26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA군 발생률이 높음</li> <li>- HMW HA군 13.73% vs 위약군 2.57%</li> <li>- MMW HA군 3.31% vs 위약군 0.22%</li> <li>- LMW HA군 10.73% vs 위약군 4.5%</li> </ul>
3 Bannuru (2016)	위약	전체 <sup>1)</sup>	57 (10394)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA 17개 중 14개 약제는 군간 유의한 차이 없음</li> <li>- 3개 약제(BioHy, Durolane, Synvisc)는 IA HA군 발생률이 위약군보다 유의하게 높음</li> </ul>
4 Rutjes (2012)	위약	전체	31 (5,241)	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>IA HA군&gt;대조군 (RR 1.34, 95% CI 1.13~1.6)</li> </ul>
		관절부종 <sup>2)</sup>	6 (1,337)	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.15, 95% CI 0.38~3.54)</li> </ul>
		급성발작 <sup>3)</sup>	6 (811)	3개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.51, 95% CI 0.84~2.72)</li> </ul>
5 Miller (2020)	NSAIDs	-	5 (768)	5~26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>주사부위 통증: 대조군 Favour</li> <li>- IA HA군 11.8% (45/383명) vs NSAIDs군 4.7% (18/385명), p&lt;.001</li> <li>국소 피부반응: 군간 유의한 차이 없음</li> <li>- IA HA군 6.0% (23/383명) vs NSAIDs군 7.5% (29/385명), p=0.47</li> <li>관절통: 대조군 Favour</li> <li>- IA HA군 8.1% (31/383명) vs NSAIDs군 2.9% (11/385명), p=0.001</li> </ul>

1) 문헌에서 "local reactions", "injection site reactions"로 보고한 이상반응. 치료 후 7일 이내 관절통증, 관절부종, 관절삼출, 관절통, 홍반, 피하조직/피부 질환

2) 주사 후 무릎 관절내 과도한 관절액이 있는 증상. 일반적으로 임상검사, 초음파, 관절천자로 진단

3) 주사 후 24시간에서 72시간 이내에 무릎관절 열감, 통증, 부어오르는 증상

CI, Confidential interval; HA, Hyaluronic acids; HMW, High molecular weight; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; LMW, Low molecular weight; MMW, Medium molecular weight; NS, Not significant; NSAIDs, Nonsteroidal antiinflammatory drugs; RR, Risk ratio

### 3.1.1.3 전신 부작용

전신 부작용은 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편(Miller et al., 2020)에서 소화기계 문제, 두통, 가려움증, 약물 알레르기, 하지무중, 비특이증상, 심혈관계 문제 발생률을 보고하였다(표 3.14). 전신증상 중 소화기계 문제가 IA HA군(14.1%, 54/383명)에서 가장 많이 발생하였고, NSAIDs군보다 유의하게 발생률이 낮았다. 두통 발생률은 IA HA군 8.4% (32/383명)이었고, NSAIDs군보다 유의하게 높았다. 심혈관계 문제를 포함한 나머지 전신증상은 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.14 IA HA 안전성 결과-시술관련 이상반응(전신 부작용)

연 번	제1저자 (연도)	비교 중재	구분	문헌수 (환자수)	측정 시점	안전성 결과
1	Miller (2020)	NSAIDs	소화기계 문제	5 (768)	5~26주	IA HA군 Favour IA HA군 14.1% (54/383명) vs NSAIDs군 23.4% (90/385명), p=0.001
			두통	5 (768)	5~26주	NSAIDs군 Favour IA HA군 8.4% (32/383명) vs NSAIDs군 4.4% (17/385명), p=0.03
			가려움증	5 (768)	5~26주	두 군간 유의한 차이 없음 IA HA군 3.1% (12/383명) vs NSAIDs군 1.8% (7/385명), p=0.26
			약물 알레르기	5 (768)	5~26주	두 군간 유의한 차이 없음 IA HA군 0% vs NSAIDs군 1.0% (4/385명), p=0.12
			하지부중	5 (768)	5~26주	두 군간 유의한 차이 없음 IA HA군 0.3% (1/383명) vs NSAIDs군 0.5% (2/385명), p>0.99
			비특이증상	5 (768)	5~26주	두 군간 유의한 차이 없음 IA HA군 0.5% (2/383명) vs NSAIDs군 0.5% (2/385명), p>0.99
			심혈관계 문제	5 (768)	5~26주	두 군간 유의한 차이 없음 IA HA군 0.3% (1/383명) vs NSAIDs군 0%, p=0.5

IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; NSAIDs, Nonsteroidal antiinflammatory drugs

### 3.1.2 중대한 이상반응

중대한 이상반응은 7편에서 보고하였다(표 3.15).

위약과 비교한 6편 중 1편(Pereira et al., 2022)에서 IA HA군의 발생률이 위약군보다 유의하게 높았으나 시술 관련성이 없었다. 3편(Miller et al., 2021; Han et al., 2020; Concoff et al., 2017)에서는 군간 유의한 차이가 없었고 IA HA군 발생률이 각각 1.8%, 2.2%, 11.5% 였다. 나머지 2편(Bannuru et al., 2016; Strand et al., 2015)에서는 두 군에서 모두 중대한 이상반응이 발생하지 않았다.

경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편(Miller et al., 2020)에서 중대한 이상반응 발생률은 군간 유의한 차이가 없었다. IA HA군 발생률은 1.2%였으며 시술 관련성이 없었다.

표 3.15 IA HA 안전성 결과-중대한 이상반응

연번	제1저자 (연도)	비교 중재	문헌수 (환자수)	측정 시점	안전성 결과
1	Pereira (2022)	위약	15 (6,462)	13주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) IA HA군 발생률이 유의하게 높음 (RR 1.49, 95% CI 1.12~1.98, I<sup>2</sup>=0%)</li> <li>- IA HA군 3.9% (124/3294명) vs 위약군 2.5% (76/2949명)</li> <li>▪ 시술관련성 없음</li> </ul>
2	Miller (2021)	위약	13 (3,599)	6개월	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.44, 95% CI 0.91~2.26)</li> <li>- IA HA군 1.8%</li> <li>▪ 시술관련성 없음</li> </ul>
3	Han (2020)	위약	10	37주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 두 군간 유의한 차이 없음 (OR 1.39, 95% CI 0.48~4.01)</li> <li>- IA HA군 2.2%(29/1317명) vs 위약군 2.0%(24/1190명)</li> </ul>
4	Concoff (2017)	위약	(412)	4~52주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 0.82, 95% CI 0.5~1.38)</li> <li>- IA HA군 11.5% (26/227명) vs 위약군 13.5% (25/185명)</li> </ul>
5	Bannuru (2016)	위약	41 (8,309)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군에서 모두 발생하지 않음</li> </ul>
6	Strand (2015)	위약	21	26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 두 군에서 모두 발생하지 않음</li> </ul>
7	Miller (2020)	NSAIDs	5 (766)	5~26주	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (전체 발생률) 두 군간 유의한 차이 없음 (RR 1.37, 95% CI 0.26~7.14)</li> <li>- IA HA군 1.2% (3/383명) vs 위약군 0.9% (2/383명)</li> <li>▪ 중대한 이상반응 발생률이 최대 1%로 거의 발생하지 않고 시술과 관련이 없음</li> </ul>

CI, Confidential interval; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; OR, Odds ratio; RR, Risk ratio

### 3.2 효과성

효과성 결과는 문헌에서 보고한 추적시점에 따라 3개월 미만, 3개월 이상~6개월 미만, 6개월 이상~12개월 미만, 12개월 이상으로 구분하였다. 추적시점을 제시하지 않은 문헌은 선택된 일차연구들의 추적기간 중앙값을 기준으로 추적시점을 구분하였다. 추적시점을 제시하지 않고 선택기준을 통해 최소 추적기간만 확인할 수 있는 4편(Singh et al., 2022; Beudart et al., 2020; Hummer et al., 2020; Jevsevar et al., 2018)은 분석에서 제외하였다.

#### 3.2.1 통증

통증은 26편에서 보고하였다. 선택문헌에 포함된 일차연구에서는 VAS, WOMAC 통증척도(0~20점) 등 도구를 이용하여 통증을 측정하였으며, 점수가 높을수록 통증이 심한 상태를 의미하였다. 통증점수 MD 또는 SMD는 IA HA군의 중재 후 통증 점수에서 대조군의 중재 후 통증 점수를 뺀 값의 평균을 메타분석한 결과이고, 음수인 경우 IA HA군의 통증이 대조군보다 낮은 상태를 의미하였다. 통증 변화 MD 또는 SMD는 ① IA HA군의 통증 변화(중재 후-중재 전 통증점수)에서 대조군의 통증 변화를 뺀 값의 평균을 메타분석하거나 ② 각 군의 통증 변화 MD 또는 SMD를 비교하였다. 통증 변화가 음수인 경우 중재 후 통증이 감소했다는 의미이며, 두 군의 통증 변화 차이의 MD 또는 SMD(①)가 음수일 때 IA HA군의 통증 감소 정도가 대조군보다 큰 것을 의미하였다. 각 군의 통증을 비교한 경우(②), IA HA군이 음수이고 대조군보다 절대값이 클 때 대조군보다 통증감소 정도가 큰 것을 의미하였다.

3.2.1.1 위약과 비교

위약과 비교한 27편에서 통증점수, 통증변화를 보고하였다(표 3.16).

주사 후 1주(2편)와 4~6주(3편) 통증은 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았다.

주사 후 3개월 이상~6개월 미만 통증은 15편에서 보고하였다. 이 중 13편은 IA HA군이 위약군보다 통증이 낮았고, 이 중 11편은 통계적으로 유의하였다.

주사 후 6개월 이상~12개월 미만 통증은 13편에서 보고하였다. 이 중 10편에서 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았고, 2편에서 IA HA군의 통증이 위약군보다 낮았으나 군간 유의하지 않았다.

주사 후 12개월 이상 통증은 5편에서 모두 군간 유의한 차이가 없었고, 이 중 2편(Migliorini et al., 2021; Arrich et al., 2005)에서는 IA HA군이 위약군보다 통증이 낮았다.

