

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-35 (2024. 2.)



의료기술재평가보고서 2024

치료적 저체온요법

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

한명화 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

박은정 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

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	v

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 국내외 임상진료지침	13
1.5 선행연구 현황	14
1.6 기존 의료기술평가	17
2. 평가목적	19

II. 평가 방법 20

1. 체계적 문헌고찰	20
1.1 개요	20
1.2 핵심질문	20
1.3 문헌검색	22
1.4 문헌선정	23
1.5 비뚤림위험 평가	23
1.6 자료추출	23
1.7 자료 분석 및 합성	24
1.8 근거수준 평가	24
2. 권고등급 결정	24

III. 평가결과 25

1. 문헌선정 결과	25
1.1 문헌선정 개요	26
1.2 선택문헌 특성	27
1.3 비뚤림위험 평가결과	28
2. 분석결과	35
2.1 안전성	35
2.2 효과성	46
2.3 GRADE 근거평가	60

IV. 결과요약 및 결론 66

1. 평가결과 요약	66
------------------	----

1.1 안전성	66
1.2 효과성	67
2. 결론	68
V. 참고문헌	69
VI. 부록	71
1. 의료기술재평가위원회	71
2. 소위원회	72
3. 문헌검색현황	73
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	79
5. 최종선택문헌	82
6. 안전성 결과(보충자료)	85

표 차례

표 1.1	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.2	소요장비 관련 치료재료대 정보	4
표 1.3	소요장비 관련 치료재료대 정보	4
표 1.4	건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.5	건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.6	국외 보험 및 행위 등재 현황	6
표 1.7	Glasgow Coma Scale (GCS)과 중증도 분류	7
표 1.8	외상성 뇌손상(TBI) 유형별 연간 치료비 총액과 1인당 평균비용	8
표 1.9	두개감압술 이용 현황	10
표 1.10	두개감압술 관련 행위 단가	10
표 1.11	바르비투르산계(barbiturates) 혼수 치료제 단가	10
표 1.12	뇌졸중 환자의 연령, 성별 표준화 발생률 추이	11
표 1.13	연도별 뇌졸중(I60-I64) 환자 수 및 요양급여비용 총액	12
표 1.14	체계적 문헌고찰 요약(5편)	15
표 1.15	관련 일차문헌 요약(4편)	16
표 1.16	영국 국립보건연구원(NIHR)의 의료기술평가 보고서 요약	17
표 2.1	PICOTS-SD 세부 내용	21
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	22
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	22
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	24
표 2.5	권고 등급 체계 및 정의	25
표 3.1	질환별 선택문헌의 특성(총 35편)	29
표 3.2	선택문헌 내 중재/비교기술 특성	32
표 3.3	TBI 환자군의 안전성 결과-사술 관련 주요 합병증	37
표 3.4	TBI 환자군의 안전성 결과-주요 중증 부작용	42
표 3.5	AIS 환자군의 안전성 결과-사술 관련 주요 합병증	43
표 3.6	AIS 환자군의 안전성 결과-주요 중증 부작용	45
표 3.7	HS 환자군의 안전성 결과-사술 관련 주요 합병증	46
표 3.8	TBI 환자군의 양호한 신경학적 결과, 추적기간 ≥6개월	47
표 3.9	TBI 환자군의 사망률, 추적기간 ≥6개월	51
표 3.10	TBI 환자군의 인지 및 신경심리 기능	54
표 3.11	TBI 환자군의 뇌관류압(CPP, mmHg) 측정 결과	55
표 3.12	TBI 환자군의 두개내압(ICP, mmHg) 측정 결과	57
표 3.13	TBI 환자군의 중환자실 재원기간, 기계환기 유지 일수	58
표 3.14	AIS 환자군의 장기 신경학적 결과	60
표 3.15	AIS 환자군의 6개월 시점의 사망률	61
표 3.16	AIS 환자군의 뇌경색 크기 비교	61
표 3.17	HS 환자군의 두개내압(ICP, mmHg) 측정 결과	62

표 3.18 외상성 뇌손상 (GRADE evidence profile)	63
표 3.19 허혈 뇌졸중 (GRADE evidence profile)	65
표 3.20 뇌출혈 (GRADE evidence profile)	67

그림 차례

그림 1.1 표면 또는 혈관내 냉각 방식의 도식화	2
그림 1.2 온도 의존성 신경보호 및 부작용 그래프	3
그림 1.3 연도별 치료적 저체온요법(M5970) 국내 사용자 수	4
그림 1.4 두개내압(ICP) 향진 치료를 위한 단계적 접근	9
그림 3.1 문헌 선정 흐름도	27
그림 3.2 비돌림위험 평가(RoB) 그래프	34
그림 3.3 비돌림위험 평가(RoB)에 대한 결과 요약표	35
그림 3.4 목표 체온별 TBI 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot	39
그림 3.5 TBI 환자군의 뇌막염 발생빈도, forest plot	39
그림 3.6 목표 체온별 TBI 환자군의 혈액응고이상 발생빈도, forest plot	40
그림 3.7 연령대별 TBI 환자군의 부정맥 발생빈도, forest plot	40
그림 3.8 목표 체온별 TBI 환자군의 부정맥 발생빈도, forest plot	41
그림 3.9 TBI 환자군의 전해질 장애 발생빈도, forest plot	41
그림 3.10 목표 체온별 AIS 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot	44
그림 3.11 냉각 방식별 AIS 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot	44
그림 3.12 AIS 환자군의 부정맥 발생빈도, forest plot	44
그림 3.13 AIS 환자군 대상 중증 폐렴 발생 빈도, forest plot	44
그림 3.14 HS 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot	46
그림 3.15 연령대별 TBI 환자군의 신경학적 기능 장기 결과(GOS, GOSE), forest plot	49
그림 3.16 TBI 소아 환자의 신경학적 기능 장기결과(PCPC, POPC), forest plot	50
그림 3.17 목표 체온별 TBI 환자군의 신경학적 기능 장기결과(GOS, GOSE), forest plot	50
그림 3.18 연령대별 TBI 환자군의 장기 사망률, forest plot	52
그림 3.19 목표 체온별 TBI 환자군의 장기 사망률, forest plot	53
그림 3.20 시점별 TBI 환자군의 두개내압(ICP, mmHg), forest plot	56
그림 3.21 시점별 TBI 환자군의 뇌관류압(CPP, mmHg), forest plot	58
그림 3.22 연령대별 TBI 환자군의 중환자실 재원기간(일), forest plot	59
그림 3.23 목표 체온별 TBI 환자군의 중환자실 입원기간(일), forest plot	59
그림 3.24 AIS 환자군의 신경학적 기능 장기결과(mRS), 추적기간 6개월, forest plot	60
그림 3.25 AIS 환자의 사망률, 추적기간 6개월, forest plot	61

요약문(국문)

평가배경

치료적 저체온요법(Therapeutic Hypothermia, TH)은 급성 심정지, 외상성 뇌손상 등의 환자를 대상으로 뇌 혈류 및 뇌대사율을 낮추어 신경학적 증상을 개선하기 위한 보조 치료법이다. 동 기술은 2010년 6월부터 급여로 등재된 기술로, 심정지 이외 적응증(외상성 뇌손상, 허혈 뇌졸중, 뇌출혈) 대상에서 보건의료 자원 및 의료기술의 활용과 관련된 최신 근거자료를 제공하기 위하여 전문가 수요조사를 통해 재평가 주제로 발굴하였고, 2023년 제4차 의료기술재평가위원회(2023.4.14.)에서 평가대상으로 선정되어 재평가를 수행하였다.

평가방법

치료적 저체온요법의 안전성 및 효과성의 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였으며 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “치료적 저체온요법 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’)”의 논의를 통해 확정하였다.

평가의 핵심질문은 치료적 저체온요법이 급성 두부 손상(외상성 뇌손상, 허혈 뇌졸중, 뇌출혈) 환자에서 안전하고 효과적인가이며, 안전성 측면으로는 시술 관련 합병증 및 중증 부작용을, 효과성 측면으로 장기(6개월 이상) 시점의 신경학적 결과 및 사망률, 인지 및 신경심리 기능, 조직손상개선, 뇌혈류개선, 중환자실 재원기간을 확인하였다. 소위원회에서는 치료적 저체온요법의 효과성 및 안전성의 근거를 확인하는데 무작위배정임상시험연구(Randomized Clinical Trial, RCT)가 충분하다고 판단하여, 연구유형을 RCT로 제한하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 한국교육학술정보원) 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌 선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우 평가자간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뮌림위험은 Cochran의 Risk of Bias(RoB)를 이용하였으며, 자료 분석은 대상 질환의 유형에 따라 구분하여 정량적 분석이 가능할 경우 메타분석을 수행하고 불가능한 경우 질적 검토 방법을 이용하였다. 평가결과의 근거수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 사용하여 평가하였으며 동 평가는 소위원회의 검토의견을 반영하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가결과

총 35개의 RCT 연구를 최종적으로 선택하였다. 적응증별로 외상성 뇌손상 28편, 허혈성 뇌졸중 5편, 뇌출혈 2편이었고, 비교 대상은 통상적 치료를 받은 정상체온군이었다. 비뚤림위험 수준은 연구진 및 연구 참여자에 대한 은폐 영역에서 '높음'이 11.4%, 결과평가에 대한 은폐 영역에서 2.9%, 불완전한 결과자료 영역에서 5.7%이었고, 대부분 영역에서 '불확실'이 50% 이상 차지하여 전반적으로 비뚤림위험이 높은 편이었다.

안전성

치료적 저체온요법의 안전성은 26편에서 보고되었으며, 시술 관련 합병증 및 중증 부작용을 주요 지표로 검토하였다. 시술 관련 합병증은 크게 4가지(감염증, 혈액응고이상, 부정맥, 전해질 장애)로 분류하였고 나머지 합병증은 부록 표에 제시하였다.

외상성 뇌손상 환자 대상으로 시술 관련 합병증은 19편에서 보고되었으며, 중증 부작용은 1편(Hergenroeder 등, 2022)에서 드물게 보고되었다. 메타분석 결과, 일부 합병증(폐렴, 혈액응고이상, 전해질 장애)이 중재군에서 유의하게 더 많이 발생하였으나 부정맥은 군간 차이가 없었다.

허혈 뇌졸중 환자 대상의 5개 연구에서는 모두 시술 관련 합병증을 보고했으며, 중증 부작용이 발생한 연구는 그중 2편이었다. 전반적으로 치료적 저체온요법이 사용된 환자군에서 합병증이 더 많이 발생하는 경향을 보였으나, 메타분석 결과 혈액응고이상, 부정맥 등의 주요 합병증은 대조군과 유사한 수준이었고 중증 폐렴은 군간 유의한 차이가 없었다.

뇌출혈 환자 대상은 2편에서 모두 안전성 결과가 보고되었다. 폐 감염을 포함한 주요 합병증(부정맥, 혈액응고이상, 전해질 장애)은 군간 유의한 차이가 없었으며, 중증 합병증은 모두 발생하지 않았다.

중증 부작용은 대부분 문헌에서 발생하지 않았으며, 외상성 뇌손상 대상에서 폐렴, 혈액응고이상 등의 일부 주요 합병증이 중재군에서 더 많이 발생하였으나, 허혈 뇌졸중 또는 뇌출혈 환자 대상에서는 주요 합병증이 대체로 정상체온군과 유사한 수준으로 나타났다. 소위원회에서는 저체온요법 후 발생한 합병증은 중재의 특성에 따라 예상가능한 부작용으로, 대상 환자가 모두 위중증 상태인 점을 고려하면 사망률이나 신경학적 기능이 개선되는 효과성 측면에 더 초점을 두어야 한다는 의견이었다. 이에 치료적 저체온을 세심한 주의와 관찰하에 수행하고 부작용이 발생하는 상황에 적절히 대처한다면 안전성은 수용가능한 수준으로 판단하였다.

효과성

효과성은 일차 지표(신경학적 결과, 사망률)와 이차 지표(인지 및 신경심리 기능, 조직손상개선, 뇌혈류 개선, 중환자실 재원기간)를 검토하였으며, 효과성 결과는 질환별로 구분하여 제시하였다.

첫째, 외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury, TBI) 환자 대상에서 신경학적 기능은 손상 후 장애 정도를 측정하는 도구로, 글래스고우 결과척도(Glasgow Outcome Scale (GOS) 또는 Glasgow Outcome Scale-Extended (GOSE))를 사용하여 평가하였다. TBI 환자 대상 연구 28개 중 21개에서 6개월 이상의 신경학적 결과를 보고하였다. GOS 또는 GOSE는 19편에서 보고하였으며, 메타분석 결과, 저체온요법군에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)가 유의하게 더 많은 것으로 나타났다. 6개월 이상 시점의 사망률(이하, '장기 사망률')은 19개 연구에서 모두 제시하였으며, 중재군에서 유의하게 더 낮았다.

인지 및 신경심리 기능을 평가한 연구는 2개(Hutchison 등, 2008; Adelson 등, 2005)로 중재군과 정상체온군간 유의한 차이는 없었다. 또한 4개 연구에서 보고된 중환자실 입원 일수도 메타분석 결과 군간 유의한 차이가 없었다.

뇌혈류 지표로는 총 16개의 연구 중 5편에서 두개내압(Intracranial Pressure, ICP)을 제시하였으며, 냉각 종료시점의 ICP(mmHg)는 메타분석 결과 저체온요법군에서 유의하게 낮았다. 뇌관류압(Cerebral Perfusion Pressure, CPP)에 대한 평가는 9개 연구에서 수행되었으며, 그중 2편에서 보고한 냉각기 1일 또는 냉각종료 후 CPP (mmHg)는 메타분석 결과, 군간 유의한 차이가 없었다.

둘째, 허혈 뇌졸중(Ischemic Stroke, IS) 환자의 신경학적 기능 장기결과와 장기 사망률은 2편에서 보고되었으며, 메타분석 결과 신경학적 기능이 양호한 환자(%)는 저체온요법군에서 유의하게 더 많았으나, 사망률은 군간 유의한 차이가 없었다. 1편(De 등, 2004)에서 보고된 뇌 병변 크기는 군간 유의한 차이가 없었고, 뇌혈류 개선 및 중환자실 재원기간을 보고한 문헌은 없었다.

셋째, 뇌출혈(Hemorrhagic Stroke, HS) 환자 대상으로 한 2편에서 신경학적 기능 장기결과와 사망률은 보고되지 않았다. 1편(Yang 등, 2022)에서 뇌혈류 지표를 보고하였으며, 냉각이 끝난 직후 ICP (mmHg)는 치료적 저체온요법을 받은 환자군에서 유의하게 더 낮았다.

효과성 결과를 요약하면, 외상성 뇌손상(TBI) 환자의 경우 정상체온군과 비교하였을 때, TH군이 6개월 이상의 추적관찰에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)가 더 많았으며, 장기 사망률도 중재군에서 유의하게 더 낮았다. 또한 허혈성 뇌졸중(IS) 환자 대상으로 6개월 시점에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)도 중재군에서 더 많은 것으로 확인하였다. 뇌출혈(HS) 환자의 경우, 총 2개 연구 중 1편(Yang 등, 2022)에서 냉각 종료 직후 ICP는 중재군에서 유의하게 더 낮았으며, 신경학적 기능 및 사망률에 관한 장기결과를 보고한 문헌은 없었다. 소위원회에서는 뇌출혈(HS) 환자 대상에서 상대적으로 근거가 불충분하나, 결과의 방향성이 외상성 뇌손상(TBI) 및 허혈 뇌졸중(IS)과 일치하므로 ICP 상승을 완화하는 목적으로써 저체온요법의 효과는 세 질환에서 차이가 없다는 의견이었다. 이에, 외상성 뇌손상, 허혈 뇌졸중, 뇌출혈 후 급성기 환자 대상에서 치료적 저체온요법은 신경학적 기능 개선, 사망률 감소에 있어 일관되게 유의한 결과가 확인되어 효과적인 기술로 판단하였다.

결론 및 제언

소위원회는 동 평가결과에 근거하여 다음과 같이 결론 및 의견을 제언하였다.

치료적 저체온요법은 급성기 뇌손상 환자 대상으로 수행 시 장기 시점의 신경학적 기능 개선, 사망률 감소에 있어 유의한 결과가 확인되어 효과적인 기술로 판단하였다. 다만, 대상자가 모두 위중증 환자임을 고려하여 세심한 주의와 관찰하에 수행할 필요가 있으며, 부작용이 발생하는 상황에 적절히 대처한다면 안전성은 수용가능한 수준이라는 의견이었다.

2024년 제2차 의료기술재평가위원회(2024.2.16.)는 소위원회 결론 및 분과 의견에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “치료적 저체온요법”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목을 종합적으로 고려하였을 때, 치료적 저체온요법의 뇌압 상승 완화 및 신경학적 증상 개선 효과가 확인되어 국내 임상 상황에서 표준치료로 개선효과가 없는 중증 두부 손상 환자 대상으로 치료적 저체온요법의 사용을 ‘권고함’으로 결정하였다.

주요어

외상성 뇌손상, 뇌졸중, 치료적 저체온요법, 안전성, 효과성

Traumatic Brain Injury, Stroke, Therapeutic Hypothermia, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

치료적 저체온요법은 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

다양한 원인으로 뇌세포가 파괴되는 외상성 뇌손상 및 뇌졸중 환자에서 심각한 뇌 손상을 예방하고 신경 기능을 보호하기 위한 치료 전략이 필수적이다. 뇌 손상을 늦추는 치료법에는 뇌압을 감소시키기 위한 산소 공급, 혈류 모니터링 등의 보존 치료와 더불어 수술적 방법이 포함된다. 과거에는 급성기 뇌 손상 환자의 두개내압을 관리하기 위해 두개골절제술이나 삼투성 제제 등이 많이 사용되었으나 현재는 뇌압 관리에 효과적이면서 부작용을 최소화하는 방법들에 더 초점을 두고 있다.

치료적 저체온요법은 뇌손상 후 급성기 치료 환자를 대상으로 뇌 혈류 및 뇌대사율을 낮추고 신경학적 증상을 개선할 수 있는 치료법 중 하나이다. 이차적 뇌손상을 감소시키는 잠재적 효과로 인해 급성 심정지 환자뿐만 아니라 외상성 뇌손상, 뇌졸중 등과 같이 그 적용 범위가 다양하며, 국내에서는 2010년 6월부터 치료적 저체온요법을 건강보험 급여 항목으로 사용하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

치료적 저체온요법의 임상적 안전성과 효과성을 평가하기 위해 35개 문헌을 검토하였다. 중증 부작용은 일부 연구에서 드물게 발생하여 안전성은 비교적 수용가능한 수준으로 판단하였다. 효과성으로는 외상성 뇌손상 환자에서 6개월 이상의 장기 사망률이 감소하고 허혈 뇌졸중 환자 대상으로 장기 신경학적 결과가 개선되는 효과를 확인하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 국내 임상적 상황을 고려하여 급성 두부 손상 환자에서 다른 치료 방법이 없을 때 두개내압 상승을 완화하는 목적으로 사용하는 치료적 저체온요법을 ‘권고함’으로 심의하였다.

1. 평가배경

치료적 저체온요법은 급성 심정지, 외상성 뇌손상 등에 의한 급성기 치료 환자에서 뇌혈류 및 뇌대사율을 낮춤으로써 이차적 뇌손상을 최소화하여 신경학적 증상을 개선하기 위한 시술방법이다. 2010년 6월부터 등재급여로 적용되었으며(보건복지부고시 제2010-32호(2010.5.31.)), 급여 상대가치 점수가 신설 당시 68.35점이었으나 86.41점으로 조정된 이후, 2019년에 809.63점으로 변경(보건복지부 고시 제 2019-104호(2019.6.5.))되었다. 2022년 전문가 수요조사 당시 해당 기술이 급성기 뇌 손상 환자 대상으로 두개내압을 낮추는 보조적 수단으로 사용될 수 있으나, 국내에서 표준치료보다 소극적으로 사용하고 있다는 의견이 제기되었으며, 이후 대상선별 자문회의에서는 실효성이 확인되지 않은 심정지 대상 이외의 적응증에 관해 권고 수준을 결정할 필요가 있다고 판단하여 재평가 대상 안전으로 선정하였다. 2023년 제4차 의료기술재평가위원회(2023.4.14.)에서는 평가계획서 및 소위원회 구성안(신경외과 2인, 신경과 2인, 응급의학과 1인, 근거기반의학 1인, 총 6인)을 심의하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 치료적 저체온요법

급성기 관리에 사용되는 치료적 저체온요법은 두부 손상(brain injuries) 환자에서 심부 체온을 낮추어 신경 손상 또는 뇌부종을 완화하는 보조적 치료법이다. 임상에서 주로 심정지 환자의 허혈성 뇌손상 치료를 위해 사용되고 있으나 외상성 뇌손상, 뇌출혈, 간 부전 등의 다양한 신경 손상 환자를 대상으로 폭넓게 시도될 수 있다(고상배, 2014). 일반적으로 두부 손상 후 뇌세포의 대사활동을 감소시켜 허혈에 대한 내성이 생기도록 하는 것이 치료기전으로 알려져 있으며, 이는 내재적 염증반응, 자유 라디칼(free radicals) 생성 등의 해로운 생화학적 작용이 감소하는 신경보호 효과로 설명되기도 한다. 또한 저체온 상태가 유지되는 과정에서 혈뇌 장벽(Blood brain barrier, BBB)의 파괴를 막고 뇌부종이 감소하여 이차적 뇌손상을 최소화할 수 있다(Polderman, 2008).

저체온을 유도하는 방법에는 비침습적 표면 냉각(non-invasive surface cooling)과 혈관내 냉각(intravascular cooling) 방식이 있다. 오래전부터 사용된 체외 표면 냉각법(external surface cooling)은 피부 표면을 덮는 냉각 담요 또는 냉각 패드 등을 이용하며, 피부 표면의 수분이 증발하거나 상대적으로 온도가 높은 몸의 중심부에서 피부 표면으로 열이 이동하면서 체온을 감소시키는 원리를 이용한다. 한편, 혈관내 냉각법은 차가운 식염수나 냉각 카테터를 혈관 내에 주입하는 방식으로, 목표체온에 도달하는 과정

에서 발생하는 조직의 열저항을 피하면서 몸의 중심부로 냉각제를 전달하기 때문에 신속하게 체온을 낮추는 방법이다.

저체온요법은 환자의 체온이 목표 체온에 도달하면 저체온 상태를 일정 기간 유지한 후 천천히 되돌리는 과정으로 수행된다. 표면 냉각법을 사용하는 경우 장비의 구조가 복잡하지 않고 비교적 절차가 간단한 이점이 있으며, 혈관내 냉각법은 목표 체온에 효과적으로 도달할 수 있지만 고가의 장비를 사용하고 침습적인 절차로 수행되므로 감염, 혈전증 등 잠재적인 합병증에 대한 관리가 필요하다(Kim et al., 2011; Diller & Zhu, 2009).

치료적 저체온요법의 프로토콜은 대상 질환마다 모두 같은 조건으로 적용되는 것은 아니다. 일반적으로 목표체온을 32~35℃로 빠르게 낮추어 12~24시간까지 유지하도록 하며, 정상적인 체온으로 회복시키는 속도는 시간당 0.25℃ 이하로 설정하나, 심정지 후 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury, IRI)이 아닌 뇌졸중과 같은 급성기 손상에 대해서는 더 신속하고 정확하게 체온을 조절할 필요가 있다(전상범, 2014; 한문구, 2009). 현재 임상에서 자동 체온조절 장치를 통해 신속하면서도 안정적으로 체온을 조절하는 첨단 냉각 장치들이 사용되고 있으며, 의료진들이 환자의 질환과 상태에 따라 빠르게 대처할 수 있도록 도와준다(그림 1.1).

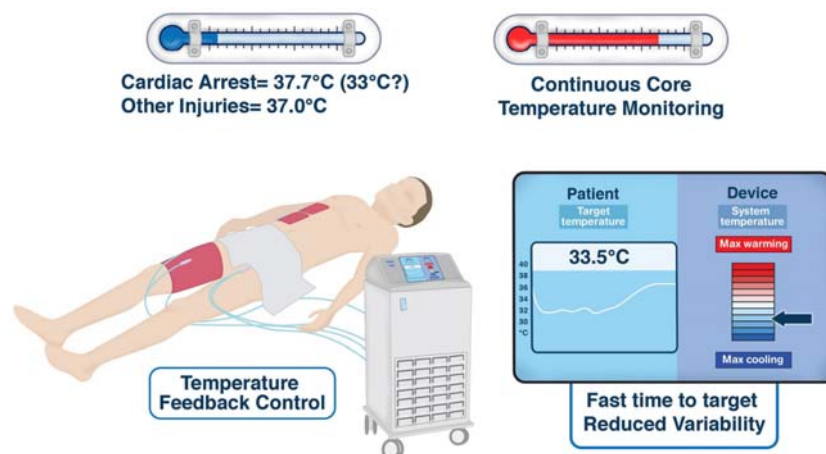


그림 1.1 표면 또는 혈관내 냉각 방식의 도식화

Taccone FS et al. (2022)

저체온으로 유도할 때 신경보호 효과는 극대화하고 부작용의 위험을 최소화하는 전략의 균형이 중요하다. 이론적으로 환자의 체온을 계속 떨어뜨리면 생리적 기전에 의한 부작용의 위험이 증가하므로 34~35℃ 범위로 목표 체온을 낮추는 것이 이상적인 방법이다(그림 1.2). 또한 최적의 신경보호 효과를 기대하려면 뇌 손상이 지속되는 시간을 고려하여 일정 기간 저체온 상태를 유지해야 하고, 재가온(rewarming) 시 반동성 뇌압 상승, 발열 등이 나타날 수 있어 일정한 속도로 천천히 체온을 높이는 것이 안전하다고 알려져 있다(Kim et al., 2011; Andresen et al., 2015).

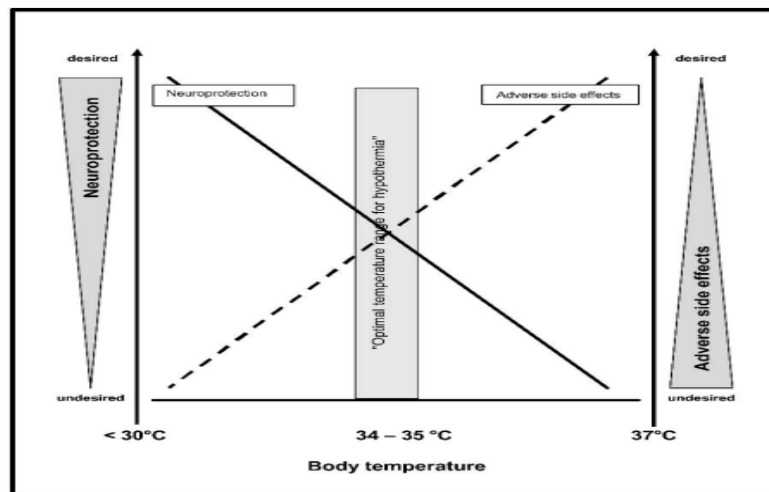


그림 1.2 온도 의존성 신경보호 및 부작용 그래프
Fritz HG and Bauer R(2004)

1.1.2 소요장비

동 기술과 관련하여 식품의약품안전처에 등록된 제품은 총 37건(냉각 장치 35건, 정맥 내 카테터 2건)이 확인되었다(표 1.1). 중심정맥 카테터 유치술에 사용되는 별도의 재료비 현황은 <표 1.2>과 같다.

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	혈관 내 냉각 장치	표면 냉각 장치	혈관 삽입 카테터
품목명	체온조절장치 외 33건		헤파린사용혈관내튜브·카테터 외 1건
허가번호 (허가일)	수인 06-1303 호 (2006-12-15)	수인 11-1370 호 (2011-11-23)	수허 10-60 호 (2010-01-21)
모델명	CoolGard 3000	ARCTIC SUN Temperature Management System Model 5000	IC-3893CO
제조사	ZOLL Circulation Inc.	Dymax Corporation	ZOLL Circulation Inc.
분류번호(등급)	A09170.01(2)		A57130.03(3)
사용목적	환자의 체온을 일정하게 유지하는 데에 사용하는 기구		혈관에 삽입하여 생리식염수를 주입. 배액하는 과정을 통해 열교환이 이루어짐으로써 체온조절 및 약물의 주입, 혈액채취, 혈압감시에 사용되는 카테터
기타	-		저장 조건: 15~40℃의 온도에서 보관함

출처 : 의료기기정보포털 의료기기통합정보시스템 > 생활 속 의료기기(검색일: 2023.3.20.)

표 1.2 소요장비 관련 치료재료대 정보

코드	품명 규격 단위	대분류 중분류	제조회사 수입(판매)업소	급여 구분	적용시작일자	상한가 (원)
M5001165	ICY CATHETER 전규 격 1EA	M5:체온 조절 요법용 류 치료목적 체온 조절 요법용 [침습적]	ZOLL CIRCULATION 메디피아아이앤씨(주)	급여	2022.10.1.	2,140,930

출처 : 요양기관업무포털 홈페이지 > 심사기준 종합서비스(검색일: 2023.3.20.)

1.1.3 국내 이용현황

해당 기술에 관하여 보건의료빅데이터개방시스템에서 검색한 결과, 연도별 국내 이용자 수 및 총 사용량은 2018년에 최고점을 기록한 후 2020년까지 감소하다가 이후 소폭 증가하는 추세였고(그림 1.3, 표 1.3), 행위수가는 2023년 기준 의원 74,570원, 병원 64,530원이며, 별도 산정인 중심정맥내 카테터 유치술(O1650)의 단가는 의원 76,320원, 병원 66,050원이었다.