표 3.16 IA HA 효과성 결과-통증(위약과 비교)

연번	제1저자 (연도)	구분	지표 정의	문헌수 (환자수)	측정 시점	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
Lower	Upper										
주사 후 3개월 미만											
1	Mojica (2022) <sup>1)</sup>	LMW	통증 변화	I: (1995), C: (2134)	4~6주	MD	HA -23.3 <sup>2)</sup> vs 위약 -8.5			잠재적 COI	
		MMW		I: (546), C: (2134)	4~6주	MD	HA -35.7 <sup>2)</sup> vs 위약 -8.5				
		HMW		I: (1406), C: (2134)	4~6주	MD	HA -19.3 <sup>2)</sup> vs 위약 -8.5				
2	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	통증 점수	-	4~6주	SMD	-6.04	-10.41	-1.67	-	X
		MMW		SMD		-6.38	-16.72	3.95	-		
		HMW		SMD		-6.58	-11.47	-1.68	-		
3	Arrich (2005)	-	통증 점수	9 (1141)	2~6주	MD	-3.8	-9.1	1.4	81	X
4	Modawal (2005)	-	통증 변화	9 (1326)	1주	MD	-4.4	-7.2	-1.1	Q=121.7	NR
				6 (762)	5~7주	MD	-17.6	-28	-7.5	Q=60.6	
5	Godwin (2004)	-	통증 점수	2 (137)	1주	MD	-20.62	-29.09	-12.14	x <sup>2</sup> =0.06 p=0.81	NR
				2 (173)	3~4주	MD	-7.44	-15.14	0.26	x <sup>2</sup> =0.38, p=0.54	
				2 (137)	6~8주	MD	-5.38	-14.09	3.36	x <sup>2</sup> =0.22, p=0.64	
주사 후 3개월 이상~6개월 미만											
1	Pereira (2022)	-	통증 점수	24 (8997)	3개월	SMD	-0.08	-0.15	-0.02	τ <sup>2</sup> =0.02	X
2	Zhao (2022)	-	통증 점수	14 (2166)	25주 미만	SMD	-0.27	-0.45	-0.1	73	X
3	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	통증 점수	-	3개월	SMD	-8.03	-27.92	11.87	-	X
		MMW				SMD	-2.06	-23.66	19.53	-	
		HMW				SMD	-5.08	-20.25	10.09	-	
4	Migliorini (2021)	-	통증 변화	I:22(1123), C:9(374)	3개월	SMD	IA HA -39.98(95%CI -45.08~-34.89) vs 위약 -42.69(95%CI -61.49~-23.90)			X	

연번	제1저자 (연도)	구분	지표 정의	문헌수 (환자수)	측정 시점	메타분석 결과					산업체 연구비 지원
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
						Lower	Upper				
5	Naja (2021)	-	통증 점수	I:8(747), C:4	3개월	MD	0.4	-4.9	5.2	-	X
6	Phillips (2020) <sup>4)</sup>	LMW	통증 점수	35 (2762)	3개월	SMD	-0.43	-0.68	-0.17	-	△ <sup>5)</sup>
		HMW	통증 점수	22 (2306)	3개월	SMD	-0.56	-0.85	-0.27	-	
7	Nicholls (2019)	KLgrade I-III	통증 변화	16 (2919)	4-13주	SMD	-0.3	-0.44	-0.15	68	O
		KLgrade I-IV		4 (575)	4-13주	SMD	0.28	-0.12	0.68	72	
8	Concoff (2017)	-	통증 점수	10 (1399)	3개월 (4~16주)	SMD	-0.57	-0.83	-0.32	60	O
9	Bannuru (2015)	-	통증 점수	52	3개월	SMD	0.34	0.26	0.42	-	X
10	Richette (2015)	-	통증 점수	8 (2199)	3개월	SMD	-0.21	-0.32	-0.1	32	O
11	Strand (2015)	-	통증 점수	20	4-13주	SMD	-0.43	-0.60	-0.26	73	O
12	Colen (2012)	-	통증 점수	18 (2601)	3개월	MD	-10.2	-15.97	-4.42	92	△ <sup>3)</sup>
13	Rutjes (2012)	-	통증 점수	71 (9617)	3개월	SMD	-0.37	-0.46	-0.28	$\tau^2=0.09$	X
14	Arrich (2005)	-	통증 점수	5 (877)	10-14주	MD	-4.3	-7.6	-0.9	0	X
15	Modawal (2005)	-	통증 변화	6 (962)	8-12주	MD	-18.1	-29.9	-6.3	Q=92.3	NR
				3 (673)	15-22주	MD	-4.4	-24.1	15.3	Q=33.6	
주사 후 6개월 이상~12개월 미만											
1	Zhao (2022)	-	통증 점수	11 (2769)	25주 이상	SMD	-0.15	-0.28	-0.03	62	X
2	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	통증 점수	-	6개월	SMD	-3.19	-8.24	1.86	-	X
		MMW		-	6개월	SMD	-1.86	-9.75	6.03	-	
		HMW		-	6개월	SMD	1.02	-4.26	6.3	-	
3	Migliorini (2021)	-	통증 변화	-	6개월	SMD	IA HA군 -40.5 (95%CI -46.6~-34.4) vs 위약군 -39.9 (95% CI -56.31~-23.48)			X	
4	Naja (2021)	-	통증 점수	I:11(784), C: 4	6개월	MD	3.3	-2.9	9.1		X
5	Zhao (2021)	VAS	통증 점수	8	6개월	MD	-4.17	-7.26	-1.07	56	잠재적 COI
		WOMAC	통증 점수	5	6개월	MD	-5.81	-7.35	-4.27	0	
6	Han (2020)	-	통증 점수	8 (1799)	37주 (6-104주)	SMD	-0.22	-0.42	-0.04	67	X
7	Nicholls (2019)	KLgrade I-III	통증 변화	9 (2039)	22-27주	SMD	-0.27	-0.39	-0.16	38	O
		KLgrade I-IV		2 (508)	22-27주	SMD	0.03	-0.14	0.21	3	
8	Concoff (2017)	-	통증 점수	21 (4509)	6개월 (18-52주)	SMD	-0.25	-0.4	-0.1	74	O
9	Trojian (2016)	-	통증 점수	7 (13-26주)	25주 (13-26주)	SMD	-0.19	-0.32	-0.06	48.9	X

연번	제1저자 (연도)	구분	지표 정의	문헌수 (환자수)	측정 시점	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
						Lower	Upper				
10	Altman (2016) <sup>6)</sup>	LMW	통증 점수	-	26주	SMD	-0.18	-0.19	-0.17	-	△ <sup>5)</sup>
		MMW		-	26주	SMD	-0.31	-0.42	-0.2	-	
		HMW		-	26주	SMD	-0.52	-0.56	-0.48	-	
11	Jevsevar (2015)	IA HA	통증 점수	14 (3532)	26주 (6-52주)	MID%	-0.29, -0.42, -0.16, 4.3 평균치료효과의 29% 수준으로 감소함 <sup>7)</sup>				X
12	Strand (2015)	IA HA	통증 점수	15	14-26주	SMD	-0.38	-0.55	-0.21	75	O
13	Arrich (2005)	IA HA	통증 점수	4 (463)	22-30주	MD	-7.1	-11.8	-2.4	0	X
주사 후 12개월 이상											
1	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	통증 점수	-	12개월	SMD	-0.37	-14.5	13.76	-	X
		MMW		-	12개월	SMD	4.2	-21.67	30.08	-	
		HMW		-	12개월	SMD	4.62	-8.4	17.64	-	
2	Migliorini (2021)	-	통증 변화	-	12개월	SMD	IA HA군 -50.15(95%CI -57.31~-43) vs 위약군 -39.9(-56.31~-23.48)				X
3	Zhao (2021)	VAS	통증 점수	3	12개월	MD	0.39	-3.47	4.24	0	X
		WOMAC		-	12개월	MD	-20.94	-49.82	5.76	79.6	
4	Gregori (2018)	-	통증 점수	I:12(1051)	18개월 (12-48)	SMD	-1.97	-5.56	1.53	-	잠재적 COI
		-		통증 변화		-	SMD	0.06	-0.06	0.18	
5	Arrich (2005)	-	통증 점수	1 (95)	44-60주	MD	-0.5	-12.5	11.5	-	X

1) LMW, MMW, HMW 정의없음  
 2) Clinically significant improvement: Minimal clinically important difference(MCID)≥10.37  
 3) HMW 1,800,000 이상, MHW 1,000,000~1,799,000, LMW 400,000~999,999, SMW 399,999 이하  
 4) HMW ≥ 3000 kDa, LMW < 3000 kDa  
 5) 산업체가 기금을 지원받았으나 연구수행에 관여하지 않음  
 6) HMW ≥ 3000kDa, MMW < 3000 ≥ 1500kDa, LMW < 1500kDa  
 7) 임상적으로 개선되었을 가능성이 없음(MID 0.5-1.0 = 임상적인 개선)  
 C, Comparators; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; HMW, High molecular weight; I, Interventions; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; LMW, Low molecular weight; MD, Mean difference; MID, Minimal important difference; MMW, Medium molecular weight; NR, No report; SMD, Standardized mean difference; VAS, Visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities

### 3.2.1.2 물리치료와 비교

PT와 비교한 1편(Liao et al., 2023)에서 주사 후 3개월 미만 통증을 보고하였다. IA HA군 통증점수는 PT군과 유의한 차이가 없었고, IA HA와 PT 병행군의 통증점수는 PT 단독군보다 유의하게 낮았다.

### 3.2.1.3 경구 비스테로이드항염증제 치료와 비교

경구 NSAIDs 치료와 비교한 2편(Naja et al., 2021; Miller et al., 2020)에서 IA HA 후 6개월 통증(Miller et al., 2020)은 IA HA군이 NSAIDs군보다 유의하게 높았고, IA HA 후 12개월 이상 통증(Naja et al., 2021)은 IA HA군이 NSAIDs군보다 낮았으나 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.17 IA HA 효과성 결과-통증(PT, 경구 NSAIDs 치료와 비교)

연번	제1저자 (연도)	구분	결과 지표	문헌수 (환자수)	측정시점	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
						Lower	Upper				
<b>PT와 비교</b>											
1	Liao (2023)	IA HA	통증 점수	I:9(316), C:59(2438)	7.5주 (0-144)	SMD	-0.13	-0.8	0.54	-	X
		IA HA+PT	통증 점수	I:25(1462), C:59(2438)		SMD	-0.51	-0.91	-0.1	-	
<b>경구 NSAIDs 치료와 비교</b>											
1	Naja (2021)	IA HA	통증 점수	I:1(33)	12개월	MD	-2.6	-10.9	6.8	-	X
2	Miller (2020)	IA HA	통증 점수	6	4-26주	SMD	0.15	0.01	0.29	0	잠재적 COI

C, Comparators; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; I, Interventions; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; MD, Mean difference; SMD, Standardized mean difference

### 3.2.2 관절기능 장애

관절기능 장애는 19편에서 보고하였다. 선택문헌에 포함된 일차연구에서는 WOMAC 기능 척도 등 도구를 이용하여 관절기능 장애 정도를 측정하였으며, 점수가 높을수록 장애가 심한 상태를 의미하였다. 장애점수 MD 또는 SMD는 IA HA군의 중재 후 장애점수에서 대조군의 중재 후 장애 점수를 뺀 값의 평균을 메타분석한 결과이고, 음수인 경우 IA HA군의 관절기능 장애가 대조군보다 적은 것을 의미하였다. 관절기능 장애변화(이하 장애변화) MD 또는 SMD는 ① IA CS군의 장애변화(중재 후-중재 전 장애점수)에서 대조군의 장애변화를 뺀 값의 평균을 메타분석하거나 ② 각 군의 장애변화 MD 또는 SMD를 비교하였다. 장애변화가 음수인 경우 중재 후 관절기능 장애가 감소했다는 의미이며, 두 군의 장애변화 차이의 MD 또는 SMD(①)가 음수일 때 IA CS군의 관절기능 장애 감소 정도가 대조군보다 큰 것을 의미하였다. 각 군의 장애변화를 비교한 경우(②), IA CS군이 음수이고 대조군보다 절대값이 클 때 대조군보다 관절기능 장애 감소 정도가 큰 것을 의미하였다.

#### 3.2.2.1 위약과 비교

위약과 비교한 16편에서 장애점수, 장애변화를 보고하였다(표 3.17).

주사 후 4~6주 관절기능 장애는 3편 중 2편(Mojica et al., 2022; Anil et al., 2021)에서 IA HA군이 위약군보다 낮았고, 1편(Mojica et al., 2022)에서 통계적으로 유의하였다.

주사 후 3개월 이상~6개월 미만 관절기능 장애는 10편에서 보고하였다. 8편에서 IA HA군이 위약군보다 관절기능 장애가 유의하게 낮았고, 2편(Migliorini et al., 2021; Arrich et al., 2005)은 IA HA군의 관절기능 장애가 위약군보다 낮았으나 군간 유의하지 않았다.

주사 후 6개월 이상~12개월 미만 관절기능 장애는 10편에서 보고하였다. 7편에서 IA HA군이 위약군보다 관절기능 장애가 낮았고 이 중 3편(Trojan et al., 2016; Jevsevar et al., 2015; Strand et al., 2015)에서 통계적으로 유의하였다.

주사 후 12개월 이상 관절기능 장애는 3편에서 보고하였다. 2편(Migliorini et al., 2021; 2021; Zhao et al., 2021)에서 IA HA군의 관절기능 장애가 위약군보다 낮았으나 3편 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

표 3.18 IA HA 효과성 결과-관절 기능장애

연번	제1저자 (연도)	구분	지표 정의	문헌수 (환자수)	측정 시점	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
						Lower	Upper				
주사 후 3개월 미만											
1	Mojica (2022) <sup>1)</sup>	LMW	장애 변화	I:(1995), C:(2134)	4~6주	MD	HA -18.8 <sup>2)</sup> vs 위약 -9			잠재적 COI	
		MMW				MD	HA -23.4 <sup>2)</sup> vs 위약 -9				
		HMW				MD	HA -9.2 <sup>2)</sup> vs 위약 9				
2	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	장애 점수	-	4~6주	MD	-8.58	-18.13	0.96	-	X
		MMW				MD	-4.55	-17.71	8.62	-	
		HMW				MD	-8.3	-15.81	-0.78	-	
3	Arrich (2005)	-	장애 점수	9 (994)	2~6주	MD	0	-0.23	0.23	66	X
주사 후 3개월 이상~6개월 미만											
1	Pereira (2022)	-	기능 장애	19 (6307)	3개월	SMD	-0.11	-0.18	-0.05	$\tau^2=0.01$	X
2	Zhao (2022)	-	기능 장애	10 (1529)	25주 미만	SMD	-0.38	-0.93	-0.03	90	X
3	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	장애 점수	-	3개월	MD	-12.04	-20.69	-3.39	-	X
		MMW				MD	-12.63	-26.66	1.39	-	
		HMW				MD	-16.22	-25.52	-6.92	-	
4	Migliorini (2021)	-	장애 변화	I:22(1123) , C:9(374)	3개월	SMD	IA HA군 -35.08(95%CI -43.53~-26.64) vs 위약군 -28.44(95%CI -45.13~-12.36)			X	
5	Phillips (2020) <sup>4)</sup>	LMW	장애 점수	I:11(645)	3개월	SMD	-0.65	-1.21	-0.09	-	$\Delta^5)$
		HMW	장애 점수	I:12(719)	3개월	SMD	-0.76	-1.3	-0.22	-	
6	Bannuru (2015)	-	장애 점수	52	3개월	SMD	0.3	0.2	0.4	-	X
7	Richette (2015)	-	장애 점수	5 (1565)	3개월	SMD	-0.12	-0.22	-0.02	0	O
8	Strand (2015)	-	장애 점수	14	4~13주	SMD	-0.335	-0.511	-0.16	54	O
9	Rutjes (2012)	-	장애 점수	52 (7904)	3개월	SMD	-0.33	-0.43	-0.22	$\tau^2=0.11$	X
10	Arrich (2005)	-	장애 점수	6 (1023)	10~14주	MD	-0.11	-0.31	0.09	59	X
주사 후 6개월 이상~12개월 미만											
1	Zhao (2022)	-	장애 점수	9 (2330)	25주 이상	SMD	-0.11	-0.23	0.01	49	X
2	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	장애 점수	-	6개월	MD	-7.69	-16.05	0.66	-	X
		MMW				MD	-11.3	-26.16	3.54	-	
		HMW				MD	-8.58	-17.06	-0.11	-	
3	Migliorini (2021)	-	장애 변화		6개월	SMD	IA HA군 -38.01(95%CI -45.73~-30.29) vs 위약군 -43.8(95% CI -58.15~-29.45)			X	
4	Naja (2021)	-	장애 점수	I:11(784), C:4	6개월	MD	3.3	-2.9	9.1	-	X
5	Zhao (2021)	WOMAC( 총점)	장애 점수	3	6개월	MD	-2.71	-7.15	1.72	74	잠재적 COI
		IKDC				MD	8.87	1.21	16.54	61	

연번	제1저자 (연도)	구분	지표 정의	문헌수 (환자수)	측정 시점	메타분석 결과				산업체 연구비 지원	
						효과크기	95%CI		I <sup>2</sup> (%)		
						Lower	Upper				
6	Han (2020)	-	장애 점수	9(1878)	37주 (6-104)	SMD	-0.28	-1.06	0.5	98	X
7	Trojian (2016)	-	장애 점수	7	25주 (13-26)	SMD	-0.19	-0.32	-0.06	48.9	X
8	Jevsevar (2015)	-	장애 점수	7 (1983)	26주 (6-52)	MID의 %	-0.48	-0.76	-0.2	20.9	X
9	Strand (2015)	-	장애 점수	13	14-26주	SMD	-0.32	-0.45	-0.18	69	O
10	Arrich (2005)	-	장애 점수	4 (542)	22-30주	MD	-0.16	-0.45	0.13	62	X
주사 후 12개월 이상											
1	Anil (2021) <sup>3)</sup>	LMW	장애 점수	-	12개월	MD	-0.33	-19.78	19.12	-	X
		MMW			12개월	MD	1.12	-26.01	28.25	-	
		HMW			12개월	MD	-1.77	-19.32	15.78	-	
2	Migliorini (2021)	-	장애 변화	-	12개월	SMD	IA HA군 -39.12(95%CI -48.68~-29.56) vs 위약군 -34.45(-59.31~-9.58)			X	
3	Zhao (2021)	IKDC	장애 점수	1	12개월	MD	3.05	-6.4	12.5	-	X

1) LMW, MMW, HMW 정의없음

2) Clinically significant improvement: Minimal clinically important difference(MCID)≥10.37

3) HMW 1,800,000 이상, MMW 1,000,000~1,799,000, LMW 400,000~999,999, SMW 399,999 이하

4) HMW ≥ 3000 kDa, LMW < 3000 kDa

5) 산업체가 기금을 지원받았으나 연구수행에 관여하지 않음

6) 임상적으로 개선되었을 가능성이 없음(MID 0.5-1.0 = 임상적인 개선)

C, Comparators; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; HMW, High molecular weight; I, Interventions; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; IKDC, International Knee Documentation Committee; LMW, Low molecular weight; MD, Mean difference; MID, Minimal important difference; MMW, Medium molecular weight; NR, No report; SMD, Standardized mean difference; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities

### 3.2.2.2 물리치료와 비교

PT와 비교한 1편(Liao et al., 2023)에서 주사 후 8주 이내 관절기능 장애는 군간 유의한 차이가 없었고, IA HA와 PT 병행군은 PT 단독군보다 유의하게 낮았다.

### 3.2.2.3 경구 비스테로이드항염증제 치료와 비교

경구 NSAIDs 치료와 비교한 2편(Naja et al., 2021; Miller et al., 2020)에서 주사 후 6개월(2편), 주사 후 12개월(1편) 관절기능 장애를 보고하였다. 주사 후 6개월 관절기능 장애는 각각 1편에서 IA HA군이 NSAIDs군보다 유의하게 낮은 결과와 높은 결과를 보고하였고, 주사 후 12개월 관절기능 장애는 IA HA군이 NSAIDs군보다 낮았으나 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.19 IA HA 효과성 결과-관절기능 장애(PT, NSAIDs 치료와 비교)

연번	제1저자 (연도)	구분	결과 지표	문헌수 (환자수)	측정시점	효과크기	메타분석 결과			산업체 연구비 지원	
							95%CI Lower	95%CI Upper	I <sup>2</sup> (%)		
PT와 비교											
1	Liao (2023)	IA HA	장애 점수	I:9(316), C:59(2483)	7.5주 (0-144)	SMD	0.27	-0.23	0.77	-	X
		IA HA+ PT		I:25(1462), C:59(2438)	7.5주 (0-144)	SMD	0.42	0.12	0.72	-	
경구 NSAIDs 치료와 비교											
1	Naja (2021)	IA HA	장애 점수	I:6(545)	6개월	MD	-11.4	-18.2	-2.0	-	X
				I:5(144), C:1(33)	12개월	MD	-3.13	-12.45	9.13	-	
2	Miller (2020)	IA HA	장애 점수	5 (504)	4~26주	SMD	0.23	0.05	0.42	40	잠재적 COI

C, Comparators; CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; I, Interventions; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; MD, Mean difference; SMD, Standardized mean difference

### 3.2.3 관절강직

주사 후 3개월 강직점수는 1편(Bannuru et al., 2015)에서 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 6개월 관절강직은 2편에서 모두 IA HA군이 위약군보다 낮았고, 이 중 1편(Jevsevar et al., 2015)에서 통계적으로 유의하였다.