그림 1.3 연도별 치료적 저체온요법(M5970) 국내 사용자 수

표 1.3 연도별 치료적 저체온요법(M5970) 국내 이용 현황

(명, 건, 천원)

구분	2017	2018	2019	2020	2021	2022
총사용량	11,775	15,171	12,803	11,474	12,935	14,299
진료비 총액	85,788	127,483	455,435	1,026,281	1,164,526	1,300,932

출처: 보건의료빅데이터개방시스템('24년 1월 기준)

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

치료적 저체온요법에 관하여 건강보험심사평가원의 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」 및 고시항목 정의에 따른 세부내용은 다음의 표와 같다.

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위급여목록·상대가치점수 및 산정지침 제9장 처치 및 수술료 등 제1절 처치 및 수술료 [응급처치]	
자-597	M5970	치료적 저체온요법 [1일당] Therapeutic Hypothermia 주: 1. 혈관내 카테터를 이용하는 경우 삽입 수기로는 「자-165 중심정맥내 카테터 유치술」로 산정한다. 2. 사용된 재료대는 별도 산정한다.	809.63

출처: 건강보험요양급여비용, 2022년 2월판

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-597	보험EDI코드	M5970	급여여부	급여
				적용일자	2010-06-01
행위명(한글)	치료적 저체온요법 (1일당)			관련근거	보건복지부 고시 제 2010-32호(2010.5.31.)
행위명(영문)	Therapeutic Hypothermia				
정의 및 적응증	〈대상〉 급성 심정지, 허혈성 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 뇌출혈 환자				
	〈목적〉 뇌혈류량 감소와 뇌대사율 및 두개내압을 낮춤으로써 뇌세포 손상을 최소화하여 신경학적 증상 회복 개선				
실시방법	- 혈관내 카테터를 이용한 경우 ① 표준 술기로 경정맥, 쇄골하정맥, 대퇴정맥에 접근하여 카테터를 삽입하고 고정함 ② CoolGard에서 목표로 하는 온도로 냉각된 식염수를 Cool Line 카테터의 식염수 주입 허브를 통해 주입함 ③ 주입된 식염수는 카테터 내부를 순환하면서 카테터 몸체 및 카테터 말단부의 벌룬에서 열교환 방식으로 혈액의 열을 흡수한 다음 유출 허브를 통해 다시 CoolGard로 돌아가는 과정을 반복하면서 체온을 낮추게 됨				
	- 하이드로젤 패드를 이용한 경우 ① 하이드로젤 패드를 환자의 상체, 허벅지, 복부 순으로 부착함 ② 유수관의 연결부를 장비에 연결함 ③ 패드 내부로 순환하는 물의 온도를 환자의 피부로 전이시켜 체온을 낮추게 됨				
주사항	1. 혈관내 카테터를 이용하는 경우 삽입 수기로는「자-165 중심정맥내 카테터 유치술」로 산정한다. 2. 사용된 재료대는 별도 산정한다.				

출처: 요양기관업무포털 홈페이지 > 의료기준관리 > 행위평가신청 > 고시항목조회

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 행위 분류 코드(Current Procedural Terminology code, CPT code)에 신생아 중환자를 대상으로 하는 Induced hypothermia(99184)로만 검색되었으며 동 기술에 관한 일본 후생성 진료보수 코드는 확인할 수 없었다.

표 1.6 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	99184 Induced Hypothermia initiation of selective head or total body hypothermia in the critically ill neonate, includes appropriate patient selection by review of clinical, imaging and laboratory data, confirmation of esophageal temperature probe location, evaluation of amplitude EEG, supervision of control led hypothermia, and assessment of patient tolerance of cooling
		99186 hypothermia - total body (deleted)

출처: current procedural terminology, cpt 2021

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 외상성 뇌 손상

외상성 뇌손상은 외부 힘에 따른 충격이 두부에 가해져 뇌가 손상되는 상태를 말한다. 세계적으로 매년 약 5천만 건의 사례가 보고될 정도로, 가벼운 두통 수준에서 심각한 뇌손상이나 장애와 사망을 초래하는 수준까지 광범위한 양상으로 나타난다(Faul et al., 2010). 대개 외상으로 인한 뇌손상은 두개내 손상(Intracranial injury)을 의미하나 두피 또는 두개골의 손상까지 포함하기도 하며, 손상의 원인, 기전 등에 따라 다양한 기준으로 분류된다. 임상에서 흔히 사용하는 외상의 정도는 환자의 의식수준에 따라 3단계(경증, 중등증, 중증)로 나뉘며, 뇌손상 후 치료반응을 예측하는 데 도움이 된다.

표 1.7 Glasgow Coma Scale (GCS)과 중증도 분류

점수	눈	언어	운동	평가 기준
6	-	-	명령에 따름	중증: 총 GCS ≤8
5	-	정신이 명료하며, 정상적으로 대화함	고통스러운 자극에 위치를 가리킴	
4	눈을 자발적으로 뜸	혼란스러움, 방향감각 없음	고통스러운 자극에 굴곡(flexion)/철회(withdrawal) 반사	중등도: 총 GCS 9-12
3	음성에 반응하여 눈을 뜸	부적절한 말	고통스러운 자극에 비정상적 굴곡(flexion) 반사	
2	고통스러운 자극에 눈을 뜸	이해할 수 없는 소리	고통스러운 자극에 신전(extension) 반사	경증: 총 GCS ≥13
1	눈을 뜨지 않음	소리를 내지 않음	움직임 없음	

출처: 김태곤 등(2008)

1.3.2 뇌 손상의 기전

외상에 의한 급성 뇌손상은 두 가지 주요 기전에 의해 발생한다. 물리적 충격으로 뇌가 손상을 입는 ‘일차 손상’과 충격에 이어 병태생리 반응을 거쳐 나타나는 ‘이차 손상’으로 구분된다. 일차 손상은 갑작스러운 충격에 의한 두피, 두개골 또는 뇌조직의 실질적인 손상으로 발생하는 반면, 이차 손상은 뇌의 혈류 장애, 혈-뇌장벽(BBB)의 파괴 등 손상 초기 이후에 발생하는 일련의 생화학적, 세포학적 변화를 포함한다.

초기 응급처치의 부족이나 지연은 뇌 손상을 악화하고 이차 손상을 촉진할 수 있다. 뇌출혈 혹은 뇌부종 등에 의한 두개내 압력(Intracranial pressure, ICP)의 상승은 저혈압, 고체온 등을 포함한 전신적인 요인과 더불어 평균 동맥압에서 두개내압을 뺀 수치인 뇌관류압(Cerebral Perfusion Pressure, CPP)을 떨어뜨리고, 뇌세포가 에너지를 생성하는데 필요한 산소와 포도당을 고갈시켜 궁극적으로 뇌세포에 손상을 초래한다(대한신경학회, 2017).

1.3.3 현황

‘08~‘17년 국민건강보험공단 자료를 분석한 연구에 따르면, 지난 10년간 국내 외상성 뇌손상 환자는 약 275만 명이다. 인구 10만 명당 발생률은 ‘12년부터 점차 감소하는 추세이지만 연간 총진료비는 꾸준히 증가했다. 건강보험에서 외상성 뇌손상으로 인한 총진료비는 지난 2014년 약 2,100억 원에서 2017년 3,200억 원으로 11% 늘어났으며 특히 입원 치료비의 경우 동기간 1,700억 원에서 2,790억 원으로 약 13% 증가하였다.

표 1.8 외상성 뇌손상(TBI) 유형별 연간 치료비 총액과 1인당 평균비용

(단위: 천원)

유형	2014	2015	2016	2017
외상성 뇌손상				
총계	212,820,943 (13,671)	231,642,416 (15,217)	247,226,637 (15,265)	319,510,777 (18,727)
입원	171,176,615 (12,991)	190,055,533 (14,500)	211,649,398 (14,585)	279,443,562 (18,020)
외래	41,644,328 (680)	41,586,883 (717)	35,577,239 (680)	40,067,215 (707)
뇌진탕				
소계	75,056,673 (1,476)	76,279,994 (1,582)	75,812,018 (1,313)	85,961,048 (1,459)
입원	42,418,819 (1,315)	43,259,377 (1,412)	47,833,335 (1150)	54,804,104 (1290)
외래	32,637,854 (161)	33,020,617 (170)	27,978,683 (163)	31,156,944 (169)
두개골 골절				
소계	30,153,538 (5,123)	33,028,966 (5,625)	35,297,927 (5,919)	46,590,237 (7,480)
입원	27,837,024 (4,839)	30,692,876 (5,324)	33,233,223 (5633)	44,226,237 (7187)
외래	2,316,514 (284)	2,336,090 (301)	2,064,704 (286)	2,364,000 (293)
두개내손상				
소계	107,610,732 (7,072)	122,333,456 (8,010)	136,116,692 (8,033)	186,959,492 (9,788)
입원	100,920,772 (6,837)	116,103,280 (7,764)	130,582,840 (7802)	180,413,221 (9543)
외래	6,689,960 (235)	6,230,176 (246)	5,533,852 (231)	6,546,271 (245)

출처: Kim et al.(2021)

1.3.4 외상성 뇌손상의 치료

급성 뇌 손상 후 초기 진단과 치료에 대한 임상적 접근 방법은 다음과 같다(그림 1.4).

초기 진단

먼저 환자가 호소하는 증상 및 신경학적 검사, 영상 검사 등이 진행되어야 한다. 어지러움, 두통, 구토, 시력 문제 등의 뇌 손상 징후를 확인한 후 신경학적 검사를 통해 뇌 손상의 위치와 의식 수준을 파악할 필요가 있다. 또한 컴퓨터 단층 촬영(Computed Tomography, CT)이나 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI) 등의 영상진단 검사를 통해 뇌 내부의 정확한 손상을 확인해야 한다.

초기 치료

중증도 이상(Glasgow Coma Scale (GCS)≤12)의 뇌 손상에서 초기 치료는 일차 손상에 대한 내과적, 외과적 응급처치가 우선시 된다. 두개내압 모니터링, 조기 기관내 삽관 및 기계호흡 치료, 통증 및 불안 감소를 위한 진정·마취제 투여 등이 포함된다. 또한 이차 손상을 예방하기 위해 발열, 저산소증, 불안 등 두 개강 내 압력이 상승할 수 있는 다른 원인을 확인하는 것이 중요하다.

두개내압(ICP) 항진 치료

두개내압이 20~22 mmHg 이상일 때 뇌부종에 대한 외과적 감압이 필요한지 평가하기 위해 뇌 CT 스캔 등의 뇌 영상검사가 권장된다. 또한 이뇨제 투여, 뇌실외배액(External Ventricular Drain, EVD), 동맥혈 이산화탄소분압(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 조절 (35~38 mmHg) 등의 내과적 처치가 수행될 수 있다. 만약 두개내압(ICP)가 계속 높은 상태로 유지된다면, 신경근육 차단제를 투여하거나 혈압 약물을 이용해 뇌혈류압을 높이거나 이산화탄소분압을 낮추는 치료가 필요하다.

중증 치료

1~3단계의 치료법에도 불구하고 두개내압을 조절할 수 없는 경우 두개감압술(Decompressive Craniectomy, DC)을 고려해야 한다. 수술이 어려운 중증 환자의 경우에는 뇌압을 낮추는 치료법 중 하나로 저체온요법, Barbiturate 혼수 요법 등이 시도될 수 있다.

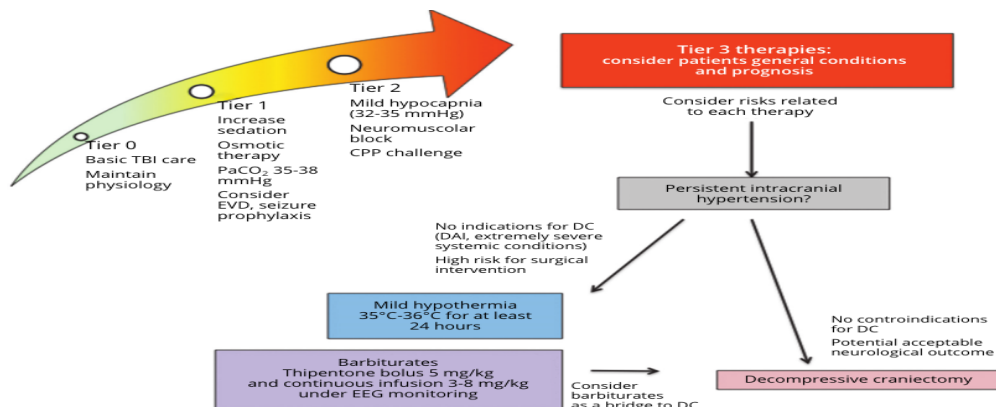


그림 1.4 두개내압(ICP) 항진 치료를 위한 단계적 접근 (출처: Robba et al.(2021))

1.3.5 두개내압(ICP) 관리 기술의 현황

중증의 두개내압 조절을 위한 치료 방법으로 두개감압술과 바르비투르산계 혼수 치료제를 확인하였다. 국내에서 두개감압술의 이용 환자수는 2020년까지 증가 후 감소 추세로 전환되었으며, 병원 기준 급여 단가는 1,552,650원으로 확인하였다. 뇌 손상 보호를 위해 사용되는 바르비투르산계 약물로는 정주용 전문의약품이 검색되었으며 이와 관련된 현황은 <표 1.9>~<표 1.11>에 제시하였다.

표 1.9 두개감압술 이용 현황

구분		2018	2019	2020	2021	2022
개두술 및 두개절제술 (두개감압술)	환자수	1,811	1,825	1,912	1,893	1,866
	총사용량	1,974	2,094	2,287	2,361	2,401
	진료금액	4,063,584	4,677,503	5,209,385	5,297,664	5,245,195

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템('24년 1월 기준)

표 1.10 두개감압술 관련 행위 단가

구분	분류번호	코드	상대가치점수	단가, 원	
개두술 및 두개절제술 (두개감압술)	자33나	N0333	19121.27	의원 (본인부담률 A)	병원 (본인부담률 B)
				1,789,750	1,552,650

출처: 요양기관 업무포털 홈페이지 > 심사기준 종합서비스('24년 1월 기준)

표 1.11 바르비투르산계(barbiturates) 혼수 치료제 단가

제품명	급여여부 전문/일반	효능·효과	약가코드		품목기준코드	단가 상한금액 (원)
			약효 분류번호	주성분코드		
엔토발주100밀리그램 (펜토바르비탈나트륨)	급여 전문	1. 마취전 투약, 전신 마취의 도입 2. 불안, 긴장상태의 진정, 불면증 3. 경련상태이 억제	112	210630BIJ	198802975	750
제일페노바르비탈주사액 (페노바르비탈나트륨)	급여 전문	진정(긴급을 요하는 경우), 뇌전증, 뇌전 증중첩상태	112	211830BIJ	198401383	250
펜토탈소디움0.5그램주 (치오펜탈나트륨)	급여 전문	전신마취, 국소마취제 및 흡입마취제와 병용 등	111	482202BIJ	198601870	1,532
펜토탈소디움0.25그램주 (치오펜탈나트륨)	급여 전문			482201BIJ	200308471	1,496

출처: 의약품안전나라 의약품통합정보시스템(검색일: 2024.1.31)

1.3.6 뇌졸중(뇌경색, 뇌출혈)

뇌졸중(Stroke)이란 갑작스러운 뇌혈관의 손상으로 발생하는 뇌기능 장애를 의미한다. 일반적으로 혈류 이상으로 인한 허혈 혹은 뇌출혈 후 증상이 24시간 지속되는 경우를 의미하나 영상 검사에서 임상소견에 부합하는 병변이 발견될 때도 뇌졸중으로 정의할 수 있다(대한신경과학회, 2017).

뇌졸중은 크게 허혈성 뇌졸중(IS)과 뇌출혈 두 가지로 구분된다. 뇌경색으로 알려진 허혈 뇌졸중은 장기적으로 뇌혈관에 이물질이 쌓이는 등의 이유로 뇌혈관이 막히는 질환이다. 뇌 혈류의 감소로 인해 해당 혈관이 지배하던 뇌 부위에 이상이 생기면서 증상을 남기게 되며 흔히 대동맥죽상경화증(large artery atherosclerosis), 열공뇌경색(lacunar stroke)과 심장성 색전증(cardiogenic embolism) 등으로 세분화된다. 뇌출혈은 뇌혈관 내 약해진 벽이 갑자기 터져서 발생하는 뇌혈관 장애를 말하며 임상적으로 출혈 뇌졸중(HS)으로 분류된다. 뇌출혈의 75% 이상이 두개내압 항진에 의한 혈관 손상으로 발생하고 출혈의 위치에 따라 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)과 지주막하 출혈(subarachnoid) 등으로 나뉜다.

뇌졸중은 뇌 내 여러 복잡한 신경세포사 과정을 유발한다는 공통점이 있으며 대표적인 신호 경로로는 N-Methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체의 활성화와 칼슘의 과유입에 따른 신경세포의 과흥분성, 활성화 산소의 생성, 산화 손상, 에너지 고갈, 세포 구조물 손상 등이 보고된다. 허혈 상태에서 뇌세포가 파괴되는 과정은 서로 독립적으로 진행되는 것은 아니며 상호 연관된 경우가 많으므로 복합적으로 이해하고 관리하는 것이 중요하다.

1.3.7 현황

Stroke Statistics in Korea (2018)에 의하면, 2013년 기준 19세 이상 성인의 약 1.7%가 뇌졸중 환자로 연간 발생률은 허혈성 뇌졸중일 때 10만 명당 63.3명으로 가장 높았고, 뇌내출혈(14.3명), 거미막하출혈(9명) 순이었다. 2015년 기준 뇌졸중에 의한 사망률은 10만 명당 약 30명이며, 뇌졸중으로 청구된 진료비 총액은 전반적으로 증가하는 추세이다.

표 1.12 뇌졸중 환자의 연령, 성별 표준화 발생률 추이

(인구 10만 명당)

구분	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
뇌졸중(I60-I64)	105.8	101.1	91.4	94.5	136.2	93.4	92.2
뇌경색증(I63)	76.5	71.1	64.2	62.5	96.3	62.6	63.3
출혈성 뇌졸중(I60-I62)	29.9	31.3	27.1	32.7	35.4	28.6	26.1
뇌내출혈(I61)	18.0	18.6	15.2	18.1	21.0	16.1	14.3
거미막하출혈(I60)	9.7	11.0	9.3	11.8	11.8	9.8	9.0
기타 비외상성 두개내출혈(I62)	4.2	3.6	4.1	5.2	5.2	5.0	5.2
출혈 또는 경색증으로 명시되지 않은 뇌졸중(I64)	3.4	2.0	3.4	3.9	10.0	4.2	5.1

출처: 대한뇌졸중학회 역학연구회(2018)

표 1.13 연도별 뇌졸중(I60-I64) 환자 수 및 요양급여비용 총액

(명, 천원)

구분	2017	2018	2019	2020	2021
환자 수	595,168	613,824	607,862	620,342	632,119
진료비 총액	1,892,520,304	2,091,509,639	2,263,120,659	2,401,411,542	2,355,006,336

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템 ('23년 5월 기준)

1.3.8 진단과 치료

뇌졸중 발생 후 신속하게 병변을 감별하고 이른 시일 안에 적절한 치료가 이루어지도록 하는 것이 가장 중요한 목표이다. 출혈성 뇌졸중은 발생 원인이 상당수 고혈압에 기인하기 때문에 일반적으로 급성기 두개내압 항진 치료를 목표로 접근하는 것이 바람직하나, 허혈성 뇌졸중은 재관류(reperfusion) 요법이나 신경보호 치료, 항혈전제 치료 등이 시도된다(최영빈, 2004).

뇌졸중이 발생하였을 경우 일반적 보존 치료과정은 다음과 같다. 첫째, 기도관리와 산소공급이다. 가장 먼저 나타나는 뇌졸중의 증상은 대부분 호흡 기능 장애이므로 환자가 기도 유지에 어려움을 겪지 않도록 먼저 인공환기를 시도할 수 있다. 둘째, 체온유지 및 발열 관리이다. 많은 뇌졸중 환자가 고열로 인한 뇌 대사요구량 증가, 체내 활성산소 생성 등의 문제를 겪은 후 뇌세포의 추가적인 손상이 발생하거나 뇌졸중의 악화가 빠르게 진행되기도 한다. 이러한 현상은 뇌기능의 회복을 더욱 어렵게 만들며 재발 위험도 증가시킨다. 셋째, 혈압과 혈당 관리다. 치명적인 수준으로 뇌졸중이 진행 중일 때, 혈압과 혈당을 어느 수준으로 조절하면 되는지 여전히 많은 이견이 존재하고 있어 상황에 따른 적절한 관리가 필요하다(고상배, 2009).

1.4 국내외 임상진료지침

Brain Trauma Foundation 발행 가이드라인(2017, 4th edition)에 의하면, 뇌손상 후 초기(2.5시간 이내)이면서 단기간(48시간) 시행하는 예방적 저체온요법에 관하여 권장하지 않으며(Level IIB, low-quality body of evidence), 임상적 효과성에 대한 근거수준이 높지 않아 중증 외상성 뇌손상 환자에서 두개내압을 조절하기 위한 보조적 치료수단으로 제시하였다.

2017년에 보고된 미국 신경중환자협회(Neurocritical Care Society)의 가이드라인에 의하면, 목표체온에 신속히 도달하는 혈관내 냉각 또는 표면 냉각 방식이 외상 후 신경손상을 최소화하기 위한 치료법으로 권장되며(Strong recommendation, high-quality evidence), 예방적 저체온요법에 관한 임상적 근거가 부족하여 뇌 손상 환자의 발열 증상이 표준치료로 해결되지 않을 때는 정상체온요법(normothermia, NORM)으로 관리하도록 권고한 바 있다(Strong recommendation, moderate-quality evidence). 또한 차가운 생리식염수를 혈관내 빠르게 주입하여 체온을 떨어뜨리는 급속정주법은 심폐소생술 후 뇌손상 환자에게 폐부종, 부정맥 등의 부작용에 대한 우려가 있어 환자의 상태를 고려하여 신중하게 사용하도록 권고하였다.

소아 중증 두부외상 환자를 위한 진료지침(2019)은 저체온요법에 대해 전반적인 치료효과가 불분명하므로 소아 환자에서 예방적 목적으로 사용하는 것을 권장하지 않으며, 1단계 치료에 효과가 없을 때 두개내압

조절을 위해 보조적 치료로 사용하도록 제안하였다(Moderate recommendation).

국내 심폐소생술 가이드라인(2020)은 심정지 환자의 신경학적 회복을 돕는 치료법으로 목표체온유지 치료의 시작 시기, 지속기간 등에 대한 권장사항을 제시하였다. 뇌 손상 초기에 치료를 시작하는 예방적 저체온요법이 어느 정도 손상이 진행된 후 치료하는 것보다 우월하다는 근거가 불충분하여 연구가 더 필요한 단계로 보았으며, 여러 가지 냉각 방식의 장단점을 고려하여 가장 적합한 치료법을 결정하도록 제안하였다.

1.5 선행연구 현황

치료적 저체온요법에 관하여 PubMed에서 관련된 문헌을 수기검색[Mesh term: (Brain Injuries OR Cerebral Hemorrhage OR Stroke) AND Hypothermia, Induced]하였으며, 급성 뇌손상 환자를 대상으로 체계적 문헌고찰을 수행한 5편의 연구가 확인되었다.

Kuczynski 등(2020)은 악성 허혈성 뇌졸중(Malignant Ischemic Stroke, MIS) 환자에서 정상체온 유지 대조군과 비교하여 메타분석 결과를 제공하였으며, 편두개절제술(Hemicraniectomy, HC) 후 저체온 치료는 심장 합병증 발생과 상관성이 있는 것으로 보고되었다. 악성 중대뇌동맥 뇌경색(malignant middle cerebral artery infarction, MMCI) 환자를 대상으로 한 Chen 등(2020)에서는 총 6편의 연구 결과로 메타분석을 수행하였으며, 두개골 감압술 후 저체온요법을 시행한 환자군에서 단기 사망률이 감소하는 경향이 있었다. 두 연구는 공통적으로 뇌손상 후 저체온 치료의 임상적 근거 자료가 부족하여 대규모의 무작위 연구가 필요하다고 평가하였다.

외상성 뇌손상(TBI) 환자를 대상으로 수행한 Wu 등(2021)은 뇌손상 후 6시간 이내에 시행된 저체온요법의 임상적 효과성을 평가하였다. 총 6편의 RCT 결과로 메타분석을 수행한 결과, 사망률 및 신경학적 결과에 대한 예방적 저체온요법의 우월한 효과는 확인되지 않았다.

외상성 뇌 손상(TBI) 환자를 대상으로 수행한 Watson 등(2018)은 선택 문헌의 질적 수준, 대조군의 유형 등을 고려하여 하위 그룹 간 의료결과의 차이를 보고하였다. 근거 수준이 높은 2편을 제외한 나머지 20편의 연구에서 중재군의 예후가 더 양호한 것으로 보고되어 치료적 저체온요법의 사용을 권장하지 않았으며, 외상성 뇌 손상 후 발열 관리의 중요성을 강조하였다. Sadaka 등(2012)는 2010년까지 출판된 초기의 연구 결과로 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, 정상체온 유지군과 비교하여 중증 외상성 뇌손상 환자에서 두개내압(ICP)의 감소 효과를 보고하였다. 목표 체온으로 유지한 후 재가온(rewarming) 단계의 안전성에 대한 근거가 미비하여 대규모 무작위대조 연구가 더 필요한 단계로 보았으며, 치료적 저체온요법을 두개내압(ICP)을 조절하는 치료법 중 하나로 고려하도록 제안하였다.

관련 일차문헌으로는 4편의 RCT 연구가 확인되었다. 뇌신경을 보호하는 효과에 있어 대조군보다 우월한 결과를 보고한 문헌은 2편이었고, 의료결과 개선 정도에 대조군과 큰 차이가 없다고 보고한 문헌은 1편이었으며, 나머지 1편은 치료 후 합병증 발생률이 혈관내 냉각방식과 상관성이 있는 것으로 보고하였다. 각 문헌에서 뇌 손상 결과지표로 신경계 기능 수준을 일관되게 평가하였으며, 이차적 지표로 시술 관련 주요 합병증을 보고하였다. 선행연구의 주요 내용은 다음의 <표 1.14>와 <표 1.15>와 같다.

표 1.14 체계적 문헌고찰 요약(5편)

제1저자 (연도)	국가	선택문헌	검색범 위	중재군/비교군	연구결과
Kuczynski (2020)	캐나다	총 5편 (RCT 2편, 전향적 코호트 연구 3편)	~'19.08.	저체온요법(TH)/ 정상체온유지	- 기능적 독립성과 전반적인 부작용은 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었으나 사망률은 TH 을 시행한 군에서 더 높은 경향을 보였고 심장 합병증의 발생 위험이 유의하게 높았음(RR 5.17, $p<0.01$)
Chen (2020)	중국	총 6편 (RCT 1편, 전향적 연구 3편, 후향적 연구 2편,)	~'19.04.	감압술(DC) 후 체온요법(TH)/ 단독 감압술(DC)	- DC 후 TH를 시행한 환자군에서 단기 사망률이 낮아지는 경향이 있었으며, 치료 후 발생한 부작용은 두 군간 유의한 차이가 없었음(RR 0.52, $p=0.07$)
Wu (2020)	중국	RCT 6편	~'19.6.	저체온요법(TH)/ 정상체온유지 또는 발열 관리	- 치료 후 6개월 시점의 사망률과 신경학적 결과는 대조군과 유의한 차이가 없었음(RR 1.11, $P=.32$; RR 1.03, $P=.65$) - 지속시간(≤ 48 시간, >48 시간) 및 재가온율(rewarming rate)에 대한 하위군 분석 결과 집단 간 신경학적 결과의 차이는 통계적으로 유의하지 않음
Watson (2018)	영국	RCT 22편	'11.01.~ '16.03.	저체온요법(TH)/ 정상체온유지 또는 미시행	- 사망률: 편향 위험이 높았던 19편에서 TH군의 사망률이 유의하게 낮았으며(RR 0.70, $p<.000$), 정상체온요법보다 체온을 조절하지 않 은 미시행군과 비교하였을 때 TH군의 사망률이 유의하게 낮았음 (RR 0.81, $p=.02$) - 신경학적 예후: 편향 위험이 높은 것으로 평가된 20편의 연구에서 중재군의 신경학적 결과가 더 양호하였음 (통합 RR 0.71, $p<.000$) - 치료 후 폐렴 발생률은 14편에서 보고되었으며, 위험 편향이 높게 평가된 12편의 연구에서 중재 군의 폐렴 발생률이 더 높았음 (RR 1.51, $p=.000$)
Sadaka (2012)	미국	총 18편 (RCT 13편, 관찰연구 5편)	1993~ 2010	저체온(TH)/ 정상체온유지	- 저체온($32\sim 34^{\circ}\text{C}$)으로 유지된 모든 군에서 두개 내압이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 총 11편 의 문헌에서 신경학적 결과와 생존률이 개선되 는 효과가 보고됨

TH, Therapeutic Hypothermia. DC, Decompressive Craniectomy. RR, risk ratio.
검색일: 2023.05.04.

표 1.15 관련 일차문헌 요약 (4편)

1저자 (연도)	연구 유형	대상자	중재시술	비교시술	결과 지표	결론
Fan (2021)	Prospective, single-center RCT	중대뇌동맥 뇌출혈 증상 발현 후 48시간 이내 두개골감압술을 받은 성인 환자 (n=34)	표면 냉각법 (7일간 유지), 혈관내 냉각법(24- 72시간 유지)	정상체온 유지 ($36.5\sim$ 37.5°C)	- 안전성 · 합병증: 탈장, 위장 관 출혈, 폐렴, 두개 내감염 등 - 효과성 · GOS · 사망률	- DC 군과 비교하여 저체온요법을 시행한 그룹에서 신경학적 결 과가 더 좋았으나 합병 증 발생률의 경우 DCEH 군에서 가장 높 았음. - DCSC의 경우 다른 두 군보다 합병증 발생 과 관련성이 적어 감압 적 개두술 후 비교적 안전한 치료법이 될 수 있음

1저자 (연도)	연구 유형	대상자	중재기술	비교기술	결과 지표	결론
Tang (2017)	RCT, double blind trial	두개골감압술 후 24시간 내 두개내압이 20 mmHg 이상인 TBI 환자(n=60)	저체온 요법 (표면냉각, 48시간 유지)	정상체온 유지 (≤ 37.5)	- 안전성 · 합병증: 폐렴, 전해질 이상 - 효과성 · 뇌 손상의 심각도: ICP, CPP, mRS · 생존률, 사망률	저체온요법은 ICP 및 CPP 와 사망률 감소에 있어 대조군보다 우월한 경향이 있음
Clifton (2011)	Multi-c enter RCT	16~45세의 폐쇄성 뇌손상 환자	저체온요법 (33~35℃, 48시간)	정상체온 유지	- 뇌손상 후 6개월 후 GOS - 합병증 발생률, 사망률	뇌 손상 초기의 신경 보호 전략으로서 예방적 저체온요법의 임상적 효용성이 확인되지 않음
Qiu (2007)	RCT, double blind trial	측면 감압적 개두술을 받은 TBI 환자 (n=80)	경도의 저체온 요법 (표면냉각, 33~35℃, 4일 간 유지)	정상체온 유지 (36~ 37℃)	- 안전성 · 주요 합병증: 폐렴, 혈소판 감소증, 위장관출혈, 저혈당증, 전해질 이상, 신부전 - 효과성 · 뇌 손상의 심각도: ICP, 혈청 SOD 수치, GOS · 사망률	경도의 저체온요법은 뇌 세포조직의 손상을 억제하는 혈청 SOD 수치의 증가 및 ICP 감소하는 효과가 있으며 심각한 합병증은 보고되지 않음.

RCT, Randomized Controlled Trial. TBI, Traumatic Brain Injury. ICP, Intracranial Pressure. CPP, Cerebral Perfusion Pressure. GOS, Glasgow Outcome Scale. DC, Decompressive craniectomy alone. DCSC, DC plus head surface cooling. DCEH, DC plus endovascular hypothermia. mRS, modified rankin scale. SOD, Superoxide Dismutase.

1.6 기존 의료기술평가

영국 국립보건연구원(National Institute for Health Research, NIHR)의 의료기술평가 보고서(2018)에서 외상성 뇌손상 환자를 대상으로 치료적 저체온요법의 임상적 안전성 및 효과성을 평가한 결과를 제시하였다. 전반적으로 근거 수준이 낮은 문헌에서 중재기술의 효과가 우월한 것으로 확인되어 명확한 결론을 내리지 않았다.

국내에서는 급성심정지, 허혈성 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 뇌지주막하출혈, 뇌내출혈 환자 등을 대상으로 하는 혈관내 냉각방식의 체온조절요법에 관하여 2009년 제1차 신의료기술평가위원회(2009.1.30.)에서 심의되었다. 평가결과, 피드백 방식의 혈관내 냉각법은 기존의 표면 냉각법과 유사한 수준의 안전성과 효과성이 있는 것으로 인정받았다(보건복지부 고시 제2009-47호, 2009.3.11.). 동 기술에 대한 구체적인 평가내용은 <표 1.16>과 같다.

표 1.16 영국 국립보건연구원(NIHR)의 의료기술평가 보고서 요약

제목	Therapeutic hypothermia to reduce intracranial pressure after traumatic brain injury: the Eurotherm3235 RCT (Chapter 5. Updated systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury)				
발행기관(국가)	National Institute for Health Research (NIHR), Health Technology Assessment (UK)				
발행일	2018년 8월				
평가목적	치료적 저체온요법의 안전성 및 효과성에 관한 최신 근거 제공				
평가방법	• 데이터베이스: CENTRAL, Embase, MEDLINE, PubMed • 검색범위: ~2016년 3월				
PICO	• 대상환자(P): 폐쇄성 뇌손상(closed head injury) 후 급성기 성인 환자 • 중재시술(I): 치료적 저체온요법 • 비교시술(C): 통상적 치료(미시행) 또는 정상 체온유지 • 결과지표(O) - 일차 지표: 사망률, 이환률, 장애평가척도, 이차 지표: 냉각기간, 재가온 속도 등				
선택·배제 기준	• 선택기준 - 급성 폐쇄성 뇌손상 환자이면서 성인을 대상으로 한 연구 - 치료적 저체온요법을 시행한 연구 - 대조군이 있는 연구 - 무작위 임상시험을 실시한 연구 • 배제기준 - 출판 언어가 영어가 아닌 경우				
선택문헌	• 총 21편의 RCTs 연구(2014년 이전에 출판된 문헌 19편, 이후 추가로 선택된 문헌 2편)				
	No.	제1저자, 연도	샘플 수		근거수준
			Hypothermia (°C)	Control (CN or NTC)	추적 기간
	1	Shiozaki, 1999	8 (33.5-34.5)	8 (CN)	Low
	2	Gal, 2002	15 (34)	15 (CN)	Low
	3	Marion, 1993	20 (32-33)	20 (CN)	High
	4	Clifton, 1993	24 (32-33)	22 (CN)	High
	5	Hirayama, 1994	12 (32-33)	10 (CN)	Low
	6	Marion, 1997	40 (32-33)	42 (CN)	High
	7	Zhao, 2011	40 (32.5-33)	41 (unclear)	Low
	8	Shiozaki, 1993	16 (33.5-34.5)	17 (unclear)	Low
	9	Jiang, 2000	43 (3-14)	44 (CN)	Low
	10	Clifton, 2001	190 (33.2±1.0)	178 (CN)	Low
	11	Zhi, 2003	198 (32)	198 (unclear)	Low
	12	Hashiguchi, 2003	9 (33.5)	8 (CN)	Low
	13	Guo, 2004	68 (32-34)	32 (NTC)	Low
	14	Smrcka, 2005	35 (34)	37 (unclear)	Low
	15	Qiu, 2005	43 (33-36)	43 (CN)	Low
	16	Liu, 2006	43 (33-35)	23 (NTC)	Low
	17	Qiu, 2007	40 (33-36)	40 (CN)	Low
	18	Lee, 2010	15 (33)	16 (unclear)	Low
	19	Clifton, 2011	52 (33)	45 (CN)	High
	20	Andrews, 2015	195 (32-35)	192 (NTC)	High
	21	Maekawa, 2015	94 (32-34)	48 (CN)	High
평가결과	- 치료적 저체온 요법을 시행한 군에서 전반적인 결과에 긍정적인 효과가 있었으나, 전체 문헌 중 13편의 문헌에서 보고된 폐렴 발생률은 중재군에서 유의하게 높았음(통합 RR 1.43, p=.001) - 2000년 이후에 출판된 문헌과 6개월 이상 추적관찰한 연구에서 중재군의 사망률이 유의하게 낮았으며(RR 0.86, p=.03, RR 0.85, p=.02), 저체온요법을 예방적으로 실시한 경우에서도 중재군의 사망률이 유의하게 감소하는 것으로 보고됨(RR 0.76, p=.001)				

RCT, Randomized Controlled Trial. CN, Controlled Normothermia. NTC, No temperature control. RR, risk ratio.

2. 평가목적

동 평가는 급성기 뇌 손상 환자에서 시행되는 치료적 저체온요법의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거를 평가하여 의료기술의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 치료적 저체온요법의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 평가 범위를 포함한 구체적인 검토 방법은 “치료적 저체온요법 소위원회(이하 ‘소위원회’)의 심의를 통해 확정하였다.

1.2 핵심질문

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

- 치료적 저체온요법은 외상성 뇌손상, 허혈성 뇌졸중, 또는 뇌출혈 후 급성기 치료 환자에서 신경학적 결과를 개선하기 위한 목적으로 사용하기에 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심 질문의 주요 구성요소인 PICOST-SD의 기본적인 사항은 <표 2.1>과 같으며, 구체적인 세부사항은 소위원회의 논의를 통해 확정하였다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분		세부내용
Patients (대상 환자)		- 외상성 뇌손상, 허혈성 뇌졸중, 또는 뇌출혈
Intervention (중재법)		치료적 저체온요법 · 표면 냉각방식(surface cooling) · 혈관내 냉각방식(intravascular cooling)
Comparators (비교치료법)		- 통상적 치료(지지요법, 약물치료, 수술 등) · 정상체온 유지(normothermia) 또는 발열 관리(fever control)
Outcomes (결과변수)	안전성	- 시술 관련 합병증 또는 중증 부작용 · 감염증, 혈액응고이상, 부정맥, 전해질 장애 등
	효과성	일차 지표 · 신경학적 결과 · 사망률 이차 지표 · 뇌병변 크기 · 인지 및 신경심리 기능 · 뇌혈류 개선 · 기타(중환자실 재원기간, 기계환기 유지 일수)

구분	세부내용
경제성	해당 없음
Time (추적기간)	제한 없음
Setting (세팅)	제한 없음
Study designs (연구유형)	RCT
연도 제한	제한 없음

RCT, Randomized Controlled Trial

1.3 문헌검색

1.1.1 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 데이터베이스를 포함하여 수행하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 활용하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.1.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.1.3 검색 기간 및 출판 언어

문헌 검색 과정에서 검색 기간 및 출판 언어는 제한하지 않았다.

1.1.4 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 동 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

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 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정의한 선정 기준에 적합한 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있는 경우, 평가자 간 검토 및 소위원회 회의를 통해 합의하였다. 문헌선택배제 과정 시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 동맥류 결찰술(Clipping)과 함께 사용된 저체온요법은 허혈 뇌졸중 의심 환자에서 예방적 목적으로 사용하므로 수술 후 치료적 저체온요법과 같은 적응증으로 분류될 수 없다고 판단하였다. 이에 수술 시 저체온요법이 수행된 3편(Nguyen et al., 2010; Anderson et al., 2006; Todd et al., 2005)의 연구는 사전에 정의한 중재법에 해당하지 않아 배제하였다.

둘째, 안전성이 보고된 문헌 중 병리학적 문제가 있는 환자의 사례 수를 명시하지 않은 3편(Quine et al., 2021; Dobak, 2017; Wang et al., 2007)은 의료결과로써 자료추출이 불가하며, 사전에 정의된 대상과의 직접적인 비교가 아닌 2편(Todd et al., 2009; Karibe et al., 2000)은 적절한 연구 결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구로 모두 배제하였다.

셋째, 환자의 기저 특성이 저체온 상태인 경우, 치료 결과가 실제 저체온요법에 따른 효과인지 혹은 초기 저체온 상태와 관련이 있는지 구분하기 애매모호할 수 있다. 이에 분석의 정확성과 신뢰도를 높이기 위해 입원 시 체온이 36°C 이하인 환자를 연구대상자로 선정한 연구(Clifton et al., 2002)는 동 평가에서 배제하였다.

넷째, 선택적 뇌냉각법(selective brain cooling, SBC)과 급속정주법(rapid cooling fluid infusion)등의 고전적인 냉각 방식은 환자의 체온을 일정하고 정밀하게 조절하기 쉽지 않다. 이와 같은 냉각법은 표준치료 방식과 비교하여 결과 도출 시 일반화하기 어려우므로 표면적인 뇌 냉각을 단독으로 수행한 5편(Bi et al., 2011; Lee et al., 2010; Li et al., 2009; Harris et al., 2009; Wang et al., 2004)과 혈관내 또는 체내 냉식염수 주입법을 사용한 17편(Neugebauer et al., 2019; Cooper et al., 2018; Lyden et al., 2016; Hifumi et al., 2016; Andrews et al., 2015; Flynn et al., 2015; Beca et al., 2015; Maekawa et al., 2015; Adelson et al., 2013; Ovesen et al., 2013; Clifton et al., 2011; Els et al., 2006; Clifton et al., 2001; Shiozaki et al., 2001; Marion et al., 1997; Resnick et al., 1994; Jing et al., 2014)은 평가 대상에서 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)
• 외상성 뇌손상, 허혈성 뇌졸중, 뇌출혈 후 급성기 치료 환자를 대상으로 한 연구 • 치료적 저체온요법(표면 냉각 또는 혈관내 냉각)을 수행한 연구 • 비교 대상이 통상적 치료군 또는 정상체온 유지군(Normothermia)인 경우 • 사전에 정의한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 • RCT 연구로 제한	• 손상 후 2.5시간 이내 시작하여 48시간 유지하거나 수술 중 예방적 저체온요법을 수행한 연구 • 부분적 냉각법이 단독으로 시행된 경우 • 냉식염수 정주법 및 세척 방식으로 저체온요법이 수행된 연구 • 초기 저체온증(<36℃) 환자 대상의 연구 세팅 • 명확한 결과지표 추출이 불가능한 경우 • 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) • 증례보고(case study, case series 등) • 회색문헌(초록만 발표한 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) • 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 • 중복 문헌, 원문 확보 불가

1.5 비뚤림위험 평가

최종 선정문헌의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. RCT에 사용되는 RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 각 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과 보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.1 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 완성하도록 한다. 검토 과정에서 의견 불일치가 있는 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

1.6 자료 분석 및 합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 사용하여 결과를 제시하였다.

문헌 간 임상적 다양성을 고려하여 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 효과 추정치인 상대위험비(Risk Ratio, RR)로 산출하였다. 또한 연속형 변수는 척도가 다른 경우 변환하여 가중된 평균차이(weighted mean difference, WMD)로 분석하였다. 분석과정에서 이질성(heterogeneity)은 우선 시각적인 숲그림(forest plot)으로 확인하고, I^2 통계량을

기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 50% 미만이면 이질성이 낮은 것으로, 75% 이상은 상당한 이질성이 있는 것으로 제시하였다(Higgins et al., 2019). 통계적 분석은 RevMan 5.4와 R Studio 2022.12.0 ver.을 이용하였다.

1.7 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 한다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고 등급 체계 및 정의

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

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 활용하여 총 1,670편(국외 1,393편, 국내 277편)이 검색되었으며, 선행 체계적 문헌고찰에서 확인된 6편을 수기 검색과정에서 추가하였다. 검색 전략에 의해 서지관리프로그램(Endnote)으로 반출된 문헌은 일부 수작업을 병행하여 중복 여부를 확인하였고, 검색된 문헌 중 371편을 제거한 후 남은 1,305편을 대상으로 문헌 선택배제를 진행하였다. 초기 단계에서 제목 및 초록을 기반으로 1,204편을 배제하여, 총 101편(국외 99편, 국내 2편)을 1차로 선별하였다. 다음으로, 원문을 검토한 후 총 66편(국외 65편, 국내 1편)을 배제하였으며, 중복제거 후 남은 1,305편 중 1,270편이 최종적으로 제외되었다. 최종 선택 문헌은 35편으로 문헌 선정 흐름도는 <그림 3.1>과 같다.

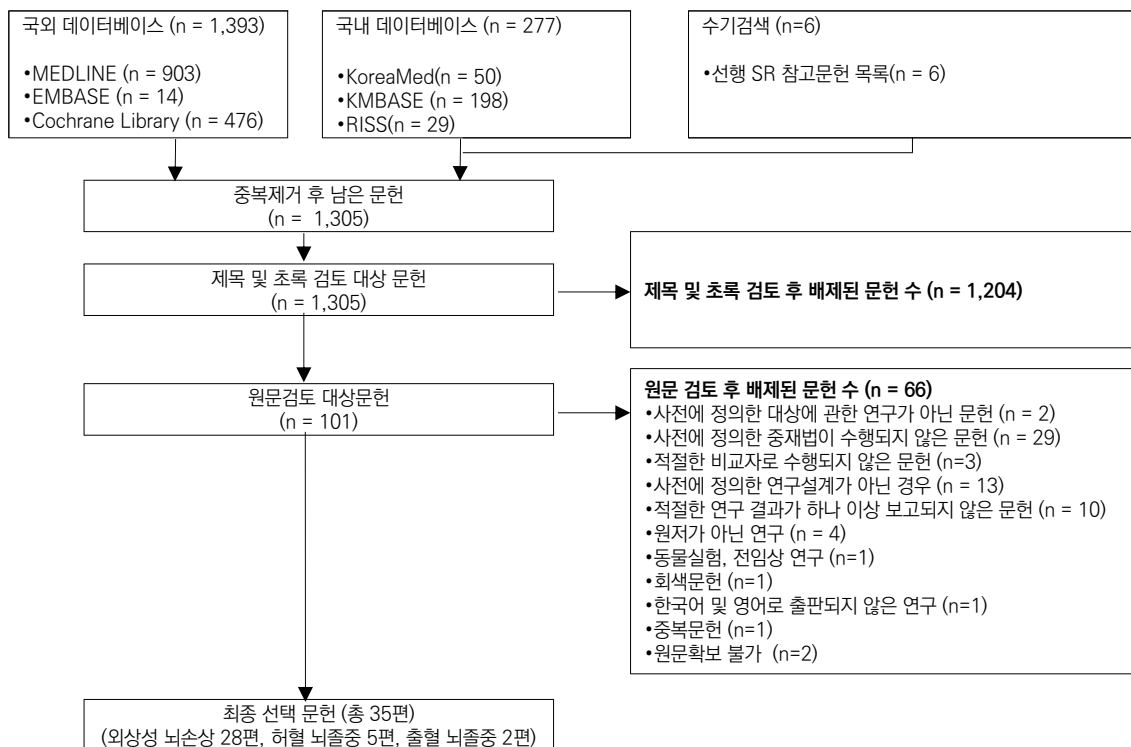


그림 3.1 문헌 선정 흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 단일기관 또는 다기관에서 수행된 RCT 연구로 총 35편 중 1편이 프로토콜이 같은 2개의 병행 연구로 확인하였다. 연구 특성을 살펴보면, 연구 수행국가는 중국 18개, 미국 6개, 일본 5개 순으로 많았고 국내 연구는 1편이 포함되었다. 선정된 문헌은 모두 1993년에서 2022년 사이에 출판되었으며, 그중 2000년부터 2009년까지 발표된 연구가 19편으로 가장 큰 비중을 차지하였다.

대상 질환은 외상성 뇌손상(TBI)이 28편으로 가장 많았고 허혈성 뇌졸중(IS)은 5편, 출혈 뇌졸중(HS)은 2편이었다. 연구대상자의 평균 연령의 범위는 중재군 5.9-68.9세, 대조군 5.6-68.5세로, 18세 이하 소아 대상 연구가 4편이었다. 두개골감압술(DC) 후 환자 대상으로 저체온요법을 수행한 연구는 3편이었으며, 외상성 뇌손상(TBI) 대상이 2편, 급성 허혈 뇌졸중(Acute Ischemic Stroke, AIS) 환자 대상이 1편이었다. 비교 시술은 통상적 관리(conventional treatment)를 받은 무치료군으로, 대조군의 발열 상태를 감시하여 정상체온(36~38℃)으로 유지한 연구는 전체 문헌 중 23편이었으며 체온조절 여부가 불확실한 문헌은 12편으로 확인하였다.

모든 문헌에서 목표 체온은 32~36℃ 범위로 조절되었으며, 심부체온을 32~33℃로 낮춘 연구는 그중 11편이었다. 목표 체온의 유지 기간은 최소 24시간에서 최대 14일이었으며, 냉각 상태로 72시간 이내 유지한 연구는 전체 문헌 중 11편이었다. 중재방식으로는 표면냉각(Surface Cooling, SC)을 사용한 29편과 혈관 내 저체온요법(Endovascular Hypothermia, EH)을 사용한 6편이 확인되었으며, 그중 중재군에서 선택적 뇌 냉각(SBC) 또는 혈관내 냉각이 독립적으로 사용된 연구는 2편이었다. 선택문헌의 특성은 <표 3.1>, <표 3.2>에 제시하였다.

표 3.1 질환별 선택문헌의 특성(총 35편)

※ 연도별 내림차순

연번	1저자 (연도)	수행국가	연구설계 (시험명)	연구 대상			중재 시술	비교 시술	결과 지표		측정시점 [†]	비고
				정의	환자수, 명 (I/C)	연령, 세 (I/C)			안전성	효과성		
외상성 뇌손상												
1	Hergenroeder (2022)	미국	RCT	TBI, SDH, 22-65 yr, GCS 4-5	32 (16/16)	46.6(15.1) /41.2(12.7)	TH	no cooling	O	O	8d, 6mo	
2	Hui (2021)	중국	RCT (LTH-1)	TBI, 18-65 yr, GCS 4-8	302 (156/146)	44.7(13.1) /49.1(12.8)	TH	no cooling	O	O	6d, 6mo	
3	Tang (2017)	중국	RCT	TBI, 17-70 yr, GCS 3-8	60 (30/30)	42.5(13.9) /39.7(15.3)	TH	no cooling (DC)	O	O	6mo	
4	Zhao (2011)	중국	RCT	TBI, ≥17 yr, GCS 3-8	81 (40/41)	36.9(14.8) /37.5(15.2)	TH	no cooling	X	O	3mo	
5	Bourdages (2010)	캐나다	RCT	TBI, 1-18 yr, GCS 4-8	16 (7/9)	13.5(8.8-16) /12.2(7.2-17.0)	TH	no cooling	O	O	4-21d	
6	Yan (2010)	중국	RCT	TBI, 18-64 yr, GCS 3-8	148 (73/75)	NR	TH	no cooling	X	O	1~7yr	
7	Li (2008)	중국	RCT	TBI, 16-70 yr, GCS≤8	43 (20/23)	37.1(15.7) /38.9(14.2)	TH	no cooling	X	O	6mo	
8	Hutchison (2008)	캐나다	RCT	TBI, 1-17 yr, GCS≤8	225 (108/117)	9.8(4.9) /10.2(4.8)	TH	no cooling	O	O	6mo	
9	Qiu (2007)	중국	RCT	TBI, craniotomy, 19-65 yr, GCS≤8	80 (40/40)	41.3/40.2	TH	no cooling (DC)	O	O	12mo	
10	Mrlan (2006)	체코	RCT	TBI, GCS 3-8	89 (28/61)	54(19-79)	TH	no cooling	O	O	6mo	
11	Liu (2006)	중국	RCT	TBI, age≥18 yr, GCS≤8	66 (43/23)	40.6(10.3)	TH	no cooling	O	O	2yr	중재군: SBC(n=22), MSH(n=21)
12	Qiu (2006)	중국	RCT	TBI, 19-63 yr, GCS 3-8	96 (54/42)	41.3(11.7)	TH	no cooling	O	O	12mo	중재군: SBC(n=24), MSH(n=30)

평가결과

연번	1저자 (연도)	수행국가	연구설계 (시험명)	연구 대상			중재 시술	비교 시술	결과 지표		측정시점 [†]	비고
				정의	환자수, 명 (I/C)	연령, 세 (I/C)			안전성	효과성		
13	Smrcka (2005)	체코	RCT	TBI, age ≤60 yr, GCS≤8	72 (35/37)	NR	TH	no cooling	O	O	6mo	
14	Adelson (2005)	미국	RCT	(HYPO1) TBI, GCS≤8 (HYPO2) age≤13yr age≤17yr	48(23/25) 27(14/13)	6.9(3.1)/6.9(3.8) 7.2(6.6)/5.6(5.2)	TH	no cooling	O	O	5d, 3mo, 6mo	동일한 프로토콜로 수행된 병행 연구
15	Wang (2005)	중국	RCT	TBI, GCS≤8	40 (20/20)	NR	TH	no cooling	X	O	6mo	
16	Qiu (2005)	중국	RCT	TBI, 19–65 yr, GCS 3–8	86 (43/43)	40/42.3	TH	no cooling	O	O	2yr	
17	Hashiguchi (2003)	일본	RCT	TBI, 18–63 yr, GCS 3–8	17 (9/8)	29.0(14.9) /39.1(13.2)	TH	no cooling	O	O	6mo	
18	Zhi (2003)	중국	RCT	TBI, 15–65 yr, GCS≤8	396 (198/198)	43(17)/42(19)	TH	no cooling	X	O	6mo	
19	Meissner (2003)	독일	RCT	TBI, age≥18 yr, GCS≤9	24 (11/13)	30/48	TH	no cooling	X	O	NR	
20	Biswas (2002)	미국	RCT	TBI, age≤18 yr, GCS ≤ 8	21 (10/11)	5.9(2.9) /6.5(3.7)	TH	no cooling	X	O	3mo, 6mo, 12mo	
21	Chen (2001)	중국	RCT	TBI, 18–60 yr, GCS 3–8	60 (30/30)	34.1/33.2	TH	no cooling	X	O	10d	
22	Yan (2001)	중국	RCT	TBI, GCS 3–8	44 (24/20)	41.8(12–74)	TH	no cooling	X	O	5d	
23	Aibiki (2000)	일본	RCT	TBI, 4–76 yr, GCS 3–8	26 (15/11)	34(6)/38(8)	TH	no cooling	O	O	6mo	
24	Jiang (2000)	중국	RCT	TBI, GCS 3–8	87 (43/44)	42.2/40.6	TH	no cooling	O	O	12mo	
25	Shiozaki (1999)	일본	RCT	TBI, 18–73 yr, GCS≤8	16 (8/8)	31.4(12.7) /40.3(23.1)	TH	no cooling	O	O	6mo	

연번	1저자 (연도)	수행국가	연구설계 (시험명)	연구 대상			중재 시술	비교 시술	결과 지표		측정시점 [†]	비고
				정의	환자수, 명 (I/C)	연령, 세 (I/C)			안전성	효과성		
26	Aibiki (1999)	일본	RCT	TBI, 9-76 yr, GCS 3-8	23 (13/10)	38(7)/41(9)	TH	no cooling	X	O	6mo	
27	Shiozaki (1993)	일본	RCT	TBI, age ≥ 10 yr, GCS ≤ 8	33 (16/17)	35.3(15.3) /35.4(12.6)	TH	no cooling	O	O	6mo	
28	Clifton (1993)	미국	RCT	TBI, 16-60 yr, GCS 4-7	46 (24/22)	NR	TH	no cooling	O	O	3mo	
허혈 뇌졸중												
29	Fan (2021)	중국	RCT	AIS, 18-80 yr, NIHSS item 1a ≥ 1	34 (25/9)	SBC:56.1(11.2), EH:58.2(9.9) / 63.2(8.7)	TH	no cooling (DC)	O	O	6mo	중재군: SBC(n=14), EH(n=11)
30	Ma (2017)	중국	RCT	acute cerebral infarction, 55-85 yr, NIHSS ≥ 6	30 (15/15)	63.3(9.8) /68.3(9.5)	TH	no cooling	O	O	5d, 14d, 28d, 3mo	
31	Su (2016)	중국	RCT	AIS, 18-80 yr, NIHSS ≥ 15	33 (16/17)	59.8(8.6) /68.5(8.5)	TH	no cooling	O	O	6mo	
32	Hemmen (2010)	미국	RCT (ICTuS-L)	AIS, 18-80 yr, NIHSS ≥ 7	58 (28/30)	68.9(7.9) /62.3(14.5)	TH	no cooling	O	O	3mo	
33	De (2004)	미국	RCT	AIS, age ≥ 18 yr, NIHSS 8-25	40 (18/22)	60.9(12.1) /67.3(12.5)	TH	no cooling	O	O	3-5d	
출혈 뇌졸중												
34	Yang (2022)	중국	RCT	ICH	118 (59/59)	50.2(7.9) /49.7(8.2)	TH	no cooling	O	O	2-14d	
35	Choi (2017)	한국	RCT	SAH, 18-80 yr, Hunt&Hess Scale 4-5, Modified Fisher Scale 3-4	22 (11/11)	54.5(43-73) /51.2(33-72)	TH	no cooling	O	O	5d, 28d, 3mo	

연령 결과값: mean(SD) 또는 median(IQR). † 손상 또는 입원 후 경과 시간.

I, intervention. C, comparator. TH, therapeutic hypothermia. DC, decompressive craniectomy. RCT, randomised clinical trials. GCS, Glasgow Coma Scale. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale. EH, endovascular hypothermia. SBC, selective brain cooling. MSH, mild systemic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. SAH, subarachnoid hemorrhage. SDH, subdural hematoma. AIS, acute ischemic stroke. ICH, Intracerebral hemorrhage. d, day. mo, month.