표 3.20 IA HA 효과성 결과-관절강직

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	측정 시점	평가도구	문헌수 (환자수)	효과크기	메타분석 결과			산업체 연구비 지원	
								95%CI Lower	95%CI Upper	I <sup>2</sup> (%)		
1	Trojian (2016)	IA HA	위약	12-26 주	WOMAC 강직척도	6	SMD	-0.12	-0.27	0.03	55.1	X
2	Bannuru (2015)	IA HA	위약	3개월	WOMAC 강직척도	-	SMD	-0.23	-0.34	-0.13	-	X
3	Jevsevar (2015)	IA HA	위약	26주 (6-52)	WOMAC 강직척도	6 (1730)	MID	-0.39	-0.62	-0.15	0	X

CI, Confidential interval; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; MID, Minimal important difference

### 3.2.4 관절연골 손상

Beudart 등(2020)과 Gregori 등(2018)에서는 IA HA 후 관절연골 손상 정도를 평가하기 위해 영상검사를 이용하여 관절간격(mm)을 측정하였다. 최소 6개월 이상 추적한 결과, 2편에서 모두 내측경골퇴골관절 JSN은 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.21 IA HA 효과성 결과-관절연골 손상

연번	제1저자 (연도)	중재	비교 중재	지표	측정 시점	환자수 (문헌수)	효과크기	메타분석 결과		I2 (%)	산업체 연구비 지원
								95%CI Lower	95%CI Upper		
1	Beudart (2020)	IA HA	위약	관절 간격 (mm)	6개월 이상	-	MD 0	-0.53	0.53	-	잠재적 COI
2	Gregori (2018)	IA HA	위약	관절 간격* (mm)	1년 이상	2 (155)	SMD -0.26	-0.93	0.42	-	잠재적 COI

\* 내측경골퇴골관절(Medial tibiofemoral joint)의 관절강 간격 변화, 영상검사로 측정  
 CI, Confidential interval; COI, Conflict of interest; IA HA, Intraarticular hyaluronic acids injection; MD, Mean difference; SMD, Standardized mean difference

### 3.2.5 하위군 분석 결과

#### 3.2.5.1 주사횟수

Piereira 등(2022)은 주사횟수를 1~2회, 3회, 4회 이상으로 구분하여 통증, 관절기능, 국소 이상반응을 위약과 비교하고, 메타회귀분석을 시행하였다. 4회 이상 주사에서 통증(8편, 1801명)은 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았고(SMD -0.15, 95% CI -0.27~-0.04), 주사 후 6개월 국소 이상반응 발생률(8편)은 IA HA군이 위약군보다 유의하게 높았다(RR 1.55, 95% CI 1.16~2.07). 관절기능 장애는 1~2회, 3회, 4회 이상 주사에서 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 메타분석 결과, 주사횟수별 통증 평균차이와 국소 이상반응 발생 위험비 간 유의한 차이는 없었다(통증: p=0.38, 국소 이상반응: p=0.11).

Concoff 등(2017)은 IA HA 주사횟수를 1회(4편, 1196명), 2~4회(16편 2865명), 5회 이상(11편, 1847명)으로 구분하여 이상반응, 중대한 이상반응 발생률, 통증(3개월, 6개월)을 위약군과 비교하였다. IA HA 1회 주사는 이상반응 발생률, 통증 모두 위약군과 유의한 차이가 없었다. IA HA 2~4회 주사는 3개월 통증과 6개월 통증이 위약군보다 유의하게 낮았고 이상반응 및 중대한 이상반응 발생률은 군간 유의한 차이가 없었다. IA HA 5회 이상 주사는 6개월 통증이 위약군보다 유의하게 낮았으나 이상반응 발생률이 위약군보다 유의하게 높았고 중대한 이상반응은 군간 유의하지 않았다. Concoff 등(2017)에서는 중증 골관절염(Kellgren-Lawrence grade IV) 환자가 1회 주사 2편, 2~4회 주사 4편, 5회 이상 2편에 포함되어 있었다. 동일 주사횟수 내 히알루론산 분자량이 다양하였고, 2~4회 주사한 5편에서는 Cross-Linked 히알루론산을 사용하였다.

#### 3.2.5.2 주사주기

Piereira 등(2022)은 주사주기를 1회, 2회 이상으로 구분하여 통증, 관절기능을 위약과 비교하고, 메타회귀분석을 시행하였다. 주사주기 1회에서 통증(22편, 8078명), 관절기능 장애(18편, 5892명)은 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았고, 2회 이상에서는 통증, 관절기능 장애에서 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 메타분석 결과, 주사주기별 통증 및 관절기능 장애 MD 간 유의한 차이는 없었다(통증: p=0.37, 관절기능 장애: p=0.28).

## 4. 의료기술평가 국민참여단 대상 관절강내 주사 이용경험 및 궁금증 조사 결과

### 4.1 관절강내 주사 이용경험

조사에 참여한 의료기술평가 국민참여단 40.0%(34/85명)가 무릎 골관절염으로 IA를 이용하였으며, 주사약물은 CS 47.1%(16/34명), HA 38.2%(13/34명), 콜라겐 8.8%(3/34명), 폴리뉴클리오티드 2.9%(1/34명) 순서로 사용되었다. 응답자 대부분은 의사의 권유(14명), 지인의 추천, 지인의 경험, 소문 등 정보(11명)를 계기로 IA를 선택하였다.

“무릎 통증으로 내원하니 의사가 치료를 위해 필요하다고 해서 주사를 맞음”

“무릎 통증으로 방문한 병원에서 의사가 연골 재생을 위해 주사가 필요하다고 주사함”

“동네 아는 분이 자신이 다니는 병원 중 관절을 잘 보고 본인도 주사를 맞고 효과를 봤다고 추천함”

“새로 개업한 병원이 관절 전문이라고 소문을 듣고 치료받음”

의료기술평가 국민참여단 85.3%(29/34명)가 IA 후 효과가 있다고 응답하였다. 이 중 11명은 일시적인 효과를 느꼈고, 주사 1주일 후 통증효과가 있었다는 응답도 있었다. 나머지 5명은 IA 후 통증감소 효과가 기대 이하이거나 효과가 없다고 응답하였고, 이들은 모두 IA HA를 이용하였다.

“맞고 괜찮아져서 한동안은 걸어다니기 편했음”

“며칠은 통증이 덜한 느낌”

“치료 후 며칠 동안 통증이 있었고 이후 큰 변화를 못 느껴서 재진 안 함”

IA를 이용하지 않은 응답자(51명) 중 관절건강에 문제가 없거나 관절염이 심하지 않다고 응답한 23명을 제외한 28을 대상으로 이용하지 않은 이유를 조사하였다. IA를 이용하지 않은 주된 이유로 CS 부작용 우려 16명, 반복 치료와 의존성 우려 4명, 임시 치료라는 인식 3명이었다. 그 밖에 IA 정보 부재라는 응답(2명)도 있었다.



그림 3.2 관절강내 주사를 이용하지 않은 이유 조사결과

## 4.2 관절강내 주사 궁금증

IA에 대한 궁금점은 잦은 주사에 따른 부작용이 다수 언급되었고, 주사 효과, 주사방법과 관련하여 적응증, 치료주기, 주사횟수, 전반적인 골관절염 치료·관리방법을 문의하였다. 주요 궁금증 내용은 아래와 같다.

표 3.22 관절강내 주사 관련 궁금증

연번	응답내용	부작용/ 치료효과	적응증/ 주사방법
1	관절강내 주사치료를 여러 번 시술 시 부작용은 없나요? 특히 젊은 연령대가 주기적으로 맞아도 되나요?	부작용	-
2	내성이 생겨서 나중에는 효과가 없어지지 않을까요?	부작용	-
3	너무 자주 맞으면 내성이 생겨 더 자주 맞아야 하지 않나요?	부작용	-
4	너무 자주맞으면 부작용이생길까요	부작용	-
5	맞아도 몸이나 관절에 무리가 안가나요?	부작용	-
6	비용과 부작용이 궁금합니다.	부작용	-
7	스테로이드 약물은 장기적으로 투여하면 더 이상 다른 약물로는 치료가 안된다고 하는 데 이것이 사실인지 궁금합니다.	부작용	-
8	스테로이드 주사라 너무 자주 맞으면 안좋다고하는데 맞나요?	부작용	-
9	알려져있는 부작용에 대한 내용들이 사실인지 궁금합니다.	부작용	-
10	자주 맞으면 안된다는 말을 들었는데 부작용이 있나요?	부작용	-
11	자주 맞으면 인체 해롭나요? 주사를 쉽게 놔주지는 않는 것 같습니다.	부작용	-
12	잔여물이 축적되진 않나요?	부작용	-
13	주사 약물은 자연적으로 없어지나요? 만약 인체에 흡수된다면 부작용은 없나요?	부작용	-
14	피부에 소량의 스테로이드를 지속적으로 사용할 경우 내성이 발생하는데, 연골이나 뼈 부위에 내성이 발생할 경우 더 높은 용량의 스테로이드를 사용해야 할 터인데 어떻게 해결해야 하나요?	부작용	-
15	관절주사 이외의 다른 치료 방법은 없는 건가요? 효과가 일시적인건지 여부와 부작용도 궁금합니다.	부작용, 효과	-
16	통증 감소 외에 실제로 치료 효과가 있는지 궁금합니다. 통증 감소 효과가 지속되는 기간과 부작용에 대해 궁금합니다.	부작용, 효과	-
17	어떤 경우에 가장 효과적인지, 부작용이 어떤 것이 있는지, 한번 치료 후 효능이 있는 기간 이 얼마나 되는지 궁금합니다. 스테로이드만 유독 극적인 효과가 있는 건가요?	부작용, 효과	적응증
18	약에 내성이 생겨서 자주 맞아야 하나요?	부작용	주사횟수
19	관절강내 주사 치료시점 및 부작용에 대한 부분이 궁금합니다.	부작용	적응증
20	어느 정도 아픔의 강도에서 맞아야 하는지, 자주 맞았을 때 내성이나 부작용은 없는지 궁금합니다.	부작용	적응증
21	아플 때 마다 맞아도 되는지...스테로이드 부작용은 없는지...	부작용	적응증
22	1회 치료의 평균 지속 효과 기간이 얼마나 되는지 궁금합니다.	효과	-
23	관절주사 맞고 효과가 좋나요?	효과	-
24	다른 치료에 비해 치료 효과가 얼마나 탁월한가요	효과	-
25	스테로이드는 자주 맞으면 안좋은데 연골주사는 안 아파도 관리 차원에서 맞아도 되는 건가요?	효과	-
26	염증을 줄이는 효과가 있나요? 어떤 기전으로 통증이 줄어들 수 있는 건가요?	효과	-
27	관절주사는 아플 때마다 맞아야 하나요? 너무 자주 맞으면 부작용이 생기지 않나요?	효과	적응증