표 3.2 선택문헌 내 중재/비교기술 특성

※ 연도별 내림차순

연번	1저자(연도)	중재군	목표체온(℃)	유지기간	재가온 속도	적용 부위 (전신/뇌)	냉각 방식	대조군	
								비교기술	체온조절
외상성 뇌손상									
1	Hergenroeder(2022)	TH	33	48h-5d	0.25℃/h	전신	EH	no cooling (CT)	NORM
2	Hui(2021)	TH	34-35	5d	<0.5℃/4h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
3	Tang(2017)	TH	32-35	48h	0.25℃/h	전신	SC	no cooling (DC)	NORM
4	Zhao(2011)	TH	32.5-33	72h	NR	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
5	Bourdages(2010)	TH	32-33	24h	<1℃/4h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
6	Yan(2010)	TH	32-34	3-5d	NR	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
7	Li(2008)	TH	32-35	NR	NR	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
8	Hutchison(2008)	TH	32-33	24h	0.5℃/2h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
9	Qiu(2007)	TH	33-35	NR	NR	전신	SC	no cooling (DC)	NORM
10	Mrlian(2006)	TH	34	72h	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
11	Liu(2006)	TH	33-35	3d(0-6h/d)	NR	전신(뇌포함)	SC(SBC, MSH)	no cooling (CT)	unclear
12	Qiu(2006)	TH	33-36	5d	NR	전신(뇌포함)	SC(SBC, MSH)	no cooling (CT)	unclear
13	Smrcka(2005)	TH	34	72h	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
14	Adelson(2005)	TH	32-33	48h	1℃/3-4h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
15	Wang(2005)	TH	33.5-34.5	48h	1℃/d	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
16	Qiu(2005)	TH	33.5-35	3-5d	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
17	Hashiguchi(2003)	TH	33.5-34.5	48h	1℃/d	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
18	Zhi(2003)	TH	32-35	1-7d	1℃/4h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
19	Meissner(2003)	TH	32-33	24-48h	NR	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
20	Biswas(2002)	TH	32-34	48h	1℃/h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
21	Chen(2001)	TH	33-35	3-10d	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
22	Yan(2001)	TH	32-34	3-5d	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
23	Aibiki(2000)	TH	32-33	3-4d	1℃/d	전신	SC	no cooling (CT)	NORM

연번	1저자(연도)	중재군	목표체온(°C)	유지기간	재가온 속도	적용 부위 (전신/뇌)	냉각 방식	대조군	
								비교시술	체온조절
24	Jiang(2000)	TH	33-35	3-14d	<1°C/h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
25	Shiozaki(1999)	TH	33.5-34.5	48h	1°C/d	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
26	Aibiki(1999)	TH	32-33	4-9d	1°C/d	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
27	Shiozaki(1993)	TH	33.5-34.5	2d	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
28	Clifton(1993)	TH	32-33	48h	1°C/4h	전신	SC	no cooling (CT)	NORM
허혈성 뇌졸중									
29	Fan(2021)	TH	34	24h-7d	0.5°C/12h	전신	SBC, EH	no cooling (DC)	NORM
30	Ma(2017)	TH	33-34	5d	0.2°C/h	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
31	Su(2016)	TH	33-34	24-72h	0.5°C/12h(0.1°C/h)	전신	EH	no cooling (CT)	NORM
32	Hemmen(2010)	TH	33	24h	0.3°C/h	전신	EH	no cooling (CT)	unclear
33	De(2004)	TH	33	24h	0.2°C/h	전신	EH	no cooling (CT)	unclear
출혈 뇌졸중									
34	Yang(2022)	TH	33-35	2-14d	NR	전신	SC	no cooling (CT)	unclear
35	Choi(2017)	TH	34.5	48h	0.5°C/12h	전신	SC or EH	no cooling (CT)	fever control

TH, therapeutic hypothermia. NORM, normothermia. CT, conventional treatment. DC, decompressive craniectomy. d, day. h, hour. NA, not applicable. SC, surface cooling. EH, endovascular hypothermia. SBC, selective brain cooling. MSH, mild systemic hypothermia.

1.3 비뚤림위험 평가결과

동 평가에 선정된 35개의 무작위 대조 임상시험연구에 대한 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 RoB를 이용하여 평가하였다. 선택적 비뚤림(selection bias)의 경우, 88.5%에서 무작위 배정순서 생성 및 배정순서 은폐의 구체적인 방법을 제시하지 않아 비뚤림위험이 불확실로 평가되었다. 실행 비뚤림(performance bias)은 중재의 특성상 눈가림이 수행되기 어려워 비뚤림위험이 대부분 불확실하거나 높음으로 평가되었으며, 결과 확인 비뚤림(detection bias) 또한, 대부분 문헌에서 구체적인 정보를 제공하지 않아 불확실로 판단되었다. 탈락 비뚤림(attrition bias)과 보고 비뚤림(reporting bias)은 양군의 탈락률 차이가 크거나 비뚤림의 가능성을 판단할 충분한 근거가 확인되지 않아 비뚤림위험을 불확실 또는 높음으로 평가하였다. 그 외 비뚤림의 경우에는 대부분 문헌에서 재정적 이해관계를 밝히지 않았거나 병용 치료(보존 치료)에 대한 설명이 불충분하여 비뚤림위험을 불확실 또는 높음으로 평가하였다. 비뚤림위험 그래프 및 평가결과 요약표는 <그림 3.2> 및 <그림 3.3>과 같다.

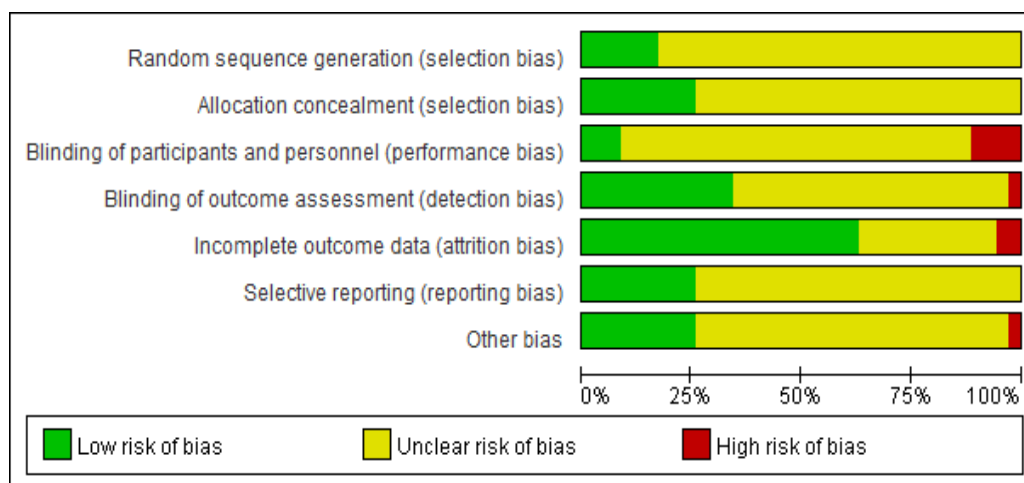


그림 3.2 비뚤림위험 평가(RoB) 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adelson 2005	?	?	?	+	?	+	?
Aibiki 1999	?	?	?	?	?	?	?
Aibiki 2000	?	?	?	?	+	+	?
Biswas 2002	?	?	?	+	+	+	?
Bourdages 2010	+	?	?	+	+	+	?
Chen 2001	?	?	?	?	?	?	?
Choi 2017	+	+	?	?	+	+	+
Clifton 1993	?	?	?	+	?	?	?
De 2004	?	+	?	+	+	?	?
Fan 2021	?	+	+	+	+	?	+
Hashiguchi 2003	?	?	?	?	+	?	?
Hemmen 2010	+	?	?	?	+	?	?
Hergenroeder 2022	+	+	+	+	+	+	+
Hui 2021	+	+	+	+	?	+	+
Hutchison 2008	+	+	?	+	+	+	+
Jiang 2000	?	?	?	+	+	?	?
Li 2008	?	?	?	?	+	?	?
Liu 2006	?	?	+	?	+	?	+
Ma 2017	?	?	?	?	?	?	+
Meissner 2003	?	?	?	?	+	?	?
Mrlan 2006	?	?	?	?	?	?	+
Qiu 2005	?	?	?	?	+	?	?
Qiu 2006	?	?	?	?	+	?	?
Qiu 2007	?	+	+	+	+	?	?
Shiozaki 1993	?	?	?	?	+	?	?
Shiozaki 1999	?	?	?	?	+	?	?
Smrcka 2005	?	?	?	?	?	?	?
Su 2016	?	+	+	+	+	+	?
Tang 2017	?	+	+	+	?	?	+
Wang 2005	?	?	?	?	?	?	?
Yan 2001	?	?	?	?	+	?	?
Yan 2010	?	?	?	?	+	?	?
Yang 2022	?	?	?	?	+	?	+
Zhao 2011	?	?	?	?	+	?	?
Zhi 2003	?	?	?	?	?	?	?

그림 3.3 비뚤림위험 평가(RoB)에 대한 결과 요약표

2. 분석결과

치료적 저체온요법에 대한 평가는 적응증(외상성 뇌손상, 허혈 뇌졸중, 뇌출혈)별로 안전성 및 효과성의 두 가지 영역에 초점을 두고 진행하였다. 안전성은 시술 관련 합병증 및 중증 부작용을 검토하였으며, 효과성 영역으로는 신경학적 결과, 사망률, 인지심리 기능, 뇌병변 크기, 뇌혈류 지표, 중환자실 재원기간을 확인하였다. 또한 특정 하위 그룹에서 분석결과에 차이가 있는지 확인하기 위하여 18세 이하 소아 대상, 목표체온(32-33℃) 대상, 혈관내 저체온요법(endovascular hypothermia)을 수행한 문헌은 별도로 민감도 분석을 수행하였다. 분석결과는 질환별로 대상자 또는 중재 특성을 구분하여 기술하였다.

2.1 안전성

치료적 저체온요법과 관련된 합병증은 4가지(감염증, 혈액응고이상, 부정맥, 전해질 장애) 주요 부작용으로 조작적 정의를 내렸으며, 나머지 기타 합병증은 부록(표 S.1, 표 S.2)에 제시하였다. 치료 후 부작용에 따른 사망 사건은 환자의 기저 질환에 의한 영향을 배제할 수 없고 시술과의 직접적인 연관성을 확인할 수 없어 안전성 결과에 포함하지 않았다.

2.1.1 외상성 뇌손상

2.1.1.1 시술 관련 합병증

외상성 뇌손상(TBI) 환자를 대상으로 총 27편 중 19개의 연구에서 안전성 관련 결과를 보고하였다(표 3.3, 그림 3.4~그림 3.9). 폐렴(pneumonia)은 13편에서 확인하였으며, 메타분석 결과 TH군에서 유의하게 더 많이 발생하였고, 연구간 이질성은 낮은 편이었다(RR 1.29, 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI) 1.02, 1.64, $I^2=36\%$). 혈액응고이상(coagulation abnormalities)은 7편에서 확인하였으며, 메타분석 결과 TH군에서 유의하게 더 많이 발생하였다(RR 1.74, 95% CI 1.39, 2.18, $I^2=18\%$). 또한 3개 연구에서 보고한 전해질 장애(electrolyte disorders)도 메타분석 결과 TH군에서 유의하게 더 많이 발생하였다(RR 1.29, 95% CI 1.06, 1.56, $I^2=23\%$). 뇌막염(meningitis)과 부정맥(arrhythmias)은 군간 차이가 없었고, 기타 합병증의 경우 1편(Shiozaki et al., 1999)에서 요붕증(diabetes insipidus)이 중재군에서 더 많이 나타났으나($p=.02$), 나머지 부작용은 대조군과 유사한 수준이었다.

소아 환자 대상으로 부정맥은 3편에서 보고하였으며, 메타분석 결과 TH군에서 유의하게 더 많이 발생하였다(RR 2.79, 95% CI 1.09, 7.12, $I^2=0\%$). 목표체온(32-33℃) 대상으로 폐렴은 4편, 혈액응고이상은 2편에서 확인하였으며, 메타분석 결과 군간 유의한 차이가 없었다(각 RR 1.21, 95% CI 0.72, 2.04, $I^2=0\%$; RR 3.51, 95% CI 0.43, 28.44, $I^2=57\%$). 부정맥은 5편에서 확인하였고 메타분석 결과 TH군에서 유의하게 더 많았다(RR 2.42, 95% CI 1.06, 5.55, $I^2=0\%$).

표 3.3 TBI 환자군의 안전성 결과-시술 관련 주요 합병증

제1저자 (연도)	연구대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
Hergenroeder (2022)	TBI	16/16	폐렴	6(37.5)	3(18.8)	
			상처 감염	2(12.5)	0(0)	NR
			뇌막염	1(6.3)	0(0)	
			부정맥 ^{b)}	3(18.8)	1(6.3)	NR
Hui (2021)	TBI	156/146	전해질 장애 ^{f)}	11건	6건	NR
			폐렴	44(28.2)	45(30.8)	.62
			혈액응고이상 ^{k)}	0(0)	4(2.7)	NR
			전해질 장애 ^{g)}	53(33.9)	39(26.7)	.17
Tang (2017)	TBI, DC	30/30	두개내 감염	4(13.3)	4(13.3)	1
			폐렴	20(66.7)	11(36.7)	.04
			전해질 장애 ^{h)}	16(53.3)	7(23.3)	.03
Bourdages (2010)	TBI(소아)	7/9	폐렴	3(43)	4(44)	NR
			패혈성 쇼크	2(29)	0(0)	
			부정맥 ^{c)}	5(71)	2(22)	.13
Hutchison (2008)	TBI(소아)	108/117	부정맥 ^{d)}	1(1)	1(1)	NS
Qiu (2007)	TBI	40/40	폐렴	23(57.5)	13(32.5)	.02
			혈액응고이상 ^{k)}	25(62.5)	16(40.0)	.04
			전해질 장애	34(85)	28(70)	.11
Mrlan (2006)	TBI	28/61	폐렴	24건	20건	
			요로 감염	19건	17건	NR
			패혈증	7건	5건	
Liu (2006)*	TBI	21/23	폐렴	8(38.1)	8(34.8)	NR
			혈액응고이상*, k)	14(66.7)	9(39.1)	NR
Qiu (2006)*	TBI	30/42	혈액응고이상 ^{k)}	23(77)	15(15)	<.01
Adelson (2005) ^{p)}	TBI(소아)	37/38	감염증 [†]	10(27.0)	9(23.7)	NS
			혈액응고이상	8(21.6)	5(13.2)	NS
			부정맥 [†]	6(16.2)	2(5.3)	NS
Smrcka (2005)	TBI	35/37	폐렴	NR	NR	NS
			부정맥 ^{e)}	2(5.7)	0(0)	NR
Qiu (2005)	TBI	43/43	폐렴	26(60.5)	14(32.6)	<.05
			혈액응고이상 ^{k)}	27(62.8)	17(39.5)	<.05
			전해질 장애	NR	NR	NS
Hashiguchi (2003)	TBI	9/8	감염증	8(88.9)	2(25.0)	.01
			폐렴	5(55.6)	0(0)	.02
			뇌막염	7(77.8)	2(25.0)	.045
Zhi (2003)	TBI	198/198	전해질 장애 ⁱ⁾	15(75.8)	0(0)	NR
Aibiki (2000)	TBI	15/11	폐렴	4(26.7)	3(27.3)	NS
			혈액응고이상	10(66.7)	0(0)	NR
Jiang (2000)	TBI	43/44	폐렴	16(37.2)	14(31.8)	>.05
			요로 감염	16(37.2)	15(34.1)	>.05
			부정맥	4(9.3)	5(11.4)	>.05
Shiozaki (1999)	TBI	8/8	폐렴	5(62.5)	1(12.5)	.06
			뇌막염	6(75)	4(50)	.30
			부정맥	2(25)	3(37.5)	.86
			전해질 장애 ^{j)}	16건	10건	sig.
Clifton (1993)	TBI	24/22	폐렴	9(37.5)	7(31.8)	NR
			패혈증	9(37.5)	4(18.2)	NS
			체장염	0(0)	1(4.5)	NR
			부정맥	0(0)	1(4.5)	NR
Shiozaki (1993) ^{a)}	TBI	13/9	폐렴	9(69.2)	6(66.7)	
			중추신경계 감염	5(38.5)	3(33.3)	NS
			부정맥	6(46.2)	2(22.2)	

결과값: 발생 사례 수, 명(%). I, intervention. C, comparator. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. DC, decompressive craniectomy. sig., significant. NS, not significant. NR, not reported.

*경도 전신 저체온요법(mild systemic hypothermia, MSH)을 받은 중재군의 결과값을 제시함

*치료 종료 후 3일 이내 정상 수치로 회복됨

제1저자 (연도)	연구대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
‡HYPO2 결과가 포함된 값이며, HYPO1의 경우 손상 후 5일 이내 발생 환자 수로 제시함 † sinus tachycardia, ventricular ectopy ‡ pneumonia, urinary tract infections, ventriculitis a) per protocol analysis b) sinus bradycardia, tachycardia, agitation c) premature atrial contractions(PAC), premature ventricular contractions(PVC), junctional tachycardia, ventricular tachycardia d) ventricular tachycardia, ventricular fibrillation e) bradycardia f) hypermagnesemia, hypernatremia, hypokalemia, hyponatremia, hypophosphatemia g) hypokalemia h) hypernatremia, hyponatremia, hyperkalemia, hypokalemia i) mild hypokalemia j) hypernatremia(favours control, $p < .01$), hypokalemia k) thrombocytopenia						

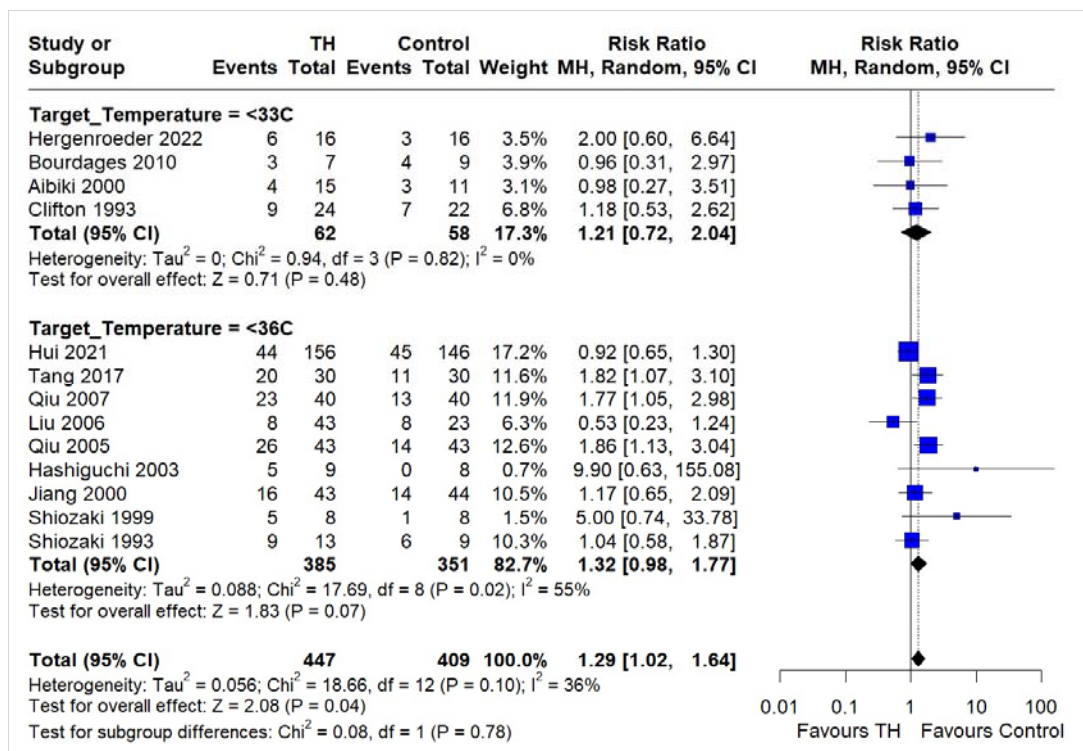


그림 3.4 목표 체온별 TBI 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot

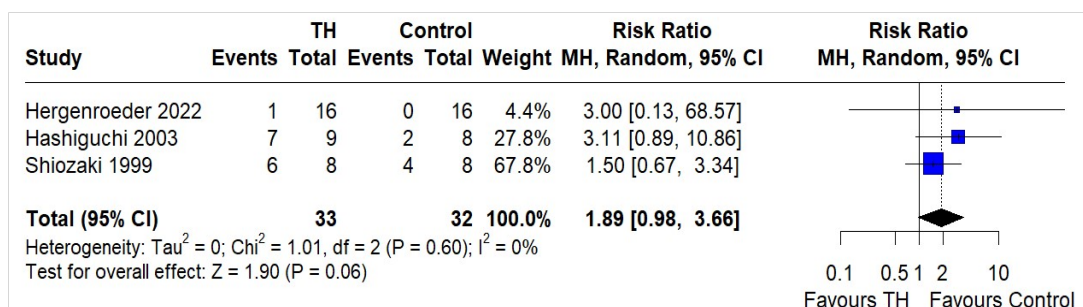


그림 3.5 TBI 환자군의 뇌막염 발생빈도, forest plot

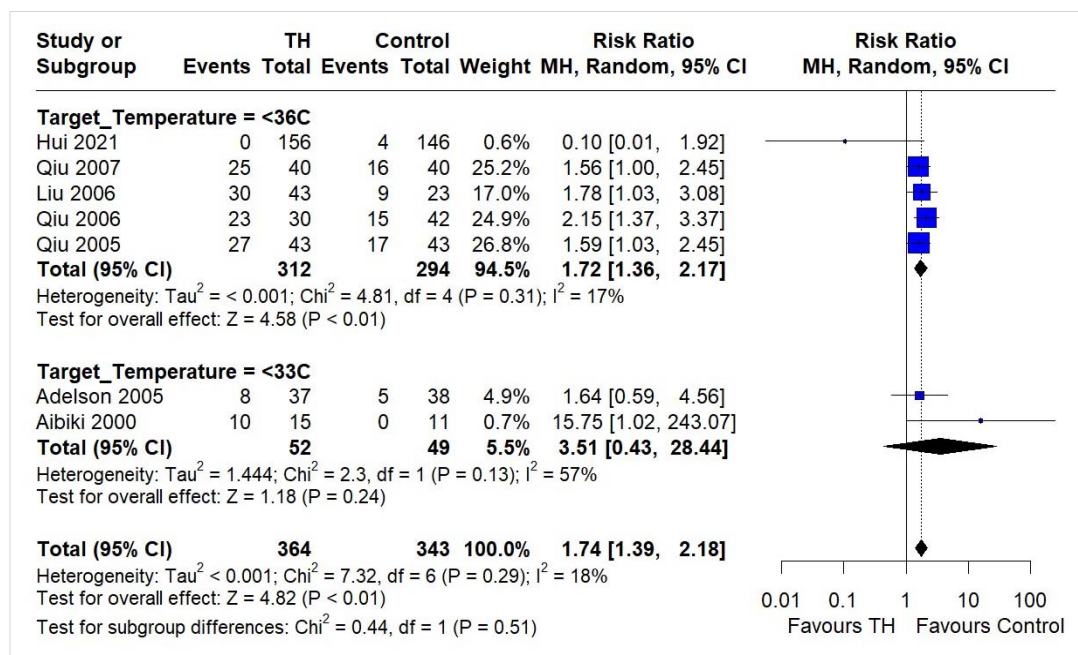


그림 3.6 목표 체온별 TBI 환자군의 혈액응고이상 발생빈도, forest plot

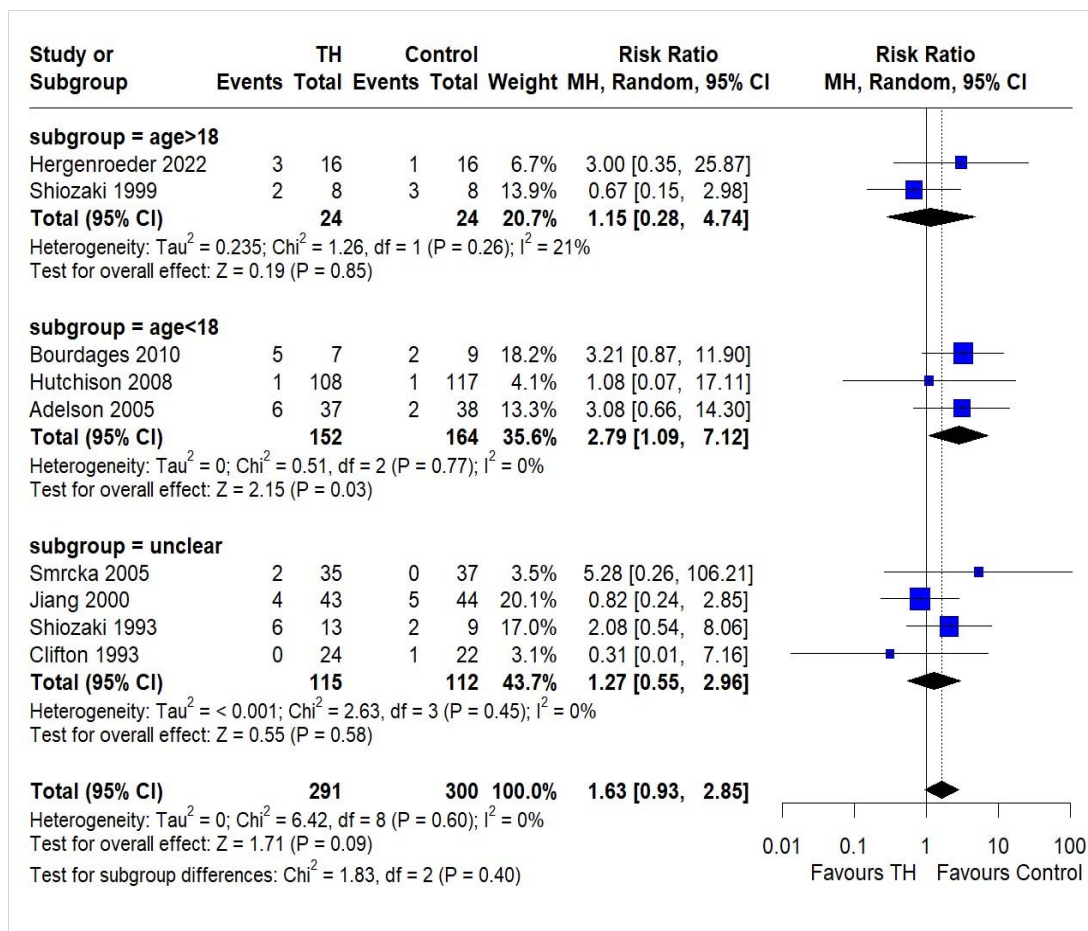


그림 3.7 연령대별 TBI 환자군의 부정맥 발생빈도, forest plot

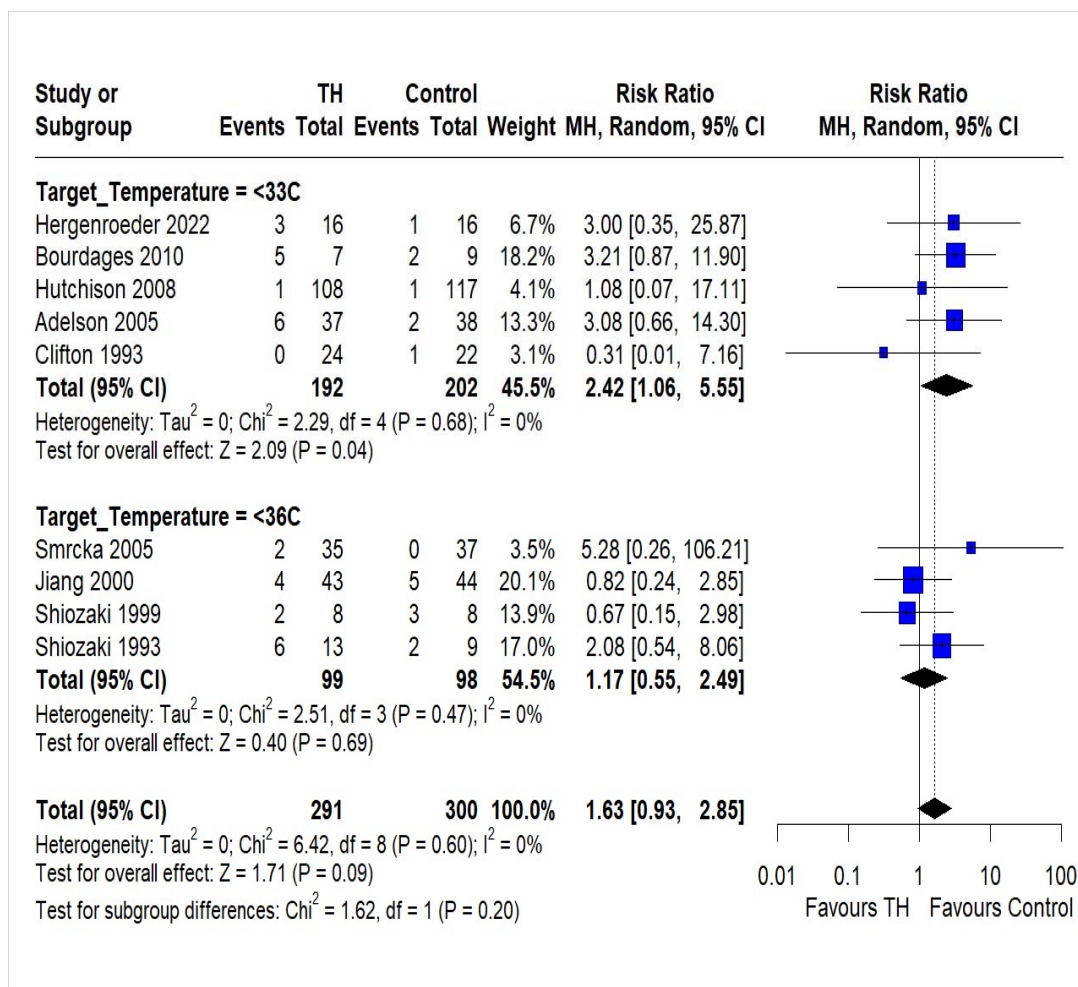


그림 3.8 목표 체온별 TBI 환자군의 부정맥 발생빈도, forest plot

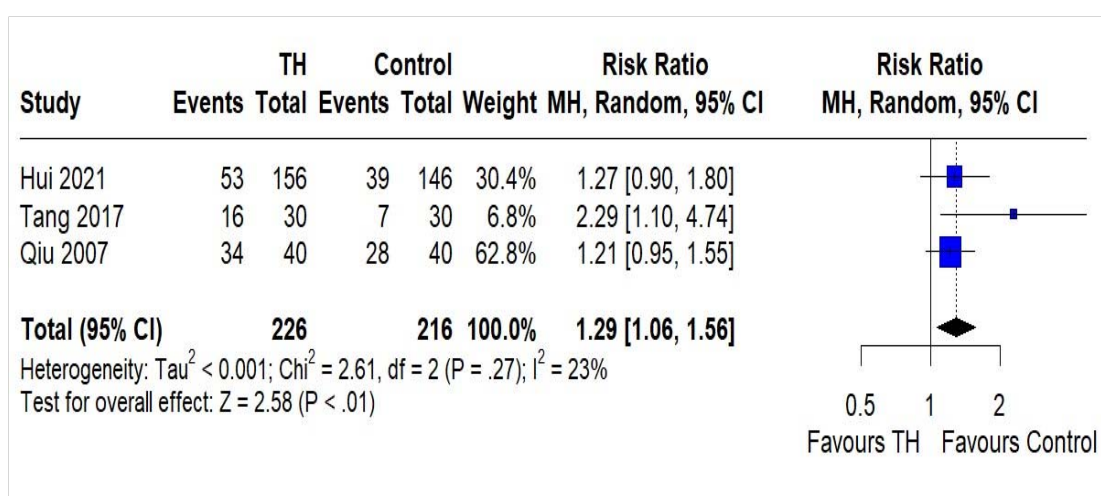


그림 3.9 TBI 환자군의 전해질 장애 발생빈도, forest plot

2.1.1.2 중증 부작용

치료적 저체온요법 후 심각한 합병증은 1편(Hergenroeder et al., 2022)에서 드물게 보고하였다. 주요 합병증 중 폐렴이 중재군에서 더 많이 발생하는 경향이었으나 통계적 유의성은 확인할 수 없었다.

표 3.4 TBI 환자군의 안전성 결과-주요 중증 부작용

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
Hergenroeder (2022) [†]	TBI	16/16	감염증	—	—	NR
			폐렴	5(31.3)	4(25.0)	
			위장염	2(12.5)	0(0)	
			요로 감염	1(6.3)	2(12.5)	
			급성 췌장염	0(0)	1(6.3)	
			패혈증	1(6.3)	0(0)	
			부정맥 ^{a)}	1(6.3)	2(12.5)	
			전해질 장애 ^{b)}	8건	13건	
Qiu (2007)	TBI	40/40	발생하지 않음			
Liu (2006)*	TBI	43/23	모든 합병증은 치료 후 회복되었음			
Biswas (2002)	TBI (소아)	10/11	발생하지 않음			

결과값: 발생 사례 수, 명(%). I, intervention. C, comparator. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury.

[†] United States Department of Health and Human Services (USDHHS)의 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0)에 준하여 3등급 이상인 경우 중대한 합병증으로 분류함

*경도 전신 저체온요법(mild systemic hypothermia, MSH)을 받은 중재군의 결과값을 제시함

a) sinus bradycardia, tachycardia, agitaion

b) hypermagnesemia, hypernatremia, hypocalcemia, hypokalemia, hypophosphatemia

2.1.2 허혈성 뇌졸중

2.1.2.1 시술 관련 합병증

급성 허혈 뇌졸중(AIS) 환자 대상으로 5개 연구에서 모두 시술 관련 부작용을 보고하였다(표 3.5). 전체 문헌에서 발생한 폐렴은 메타분석 결과 군간 유의한 차이가 없었으며(RR 1.39, 95% CI 0.87, 2.23, $I^2=43\%$), 2편에서 보고한 부정맥도 대조군과 유사한 수준이었다(RR 0.84, 95% CI 0.12, 5.63, $I^2=31\%$). 하지만 다른 2편에서 확인한 위 정체(gastric retention)와 오한(shivering)은 메타분석 결과 대조군에 비해 유의하게 더 많이 발생한 것으로 나타났다(RR 2.48, 95% CI 1.46, 4.20, $I^2=0\%$; RR 17.68, 95% CI 2.43, 128.63, $I^2=0\%$)(그림 부록.1).

목표 체온(32-33°C) 대상의 폐렴은 2편에서 보고되었으며, 메타분석 결과 TH 군에서 유의하게 더 많이 발생하였다(RR 4.31, 95% CI 1.56, 11.96, $I^2=0\%$). 혈관내 냉각방식 대상으로는, 4편에서 확인한 폐렴을 메타분석 결과 군간 유의한 차이가 없었고, 이질성은 높은 편이었다(RR 1.57, 95% CI 0.73, 3.38, $I^2=57\%$). 최종 분석 결과는<그림 3.10>~<그림 3.12>와 같다.

표 3.5 AIS 환자군의 안전성 결과-시술 관련 주요 합병증

제1저자 (연도)	연구대상	환자수, 명(I/C)	구분	TH	Control	P값
Fan (2021) [†]	AIS, DC	11/9	폐렴	11(100)	8(88.9)	NS
			요로 감염	0(0)	0(0)	NR
			세균혈증	1(9.1)	0(0)	NR
Ma (2017)	AIS	15/15	폐렴	8(53.3)	6(40.0)	.72
			부정맥	1(6.7)	3(20.0)	.60
Su (2016)	AIS	16/17	폐렴	7(43.8)	8(47.1)	1
			혈액응고이상	14(87.5)	15(88.2)	1
			부정맥 ^{b)}	17건	15건	NS
Hemmen (2010)	AIS	28/30	전해질 장애	16(100)	9(52.9)	.003
			폐렴	14(50)	3(10)	.001
			요로 감염	NR	NR	NS
			뇌장염	NR	NR	NS
De (2004) ^{a)}	AIS	18/21	부정맥	NR	NR	NS
			폐렴	2(11.1)	1(4.8)	
			요로 감염	1(5.6)	4(19.0)	NR
			혈액 배양 양성	1(5.6)	0(0)	
			부정맥 ^{c)}	2(11.1)	1(5.6)	NR

결과값: 발생 사례 수, 명(%). I, intervention. C, comparator. TH, therapeutic hypothermia.

[†]혈관내 냉각(EH)이 수행된 중재군의 결과값을 제시함. AIS, acute ischemic stroke. DC, decompressive craniectomy. NR, not reported. NS, not significant.

a) per protocol analysis

b) arrhythmia, bradycardia, tachycardia

c) ventricular arrhythmia, atrial fibrillation

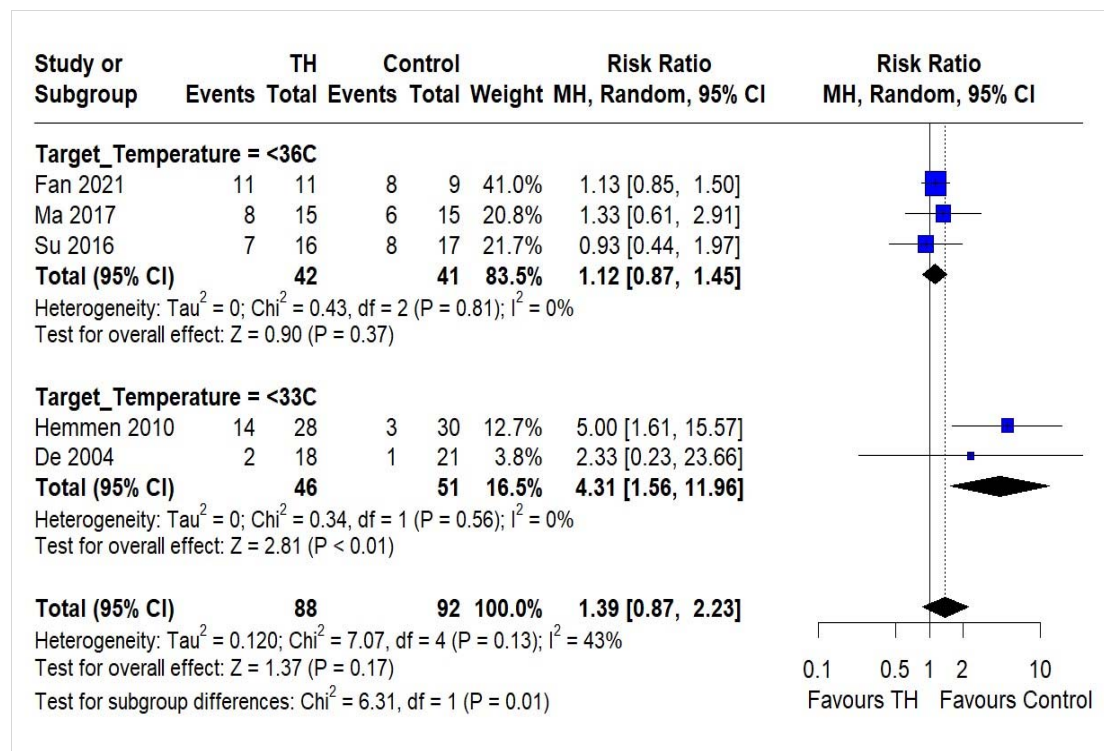


그림 3.10 목표 체온별 AIS 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot

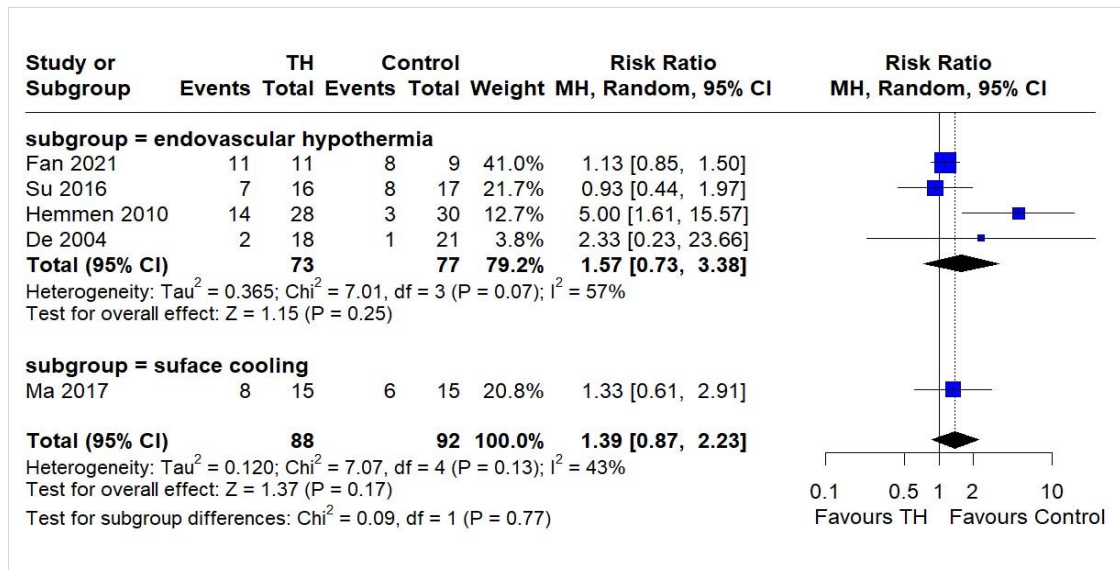


그림 3.11 냉각 방식별 AIS 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot

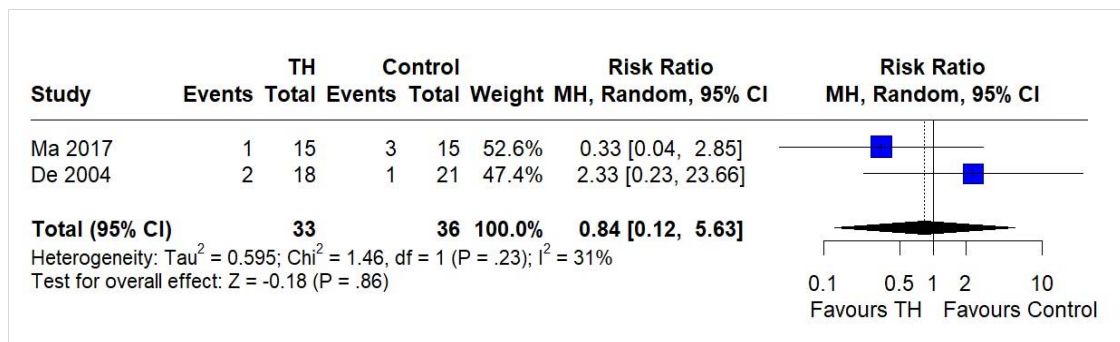


그림 3.12 AIS 환자군의 부정맥 발생빈도, forest plot

2.1.2.2 중증 부작용

치료적 저체온요법 관련 중증 부작용을 보고한 연구는 2편으로 확인하였다(표 3.6). 혈액응고이상과 부정맥 등의 주요 합병증은 보고되지 않았으며, 중증 폐렴은 메타분석 결과 대조군과 유사한 수준으로 나타났다(RR 2.20, 95% CI 0.74, 6.57, $I^2=3\%$)(그림 3.13).

표 3.6 AIS 환자군의 안전성 결과-주요 중증 부작용

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수, 명(I/C)	구분	TH	Control	P값
Fan (2021)†	AIS, DC	11/9	폐렴	3명	2명	NR
Su (2016)	AIS	16/17	DC 후 두개내 감염	1명	NR	
Hemmen (2010)	AIS	28/30	폐렴	7(25)	2(6.7)	<.05

결과값: 발생 사례 수, 명(%). I, intervention. C, comparator. TH, therapeutic hypothermia.

† 혈관내 냉각이 수행된 중재군의 결과값을 제시함. AIS, acute ischemic stroke. DC, decompressive craniectomy.

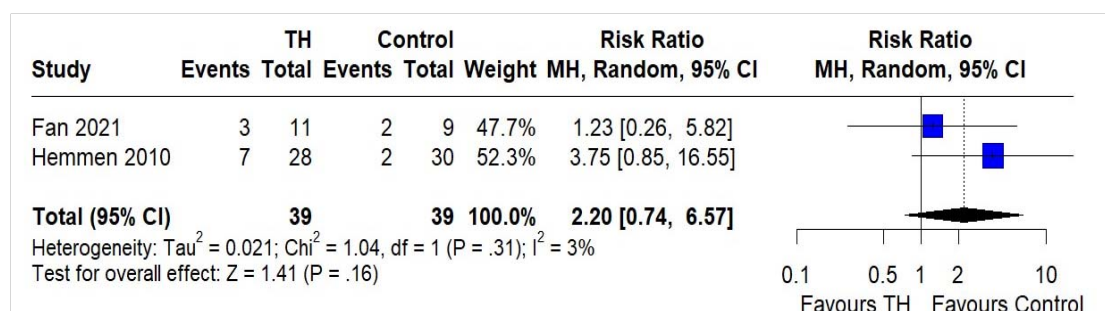


그림 3.13 AIS 환자군 대상 중증 폐렴 발생 빈도, forest plot

2.1.3 뇌출혈

2.1.3.1 시술관련 합병증 및 부작용

뇌출혈(HS) 환자를 대상으로 2편에서 모두 주요 합병증을 보고하였다(표 3.7). 전체 문헌에서 확인된 폐렴을 메타분석 한 결과 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(RR 0.52, 95% CI 0.20, 1.34, $I^2=0\%$)(그림 3.14), Choi 등(2017)에서 보고한 나머지 주요 합병증은 정상체온군과 유사한 수준으로 나타났다.

표 3.7 HS 환자군의 안전성 결과-시술 관련 주요 합병증

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수, 명(I/C)	구분	TH	Control	P값
Yang (2022)	ICH	59/59	폐렴	2(3.4)	5(8.5)	NR
			폐렴	3(27.2)	5(45.5)	0.66
			요로 감염	0(0)	0(0)	NA
Choi (2017)	SAH	11/11	혈액응고이상 ^{a)}	0(0)	1(9.1)	1
			부정맥 ^{b)}	7건	10건	NS
			전해질 장애 ^{c)}	10건	9건	NS

결과값: 발생 사례 수, 명(%). TH, therapeutic hypothermia. ICH, Intracerebral hemorrhage. SAH, subarachnoid hemorrhage. NR, not reported. NA, not available. NS, not significant.

† 혈관내 냉각(EH)이 수행된 중재군의 결과값을 제시함

a) thrombocytopenia

b) bradycardia, tachycardia

c) hypokalemia, hyponatremia

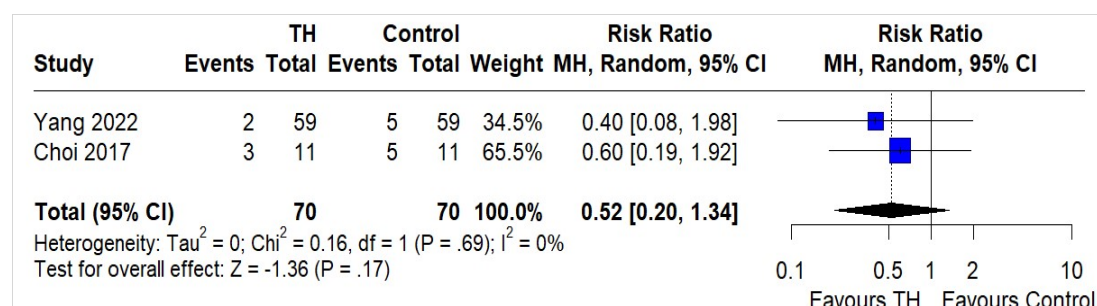


그림 3.14 HS 환자군의 폐렴 발생빈도, forest plot

2.1.3.2 중증 부작용

심각한 합병증은 모든 문헌에서 보고되지 않았다.

2.2 효과성

효과성 결과의 핵심 지표로 신경학적 결과와 사망률을 확인하였으며, 공통으로 6개월 이상의 장기 평가결과를 검토하였다. 이차적 지표로는 인지심리 기능, 뇌병변 크기, 뇌혈류 지표, 중환자실 입원 기간을 확인하였다.

2.2.1 외상성 뇌손상

2.2.1.1 신경학적 평가결과

신경학적 기능은 글래스고우 결과척도(GOS 또는 GOSE)로 측정된 경우가 대다수였으며, 일부 소아 대상 문헌에서 전반적인 뇌 기능 범주(Pediatric Overall Performance Category, POPC 또는 Pediatric Cerebral Performance Category, PCPC)로 평가되었다. 양호한 신경학적 결과는 GOS 4점 이상(moderate disability, good recovery), GOSE 5점 이상(lower/upper moderate disability, lower/upper good recovery), PCPC 혹은 POPC 3점 이하(mild/moderate disability)로 정의되었다. 양호한 신경학적 결과를 보고한 연구는 21편으로, 추적 시점에 따라 6개월 15편, 1년 이상 6편 순으로 많은 것을 확인하였다(표 3.8).

6개월 이상의 신경학적 결과(GOS)를 보고한 19개 문헌을 메타분석한 결과, TH군에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)가 유의하게 더 많았으나 연구간 이질성은 높은 편이었다(RR 1.32, 95% CI 1.11, 1.57, $I^2=55\%$). 소아 환자에서 신경학적 기능 장기결과(POPC 또는 POPC)는 2개 연구에서 확인할 수 있었으며, 메타분석 결과 양호한 결과를 보인 환자는 정상체온군에서 더 많았으나 군간 통계적 차이에 대한 유의성은 없었다(RR 0.89, 95% CI 0.76, 1.04, $I^2=0\%$). 목표체온(32~33℃) 대상에서 신경학적 기능 장기결과는 2편에서 보고하였고, 메타분석 결과 TH군에서 유의하게 더 양호한 것으로 나타났다(RR 2.34, 95% CI 1.24, 4.41, $I^2=0\%$). 해당 결과에 대한 구체적인 사항은 <그림 3.15>~<그림 3.17>에 제시하였다.

표 3.8 TBI 환자군의 신경학적 결과, 추적기간 ≥6개월

제1저자(연도)	연구대상	평가도구 및 기준	측정시점	TH	Control	P값
Hergenroeder (2022)	TBI	GOSE ≥ 5	6개월	38%(6/16)	25%(4/16)	.35
Hui (2021)	TBI	GOS ≥ 4	6개월	59%(81/138)	48%(64/133)	.11
Tang (2017)	TBI, DC	GOS ≥ 4	6개월	40%(12/30)	23%(7/30)	.27
Yan (2010)	TBI	GOS ≥ 4	≥ 1년	41%(30/73)	37%(28/75)	-
Li (2008)	TBI(소아)	GOS ≥ 4	6개월	65%(13/20)	35%(8/23)	.05
Hutchison (2008)	TBI(소아)	PCPC ≤ 3	6개월	69%(70/102)	78%(80/103)	.14
Qiu (2007)	TBI	GOS ≥ 4	1년	70%(28/40)	48%(19/40)	.04
Liu (2006)*	TBI	GOS ≥ 4	2년	57%(12/21)	35%(8/23)	-
Qiu (2006)* ^{a)}	TBI	GOS ≥ 4	1년	35%(8/23)	80%(12/15)	<.01
Adelson (2005)	TBI(소아)	GOS ≥ 4	6개월	-	-	.54
Smrcka (2005)	TBI	GOS ≥ 4	6개월	85%(30/35)	49%(18/37)	-
Qiu (2005)	TBI	GOS ≥ 4	2년	65%(28/43)	37%(16/43)	<.05
Wang (2005)	TBI	GOS ≥ 4	6개월	75%(15/20)	65%(13/20)	>.05

제1저자(연도)	연구대상	평가도구 및 기준	측정시점	TH	Control	P값
Hashiguchi (2003)	TBI	GOS≥4	6개월	67%(6/9)	88%(7/8)	NS
Zhi (2003)	TBI	GOS≥4	6개월	62%(122/198)	38%(75/198)	-
Biswas (2002)	TBI(소아)	GOS≥4	6개월	6/8	9/11	>.1
			1년	5/8	6/11	
		POPC ≤3	6개월	6/8	9/11	
			1년	5/8	6/11	
Aibiki (2000)	TBI	GOS≥4	6개월	80%(12/15)	36%(4/11)	-
Jiang (2000)	TBI	GOS≥4	1년	47%(20/43)	27%(12/44)	<.05
Shiozaki (1999)	TBI	GOS≥4	6개월	75%(6/8)	88%(7/8)	-
Aibiki (1999)	TBI	GOS≥4	6개월	77%(10/13)	30%(3/10)	-
Shiozaki (1993)	TBI	GOS≥4	6개월	38%(6/16)	6%(1/17)	-

결과값은 양호한 환자의 비율, %(n/N). TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. DC, decompressive craniectomy. GOS, Glasgow Outcome Scale. GOSE, Glasgow Outcome Scale-Extended. PCPC, Pediatric Cerebral Performance Category. POPC, Pediatric Overall Performance Category.

*경도 전신 저체온요법(mild systemic hypothermia, MSH)을 받은 중재군의 결과값을 제시함

a) per protocol analysis

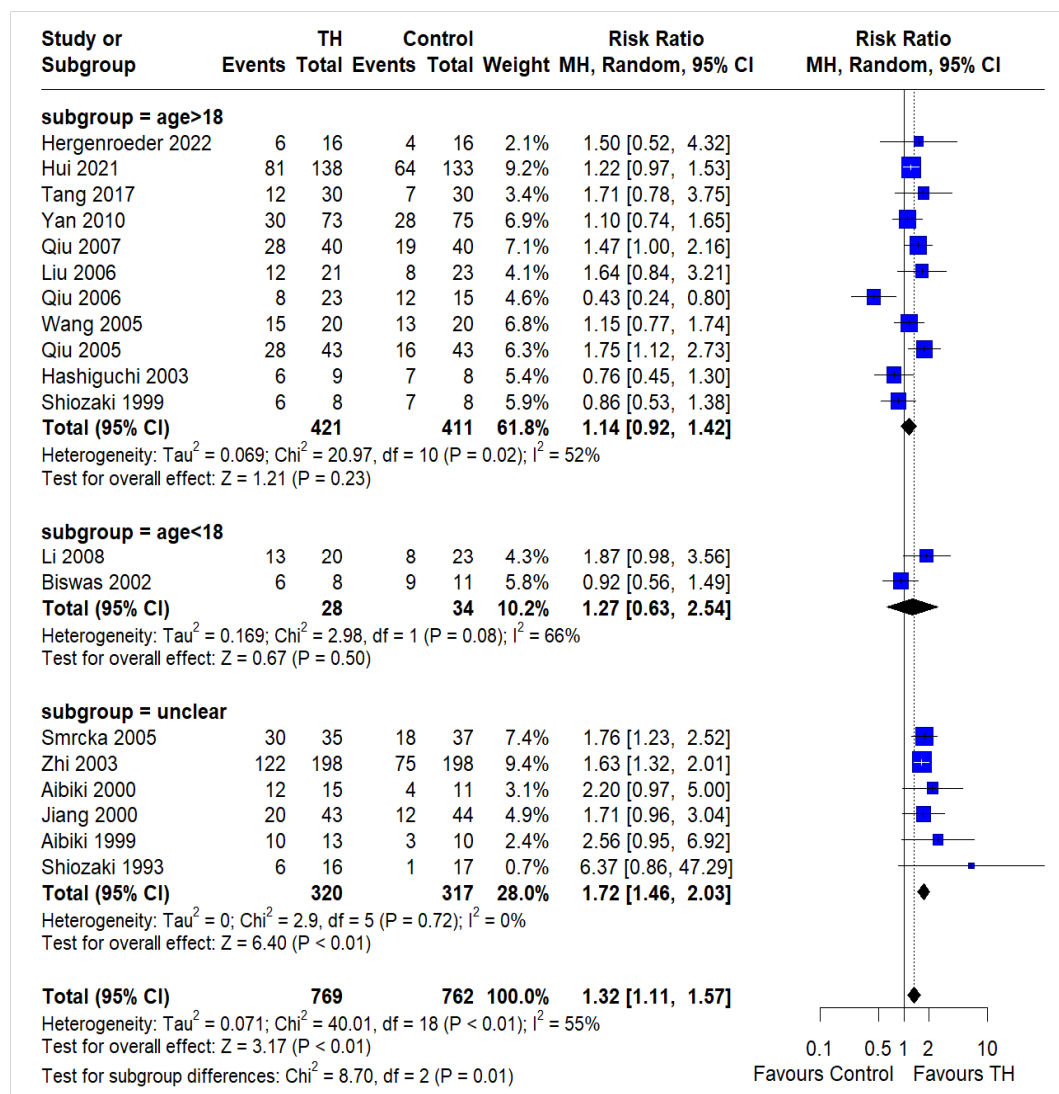


그림 3.15 연령대별 TBI 환자군의 신경학적 기능 장기결과(GOS, GOSE), forest plot

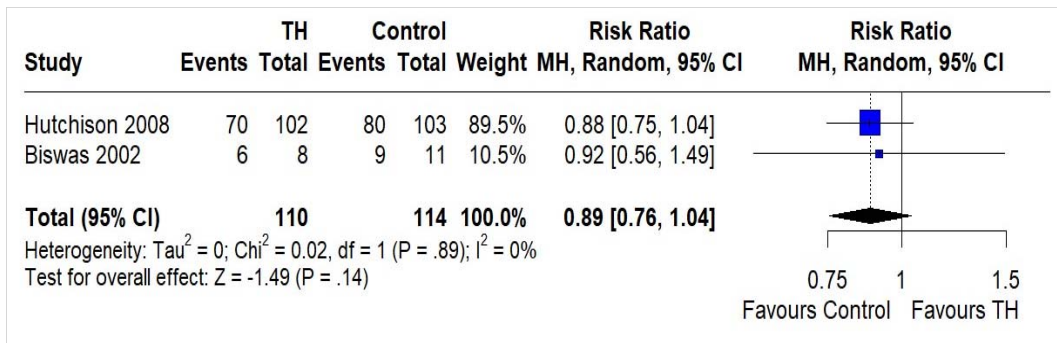


그림 3.16 TBI 소아 환자의 신경학적 기능 장기결과(PCPC, POPC), forest plot

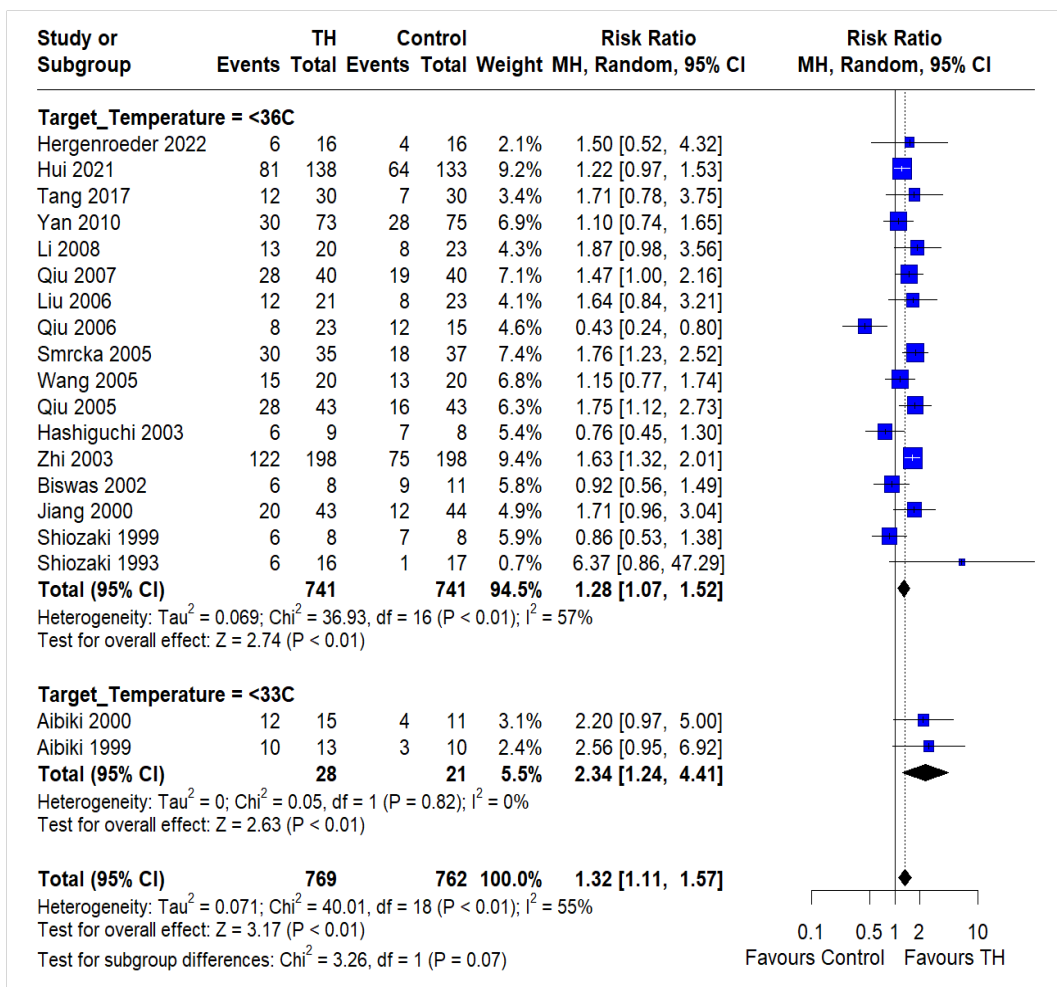


그림 3.17 목표 체온별 TBI 환자군의 신경학적 기능 장기결과(GOS, GOSE), forest plot

2.2.1.2 사망률

TBI 환자 대상의 사망률을 보고한 연구는 총 19편이었으며, 그중 13개 연구에서 6개월 시점의 결과를 제시하였다. 전체 환자 대상으로, 19개 연구에서 확인한 6개월 이상의 사망률은 메타분석 결과

정상체온에서 유의하게 높았다(RR 0.73, 95% CI 0.59, 0.89, $I^2=29\%$). 소아 환자 대상의 6개월 사망률은 3편에서 확인하였으며, 메타분석 결과 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 1.45, 95% CI 0.68, 3.09, $I^2=38\%$). 목표체온(32-33°C) 대상의 6개월 사망률로는 5편에서 보고하였고, 메타분석 결과 정상체온군과 유사한 수준이었다(RR 0.77, 95% CI 0.36, 1.66, $I^2=47\%$). 최종 분석 결과는 <표 3.9> 및 <그림 3.18>~<그림 3.19>와 같다.