연 번	응답내용	부작용/ 치료효과	적응증/ 주사방법
28	관절주사는 한 번만 맞으면 되는 건지, 맞은 후 회복되는데 걸리는 시간은 어떻게 되나요?	효과	주사횟수 치료주기
29	어떤 걸 몸에 주입하는지 어떤 게 효과가 있는지 계속 맞아야 하는지 궁금합니다.	효과	주사횟수
30	6번 맞았는데 추가로 몇 번 맞아야 하나요?	-	주사횟수
31	관절 주사를 지속적으로 맞아야 하나요? 아니면 통증이 심할 때만 맞나요?	-	치료주기 적응증
32	관절주사는 일시적인가요? 인공관절 수술과는 다른 원리인가요?	-	치료주기
33	관절주사를 자주 맞는 것이 좋은가요?	-	치료주기
34	나이 들어서 맞으면 된다던데 맞나요?	-	적응증
35	나이에 상관없나요?	-	적응증
36	부작용 때문에 버티시지만 나이드신 어른은 주사를 맞는 게 차라리 낫지 않을까요?	-	적응증
37	시간이 얼마나 지나야 다시 맞을 수 있나요?	-	치료주기
38	연골이 다 닳아버린 사람도 효과가 있나요?	-	적응증
39	이 주사를 아플 때 마다 맞아야 하는지가 제일 궁금합니다.	-	적응증
40	관절강내 주사의 지속적 사용은 일시적 통증완화의 목적이라는 점에서 근본적인 치료목적과는 다르게 느껴집니다. 저희 어머니의 경우 스테로이드 주사를 반복하였지만, 상태가 호전되지 않아 결국 수술요법으로 상태를 많이 호전한 경우인데, 저희 어머니와 같이 다른 관절강내주사도 결국은 근본적 치료없이 정기적인 주사제 투입만 요구하는 치료법이 아닌지 궁금합니다.		전반적인 치료방법
41	근복적인 치료방법이 아니라는 생각이 틈에도 불구하고, 많은 곳에서 홍보하고 처치하는 부분이 이해가 안됩니다. 단순 상술에 의한 시술은 적절한 관리가 필요해 보입니다.		
42	맞을 때 통증을 포함해 진료 시 충분한 설명이 필요해 보입니다.		
43	시술이 효과가 없으면 결국 수술해야 되는 거 아닌가요?		

## 1. 평가결과 요약

IA는 관절염 환자를 대상으로 통증이 있는 관절 안으로 약물을 직접 주사하여 관절염 통증을 완화하고 관절 기능을 유지시키기 위한 기술이다. 신의료기술평가제도가 확립되기 전 급여로 등재되어 임상 현장에서 오랫동안 사용한 기술이다. 2022년 내부 모니터링을 통해 발굴된 안전으로, 관절강내 주사 빈도가 높은 무릎 골관절염 환자를 대상으로 CS, HA 등 약물을 이용한 IA의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고, 의료기술의 적정사용을 위한 대국민 정보를 제공하고자 하였다.

선택된 SR은 총 36편이었다. IA CS의 안전성 및 효과성 결과는 20편에서, IA HA의 안전성 및 효과성 결과는 30편에서 보고하였다. 그러나 국소마취제를 이용한 관절강내 주사의 안전성 및 효과성에 대한 체계적 문헌고찰은 없었다. 비플림위험 평가결과, 전반적 신뢰도는 ‘높음’이 4편이었고, ‘중등도’ 3편, ‘낮음’ 12편, ‘매우 낮음’ 17편이었다. 연구비 지원 및 이해상충과 관련하여 12편에서 산업체 기금을 지원받았고, 4편에서는 저자가 산업체의 자문위원 또는 직원으로 연구비 외 자문료, 사례금을 받아 잠재적인 이해상충이 있다고 보고하였다.

### 1.1 관절강내 코르티코스테로이드 주사

#### 1.1.1 안전성

시술관련 이상반응은 위약과 비교한 9편에서 보고하였다.

시술관련 이상반응 발생률은 군간 유의한 차이가 없었다. 중대한 이상반응 발생률(2편)은 1편에서 발생하지 않았고, 나머지 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었다.

국소 부작용(6편)은 주사부위 통증, Flare-up, 관절통, 관절부종, 삼출물, 인대염좌가 발생하였다. 국소 부작용 발생률(1편)은 IA CS군(6.9%)이 위약군(3.3%)보다 높았다. 사례별로 살펴보면, IA CS군의 발생률(1편)은 관절통 7.6% (43/563명), 관절부종 0.9% (5/563명), 인대염좌 0.7% (4/563명)이었고, 2편(Donovan et al., 2022; Phillips et al., 2020)에서 국소증상이 경미하게 단기간 발생하여 추가치료 없이 자연히 회복되었다고 보고하였다.

전신 부작용(4편)은 안면홍조, 가려움증 또는 홍반, 비특이적으로 오심, 구토, 발한, 두통 등이 발생하였다. 안면홍조(1편)는 IA CS군 1명에서 발생하였으며, Triamcinolone 40mg을 3개월 간격으로 8회 주사하였다.

### 1.1.2 효과성

통증은 16편에서 위약과 비교하였다. 주사 후 4~6주 통증을 보고한 5편에서 모두 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 3개월 통증은 6편 중 2편에서, 주사 후 6개월 통증은 11편 중 5편에서 IA CS군이 위약군보다 통증이 유의하게 낮았다. 주사 후 12개월 이상 통증은 군간 유의한 차이가 없었다. IA CS와 PT 병행군(1편)이 PT 단독군보다 통증이 유의하게 감소하였고, 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편에서 주사 후 12개월 통증은 군간 유의한 차이가 없었으나 IA CS군이 NSAIDs군보다 통증감소 정도가 유의하게 높았다.

관절기능 장애는 11편에서 위약과 비교하였다. 주사 후 4~6주 관절기능 장애를 보고한 4편 중 3편에서 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 3개월 관절기능 장애는 6편 중 2편에서, 주사 후 6개월 관절기능 장애는 7편 중 2편에서 IA CS군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 12개월 이상 관절기능 장애는 군간 유의한 차이가 없었다. PT와 비교한 1편에서 주사 8주 이내 관절기능 장애는 IA CS군이 PT군보다 유의하게 낮았고, 주사 후 24주 이상 관절기능 장애는 IA CS군이 PT군보다 유의하게 높았다. 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편에서는 주사 후 6주 이내 IA CS군의 관절기능 장애가 NSAIDs군보다 유의하게 낮았고, 주사 6주 이상 관절기능 장애는 군간 유의한 차이가 없었다.

주사 후 3개월(1편) 및 6개월(1편) 관절강직은 IA CS군과 위약군 간 유의한 차이가 없었다.

관절연골 손상과 관련하여 3편에서 영상검사를 이용하여 주사 후 6개월 이상 연골두께, 관절간격 등을 위약군과 비교하였다. Donovan 등(2022)에 포함된 일차연구 1편(140명)에서는 주사 후 24개월 관절연골 두께와 Total CDI가 위약군보다 유의하게 감소하였다. 나머지 2편에서 주사 후 6개월 이상 추적 시 IA CS군과 위약군의 관절 간격이 좁아진 정도는 유의한 차이가 없었다.

## 1.2 관절강내 히알루론산 주사

### 1.2.1 안전성

시술관련 이상반응 발생률은 12편에서 보고하였다.

이상반응 전체 발생률은 위약과 비교한 8편에서 군간 유의한 차이가 없었다. 위약과 비교한 2편에서 IA HA군 발생률이 유의하게 높았고, 주사부위에 국한된 무릎통증, 무릎부종, 삼출물, 관절통, Flare-up이 발생하였다. 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편에서는 IA HA군 발생률이 유의하게 낮았다. 중대한 이상반응(7편)은 4편(위약과 비교 3편, NSAIDs와 비교 1편)에서 군간 유의한 차이가 없었고 2편에서는 두 군에서 모두 중대한 이상반응이 발생하지 않았다. 나머지 1편(위약과 비교, 6,462명)에서 IA HA군 발생률이 위약군보다 유의하게 높았으나 시술관련성은 없었다. IA HA 발생률(5편)은 4편에서 1~4% 수준이었고, 나머지 1편에서 IA HA군 발생률은 11.5% (26/227명), 위약군은 13.5% (25/185명)으로 군간 유의한 차이가 없었다.

국소 부작용은 4편에서 위약과 발생률을 비교하였다. 국소 부작용 발생률(3편)은 2편에서 IA HA군이

위약군보다 유의하게 높았고, 나머지 1편에서는 HA 17개 중 14개 약제의 발생률이 군간 유의한 차이가 없었다. 관절부종 발생률(2편)은 위약군과 유의한 차이가 없었고, Flare-up은 2편에서 각각 IA HA군 발생률이 높은 결과와 군간 유의한 차이가 없는 결과를 보고하였다. 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편에서는 IA HA군 주사부위 통증과 관절통 발생률이 유의하게 높았고, IA HA군 발생률은 주사부위 통증 11.8% (45/383명), 관절통 8.1% (31/383명)이었다.

전신 부작용은 경구 NSAIDs 치료와 비교한 1편에서 소화기계 문제, 두통, 가려움증, 약물 알레르기, 하지부종, 비특이증상, 심혈관계 문제가 발생하였다. IA HA군에서 소화기계 문제(14.1%, 54/383명)가 가장 많이 발생하였고, NSAIDs군보다 유의하게 발생률이 낮았다. 두통 발생률은 중재군 8.4% (32/383명)이었고, NSAIDs군보다 유의하게 높았다. 심혈관계 문제를 포함한 나머지 전신증상 발생률은 군간 유의한 차이가 없었다.

### 1.2.2 효과성

통증은 IA HA 후 통증점수, 통증변화를 보고하였다. 위약과 비교한 27편에서 주사 후 1주(2편), 4~6주(3편), 3~6개월(15편 중 11편), 6개월~12개월(13편 중 10편) 추적 시 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 12개월 이상 장기 추적 시(5편) IA HA군과 위약군의 통증은 유의한 차이가 없었다. IA HA와 PT 비교연구 1편에서 IA HA와 PT 병행군이 PT 단독군보다 주사 후 8주 이내 통증이 유의하게 낮았다. IA HA와 경구 NSAIDs 치료를 비교한 2편에서 주사 후 6개월 추적 시 통증(1편)은 IA HA군이 NSAIDs군보다 유의하게 높았으나 주사 후 12개월 추적 시 통증(1편)은 군간 유의한 차이가 없었다.

관절기능 장애는 주사 후 장애점수, 장애변화를 보고하였다. 위약과 비교한 16편에서 주사 후 3~6개월(10편 중 8편) 추적 시 관절기능 장애는 IA HA군이 위약군보다 유의하게 낮았다. 주사 후 6~12개월(10편 중 7편) 추적 시 관절기능 장애는 IA HA군이 위약군보다 낮았다. 주사 후 12개월 이상 장기 추적 시(3편) IA HA군의 관절기능 장애는 위약군과 유의한 차이가 없었다. IA HA와 PT 비교연구 1편에서 IA HA와 PT 병행군이 PT 단독군보다 주사 후 8주 이내 관절기능 장애가 유의하게 낮았다. IA HA와 경구 NSAIDs 치료와 비교한 2편에서 주사 후 6개월 관절기능 장애는 IA HA군이 NSAIDs군보다 유의하게 낮은 결과와 높은 결과를 보고하였고, 주사 후 12개월 관절기능 장애(1편)는 군간 유의한 차이가 없었다.

주사 후 3개월 이상~6개월 미만(1편) 및 6개월 이상~12개월 미만(2편) IA HA군의 관절강직은 위약군보다 낮았다.

관절연골 손상과 관련하여 2편에서 영상검사를 이용하여 주사 후 6개월 이상 추적 시 IA HA군과 위약군의 관절간격이 좁아진 정도는 유의한 차이가 없었다.

## 2. 결론

무릎 골관절염에서 관절강내 약물주사 소위원회는 다음과 같이 제안하였다.

관절강내 약물주사의 안전성 평가결과, 관절강내 주사 행위로 인한 주사부위 통증, 부종, 삼출, 급성 발작과

같은 국소 부작용이 발생하였다. IA CS와 IA HA에서 모두 국소 부작용 발생률이 위약군보다 높았으나 대부분 경미하고 발생 후 단기간 회복되었다.

주사약물로 인한 전신 부작용으로 두 가지 약물에서 공통적으로 오심, 구토, 발한, 두통, 가려움증 등 비특이 증상이 발생하였고, IA CS에서 안면홍조가 발생하였다. 안면홍조는 SR 1편에 포함된 일차연구 1편에서 CS를 3개월 간격으로 8회 주사한 후 24개월 동안 환자 1명에게 발생하였다. CS는 반복적으로 사용할 경우 안면홍조, 발한, 일시적인 혈압 상승, 혈당 상승, Adrenal insufficiency 등 부작용이 알려져 있다. 그러나 선행 SR 대부분 국소 부작용을 보고하고 있어 CS 장기사용, 반복주사로 인한 부작용을 문헌적 근거로 확인하는데 한계가 있었다.

관절강내 약물주사의 효과성 결과결과, 위약과 비교했을 때 IA CS는 통증감소 및 관절기능 개선에 있어 주사 후 4~6주 단기 효과가 있고, IA HA는 주사 후 3개월 이상, 최장 12개월까지 통증감소, 관절기능 개선, 관절강직 완화에 효과가 있다고 평가하였다.

IA CS에 대한 선행 SR 1편에서 주사 후 24개월 관절연골 두께가 위약군보다 감소하였다. 이는 IA CS가 관절연골을 손상시켜 골관절염 진행을 촉진시킨다는 것을 시사한다. 그러나 일차연구 1편에서 총 140명을 대상으로 수행한 연구결과이므로 현재 문헌적 근거로는 불충분하다고 평가하였다. 또한 IA HA가 관절연골을 유지시켜 골관절염 진행을 늦추는지 확인하고자 하였으나 JSN을 위약군과 비교한 문헌에서 6개월 이상 추적 시 군간 유의한 차이가 없었다.

이에 소위원회에서는 SR 36편을 검토한 결과, 무릎 골관절염에서 관절강내 주사의 안전성은 주사부위 통증, 부종, 삼출, 급성 발작과 같은 국소 부작용이 발생했으나 단기간 회복되어 안전한 기술로 판단하였으며, 통증감소 및 관절기능 개선에 있어 관절강내 코르티코스테로이드 주사는 단기 효과가 있고 관절강내 히알루론산 주사는 3개월 이상 장기 효과가 있다고 평가하였다. 그리고 코르티코스테로이드 장기사용, 반복주사로 인한 부작용, 관절강내 약물 주사가 골관절염 진행에 미치는 영향, 적정 용법용량 등 실제 임상에서 환자들이 궁금해 하는 점들은 문헌적 근거로 확인하는데 한계가 있었다.

2023년 제12차 의료기술재평가위원회(2023.12.8.)에서는 소위원회 검토 결과와 대국민 정보문에 대해 논의하였으며, 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “무릎 골관절염에서 관절강내 약물주사”에 대해 소위원회 결론은 원안대로 심의 의결하였다. 대국민 정보문은 2024년 제1차 의료기술재평가위원회 (2024.1.12.)에서 일부 수정하여 심의 의결하였다.

### 3. 대국민 정보문

#### 무릎 골관절염에서 관절강내 약물 주사의 효과 및 안전성

##### 관절강내 주사란?

관절강내 주사란 골관절염으로 통증이 있는 관절 안으로 약물을 직접 주사하는 치료 방법입니다. 주로 주사를 놓기 쉬운 무릎관절에서 사용하며, 스테로이드와 히알루론산이 관절강내 주사에서 사용하는 대표적인 약물입니다.

##### 관절강내 스테로이드 주사는 안전한가요?

관절에 주삿바늘을 삽입하기 때문에 주사한 부위 주변으로 통증, 부종, 삼출물, 관절통 등의 부작용이 흔하게 발생할 수 있습니다. 특히 스테로이드를 여러 번 주사하면 안면홍조, 발한, 혈압과 혈당의 일시적인 상승, 호르몬 이상 질환을 일으킬 수 있어 주의가 필요합니다.

스테로이드를 주사한 환자와 주사하지 않은 환자를 비교했을 때, 주사 후 4~6주 동안 무릎관절 통증이 감소하고 관절 기능이 개선되는 효과가 있었습니다.

##### 관절강내 히알루론산 주사는 효과가 있나요?

히알루론산은 관절 안에 들어있는 관절액과 유사한 성분으로 우리 몸에 원래 있는 물질이기 때문에 약물로 인한 부작용 우려가 거의 없습니다. 하지만 관절에 주삿바늘을 삽입하기 때문에 주사한 부위 주변으로 통증, 부종, 삼출물, 관절통 등의 부작용이 흔하게 발생할 수 있습니다.

히알루론산 주사는 주사하지 않은 환자와 비교했을 때 주사 후 3개월부터 통증 감소와 관절 기능 개선 효과가 나타났고, 12개월까지 효과가 지속되었습니다. 그리고 주사 후 3개월 동안 관절염 완화 효과가 있었습니다.

##### 관절강내 주사 전 주의사항은?

관절강내 주사의 장기적 안전성과 효과성, 스테로이드와 히알루론산이 관절연골에 미치는 영향은 앞으로 더 많은 연구를 통해 밝혀져야 할 부분입니다.

관절강 내에 한 가지 이상 약물을 주사하거나 반복해서 주사를 맞았을 때 부작용이 발생할 수 있으니 무릎 상태에 따라 적절한 치료가 이루어질 수 있도록 반드시 해당 분야 전문의와 상담을 통해 결정하여야 합니다.



1. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방포털. URL: <https://opendata.hira.or.kr>. 2023.6.29. 검색
2. 건강보험심사평가원 요양기관 업무포털. URL: <https://biz.hira.or.kr>. 2023.6.29. 검색
3. 김수영, 최미영, 김현정, 이유경, 박동아, 유수연 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 Version 2.0. 한국보건의료연구원, 대한의학회. 2022. 서울.
4. 김형영, 성윤경. 골관절염의 약물치료. J Korean Med Assoc 2018 October; 61(10):623-629.
5. 대한정형외과학회. 정형외과학 제7판. 2013.
6. 송선옥, 장영준. 무릎골관절염 치료를 위한 Hyaluronic Acid와 Triamcinolone 주입 효과 비교. 대한마취과학회지 2004; 47: 537-41.
7. 의료기기정보포털 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템. URL: <https://udiportal.mfds.go.kr/>. 2023.6.28. 검색
8. 의약품안전나라 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. URL: <https://nedrug.mfds.go.kr>. 2023.6.28. 검색
9. 일본 후생성 홈페이지. URL: <http://www.mhlw.go.jp>. 2023.3.23. 검색
10. HTA-2019-6 폴리뉴클레오티드나트륨을 이용한 관절강내 주사
11. HTA-2021-24 콜라겐을 이용한 관절강내 주사
12. HTA-2022-21 무릎 골관절염에 대한 자가지방조직 관절강내 주사
13. American medical association. CPT 2021. Professional edition.
14. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2018 Oct;48(2):168-175.
15. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(11):1578-1589. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011
16. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. J Am Acad Orthop Surg. 2022;30(9):e721-e729. doi:10.5435/JAAOS-D-21-01233
17. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):337-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
18. Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: a review of current treatment options. EFORT Open Reviews. 2021;6(6):501-9.
19. Han SB, Seo IW, Shin YS. Intra-Articular Injections of Hyaluronic Acid or Steroids Associated With Better Outcomes Than Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stromal Cells, or Placebo in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. Arthroscopy. 2021;37(1):292-306.