표 3.9 TBI 환자군의 사망률, 추적기간 ≥6개월

제1저자(연도)	연구대상	추정시점	TH			Control			p값
			events	N	%	events	N	%	
Hergenroeder (2022)	TBI	6개월	3	16	18.8	5	16	31.3	NS
Hui (2021)	TBI	6개월	19	138	13.8	29	133	21.8	.11
Tang (2017)	TBI, DC	6개월	3	30	10	10	30	33.3	.06
Yan (2010)	TBI	≥1년	23	73	31.5	29	75	38.7	-
Hutchison (2008)	TBI(소아)	6개월	23	108	21	14	117	12	.06
Qiu (2007)	TBI	1년	9	40	22.5	13	40	32.5	NS
Liu (2006)*	TBI	2년	6	21	28.6	12	23	52.2	NR
Qiu (2006)*a)	TBI	1년	1	23	4.3	0	15	0	-
Adelson (2005)†	TBI(소아)	6개월	2/3	23/14	8/21	4/3	25/13	16/23	.44/-
Smrcka (2005)	TBI	6개월	11	37	30	5	35	15	NR
Qiu (2005)	TBI	2년	11	43	25.6	21	43	51.2	<.05
Hashiguchi (2003)	TBI	6개월	1	9	-	0	8	-	NS
Zhi (2003)	TBI	6개월	51	198	25.7	72	198	36.4	<.05
Biswas (2002)	TBI(소아)	6개월	3	9	-	0	9	-	-
		1년	3	8	-	0	6	-	
Aibiki (2000)	TBI	6개월	1	15	-	3	11	-	-
Jiang (2000)	TBI	1년	11	43	25.6	20	44	45.5	<.05
Shiozaki (1999)	TBI	6개월	0	8	-	0	8	-	-
Aibiki (1999)	TBI	6개월	1	13	-	3	10	-	-
Shiozaki (1993)	TBI	6개월	8†	16	50	14†	17	82.4	<.05

TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. DC, decompressive craniectomy. NS, not significant.

*경도 전신 저체온요법(mild systemic hypothermia, MSH)을 받은 중재군의 결과값을 제시함

†ICP 상승과 관련 없이 사망한 환자 수는 중재군 3인, 대조군 2인으로 보고됨

‡HYPO1/HYPO2

a) per protocol analysis

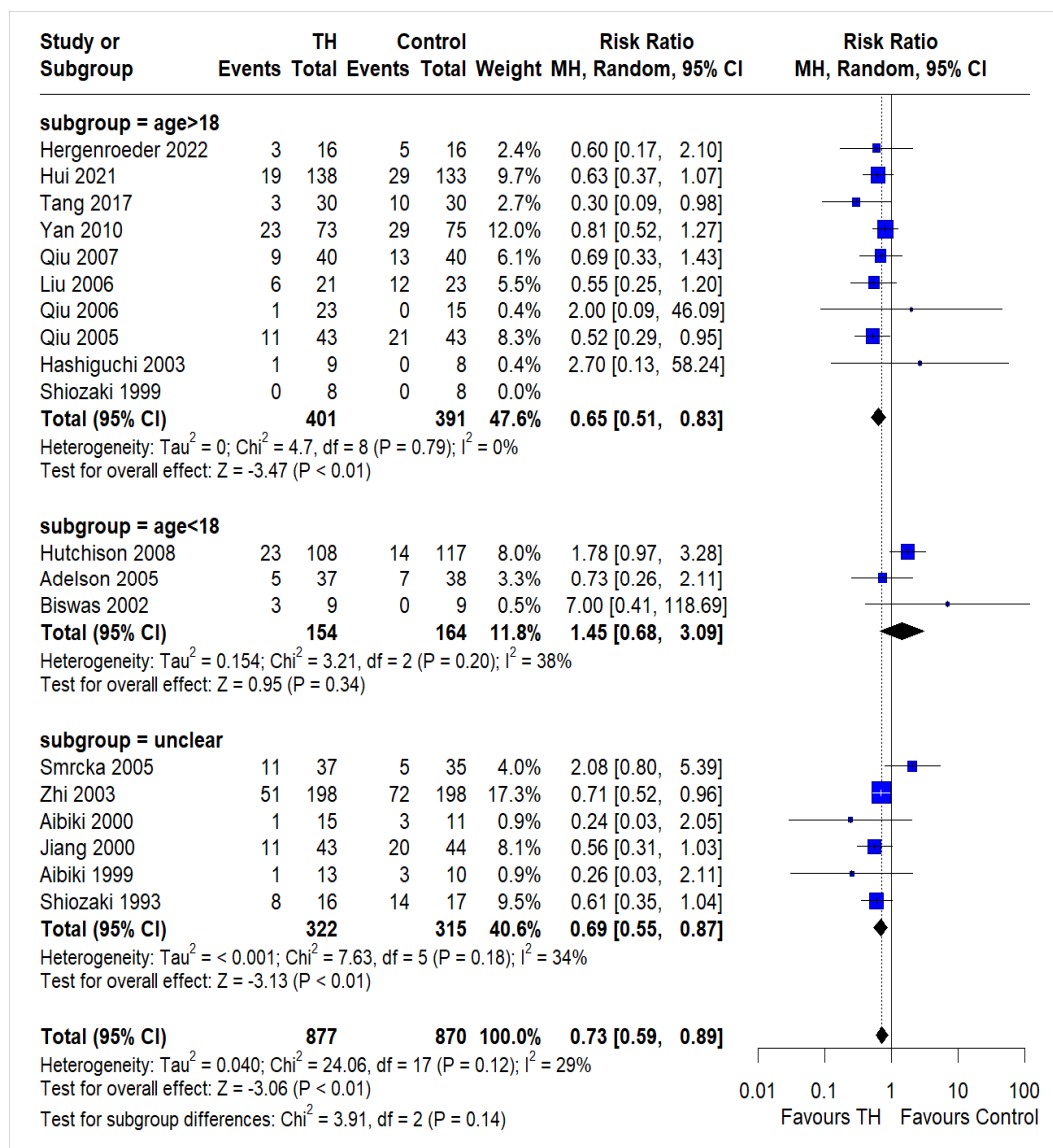


그림 3.18 연령대별 TBI 환자군의 장기 사망률, forest plot

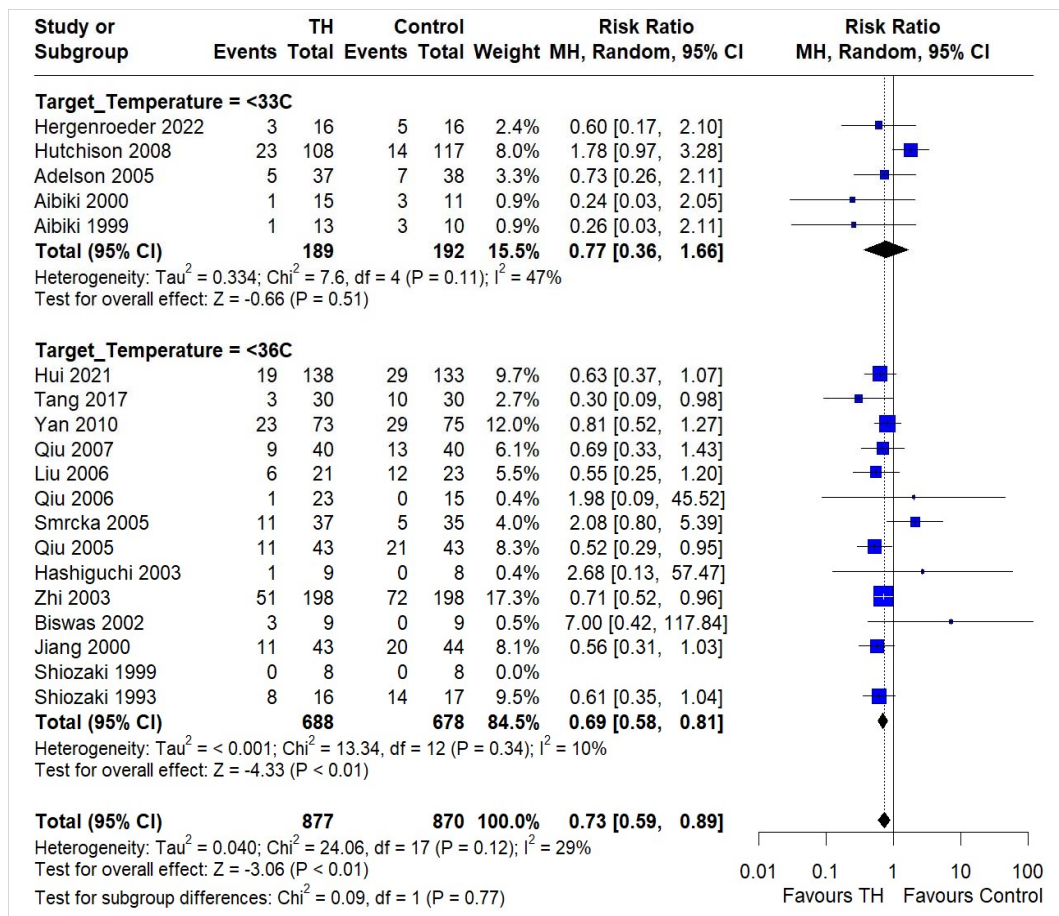


그림 3.19 목표 체온별 TBI 환자군의 장기 사망률, forest plot

2.2.1.3 인지심리 기능 수준

인지심리 기능 평가는 2편에서 수행되었으며, 지능 지수(intelligence quotient, IQ), 기억력, 처리 속도, 집행기능(executive function), 캘리포니아 언어학습검사(the California Verbal Learning Tests, CVLT)에 있어 군간 유의한 차이가 없는 것으로 확인하였다.

표 3.10 TBI 환자군의 인지 및 신경심리 기능

제1저자 (연도)	연구대상	결과 지표	측정시점	TH	Control	p값
Hutchison (2008)	TBI(소아)	지능 지수(IQ)	3개월	89±16.4(45)	87±16.5(60)	.5
			1년	89.9±19.3(58)	93.2±16.8(58)	.3
		GMI	3개월	82.4±20.8(40)	83.4±24(53)	.8
			1년	87.8±26.5(51)	90.2±27(49)	.6
		기억력	3개월	80.4±29.5(40)	87.6±22.7(56)	.2
			1년	86.2±28.5(52)	95.9±21.8(51)	.05
			3개월	73.4±27.9(40)	82.1±26.7(56)	.1
			1년	77.6±27.9(51)	85.3±26.2(52)	.2
		처리 속도	3개월	85.7±22.8(37)	81.5±23.8(52)	.4
			1년	88.6±25.6(48)	93.1±20(47)	.4

제1저자 (연도)	연구대상	결과 지표	측정시점	TH	Control	p값	
Adelson (2005)	TBI(소아)	집행기능	BRI	3개월	57±15(43)	55.6±13(59)	.6
				1년	61.9±18.7(54)	58.6±13.7(61)	.3
			MCI	3개월	58.3±12.1(41)	57.1±11.8(57)	.6
				1년	61.7±13.7(53)	60±13.3(59)	.5
		CVLT		3개월	그래프	그래프	NS
				6개월			

결과값: mean±SD(환자 수, 명). TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. IQ, Intelligence Quotient. GMI, General Memory Index. LTM, long term memory. BRI, Behavioral Regulation Index. MCI, Meta-Cognition Index. CVLT, the California Verbal Learning Tests. NS, not significant.

2.2.1.4 뇌혈류 개선

TBI 환자 대상에서 두개내압(ICP)을 보고한 연구는 16편으로 확인하였다(표 3.11, 그림 3.20). 6개 연구에서 제시한 초기 ICP는 메타분석 시 TH군에서 유의하게 낮았으며(WMD -1.73, 95% CI -3.07, -0.40), 연구 간 이질성은 상당히 높은 것으로 확인하였다($I^2=90\%$). 냉각이 종료된 후 ICP는 다른 6편에서 보고되었으며, 메타분석 결과 정상체온에 비해 유의하게 낮았고(WMD -5.97, 95% CI -8.51, -3.44), 이질성은 상당히 높은 것으로 나타났다($I^2=94\%$).

뇌관류압(CPP)으로는 9개 연구에서 확인하였다(표 3.12, 그림 3.21). 초기 CPP를 보고한 연구는 2편으로, 메타분석 결과 군간 유의미한 차이가 없었으며 연구간 이질성은 높은 것으로 나타났다(WMD 2.10, 95% CI -3.24, 7.44, $I^2=61\%$). 마찬가지로 같은 문헌에서 보고한 냉각 종료 후 CPP도 정상체온군과 유사한 수준으로 나타났으며 이질성은 매우 높은 편이었다(WMD -7.79, 95% CI -24.25, 8.67, $I^2=97\%$).

표 3.11 TBI 환자군의 두개내압(ICP, mmHg) 측정 결과

제1저자 (연도)	연구대상	환자수, 명 (I/C)	결과 지표	측정시점	TH	Control	p값	비고
Hergenroeder (2022)	TBI	16/16	ICP	초기~8일	그래프	그래프	NS	
Hui (2021)	TBI	156/146	ICP	중재 전 초기~6일	36.2(9.6) 그래프	36.8(10.4) 그래프	- .45	
Jiang (2000)	TBI	43/44	ICP	초기 7일	29.6(2.3) 18.9(1.5)	30.3(3) 28.1(2.3)	>.05 <.01	냉각기: 14일 이내
Tang (2017)	TBI, DC	30/30	ICP	초기~6일	그래프	그래프	<.001	favors I
Zhao (2011)	TBI	40/41	ICP	초기 1일 3일	15.97(4.3) 19.79(4.5) 18.74(3.1)	17.07(5.0) 25.83(3.6) 27.40(2.3)	NS <.01 <.01	냉각기: 초기~3일
Bourdages (2010)	TBI(소아)	7/8	ICP	냉각기, 최댓값	36(22-91)	34(22-81)	NS	
Hutchison (2008)	TBI(소아)	108/117	ICP	냉각기 (초기~1일) 재가온기 (1~3일)	14.7(10.7) [12.7-16.8] 17.1(7.1) [15.6-18.5]	17.1(11.1) [15-19.1] 17.4(10.7) [15.4-19.4]	.12 .77	
Qiu (2007)	TBI	40/40	ICP	1일 2일 3일	23.5(2.4) 24.7(1.7) 22.5(2.4)	25.9(2.2) 25.9(1.9) 24.6(3.9)	<.05 <.05 <.05	냉각기: 초기~4일
Liu (2006) [†]	TBI	21/23	ICP	1일 2일 3일	27.1(4.5) 29.7(3.1) 26.5(3.8)	32.6(3.1) 34.8(6.0) 31.8(4.5)	NR	냉각기: 초기~3일
Mrlan (2006)	TBI	28/61	ICP	1~6일	그래프	그래프	<.01	favors I

제1저자 (연도)	연구대상	환자수, 명 (I/C)	결과 지표	측정시점	TH	Control	p값	비고
Adelson (2005)	TBI(소아)	37/38	ICP	1~5일	16.6 (18.7)	17.9(17.3)	.37	냉각기: 초기~2일
				1일	13.3(17.8)	16.7(15.2)	.02	
				2일	16.4(20.4)	18.3(18.3)	.09	
				3일	15.6(17.0)	16.5(12.1)	.44	
				4일	14.5(12.8)	19.1(20.9)	.47	
Smrcka (2005)	TBI	35/37	ICP	5일	15.3(15.9)	13.6(8.4)	.92	
				3일	11.8(5)	17.7(7)	<.0001	
Zhi (2003)	TBI	198/198	ICP	중재 전	26.9(4.6)	26.6(4.9)	NS	냉각기: 초기~7일
				초기~1일	21.4(3.6)	25.5(4.4)	<0.05	
				3일	14.8(3.2)	22.0(4.5)	<0.05	
Biswas (2002)	TBI(소아)	10/11	ICP	7일	14.0(3.6)	20.6(3.9)	<0.05	
				3일	그래프	그래프	.77	
Clifton (1993)	TBI	24/22	ICP	초기~11시간	10.8(0.9)	11.0(1.9)	NS	냉각기: 초기~48시간
				12~59시간	12.9(0.9)	18.3(3.6)		
				60~72시간	18.1(1.5)	17.0(2.1)		
				73~83시간	16.1(0.8)	19.2(2.3)		
Shiozaki (1993)	TBI	16/17	Δ ICP ⁰	초기(37℃) vs 냉각기 (34℃), p	<.01	NR	NA	

결과값: mean(SD) 또는 median(IQR)[95% CI]. I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. DC, decompressive craniectomy. ICP, intracranial pressure. NS=not significant. NR, not reported. NA=not applicable.

†경도 전신 저체온요법(mild systemic hypothermia, MSH)을 받은 중재군의 결과값을 제시함

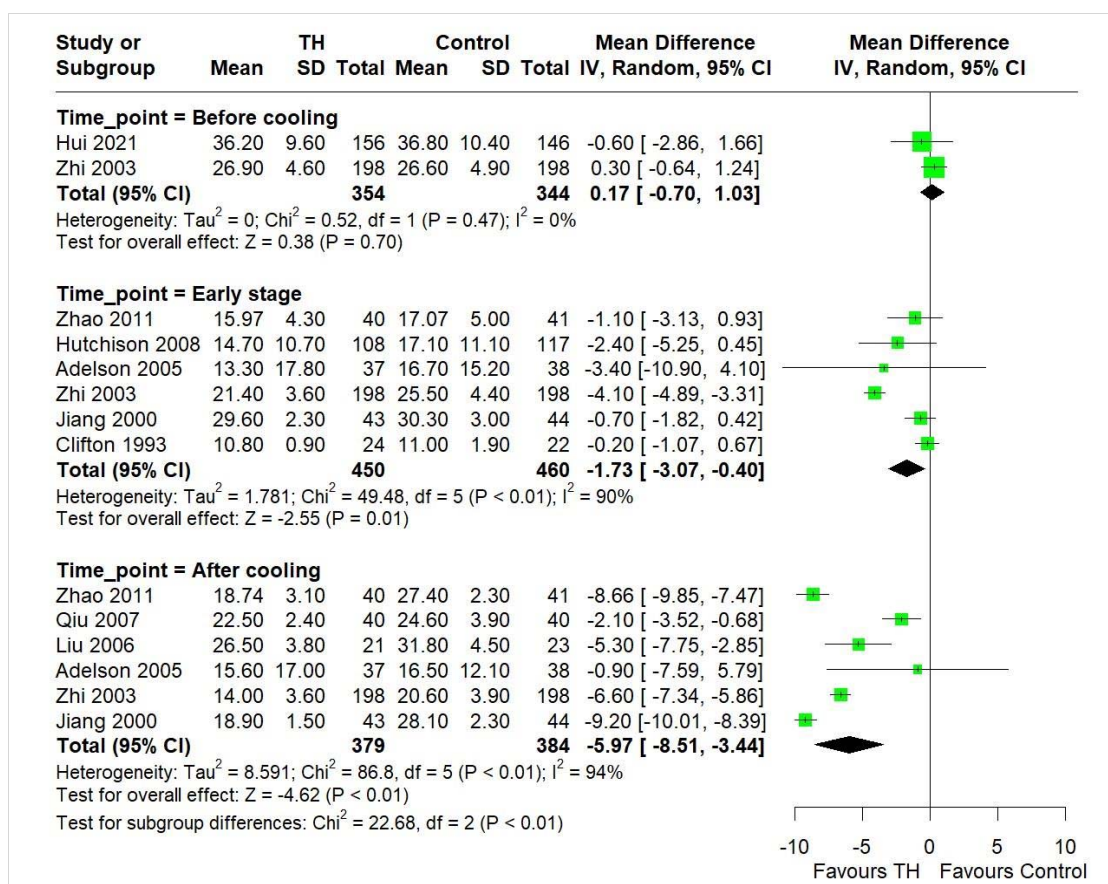


그림 3.20 시점별 TBI 환자군의 두개내압(ICP, mmHg), forest plot

표 3.12 TBI 환자군의 뇌관류압(CPP, mmHg) 측정 결과

제1저자 (연도)	연구대상	환자수, 명 (I/C)	결과지표	측정시점	TH	Control	p값	비고
Tang (2017)	TBI, DC	30/30	CPP	초기~6일	그래프	그래프	<.001	favors I
Bourdages (2010)	TBI(소아)	7/8	CPP	냉각기, 최저값	39(0-52)	42(9-61)	NS	
Hutchison (2008)	TBI(소아)	108/117	CPP	냉각기 (초기~1일)	66.4(12) [64.1-68.8]	64.3(11.5) [62.2-66.5]	.19	
				재가온기 (1~3일)	60.8(7.8) [59.2-62.4]	66(10.8) [64-68.1]	<.001	
Mrlan (2006)	TBI	28/61	CPP	1~6일	그래프	그래프	<.01	favors I
Adelson (2005)	TBI(소아)	37/38	CPP	1~5일	66.3(14.4)	64.8(16.9)	.47	냉각기: 초기~2일
				1일	70.75(14.9)	64.84(15.6)	.04	
				2일	66.73(18.4)	63.04(18.8)	.11	
				3일	66.19(12.9)	65.43(10.2)	.78	
				4일	64.73(15.2)	64.80(18.6)	.42	
Smrcka (2005)	TBI	35/37	CCP	3일	78.2(6)	72.2(4)	<.0001	
Biswas (2002)	TBI(소아)	10/11	CPP	3일	그래프	그래프	.76	
Clifton (1993)	TBI	24/22	CPP	초기~11시간	87.3(2.3)	87.1(3.6)	NS	냉각기: 초기~48시간
				12~59시간	74.2(2.1)	80.4(2.2)	NS	
				60~72시간	64.9(2.1)	80.9(3.4)	<.001	
				73~83시간	73.5(2.3)	77.1(4.6)	NS	
Shiozaki (1993)	TBI	16/17	△CPP<0	초기(37℃) vs 냉각기 (34℃), p	<.01	NR	NA	

결과값: mean(SD) 또는 median(IQR)[95% CI]. I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. DC, decompressive craniectomy. CPP, Cerebral Perfusion Pressure. I, Intervention. C, Control. NS, not significant. NA, not available.

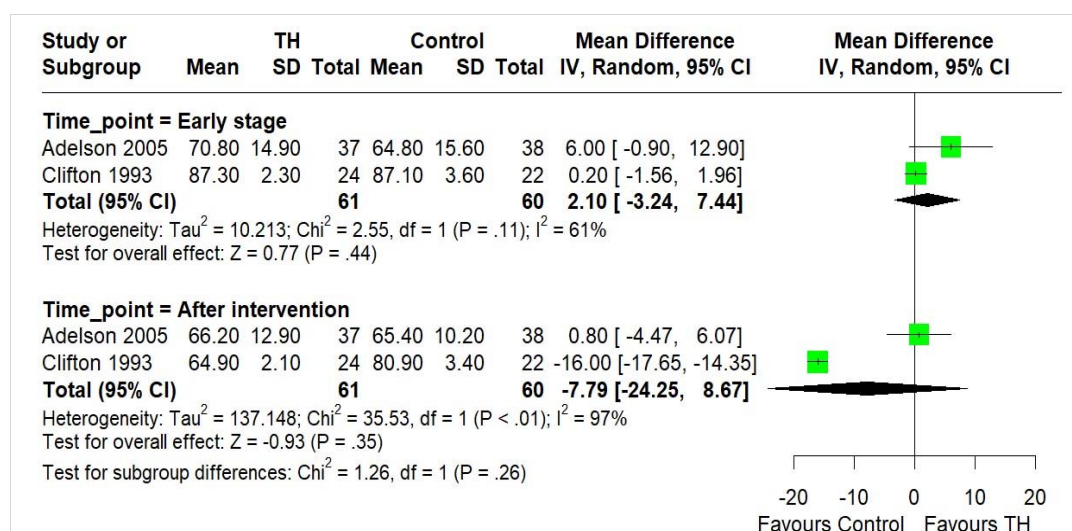


그림 3.21 시점별 TBI 환자군의 뇌관류압(CPP, mmHg), forest plot

2.2.1.5 기타 지표

효과성 관련 기타 지표로 중환자실 재원기간과 기계환기 유지 일수를 평가하였다(표 3.13, 그림 3.22~그림 3.23). 전체 환자 대상으로, 4편에서 보고한 중환자실 입원 일수는 메타분석 시 정상체온군과 유사한 수준으로 나타났다(WMD 1.71, 95% -2.99, 6.40, $I^2=83\%$). 기계환기 유지 일수를 보고한 문헌은 1편으로 군간 통계적 유의성은 없었다.

소아 대상의 중환자실 입원 일수는 2편에서 보고되었으며, 메타분석 시 대조군과 유사한 수준으로 나타났다(WMD 0.15, 95% -1.71, 2.01, $I^2=0\%$). 목표체온($32-33^{\circ}\text{C}$) 대상으로는 3편에서 중환자실 입원 일수를 확인하였고, 메타분석 결과 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(WMD 0.01, 95% CI -1.82, 1.84, $I^2=0\%$).

표 3.13 TBI 환자군의 중환자실 재원기간, 기계환기 유지 일수

제1저자 (연도)	연구대상	환자수,명 (I/C)	결과 지표	TH	Control	p값
Hergenroeder (2022)	TBI	16/16	ICU 재원기간, 일	12.9(9.2-17.7)	11.4(7.95-32.4)	.7
Hui (2021)	TBI	156/146	ICU 재원기간, 일	17(12-22)	12(1-19)	<.001
Bourdages (2010)	TBI(소아)	7/9	PICU 재원기간, 일	11(5-21)	15(4-32)	-
Hutchison (2008)	TBI(소아)	108/117	PICU 입원기간, 일	11.5(7.1)	11.3(7.2)	.85
			기계환기 유지, 일	9.5(6.1)	8.9(5.7)	.41

결과값: mean(SD) 또는 median(IQR range). I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. (P)ICU, (Pediatric) Intensive Care Unit.