20. Jang CW, Bang M, Park JH, Cho HE. Impact of changes in clinical practice guidelines for intra-articular injection treatments for knee osteoarthritis on public interest and social media. *Osteoarthritis Cartilage* 2023;31:793-801. doi: 10.1016/j.joca.2022.12.013.
21. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsness CT Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):77-90. doi:10.1038/s41584-018-0123-4
22. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *Jama.* 2021;325(6):568-78.
23. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee [published correction appears in *Arthritis Rheumatol.* 2021 May;73(5):799]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233. doi:10.1002/art.41142
24. Martin CL, Browne JA. Intra-articular Corticosteroid Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis: What the Orthopaedic Provider Needs to Know. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019;27(17):e758-e766.
25. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967-75.
26. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); October 19, 2022.
27. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Goltzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed.* 2016;44(2):101-108. doi:10.1080/00913847.2016.1168272
28. Sconza C, Leonardi G, Carfi C, Kon E, Respizzi S, Scaturro D, et al. Intra-Articular Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(2).
29. Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(6):855-862. doi:10.1016/j.joca.2019.01.007

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 「무릎 골관절염에서 관절강내 약물 주사」의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2023년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 4월 14일 (금)
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2023년 제12차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 12월 8일 (금)
- 회의내용: 소위원회 결론 및 대국민 정보문 검토

### 1.3 2024년 제1차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 1월 12일 (금)
- 회의내용: 대국민 정보문 검토

## 2. 소위원회

「무릎 골관절염에서 관절강내 약물 주사」 소위원회는 정형외과 2인, 마취통증의학과 1인, 재활의학과 1인, 류마티스내과 1인, 근거기반의학 1인 총 6인의 전문가로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 11일
- 회의내용: 평가계획서 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 9월 12일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 11월 14일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스(검색일: 2023.6.26.)

##### 3.1.1. Ovid MEDLINE® 1946~현재까지

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자(P)	1	exp Osteoarthritis, Knee/	27,080
	2	Knee/ or exp knee joint/ or knee\$.tw	198,114
	3	(osteoarthriti\$ or osteoarthro\$ or gonarthriti\$ or gonarthro\$ or coxarthriti\$ or coxarthro\$).tw	92,607
	4	(arthros\$ or arthrot\$).tw	47,652
	5	2 and (3 or 4)	52,658
	6	(exp Knee Joint/ or knee/ or knee\$).tw. adj3 (pain\$ or ach\$ or discomfort\$ or stiff\$).tw.	19,820
	7	1 or 5 or 6	70,189
중재(I)	8	exp Injections, Intra-Articular/	9,301
	9	(intraartic* or intra-artic* or inject* or infiltration* or infiltrating).mp.	1,193,539
	10	8 or 9	1,193,581
<b>P &amp; I</b>	<b>11</b>	<b>7 and 10</b>	<b>8,574</b>
연구설계 (S)	12	exp Meta-Analysis/	182,984
	13	(meta analy\$ or metaanaly\$).tw.	272,159
	14	exp "Systematic Review"/	231,544
	15	exp "Review Literature as Topic"/	22,652
	16	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	290,015
	17	or/12-16	464,951
	18	(cochrane or medline or embase or pubmed or (psychlit or psyclit) or psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or scence clatlon Index).ab.	361,299
	19	(reference list\$ or bibllograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab	54,381
	20	Review/ and (selection criteria or data extraction).ab.	34,918
	21	or/17-20	608,084
	Filter	22	animal/
23		human/	21,324,005
24		22 not (22 and 23)	5,099,457
25		Comment/	1,011,728
26		Letter/	1,220,927
27		Editorial/	654,163
28		or/24-27	7,193,503
29		21 not 28	583,102
<b>P &amp; I &amp; S</b>	<b>30</b>	<b>11 and 29</b>	<b>629</b>

3.1.2. Ovid Embase 1974 to 2023 March 17

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자(P)	1	exp knee osteoarthritis/	44,295
	2	exp knee arthritis/	4,320
	3	exp knee arthroplasty/	42,177
	4	exp knee arthroscopy/	7,609
	5	exp knee stiffness/	231
	6	Knee/ or knee\$.tw	246,939
	7	(osteoarthriti\$ or osteoarthro\$ or gonarthriti\$ or gonarthro\$ or coxarthriti\$ or coxarthro\$).tw	132,464
	8	(arthros\$ or arthrot\$).tw	58,737
	9	6 and (7 or 8)	75,430
	10	(knee/ or knee\$).tw. adj3 (pain\$ or ach\$ or discomfort\$ or stiff\$).tw.	27,772
	11	or/1-5, 9, 10	130,484
중재(I)	12	(intraartic* or intra-artic* or inject* or infiltration* or infiltrating).mp.	1,535,867
P & I	<b>13</b>	<b>11 and 12</b>	16,345
연구설계 (S)	14	exp Meta-Analysis/	298,294
	15	(meta analy\$ or metaanaly\$).tw.	361,567
	16	meta-analysis/	297,176
	17	exp "Systematic Review"/	444,021
	18	exp "systematic review (topic)"/	31,957
	19	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	366,961
	20	or/14-19	719,476
	21	(cochrane or medline or embase or pubmed or (psychlit or psyclit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or scence clatlon Index).ab.	458,903
	22	(reference list\$ or bibllograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab	68,136
	23	Review/ and (selection criteria or data extraction).ab.	36,585
	24	or/20-23	865,439
Filter	25	animal/	1,612,346
	26	human/	25,497,122
	27	25 not (25 and 26)	1,182,679
	28	Comment/	1
	29	Letter/	1,232,976
	30	Editorial/	749,917
	31	or/27-30	3,150,510
	32	24 not 31	841,677
P & I & S	<b>33</b>	<b>13 and 32</b>	<b>1,201</b>

## 3.1.3. EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 14, 2023

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자(P)	1	(knee* or joint*).mp.	2,211
	2	(osteoarthritis* or osteoarthro* or gonarthriti* or gonarthro* or coxarthriti* or coxarthro* or arthros* or arthrot*).mp.	478
	3	(pain* or ach* or discomfort* or stiff*).mp.	8,521
	4	1 and (2 or 3)	1,991
중재(I)	5	(intraartic* or intra-artic* or inject* or infiltration* or infiltrating).mp.	2,694
P & I	6	4 and 5	658

### 3.2 국내데이터 베이스(검색일: 2023.6.26.)

국내DB	연번	검색어	문헌수
KoreaMED	1	((("intra-articular"[ALL])) AND ("injection"[ALL])) AND ("knee"[ALL])	106
	2	((("intra-articular"[ALL])) AND ("infiltration"[ALL])) AND ("knee"[ALL])	7
	3	((("intraarticular"[ALL])) AND ("injection"[ALL])) AND ("knee"[ALL])	37
	4	((("intraarticular"[ALL])) AND ("infiltration"[ALL])) AND ("knee"[ALL])	1
	5	OR/1-4	115
KMBASE 고급검색, 검색필드: 전체, 국내발표논문	1	([ALL=관절강내 주사] AND [ALL=무릎])	4
	2	([ALL=관절강내 주사] AND [ALL=슬관절])	8
	3	([ALL=관절 주사] AND [ALL=무릎])	6
	4	([ALL=관절 주사] AND [ALL=슬관절])	16
	5	(([ALL=intra-articular] AND [ALL=injection]) AND [ALL=knee])	119
	6	(([ALL=intra-articular] AND [ALL=infiltration]) AND [ALL=knee])	11
	7	(([ALL=intraarticular] AND [ALL=injection]) AND [ALL=knee])	65
	8	(([ALL=intraarticular] AND [ALL=infiltration]) AND [ALL=knee])	2
9	OR/1-8	179	
RISS 상세검색, 검색필드: 전체, 국내학술논문	1	전체 : 관절강내 주사 <AND> 전체 : 무릎	4
	2	전체 : 관절강내 주사 <AND> 전체 : 슬관절	13
	3	전체 : 관절 주사 <AND> 전체 : 무릎	14
	4	전체 : 관절 주사 <AND> 전체 : 슬관절	50
	5	전체 : intra-articular injection <AND> 전체 : knee	156
	6	전체 : intraarticular injection <AND> 전체 : knee	60
	7	전체 : intra-articular infiltration <AND> 전체 : knee	16
	8	전체 : intraarticular infiltration <AND> 전체 : knee	3
	9	OR/1-8	249

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가(AMSTAR 2)

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
	질문	판단	판단근거
	<b>1. 체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?</b>		
예 :			
<input type="checkbox"/> 인구집단(P)	선택(권고)사항 <input type="checkbox"/> 추적관찰 시점	<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 중재(I)		<input type="checkbox"/> 아니오	
<input type="checkbox"/> 비교군(C)			
<input type="checkbox"/> 중재결과(O)			
	<b>2. 체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며 보고서는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?</b>		
일부 예 :	일부 예에 더하여:		
저자는 아래 모두를 포함하는 서면 프로토콜 또는 가이드를 가지고 있다고 진술하고 있다.	추가로 프로토콜이 등록되어 있고, 아래 사항이 명시되어있다.	<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 문헌고찰 질문	<input type="checkbox"/> 해당되는 경우 메타분석/합성 계획, 그리고	<input type="checkbox"/> 일부 예	
<input type="checkbox"/> 검색전략	<input type="checkbox"/> 이질성 원인에 대한 조사 계획	<input type="checkbox"/> 아니오	
<input type="checkbox"/> 포함기준	<input type="checkbox"/> 프로토콜 이탈에 대한 정당화(합당한 이유)		
<input type="checkbox"/> 비뚤림위험 평가			
	<b>3. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?</b>		
예: 아래 중 하나 충족:			
<input type="checkbox"/> 무작위 배정 비교임상시험(RCT)만 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 혹은, 중재 비무작위연구만(NRSI)만 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 아니오	
<input type="checkbox"/> 혹은, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위 연구 모두를 포함하는 것에 대해 설명			
	<b>4. 문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?</b>		
일부 예 (모두 포함해야 함):	예 : 모두 포함해야 함		
<input type="checkbox"/> 최소한 2개 이상의 (연구질문에 적합한) 데이터베이스를 검색하였다.	<input type="checkbox"/> 포함된 연구의 참고문헌 목록 검색	<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 키워드와 검색전략을 제시하였다.	<input type="checkbox"/> 임상시험/연구 레지스트리 검색	<input type="checkbox"/> 일부 예	
<input type="checkbox"/> 출판물 제한(예: 언어)에 대해 정당한 이유를 제시하였다.	<input type="checkbox"/> 해당 분야 내용 전문가를 포함하거나 자문을 받음	<input type="checkbox"/> 아니오	
	<input type="checkbox"/> 해당되는 경우, 회색 문헌 검색		
	<input type="checkbox"/> 문헌고찰 완료 24개월 이내에 검색 수행		
	<b>5. 문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?</b>		
예: 아래 중 하나 충족:			
<input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 독립적으로 적격 연구를 선택하고, 최종 포함여부를 합의하였다.		<input type="checkbox"/> 예	
<input type="checkbox"/> 혹은 두 명의 평가자가 일부 표본에 대해 적격연구를 선정하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 문헌 선정을 하였다.		<input type="checkbox"/> 아니오	

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
	질문	판단	판단근거
	<b>6. 문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?</b>		
	예: 아래 중 하나 충족: <input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 포함된 문헌의 어떤 자료를 추출할지에 대해 합의에 도달하였다. <input type="checkbox"/> 또는 두 명의 평가자가 일부 적격 연구 표본에서 자료를 추출하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 자료 추출을 하였다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
	<b>7. 문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?</b>		
	일부 예 : <input type="checkbox"/> 전문까지 검토하였지만, 문헌고찰에서 배제된 연구에 대한 목록을 제시	예: 아래 사항도 충족 <input type="checkbox"/> 잠재적으로 관련성이 있는 연구가 문헌 고찰에서 배제된 합당한 이유 제시	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<b>8. 문헌고찰저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?</b>		
	일부 예 (아래 모두) <input type="checkbox"/> 인구집단에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 비교군에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재결과에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 연구설계에 대한 기술	예 : 아래 사항도 모두 충족 <input type="checkbox"/> 인구집단 세부사항에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 중재 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함) <input type="checkbox"/> 비교군 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함) <input type="checkbox"/> 연구 세팅에 대한 기술 <input type="checkbox"/> 추적관찰의 시점	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<b>9. 문헌고찰저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뮌리움위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?</b>		
	RCTs 일부 예: 아래 모두에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 배정은폐, 그리고 <input type="checkbox"/> 중재결과 평가시 환자 및 결과 평가자의 눈가림(모든 원인 사망률과 같은 객관적인 중재결과에는 불필요)	예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 진정한 무작위 배정 순서, 그리고 <input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택 여부	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> NRSI만 포함
	NRSI 일부 예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 교란 <input type="checkbox"/> 선택 비뮌리움	예: 아래에 대한 ROB 평가 <input type="checkbox"/> 노출과 중재결과 확인위해 사용한 방법, 그리고 <input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> RCT만 포함
	<b>10. 문헌고찰 저자는 고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?</b>		
	예 : <input type="checkbox"/> 문헌고찰에 포함된 연구의 자금출처에 대해 보고해야 한다.		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	주 : 평가자가 살펴보았지만 일차연구 저자가 보고하지 않은 경우도 해당됨		

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
	질문	판단	판단근거
	<p><b>11. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과의 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?</b></p> <p>RCTs                      예 :  <input type="checkbox"/> 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다.  <input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다.  <input type="checkbox"/> 그리고 이질성의 원인에 대한 조사를 하였다</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음	
	<p>NRSI                      예 :  <input type="checkbox"/> 저자는 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다.  <input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다.  <input type="checkbox"/> 그리고 NRSI의 교란변수를 보정한 효과추정치를 결합하였거나, 보정 효과 추정치를 결합할 수 없을 때만 원 자료를 결합하였다.  <input type="checkbox"/> 그리고 RCT와 NRSI 모두가 고찰에 포함되었을 때, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위연구의 요약 추정치를 별도로 보고하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음	
	<p><b>12. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?</b></p> <p>예 :  <input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다.  <input type="checkbox"/> 또는 다양한 비뚤림위험을 가진 RCT나 NRSI를 포함한 경우 효과의 요약 추정치에 비뚤림 위험이 어떤 영향을 미치는지 조사하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음	
	<p><b>13. 문헌고찰저자는 고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림위험을 고려하였는가?</b></p> <p>예 :  <input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다.  <input type="checkbox"/> 또는 RCT에 중등도 이상의 비뚤림위험이 있거나 문헌고찰에 NRSI를 포함한 경우에 비뚤림위험이 연구결과에 어떤 영향을 미쳤는지에 대해 고찰하였다</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
	<p><b>14. 문헌고찰저자는 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명과 고찰을 하였는가?</b></p> <p>예 :  <input type="checkbox"/> 연구결과에서 유의미한 이질성이 없었다.  <input type="checkbox"/> 또는 이질성이 있는 경우, 이질성의 원인에 대해 조사하고, 이질성이 문헌고찰 연구결과에 미치는 영향에 대해 논의하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
	<p><b>15. 양적 합성을 하였다면, 문헌고찰저자는 출판비뚤림(소규모연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?</b></p> <p>예 :  <input type="checkbox"/> 출판비뚤림에 대한 그래프 또는 통계적 검증을 수행하고 출판비뚤림의 유무와 영향 정도에 대해 고찰하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 없음	
	<p><b>16. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?</b></p> <p>예 :  <input type="checkbox"/> 저자는 이해상충이 없다고 보고하였다. 또는  <input type="checkbox"/> 저자가 자금을 기술했으며, 잠재적 이해상충을 관리한 방법을 보고하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	

## 4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)									
1저자(출판연도)									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구국가</li> <li>연구목적/핵심질문</li> </ul>								
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>PICO-TS: 대상환자, 중재, 비교중재, 의료결과</li> <li>선택/배제기준</li> </ul>								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>문헌검색: 검색기간, 검색DB</li> <li>비뚤림위험 평가: 평가여부, 평가도구</li> <li>자료추출: 추출항목, 지표정의, 추적관찰 시점</li> <li>자료분석: 합성방법, 하위그룹 분석</li> <li>선택문헌 수</li> </ul>								
선택문헌 특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상자 특성: 환자 수, 연령, 성별, 골관절염 정도(KL grade 등), 유병기간 등</li> <li>중재 특성: 주사약물 용법 및 용량, 주사횟수, 주사주기, 병합시술 등</li> <li>비교중재법</li> <li>비뚤림위험 평가 결과</li> </ul>								
안전성 결과	결과지표	비교군	환자수 (문헌수)	시점	Effect size	95% CI		이질성	부작용 세부종류
						lower	upper		
효과성 결과	결과지표	비교군	환자수 (문헌수)	시점	Effect size	95% CI		이질성	비고
						lower	upper		
결론	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>								
연구비 지원									
비고									

\* 제 1저자 기준



## 6. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Liao CD	Comparative Efficacy of Intra-Articular Injection, Physical Therapy, and Combined Treatments on Pain, Function, and Sarcopenia Indices in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Int. 2023;24(7):23.
2	Zhao K	Hype or hope of hyaluronic acid for osteoarthritis: Integrated clinical evidence synthesis with multi-organ transcriptomics.	J Orthop Translat. 2022;32:91-100.
3	Chevalier X	Efficacy and Safety of Hylan G-F 20 Versus Intra-Articular Corticosteroids in People with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2020;13:1179544120967370.
4	Miller LE	Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials.	Orthop. 2020;8(1):2325967119897909.
5	Donovan RL	Effects of recurrent intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis at 3 months and beyond: a systematic review and meta-analysis in comparison to other injectables.	Osteoarthritis Cartilage. 2022;30(12):1658-69.
6	Pereira TV	Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis.	Bmj. 2022;378:e069722.
7	Mojica ES	Estimated Time to Maximum Medical Improvement of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis-A Systematic Review.	Arthroscopy. 2022;38(3):980-8.e4.
8	Singh H	Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Am J Sports Med. 2022;50(11):3140-8.
9	Naja M	Comparative effectiveness of nonsurgical interventions in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis.	Medicine (Baltimore). 2021;100(49):e28067.
10	Anil U	The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials.	Knee. 2021;32:173-82.
11	Najm A	Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Joint Bone	Spine. 2021;88(4):105198.
12	Zhao D	Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stem Cells, and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Associated With Better Outcomes Than Hyaluronic Acid and Saline in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Arthroscopy. 2021;37(7):2298-314.e10.

연번	1저자	제목	서지정보
13	Migliorini F	Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis.	Arch Orthop Trauma Surg. 2021;141(9):1473-90.
14	Miller LE	Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients.	Cartilage. 2021;13(1_suppl):351S-63S
15	Hummer CD	High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis.	BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1):702.
16	Beaudart C	Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon.	Drugs. 2020;80(18):1947-59.
17	Saltychev M	The Magnitude and Duration of the Effect of Intra-articular Corticosteroid Injections on Pain Severity in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Am J Phys Med Rehabil. 2020;99(7):617-25.
18	Phillips M	Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2020;28(9):3031-9.
19	Nicholls M	The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Adv Ther. 2019;36(1):147-61.
20	Gregori D	Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis.	Jama. 2018;320(24):2564-79.
21	Jevsevar DS	Mixed Treatment Comparisons for Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis.	J Am Acad Orthop Surg. 2018;26(9):325-36.
22	Tian K	Intra-articular injection of methylprednisolone for reducing pain in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis.	Medicine (Baltimore). 2018;97(15):e0240.
23	Concoff A	The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis.	BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):542.
24	Bannuru RR	Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis.	Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(12):2022-41.
25	Trojian TH	AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes.	BJSM online. 2016;50(2):84-92.
26	Altman RD	Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee.	Am J Sports Med. 2016;44(8):2158-65.
27	Jevsevar D	Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence.	J Bone Joint Surg Am. 2015;97(24):2047-60.
28	Bannuru RR	Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis.	Ann Intern Med. 2015;162(1):46-54.

연번	1저자	제목	서지정보
29	Richette P	Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias.	RMD Open. 2015;1(1):e000071.
30	Strand V	Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials.	J Pain Res. 2015;8:217-28.
31	Rutjes AW	Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis.	Ann Intern Med. 2012;157(3):180-91.
32	Colen S	Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products.	BioDrugs. 2012;26(4):257-68.
33	Modawal A	Hyaluronic acid injections relieve knee pain.	J. 2005;54(9):758-67.
34	Arrich J	Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis.	Cmaj. 2005;172(8):1039-43.
35	Godwin M	Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis.	Can Fam Physician. 2004;50:241-8.
36	Han SB	Intra-articular injections of hyaluronic acid or steroid associated with better outcomes than platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stromal cell, or placebo in knee osteoarthritis: a network meta-analysis.	Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2020;16.

**발행일** 2024. 4. 30.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-93872-23-9