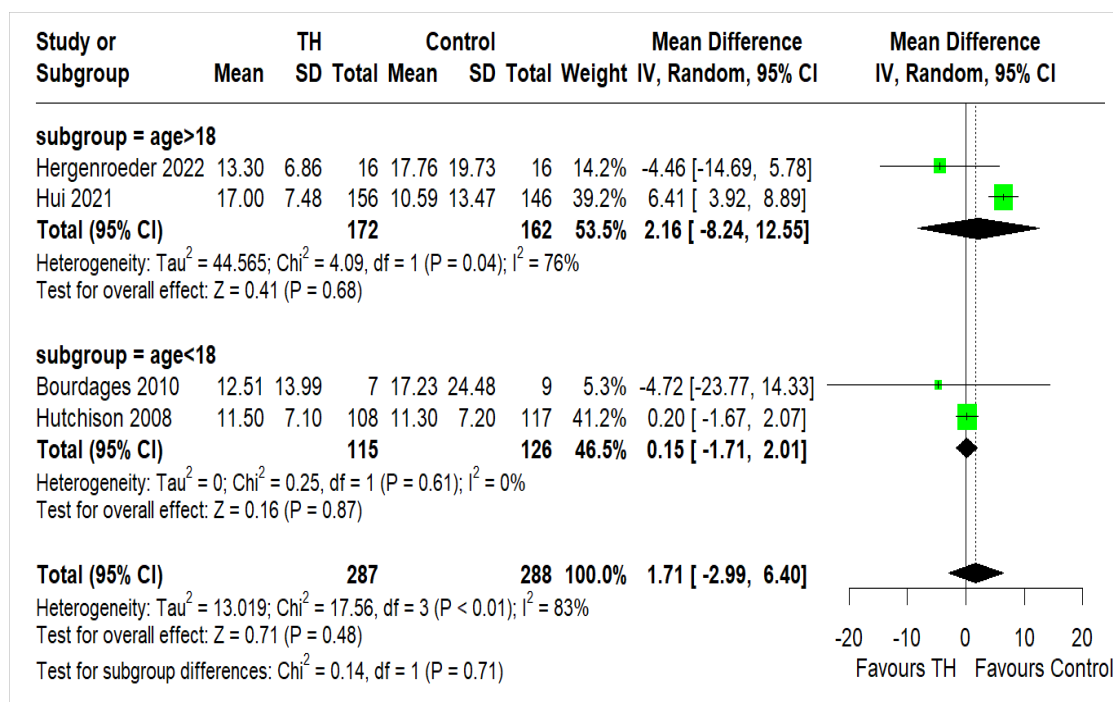


그림 3.22 연령대별 TBI 환자군의 중환자실 재원기간(일), forest plot

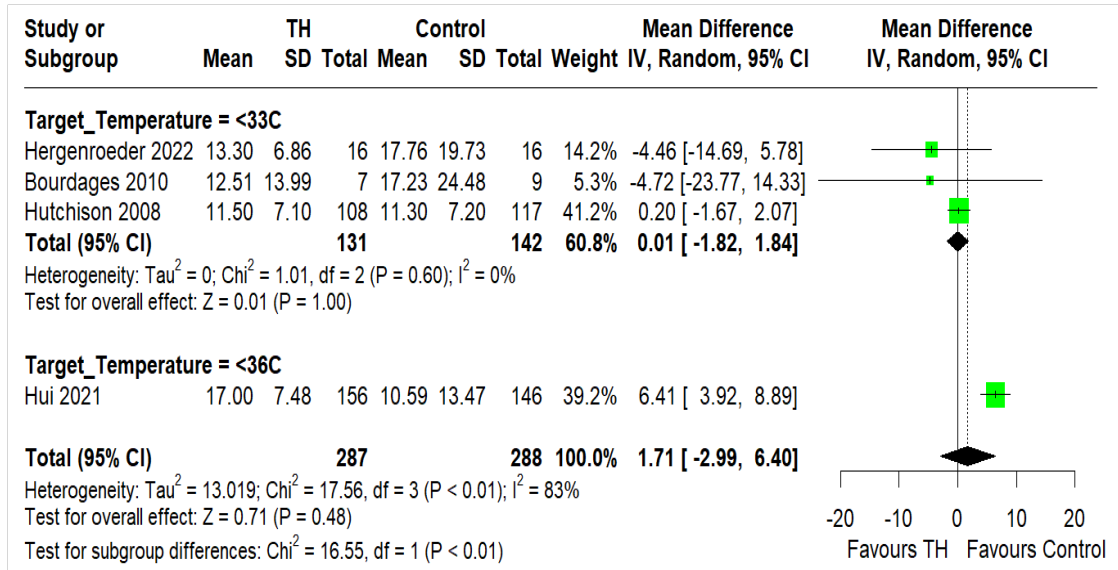


그림 3.23 목표 체온별 TBI 환자군의 중환자실 입원기간(일), forest plot

2.2.2 허혈성 뇌졸중

2.2.2.1 신경학적 평가결과

신경학적 기능의 장기결과는 2개 연구에서 변경된 랭킨 척도(modified Rankin Scale, mRS) 3점 이하(mild disability, good recovery)로 분석되었다(표 3.14). 메타분석 결과, 비교군보다 TH군에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)가 유의하게 더 많았으며, 연구간 이질성은 없는 것으로 나타났다(RR 2.04, 95% CI 1.01, 4.13, $I^2=0\%$)(그림 3.24).

표 3.14 AIS 환자군의 장기 신경학적 결과

제1저자 (연도)	연구대상	평가도구 및 기준	측정시점	TH	Control	p값
Fan (2021) [†]	AIS, DC	mRS≤3	6개월	36.4%(4/11)	22.2%(2/9)	-
Su (2016)	AIS	mRS≤3	6개월	7/8	4/10	.07

결과값: %(n/N). TH, therapeutic hypothermia. AIS, acute ischemic stroke. DC, decompressive craniectomy. mRS, modified rankin scale.

[†] 혈관내 냉각(EH)이 수행된 중재군의 결과값을 제시함

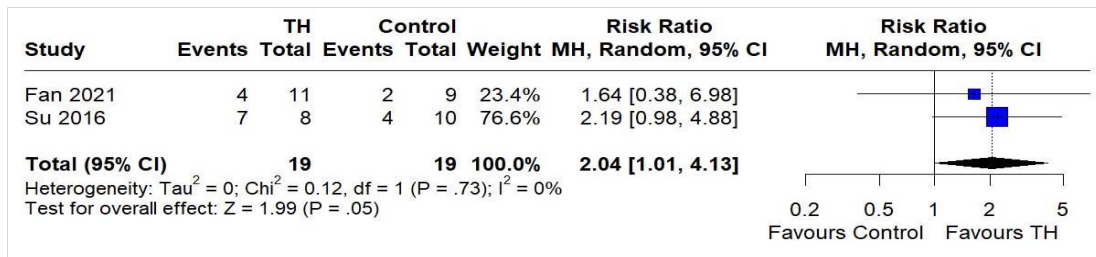


그림 3.24 AIS 환자군의 신경학적 기능 장기결과(mRS), 추적기간 6개월, forest plot

2.2.2.2 사망률

AIS 환자 대상으로 2편에서 보고된 사망률은 모두 혈관내 냉각이 사용된 연구로 확인하였다(표 3.15). 메타분석 결과, 6개월 사망률은 정상체온군과 유사한 수준이었고, 연구간 이질성은 없는 것으로 나타났다(RR 1.14 95% CI 0.63, 2.07, $I^2=0\%$).

표 3.15 AIS 환자군의 6개월 시점의 사망률

제1저자 (연도)	연구대상	측정시점	TH			Control			p값
			events	N	%	events	N	%	
Fan (2021) [†]	AIS, DC	6개월	5	11	45.5	4	9	44.4	-
Su (2016)	AIS	6개월	8	16	50	7	17	41.2	.73

[†]혈관내 냉각(EH)이 수행된 중재군의 결과값을 제시함. TH, therapeutic hypothermia. AIS, acute ischemic stroke. DC, decompressive craniectomy.

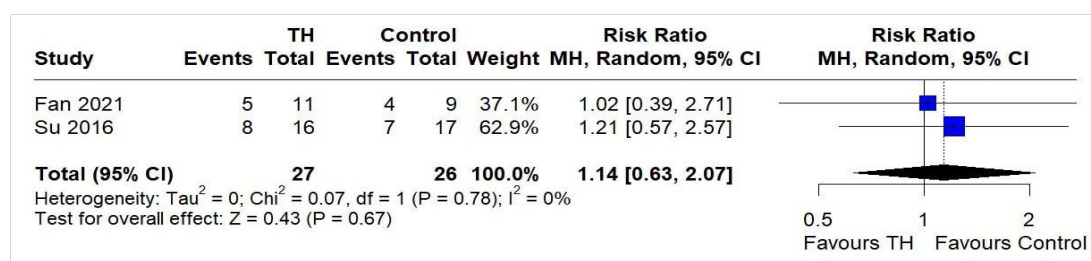


그림 3.25 AIS 환자의 사망률, 추적기간 6개월, forest plot

2.2.2.3 뇌 병변 감소

영상 검사로 뇌 병변의 크기를 평가한 연구는 1편(De et al., 2004)으로 확인하였다. 치료 후 뇌경색의 크기는 TH군에서 더 작았으나 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

표 3.16 AIS 환자군의 뇌경색 크기 비교

제1저자 (연도)	연구대상	환자수, 명 (I/C)	결과지표	측정시점	TH	Control	p값
De(2004)	AIS	12/11	DWI	3-5일	90(83.5)	108.4(142.4)	NS

결과값: mean(SD). I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. AIS, acute ischemic stroke. DWI, Diffusion-weighted imaging. NS, not significant.

2.2.3 뇌출혈

2.2.3.1 뇌혈류 개선

뇌출혈 환자 대상에서 두개내압은 1편(Yang et al., 2022)에서 보고되었으며, 치료적 저체온요법 후 ICP는

대조군에 비해 유의하게 낮은 것으로 확인하였다.

표 3.17 HS 환자군의 두개내압(ICP, mmHg) 측정 결과

제1저자 (연도)	연구대상	환자수, 명 (I/C)	결과지표	측정시점	TH	Control	p값
Yang (2022)	ICH	59/59	ICP	중재 후	14.3(3.1)	18.2(3.1)	<.001

결과값: mean(SD) 또는 median(IQR). I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. ICH, Intracerebral hemorrhage. ICP, intracranial pressure.

2.3 GRADE 근거평가

동 평가에서 근거수준은 GRADE 방법론을 토대로 평가하였다. 결과 지표는 중요도에 따라 ‘핵심적(critical)’ 결과지표, 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical) 결과지표, ‘덜 중요한(limited importance)’ 결과지표로 분류하였다. 소위원회 논의를 바탕으로 ‘핵심적’ 결과지표는 신경학적 기능 수준, 사망률, 시술 관련 합병증 및 중증 부작용이었고, 두개내압(ICP) 측정 결과는 ‘덜 중요한’ 결과지표에 포함하였다. 적응증별 근거수준 평가결과는 다음과 같다(표 3.18~표 3.20).

외상성 뇌손상(TBI) 환자 대상에서 눈가림 영역이나 불충분한 결과자료에 관한 비뚤림위험, 출판 비뚤림(publication bias) 또는 비정밀성(imprecision)에 있어 ‘매우 심각’으로 평가하였으며 결과적으로 핵심적 결과 지표의 근거수준은 부정맥을 제외한 모든 지표에서 낮음(low) 또는 매우 낮음(very low)이었다.

허혈 뇌졸중(IS) 환자 대상에서는 눈가림 영역에 관한 비뚤림위험, 출판 비뚤림(publication bias) 또는 비정밀성(imprecision)에 있어 ‘매우 심각’으로 평가하였으며, 결과적으로 핵심적 결과 지표의 근거수준은 매우 낮음(very low)이었다.

뇌출혈(HS) 환자 대상은 출판 비뚤림(publication bias)에 있어 ‘매우 심각’으로 평가하였으며, 결과적으로 핵심적 결과 지표와 덜 중요한 결과지표의 근거수준은 매우 낮음(very low)이었다.

표 3.18 외상성 뇌손상 (GRADE evidence profile)

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TH	Control			
효과성: 양호한 신경학적 결과(GOS), 추적관찰 ≥6개월											
19	RCT	very serious ^{c)}	serious ^{d)} , I ² =55%	not serious	not serious	publication bias undetected ^{g)}	769	762	RR 1.32(1.11, 1.57)	⊕○○○ Very Low	Critical
효과성: 사망률, 추적관찰 ≥6개월											
19	RCT	very serious ^{c)}	not serious, I ² =29%	not serious	not serious	publication bias undetected ^{h)}	877	870	RR 0.73(0.59, 0.89)	⊕⊕○○ Low	Critical
안전성: 중증 부작용											
1	RCT	serious ^{a)}	NA	not serious	very serious ^{f)}	publication bias strongly suspected	16	16	중증 합병증은 1편에서 발생하였으며, 폐렴이 대조군에 비해 많이 발생하는 경향이었으나 군간 차이는 확인되지 않음	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 폐 감염											
13	RCT	serious ^{b)}	not serious, I ² =36%	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ⁱ⁾	447	409	RR 1.29(1.02, 1.64)	⊕⊕○○ Low	Critical
안전성: 뇌수막염											
3	RCT	serious ^{a)}	not serious, I ² =0%	not serious	serious ^{e)}	publication bias strongly suspected	33	32	RR 1.89(0.98, 3.66)	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 혈액응고이상											
7	RCT	serious ^{b)}	not serious, I ² =18%	not serious	serious ^{e)}	publication bias strongly suspected	364	343	RR 1.74(1.39, 2.18)	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 부정맥											
9	RCT	serious ^{b)}	not serious, I ² =0%	not serious	not serious	publication bias undetected ^{j)}	291	300	RR 1.63(0.93, 2.85)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TH	Control			

NA, not applicable. RR, risk ratio.

a) 전체 문헌 중 1편에서 연구 참여자 및 연구진에 대한 눈가림 영역의 편향 위험이 '높음'으로 평가되어 한 단계 하향 조정함

b) 전체 문헌 중 2편에서 1개(연구 참여자 및 연구진에 대한 눈가림)와 1개(불충분한 결과자료)의 편향 위험이 '높음'으로 평가되어 한 단계 하향 조정함

c) 전체 문헌 중 4편에서 2개(연구 참여자 및 연구진에 대한 눈가림)와 2개(불충분한 결과자료)의 편향 위험이 '높음'으로 평가되었으며, 나머지 문헌 중 2편에서 모든 비뮌 영역이 '불확실로 확인되어 두 단계 하향 조정함

d) 이질성을 판단하는 I^2 통계량이 큼(>50%), 한 단계 하향 조정함

e) 연구 대상자 수가 적어 한 단계 하향 조정함

f) RCT 1편에서 추출된 결과로, 연구 대상자 수 적음. 두 단계 하향 조정함

g) Peters' Regression Test($p=.96$)

h) Peters' Regression Test($p=.76$)

i) Peters' Regression Test($p=.09$)

j) Peters' Regression Test($p=.87$)

표 3.19 허혈 뇌졸중 (GRADE evidence profile)

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TH	Control			
효과성: 양호한 신경학적 결과(mRS), 추적관찰 6개월											
2	RCT	very serious ^{b)}	not serious, $I^2=0\%$	not serious	very serious ^{g)}	publication bias strongly suspected	19	19	RR 2.04(1.01, 4.13)	⊕○○○ Very Low	Critical
효과성: 사망률, 추적관찰 ≥6개월											
2	RCT	very serious ^{b)}	serious ^{d)} , $I^2=62\%$	not serious	very serious ^{g)}	publication bias strongly suspected	27	26	RR 0.64(0.12, 3.42)	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 중대한 이상반응											
2	RCT	serious ^{c)}	not serious, $I^2=3\%$	not serious	very serious	publication bias strongly suspected	39	39	- 중증 폐렴이 2편에서 대조군과 유사한 수준으로 발생하였으며, 감염증 이외의 주요 부작용은 보고되지 않음 - RR 2.20(0.74, 6.57)	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 폐 감염											
5	RCT	very serious ^{b)}	not serioius, $I^2=43\%$	not serious	serious ^{e)}	publication bias strongly suspected	88	92	RR 1.39(0.87, 2.23)	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 혈액응고이상											
1	RCT	serious ^{a)}	NA	not serious	very serious ^{f)}	publication bias strongly suspected	16	17	군간 유의한 차이 없음	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 부정맥											
2	RCT	not serious	not serioius, $I^2=31\%$	not serious	very serious ^{g)}	publication bias strongly suspected	33	36	RR 0.84(0.12, 5.63)	⊕○○○ Very Low	Critical

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TH	Control			

NA, not applicable; RR, risk ratio

- a) 전체 문헌 중 1편에서 1개(연구 참여자 및 연구진에 대한 눈가림)와 1개(결과평가에 대한 눈가림)의 편향 위험이 '높음'으로 평가되어 한 단계 하향 조정함
- b) 전체 문헌 중 2편에서 2개(연구 참여자 및 연구진에 대한 눈가림)와 1개(결과평가에 대한 눈가림)의 편향 위험이 '높음'으로 평가되어 두 단계 하향 조정함
- c) 전체 문헌 중 1편에서 연구 참여자 및 연구진에 대한 눈가림 영역의 편향 위험이 '높음'으로 평가되어 한 단계 하향 조정함
- d) 이질성을 판단하는 I^2 통계량이 큼(>50%), 한 단계 하향 조정함
- e) 연구 대상자 수가 적어 한 단계 하향 조정함
- f) RCT 1편에서 추출된 결과로, 연구 대상자 수 적음. 두 단계 하향 조정함
- g) RCT 2편에서 추출된 결과로, 연구 대상자 수 적음. 두 단계 하향 조정함

표 3.20 뇌출혈 (GRADE evidence profile)

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TH	control			
안전성: 중대한 이상반응											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	very serious ^{b)}	publication bias strongly suspected	70	70	중증 합병증은 2편에서 모두 발생하지 않음	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 폐 감염											
2	RCT	not serious	not serious, I ² =0%	not serious	very serious ^{b)}	publication bias strongly suspected	70	70	RR 0.52(0.20, 1.34)	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 부정맥											
1	RCT	not serious	NA	not serious	very serious ^{a)}	publication bias strongly suspected	11	11	군간 유의한 차이 없음	⊕○○○ Very Low	Critical
안전성: 혈액응고이상											
1	RCT	not serious	NA	not serious	very serious ^{a)}	publication bias strongly suspected	11	11	군간 유의한 차이 없음	⊕○○○ Very Low	Critical
효과성: 두개내압(ICP) 개선											
1	RCT	not serious	NA	not serious	very serious ^{a)}	publication bias strongly suspected	59	59	냉각 직후 두개내압은 중재군에서 유의하게 낮음(p=<.001)	⊕○○○ Very Low	Important but not critical

CI, confidence interval; NA, not applicable; RR, risk ratio

a) RCT 1편에서 추출된 결과로, 연구 대상자 수 적음. 두 단계 하향 조정함

b) RCT 2편에서 추출된 결과로, 연구 대상자 수 적음. 두 단계 하향 조정함

1. 평가결과 요약

치료적 저체온요법은 급성기 뇌손상 환자 대상에서 두 개내압 상승을 완화하여 신경학적 회복을 돕는 치료 방법 중 하나이다. 동 기술은 2010년 6월부터 급어로 등재되었으며 전문가 수요조사에서 심정지 이외 급성 두부 손상(외상성 뇌손상, 뇌졸중) 환자 대상의 사용이 제한적이라는 의견이 제기되어 재평가 주제로 발굴되었다. 2023년 제4차 의료기술재평가위원회(2023.4.14.)에서는 보건의료 자원 및 의료기술의 활용과 관련된 최신 근거자료를 제공하기 위해 동 기술을 재평가대상으로 최종 선정하였다.

치료적 저체온요법의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, 평가에 최종 선택된 문헌은 RCT 연구 35편이었다. 비교기술은 모두 통상적 치료(정상체온유지 또는 발열관리)였으며, 평가대상에 따라 외상성 뇌손상(TBI) 28편, 허혈 뇌졸중(IS) 5편, 뇌출혈(HS) 2편으로 확인하였다.

1.1 안전성

치료적 저체온요법의 안전성은 26편에서 보고되었으며, 시술 관련 합병증 및 중증 부작용을 주요 지표로 검토하였다. 시술 관련 합병증은 크게 4가지(감염증, 혈액응고이상, 부정맥, 전해질 장애)로 분류하였고 나머지 합병증은 부록 표에 제시하였다.

외상성 뇌손상 환자 대상으로 시술 관련 합병증은 19편에서 보고되었으며, 중증 부작용은 1편(Hergenroeder 등, 2022)에서 드물게 보고되었다. 메타분석 결과, 일부 합병증(폐렴, 혈액응고이상, 전해질 장애)이 중재군에서 유의하게 더 많이 발생하였으나 부정맥은 군간 차이가 없었다.

허혈 뇌졸중 환자 대상의 5개 연구에서는 모두 시술 관련 합병증을 보고했으며, 중증 부작용이 발생한 연구는 그중 2편이었다. 전반적으로 치료적 저체온요법이 사용된 환자군에서 합병증이 더 많이 발생하는 경향을 보였으나, 메타분석 결과 혈액응고이상, 부정맥 등의 주요 합병증은 대조군과 유사한 수준이었고 중증 폐렴은 군간 유의한 차이가 없었다.

뇌출혈 환자 대상은 2편에서 모두 안전성 결과가 보고되었다. 폐 감염을 포함한 주요 합병증(부정맥, 혈액응고이상, 전해질 장애)은 군간 유의한 차이가 없었으며, 중증 합병증은 모두 발생하지 않았다.

중증 부작용은 대부분 문헌에서 발생하지 않았으며, 외상성 뇌손상 대상에서 폐렴, 혈액응고이상 등의 일부 주요 합병증이 중재군에서 더 많이 발생하였으나, 허혈 뇌졸중 또는 뇌출혈 환자 대상에서는 주요 합병증이 대체로 정상체온군과 유사한 수준으로 나타났다. 소위원회에서는 저체온요법 후 발생한 합병증은

중재의 특성에 따라 예상가능한 부작용으로, 대상 환자가 모두 위중증 상태인 점을 고려하면 사망률이나 신경학적 기능이 개선되는 효과성 측면에 더 초점을 두어야 한다는 의견이었다. 이에 치료적 저체온을 세심한 주의와 관찰하에 수행하고 부작용이 발생하는 상황에 적절히 대처한다면 안전성은 수용가능한 수준으로 판단하였다.

1.2 효과성

효과성은 일차 지표(신경학적 결과, 사망률)와 이차 지표(인지 및 신경심리 기능, 조직손상개선, 뇌혈류 개선, 중환자실 재원기간)를 검토하였으며, 효과성 결과는 질환별로 구분하여 제시하였다.

첫째, 외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury, TBI) 환자 대상에서 신경학적 기능은 손상 후 장애 정도를 측정하는 도구로, 글래스고우 결과척도(Glasgow Outcome Scale (GOS) 또는 Glasgow Outcome Scale-Extended (GOSE))를 사용하여 평가하였다. TBI 환자 대상 연구 28개 중 21개에서 6개월 이상의 신경학적 결과를 보고하였다. GOS 또는 GOSE는 19편에서 보고하였으며, 메타분석 결과, 저체온요법군에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)가 유의하게 더 많은 것으로 나타났다. 6개월 이상 시점의 사망률(이하, '장기 사망률')은 19개 연구에서 모두 제시하였으며, 중재군에서 유의하게 더 낮았다.

인지 및 신경심리 기능을 평가한 연구는 2개(Hutchison 등, 2008; Adelson 등, 2005)로 중재군과 정상체온군간 유의한 차이는 없었다. 또한 4개 연구에서 보고된 중환자실 입원 일수도 메타분석 결과 군간 유의한 차이가 없었다.

뇌혈류 지표로는 총 16개의 연구 중 5편에서 두개내압(Intracranial Pressure, ICP)을 제시하였으며, 냉각 종료시점의 ICP(mmHg)는 메타분석 결과 저체온요법군에서 유의하게 낮았다. 뇌관류압(Cerebral Perfusion Pressure, CPP)에 대한 평가는 9개 연구에서 수행되었으며, 그중 2편에서 보고한 냉각기 1일 또는 냉각종료 후 CPP (mmHg)는 메타분석 결과, 군간 유의한 차이가 없었다.

둘째, 허혈 뇌졸중(Ischemic Stroke, IS) 환자의 신경학적 기능 장기결과와 장기 사망률은 2편에서 보고되었으며, 메타분석 결과 신경학적 기능이 양호한 환자(%)는 저체온요법군에서 유의하게 더 많았으나, 사망률은 군간 유의한 차이가 없었다. 1편(De 등, 2004)에서 보고된 뇌 병변 크기는 군간 유의한 차이가 없었고, 뇌혈류 개선 및 중환자실 재원기간을 보고한 문헌은 없었다.

셋째, 뇌출혈(Hemorrhagic Stroke, HS) 환자 대상으로 한 2편에서 신경학적 기능 장기결과와 사망률은 보고되지 않았다. 1편(Yang 등, 2022)에서 뇌혈류 지표를 보고하였으며, 냉각이 끝난 직후 ICP (mmHg)는 치료적 저체온요법을 받은 환자군에서 유의하게 더 낮았다.

효과성 결과를 요약하면, 외상성 뇌손상(TBI) 환자의 경우 정상체온군과 비교하였을 때, TH군이 6개월 이상의 추적관찰에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)가 더 많았으며, 장기 사망률도 중재군에서 유의하게 더 낮았다. 또한 허혈성 뇌졸중(IS) 환자 대상으로 6개월 시점에서 신경학적 기능이 양호한 환자(%)도 중재군에서 더 많은 것으로 확인하였다. 뇌출혈(HS) 환자의 경우, 총 2개 연구 중 1편(Yang 등, 2022)에서 냉각 종료 직후 ICP는 중재군에서 유의하게 더 낮았으며, 신경학적 기능 및 사망률에 관한 장기결과를 보고한 문헌은 없었다. 소위원회에서는 뇌출혈(HS) 환자 대상에서 상대적으로 근거가 불충분하나, 결과의 방향성

이 외상성 뇌손상(TBI) 및 허혈 뇌졸중(IS)과 일치하므로 ICP 상승을 완화하는 목적으로써 저체온요법의 효과는 세 질환에서 차이가 없다는 의견이었다. 이에, 외상성 뇌손상, 허혈 뇌졸중, 뇌출혈 후 급성기 환자 대상에서 치료적 저체온요법은 신경학적 기능 개선, 사망률 감소에 있어 일관되게 유의한 결과가 확인되어 효과적인 기술로 판단하였다.

2. 결론

소위원회는 동 평가결과에 근거하여 다음과 같이 결론 및 의견을 제언하였다.

치료적 저체온요법은 급성기 뇌손상 환자 대상으로 수행 시 장기 시점의 신경학적 기능 개선, 사망률 감소에 있어 유의한 결과가 확인되어 효과적인 기술로 판단하였다. 다만, 대상자가 모두 위중증 환자임을 고려하여 세심한 주의와 관찰하에 수행할 필요가 있으며, 부작용이 발생하는 상황에 적절히 대처한다면 안전성은 수용가능한 수준이라는 의견이었다.

2024년 제2차 의료기술재평가위원회(2024.2.16.)는 소위원회 결론 및 분과 의견에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “치료적 저체온요법”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목을 종합적으로 고려하였을 때, 치료적 저체온요법의 뇌압 상승 완화 및 신경학적 증상 개선 효과가 확인되어 국내 임상 상황에서 표준치료로 개선효과가 없는 중증 두부 손상 환자 대상으로 치료적 저체온요법의 사용을 ‘권고함’으로 결정하였다.



1. 고상배. (2014). 치료적 저체온요법의 생리학적 기전. 대한신경집중치료학회지, 7(1), 1-5.
2. 김수영, 최미영, 신승수, 지선미, 박지정, 유지혜, et al. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북. NECA 연구방법 시리즈. 2015:1-428.
3. 김태곤, 정상섭, 허룡, & 최중언. (2008). 외상성 두부 손상. 대한신경집중치료학회지, 1, 56-62.
4. 대한신경과학회. (2017). 신경학 제3판. 범문에듀케이션.
5. 질병관리청; 대한심폐소생협회. (2020). 한국심폐소생술 가이드라인.
6. 전상범. (2014). 중환자실에서의 저체온요법. 대한신경집중치료학회지, 7(1), 6-15.
7. 최영빈, 이광수. (2004). 허혈성 뇌졸중의 내과적 치료. 대한뇌혈관외과학회지, 6(1), 16-20.
8. 한문구. (2009). 저체온 요법. 대한신경집중치료학회지, 2, 62-67.
9. M. Gazmuri JT, Marín A, Regueira T, Rovegno M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015 Jun 5;23:42.
10. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017 Jan 1;80(1):6-15.
11. Chen Z, Zhang X, Liu C. Outcomes of therapeutic hypothermia in patients treated with decompressive craniectomy for malignant Middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Jan;188:105569.
12. Diller KR, Zhu L. Hypothermia therapy for brain injury. Annu Rev Biomed Eng. 2009;11:135-62.
13. Faul M, Wald MM, Xu L, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths, 2002-2006. Atlanta (GA): National Center for Injury Prevention and Control (U.S.). Division of Injury Response; 2010 Mar.
14. Fritz HG, Bauer R. Secondary injuries in brain trauma: effects of hypothermia. J Neurosurg Anesthesiol. 2004 Jan;16(1):43-52.
15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.
16. Kim JH, Lee JY, Suk K. Therapeutic hypothermia in brain injuries and related diseases. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2011 May;5(2):155-64.
17. Kim HK, Leigh JH, Kim TW, Oh BM. Epidemiological Trends and Rehabilitation Utilization of Traumatic Brain Injury in Korea (2008-2018). Brain Neurorehabil. 2021 Nov 29;14(3):e25.
18. Kuczyński AM, Ospel JM, Demchuk AM, Goyal M, Mitha AP, Almekhlafi MA. Therapeutic Hypothermia in Patients with Malignant Ischemic Stroke and Hemicraniectomy-A Systematic Review and Meta-analysis. World Neurosurg. 2020 Sep;141:e677-e685.
19. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, Davis-O'Reilly C, Hart EL, Bell MJ, Bratton SL, Grant GA, Kisson N, Reuter-Rice KE, Vavilala MS, Wainwright MS.

- Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3S Suppl 1):S1-S82.
20. Madden LK, Hill M, May TL, Human T, Guanci MM, Jacobi J, Moreda MV, Badjatia N. The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2017 Dec;27(3):468-487.
 21. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371:1955-69.
 22. Robba C, Iannuzzi F, Taccone FS. Tier-three therapies for refractory intracranial hypertension in adult head trauma. *Minerva Anestesiol*. 2021 Dec;87(12):1359-1366.
 23. Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj*. 2012;26(7-8):899-908.
 24. Taccone FS, Donadello K, Mayer SA. Manipulating temperature: devices for targeted temperature management (TTM) in brain injury. *Intensive Care Med*. 2022 Oct;48(10):1409-1412. doi: 10.1007/s00134-022-06858-z. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35976410.
 25. The Epidemiology Research Council of the Korean Stroke Society. Stroke Statistics in Korea 2018: A Report from the Epidemiology Research Council of the Korean Stroke Society. Cheongju: Korea Centers for Disease Control & Prevention; 2018.
 26. Watson HI, Shepherd AA, Rhodes JKJ, Andrews PJD. Revisited: A Systematic Review of Therapeutic Hypothermia for Adult Patients Following Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*. 2018 Jun;46(6):972-979.
 27. Wu X, Tao Y, Marsons L, Dee P, Yu D, Guan Y, Zhou X. The effectiveness of early prophylactic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2021 Jan;34(1):83-91.

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2023년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 4월 14일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2024년 제2차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 1월 말
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 2월 16일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

치료적 저체온요법의 소위원회는 의료기술재평가 자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의(신경외과 2인, 신경과 2인, 응급의학과 1인, 근거기반의학 1인), 총 6인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 6월 7일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 8월 25일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 11월 8일
- 회의내용: 문헌 선정 결과 보고 및 분석방향 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 12월 18일
- 회의내용: 최종 결과 보고 및 결론 도출

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 ~ 현재까지

(검색일: 2023. 06. 09.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp brain injuries/	81,848
	2	exp brain injuries, Traumatic/ or brain injuries, Traumatic.mp.	24,006
	3	exp stroke/ or exp brain ischemia	223,672
	4	exp Intracranial hemorrhages/	79,946
	5	(Brain* or head* or cerebr* or intracrani* or intra-crani* or crani* or Subarachnoid or epidural or subdural) adj2 (injur* or damage* or trauma* or wound* or concuss* or contusion* or accident* or ischemi* or infarct* or stroke* or h*emorrhag* or h*ematoma* or bleed*).ti,ab.	286,061
대상자 종합	6	OR/1-5	488,536
중재	7	exp hypothermia, Induced/ or hypothermia, Induced.mp.	23,526
	8	exp Therapeutic Hypothermia/ or (Therapeutic Hypothermia).mp.	23,364
중재 종합	9	7 OR 8	24,915
대상자 & 중재	10	6 AND 9	5,324
	11	limit 10 to human	3,751
연구 설계	12	Randomized Controlled Trials as Topic/	162,344
	13	randomized controlled trial/	593,938
	14	Random Allocation/	106,932
	15	Double Blind Method/	175,338
	16	Single Blind Method/	32,746
	17	clinical trial/	538,095
	18	clinical trial, phase i.pt.	24,916
	19	clinical trial, phase ii.pt.	39,727
	20	clinical trial, phase iii.pt.	21,728
	21	clinical trial, phase iv.pt.	2,416
	22	controlled clinical trial.pt.	95,326
	23	randomized controlled trial.pt.	593,938

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	24	multicenter study.pt.	334,412
	25	clinical trial.pt.	538,095
	26	exp Clinical Trials as topic/	382,525
	27	OR/12-26	1,564,484
	28	(clinical adj trial\$.tw.	475,613
	29	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	197,168
	30	PLACEBOS/	35,930
	31	placebo\$.tw.	246,456
	32	randomly allocated.tw.	36,221
	33	(allocated adj2 random\$).tw.	39,974
	34	OR/28-33	779,118
	35	27 OR 34	1,908,496
	36	case report.tw.	395,084
	37	letter/	1218,717
	38	historical article/	369,324
	39	OR/36-38	1,964,210
	40	35 NOT 39	1,865,948
	41	11 AND 40	903

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2023 May 23

(검색일: 2023. 06. 09.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp brain injuries/	214,095
	2	exp brain injuries, Traumatic/ or brain injuries, Traumatic.mp.	67,851
	3	exp stroke/ or exp brain ischemia	476,598
	4	exp Intracranial hemorrhages/	176,922
	5	(Acute and ((Brain* or head* or cerebr* or intracrani* or intra-crani* or crani* or Subarachnoid or epidural or subdural) adj2 (injur* or damage* or trauma* or wound* or concuss* or contusion* or accident* or ischemi* or infarct* or stroke* or h*emorrhag* or h*ematoma* or bleed*))) .ti,ab.	398,700
대상자 종합	6	OR/1-5	893,415
중재	7	exp hypothermia, Induced/ or hypothermia, Induced.mp.	17,602
	8	exp Therapeutic Hypothermia/ or (Therapeutic Hypothermia).mp.	17,665
중재 종합	9	7 OR 8	18,621
대상자 & 중재	10	6 AND 9	6,746
	11	limit 10 to human	5,432
연구 설계	12	Clinical Trial/	1,077,779
	13	Randomized Controlled Trial/	788,397
	14	controlled clinical trial/	469,376
	15	multicenter study/	379,475
	16	Phase 3 clinical trial/	69,972
	17	Phase 4 clinical trial/	5,477
	18	exp RANDOMIZATION/	99,664
	19	Single Blind Procedure/	52,079
	20	Double Blind Procedure/	211,058
	21	Crossover Procedure/	75,397
	22	PLACEBO/	404,045
	23	randomi?ed controlled trial\$.tw.	328,304
	24	rct.tw.	53,929
	25	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	54,895
	26	single blind\$.tw.	31,844
	27	double blind\$.tw.	245,834
	28	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,910
	29	placebo\$.tw.	369,149

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	30	Prospective Study/	880,943
	31	OR/12-30	2,693,027
	32	Case Study/	99,039
	33	case report.tw.	535,854
	34	abstract report/ or letter/	1319,,903
	35	Conference proceeding.pt.	0
	36	Conference abstract.pt.	4,783,057
	37	Editorial.pt.	778,789
	38	Letter.pt.	1307,335
	39	Note.pt.	943,633
	40	OR/32-39	928,096
	41	31 not 40	87,194
	42	11 and 41	14

3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2023

(검색일: 2023. 06. 09.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp brain injuries/	3,157
	2	exp brain injuries, Traumatic/ or brain injuries, Traumatic.mp.	1,355
	3	exp stroke/ or exp brain ischemia	16,507
	4	exp Intracranial hemorrhages/	2,701
	5	(Acute and ((Brain* or head* or cerebr* or intracrani* or intra-crani* or crani* or Subarachnoid or epidural or subdural) adj2 (injur* or damage* or trauma* or wound* or concuss* or contusion* or accident* or ischemi* or infarct* or stroke* or h*emorrhag* or h*ematoma* or bleed*)))ti,ab.	22,615
대상자 종합	6	OR/1-5	37,269
중재	7	exp hypothermia, Induced/ or hypothermia, Induced.mp.	1,197
	8	exp Therapeutic Hypothermia/ or (Therapeutic Hypothermia).mp.	1,535
중재 종합	9	7 OR 8	1,598
대상자 & 중재	10	6 and 9	476
	11	animals/ not (animals/ and humans/)	2,672
	12	10 not 11	476

3.2 국내데이터베이스

(검색일: 2023. 06. 09.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	((brain OR head OR cerebr OR intracrani OR intr-crani OR crani OR subarachnoid OR epidural OR subdural) AND (injur OR damage OR trauma OR wound OR concuss OR contusion OR accident OR ischemi OR infarct OR stroke OR hemorrhag OR hematoma OR bleed))	4,666	advanced search All Fields
	2	hypothermia	589	
	1 AND 2		50	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	뇌 OR 머리 OR 두부 OR 지주막 OR 거미막 OR 경질막 OR 경막외 OR 경막하	25,225	고급검색/ 검색필드=전체/ 국내발표논문
	2	손상 OR 골절 OR 진탕 OR 출혈 OR 허혈 OR 경색 OR 졸중	26,171	
	3	저체온 OR 체온조절 OR 체온 조절	317	
	4	AND/1-3	31	
	5	Brain OR head OR cerebr OR intracrani OR intra-crani OR crani OR subarachnoid OR epidural OR subdural	55,026	
	6	injur OR damage OR trauma OR wound OR concuss OR contusion OR accident OR ischemi OR infarct OR stroke OR hemorrhag OR hematoma OR bleed	87,717	
	7	hypothermia	815	
	8	AND/5-7	177	
	9	4 OR 8	198	
한국교육학술 정보원(RISS)	1	뇌손상 AND 저체온	19	국내 학술 논문
	2	뇌경색 AND 저체온	5	
	3	뇌졸중 AND 저체온	2	
	4	뇌출혈 AND 저체온	3	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

– RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Other bias : Cointervention, Funding (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재평가

연번(Rec. No)															
1저자(출판연도)															
연구특성	- 수행국가* - 연구설계(임상시험명): - 연구대상자 모집기간: - 연구기관: - 대상자 정의														
연구대상	- 질환명, 연령, 초기 중증도 - 총 대상자 수: 총 명 - 남성: % - 평균연령: 세(SD:) - 선택기준 - 배제기준														
중재법	- 중재시술명, 대상자 수(명) - 평균 중재 시작 시기: 시간(SD or Range:) - 적용부위, 목표체온(°C), 유지기간, 재가온속도 - 냉각방식, 사용장비														
비교중재법	- 비교시술명, 대상자 수(명) - 체온조절, 목표체온(°C)														
추적관찰 및 결과변수	- 추적관찰기간 - 탈락률/추적관찰 실패 - 측정 도구														
연구결과-안전성	- 이상사례 및 부작용 - 중대한 이상반응 - 뇌 조직손상 지표 - 신경학적 기능지표 - 인지 및 신경심리 평가 지표 - 뇌혈류 및 산소분압 - 사망률														
연구결과-효과성	- 기타 (ICU 재원기간, 기계환기 유지 일수) - 이분형 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군 n/N(%)</th> <th>비교군 n/N(%)</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>			결과변수	치료군 n/N(%)	비교군 n/N(%)	군간 P-value								
결과변수	치료군 n/N(%)	비교군 n/N(%)	군간 P-value												

연번(Rec. No)
1저자(출판연도)

- 연속형 결과변수

결과변수	치료군		비교군		군간 P-value
	n	M±SD 또는 IQR	n	M±SD 또는 IQR	

연구비 출처, COI

비고

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연 번	Rec. No	서지정보
1	32	Choi W, Kwon SC, Lee WJ, Weon YC, Choi B, Lee H, Park ES, Ahn R. Feasibility and Safety of Mild Therapeutic Hypothermia in Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: Prospective Pilot Study. J Korean Med Sci. 2017 Aug;32(8):1337-1344.
2	1205	Hergenroeder GWY, S.Choi, H. A.Schmitt, K.Detry, M. A.Schmitt, L. H.McGlothlin, A.Puccio, A. M.Jagid, J.Kuroda, Y.Nakamura, Y.Suehiro, E.Ahmad, F.Viele, K.Wilde, E. A.McCauley, S. R.Kitagawa, R. S.Temkin, N. R.Timmons, S. D.Diringer, M. N.Dash, P. K.Bullock, R.Okonkwo, D. O.Berry, D. A.Kim, D. H. Hypothermia for Patients Requiring Evacuation of Subdural Hematoma: A Multicenter Randomized Clinical Trial. Neurocritical Care. 2022;36(2):560-72.
3	1226	Fan LS, Y.Zhang, Y.Ye, H.Chen, W.Liu, G. Decompressive craniectomy combined with mild hypothermia in patients with large hemispheric infarction: a randomized controlled trial. BMC Neurology. 2021;21(1):114.
4	1373	Ma LLS, L.Yu, X. D.Yu, T. X.Liang, H.Qiu, J. X. The clinical study on the treatment for acute cerebral infarction by intra-arterial thrombolysis combined with mild hypothermia. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2017;21(8):1999-2006.
5	1388	Tang CB, Y.Qi, M.Zhou, L.Liu, F.Mao, J.Lei, Q.Qi, S.Qiu, B. Mild induced hypothermia for patients with severe traumatic brain injury after decompressive craniectomy. Journal of Critical Care. 2017;39:267-70.
6	1421	Su YF, L.Zhang, Y.Zhang, Y.Ye, H.Gao, D.Chen, W.Liu, G. Improved Neurological Outcome With Mild Hypothermia in Surviving Patients With Massive Cerebral Hemispheric Infarction. Stroke. 2016;47(2):457-63.
7	1636	Zhao QJZ, X. G.Wang, L. X. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. Journal of Critical Care. 2011;26(3):311-5.
8	1658	Hemmen TMR, R.Guluma, K. Z.Meyer, B. C.Gomes, J. A.Cruz-Flores, S.Wijman, C. A.Rapp, K. S.Grotta, J. C.Lyden, P. D. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. Stroke. 2010;41(10):2265-70.
9	1669	Bourdages MB, J. L.Farrell, C. A.Hutchison, J. S.Lacroix, J. Cardiac arrhythmias associated with severe traumatic brain injury and hypothermia therapy. Pediatric Critical Care Medicine. 2010;11(3):408-14.
10	1687	Yan YT, W.Deng, Z.Zhong, D.Yang, G. Cerebral oxygen metabolism and neuroelectrophysiology in a clinical study of severe brain injury and mild hypothermia. Journal of Clinical Neuroscience. 2010;17(2):196-200.
11	1746	Li GX, R. X.Ke, Y. Q.Jiang, X. D.Zhang, S. F.Deng, B. L.Yu, X. Effect of sub-hypothermia therapy on coagulopathy after severe head injury. Chinese Medical Journal. 2008;121(22):2350-2.

연 번	Rec. No	서지정보
12	1766	Hutchison JSW, R. E.Lacroix, J.Hebert, P. C.Barnes, M. A.Bohn, D. J.Dirks, P. B.Doucette, S.Fergusson, D.Gottesman, R.Joffe, A. R.Kirpalani, H. M.Meyer, P. G.Morris, K. P.Moher, D.Singh, R. N.Skippen, P. W. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;358(23):2447-56.
13	1796	Qiu WZ, Y.Sheng, H.Zhang, J.Wang, W.Liu, W.Chen, K.Zhou, J.Xu, Z. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. <i>Journal of Critical Care</i> . 2007;22(3):229-35.
14	1832	Mrlan AS, M.Klabusay, M. The use of controlled mild hypothermia and immune system status in patients with severe brain injury. <i>Bratislavske Lekarske Listy</i> . 2006;107(4):113-7.
15	1843	Liu WGQ, W. S.Zhang, Y.Wang, W. M.Lu, F.Yang, X. F. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. <i>Journal of International Medical Research</i> . 2006;34(1):58-64.
16	1854	Smrcka MV, M.Maca, K.Smrcka, V.Gal, R. The influence of mild hypothermia on ICP, CPP and outcome in patients with primary and secondary brain injury. <i>Acta Neurochirurgica – Supplement</i> . 2005;95:273-5.
17	1867	Adelson PDR, J.Kanev, P.Brockmeyer, D.Beers, S. R.Brown, S. D.Cassidy, L. D.Chang, Y.Levin, H. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. <i>Neurosurgery</i> . 2005;56(4):740-54; discussion -54.
18	1873	Wang WPR, H. J.Chi, J. Y.Xu, F. L.Quan, Y. Effects of mild hypothermia on patients with lower intracranial pressure following severe brain injury. <i>Chinese Journal of Traumatology</i> . 2005;8(1):54-6.
19	1874	Qiu WSL, W. G.Shen, H.Wang, W. M.Hang, Z. L.Zhang, Y.Jiang, S. J.Yang, X. F. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. <i>Chinese Journal of Traumatology</i> . 2005;8(1):27-32.
20	1893	De Georgia MAK, D. W.Abou-Chebl, A.Devlin, T. G.Jauss, M.Davis, S. M.Koroshetz, W. J.Rordorf, G.Warach, S. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. <i>Neurology</i> . 2004;63(2):312-7.
21	1907	Hashiguchi NS, T.Ogura, H.Tanaka, H.Koh, T.Noborio, M.Fugita, K.Akimau, P.Kuwagata, Y.Shimazu, T.Sugimoto, H. Mild hypothermia reduces expression of heat shock protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients. <i>Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care</i> . 2003;55(6):1054-60.
22	1925	Zhi DZ, S.Lin, X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. <i>Surgical Neurology</i> . 2003;59(5):381-5.
23	1935	Meissner WK, C.Kauf, E.Dohrn, B.Reinhart, K. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. <i>Intensive Care Medicine</i> . 2003;29(1):44-8.
24	1939	Biswas AKB, D. A.Sklar, F. H.Bokovoy, J. L.Sommerauer, J. F. Treatment of acute traumatic brain injury in children with moderate hypothermia improves intracranial hypertension. <i>Critical Care Medicine</i> . 2002;30(12):2742-51.

연 번	Rec. No	서지정보
25	1967	Chen LP, Y.Zeng, F.Lu, M.Kuang, Y.Ki, X. Moderate hypothermia therapy for patients with severe head injury. Chinese Journal of Traumatology. 2001;4(3):164-7.
26	1968	Yan YT, W. Changes of evoked potentials and evaluation of mild hypothermia for treatment of severe brain injury. Chinese Journal of Traumatology. 2001;4(1):8-13.
27	1995	Aibiki MM, S.Yokono, S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. Critical Care Medicine. 2000;28(12):3902-6.
28	2014	Shiozaki TK, A.Taneda, M.Hayakata, T.Hashiguchi, N.Tanaka, H.Shimazu, T.Sugimoto, H. Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. Journal of Neurosurgery. 1999;91(2):185-91.
29	2021	Aibiki MM, S.Ogura, S.Kinoshita, Y.Kawai, N.Yokono, S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. Journal of Neurotrauma. 1999;16(3):225-32.
30	2059	Shiozaki TS, H.Taneda, M.Yoshida, H.Iwai, A.Yoshioka, T.Sugimoto, T. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. Journal of Neurosurgery. 1993;79(3):363-8.
31	2061	Clifton GLA, S.Barrodale, P.Plenger, P.Berry, J.Koch, S.Fletcher, J.Hayes, R. L.Choi, S. C. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. Journal of Neurotrauma. 1993;10(3):263-71; discussion 73.
32	2097	Hui JF, J.Tu, Y.Zhang, W.Zhong, C.Liu, M.Wang, Y.Long, L.Chen, L.Liu, J.Mou, C.Qiu, B.Huang, X.Huang, Q.Zhang, N.Yang, X.Yang, C.Li, L.Ma, R.Wu, X.Lei, J.Jiang, Y.Liu, L.Gao, G.Jiang, J. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): a multicenter randomized controlled trial. EclinicalMedicine. 2021;32.
33	2102	Yang YG, H. Effect of Angong Niuhuang pill combined with mild therapeutic hypothermia on acute cerebral hemorrhage in patients. Tropical journal of pharmaceutical research. 2022;Vol.21(6):1329-34p.
34	2212	Qiu WSW, W. M.Du, H. Y.Liu, W. G.Shen, H.Shen, L. F.Zhu, M. L. Thrombocytopenia after therapeutic hypothermia in severe traumatic brain injury. Chinese journal of traumatology = zhonghua chuang shang za zhi. 2006;Vol.9(4):238-41p.
35	수기2	Jiang, J. Y., Yu, M. K., & Zhu, C. (2000). Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. Journal of neurosurgery, 93(4), 546-549.

6. 안전성 결과(보충자료)

표 부록 1. 질환별 전체 합병증 및 기타 부작용

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
외상성뇌손상(TBI)						
Hergenroeder (2022)	TBI	16/16	전체 합병증 ^{b)}	4(2-7.8)	4.5(25-9)	.7
			혈관 및 림프계			
			anemia	4(25.0)	4(25.0)	
			CPK increased	0(0)	1(6.3)	NR
			lymphocyte decreased	0(0)	1(6.3)	
			위장관계			
			constipation	1(6.3)	0(0)	NR
			diarrhea	1(6.3)	0(0)	
			간 담도 관련			
			blood bilirubin increased	0(0)	1(6.3)	
			liver dysfunction	1(6.3)	0(0)	NR
			lipase increased	0(0)	1(6.3)	
			영양 및 대사			
			acidosis	1(6.3)	0(0)	NR
			alkalosis	1(6.3)	1(6.3)	
			신경계			
			cranioplasty	1(6.3)	0(0)	
			hydrocephalus	0(0)	1(6.3)	
			seizure	2(12.5)	2(12.5)	NR
			brain abscess	1(6.3)	0(0)	
			neurological worsening	0(0)	1(6.3)	
			호흡기계			
			laryngeal oedema	1(6.3)	0(0)	NR
			피부 관련			
			drug eruption	1(6.3)	0(0)	NR
			wound drainage	1(6.3)	0(0)	
			수술 및 치료 관련			
			replacement of catheter	1(6.3)	0(0)	NR
			혈관계			
			hypotension	1(6.3)	0(0)	NR
			thrombus (superficial)	1(6.3)	0(0)	
			기타			
			fever	1(6.3)	1(6.3)	NR
Hui (2021)	TBI	156/146	위장관계			
			gastrointestinal bleeding	2(1.3)	6(4.1)	.16
Tang (2017)	TBI, DC	30/30	위장관계			
			stress ulcer	3(10.0)	4(13.3)	1
			신장 및 요로계			
			renal malfunction	4(13.3)	3(10.0)	1
Bourdages (2010)	TBI(소아)	7/9	영양 및 대사			
			hyperglycemia	7(23.3)	5(6.7)	.75
			호흡기계			
			ARDS	2명	0명	NR
Hutchison (2008)	TBI(소아)	108/117	신경계			
			brain herniation	2명	1명	NR
			혈관계			
			hypotension, 냉각기	27(25)	18(15)	.07
Qiu (2007)	TBI	40/40	hypotension, 재가온기	49(45)	38(32)	.05
			호흡기계			
			ARDS	8(8)	6(5)	.47
			신장 및 요로계			
			renal malfunction	3(7.5)	1(2.5)	.27

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
Liu (2006)*	TBI	21/23	위장관계			
			gastrointestinal bleeding	26(65.0)	23(57.5)	.49
			영양 및 대사			
			hyperglycemia	15(37.5)	17(42.5)	.65
Adelson (2005) [†]	TBI(소아)	37/38	신장 및 요로계			
			renal malfunction	NR	NR	NS
			digestive tract haemorrhage	NR	NR	NS
Qiu (2005)	TBI	43/43	신경계			
			intracerebral hemorrhage	2명	2명	NR
			posttraumatic seizures	2명	6명	
			intracranial hypertension, DC	1명	1명	
Jiang (2000)	TBI	43/44	신장 및 요로계			
			renal malfunction	NR	NR	NS
			위장관계			
			digestive tract haemorrhage	NR	NR	NS
Shiozaki (1999)	TBI	8/8	위장관계			
			stress ulcer	3명	3명	NR
			diarrhea	26명	22명	
			혈관계			
Clifton (1993)	TBI	24/22	hypothension	12명	15명	NR
			신경계			
			seizure	2명	3명	NR
			영양 및 대사			
Shiozaki (1993) ^{a)}	TBI	13/9	diabetes insipidus	7(87.5)	2(25)	.02
			호흡기계			
			ARDS	2명	2명	NR
			신장 및 요로계			
Fan (2021) [†]	AIS, DC	11/9	renal failure	2명	1명	NR
			신경계			
			seizures	0명	5명	NR
			uncontrollable ICP	7명	6명	
Ma (2017)	AIS	15/15	신경계			
			uncontrolled ICP	1명	NR	NR
			hypovolemic shock ^{c)}	1명	NR	
			기타			
허혈 뇌졸중(IS)			multiple organ failure	3(23.1)	2(22.2)	NS
Fan (2021) [†]	AIS, DC	11/9	전체 합병증	54건(18.9 ^{**})	28건(12.0 ^{**})	.03
			혈관계			
			hypotension	4(36.4)	3(33.3)	NR
			lower extremity DVT	6(54.5)	2(22.2)	NS
			영양 및 대사			
			stress hyperglycemia	3(27.3)	1(11.1)	NS
			hypoalbuminemia	10(90.9)	8(88.9)	
			간 담도 관련			
			acute liver injury	2(18.2)	0(0)	NR
			위장관계			
			gastric retention	9(81.8)	2(22.2)	sig.
			gastrointestinal bleeding	0(0)	2(22.2)	NR
			신경계			
			recurrent infarction	2(18.2)	0(0)	
transtentorial herniation post DC	2(18.2)	2(22.2)	NR			
intracranial hemorrhage post DC	2(18.2)	0(0)				
기타						
Ma (2017)	AIS	15/15	refractory hiccup	1(9.1)	0(0)	NR
			위장관계			
			upper gastrointestinal bleeding	6명	4명	NR
			신경계			
Ma (2017)	AIS	15/15	cerebral hernia	2명	6명	NR
			cerebral hemorrhage transformation	1명	6명	

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
Su (2016)	AIS	16/17	혈관계			
			venous thrombosis	3명	1명	NR
			전체 합병증	16(100) 109건	16(94.1) 74건	NR .001
			영양 및 대사			
			stress hyperglycemia	6명	1명	.04
			hypoalbuminemia	11명	7명	.17
			간 담도 관련			
			acute liver injury	2명	1명	.6
			위장관계			
			gastric retention	15명	7명	.002
			gastrointestinal bleeding	8명	2명	.03
			신경계			
			Recurrent infarction	0명	2명	.49
			Hemorrhagic transformation	1명	2명	1
			혈관계			
			hypotension	6명	3명	.26
			lower extremity DVT	4명	4명	.4
			기타			
			shivering	14명	0명	NR
Hemmen (2010)	AIS	28/30	신장 및 요로계			
			renal failure	NR	NR	NS
			신경계			
			ICH	8명	6명	NR
			symptomatic ICH	1명	3명	
			혈관계			
			DVT	4명	1명	NR
			기타			
shivering	4명	0명	NR			
De (2004) ^{a)}	AIS	18/21	전체 합병증	11(61.1)	10(47.6)	NR
			심혈관계			
			cardiogenic shock	1명	1명	
			angina pectoris	0명	1명	NR
			lower extremity DVT	3명	1명	
			호흡기계			
			pulmonary embolism	0명	1명	NR
			pulmonary edema	3명	1명	
			신장 및 요로계			
			hematuria	0명	1명	NR
			신경계			
			retroperitoneal hematoma	1명	0명	
			symptomatic hemorrhagic transformation	2명	0명	NR
			repeat stroke	0명	1명	
			뇌출혈(HS)			
Yang (2022)	ICH	59/59	전체 합병증	7(11.9)	24(40.7)	<.001
			위장관계			
			gastrointestinal bleeding	4명	11명	NR
Choi (2017)	SAH	11/11	constipation	0명	2명	
			전체 합병증	62건	74건	NR
			혈관계			
			hypotension	4명	2명	NR
			hypertension	4명	5명	
			영양 및 대사			
			hyperglycemia	2명	7명	
			hypoxemia	1명	4명	
			hypercapnia	3명	3명	NR
			acidosis	5명	3명	
			alkalosis	7명	8명	
			신경계			
parenchymal hemorrhage	8명	6명	NR			

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
			delayed cerebral ischemia	4명	5명	
			symptomatic vasoplasm	2명	4명	
			delayed hydrocephalus, ventricular-peritonea(VP) shunt	2명	2명	
			기타			
			shivering	4명	0명	.09

결과값: 발생 사례 수, 명(%). I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. DC, decompressive craniectomy. AIS, acute ischemic stroke. ICH, Intracerebral hemorrhage. SAH, subarachnoid hemorrhage. CPK, creatine phosphokinase, ARDS, acute respiratory distress syndrome. DVT, deep vein thrombosis. NS, not significant. NR, not reported. sig, significant.

*경도 전신 저체온요법(mild systemic hypothermia, MSH)을 받은 중재군의 결과값을 제시함

**발생률 = 전체 사건 수/(26×환자 수)

†HYPO1의 경우 손상 후 5일 이내 발생 환자 수가 제시됨

‡혈관내 냉각(EH)이 수행된 중재군의 결과값을 제시함

a) per protocol analysis

b) 중증 부작용을 포함한 환자당 평균 발생 건수, median(IQR)

c) 재가온기에 발생하였으며 치료 후 회복되었음

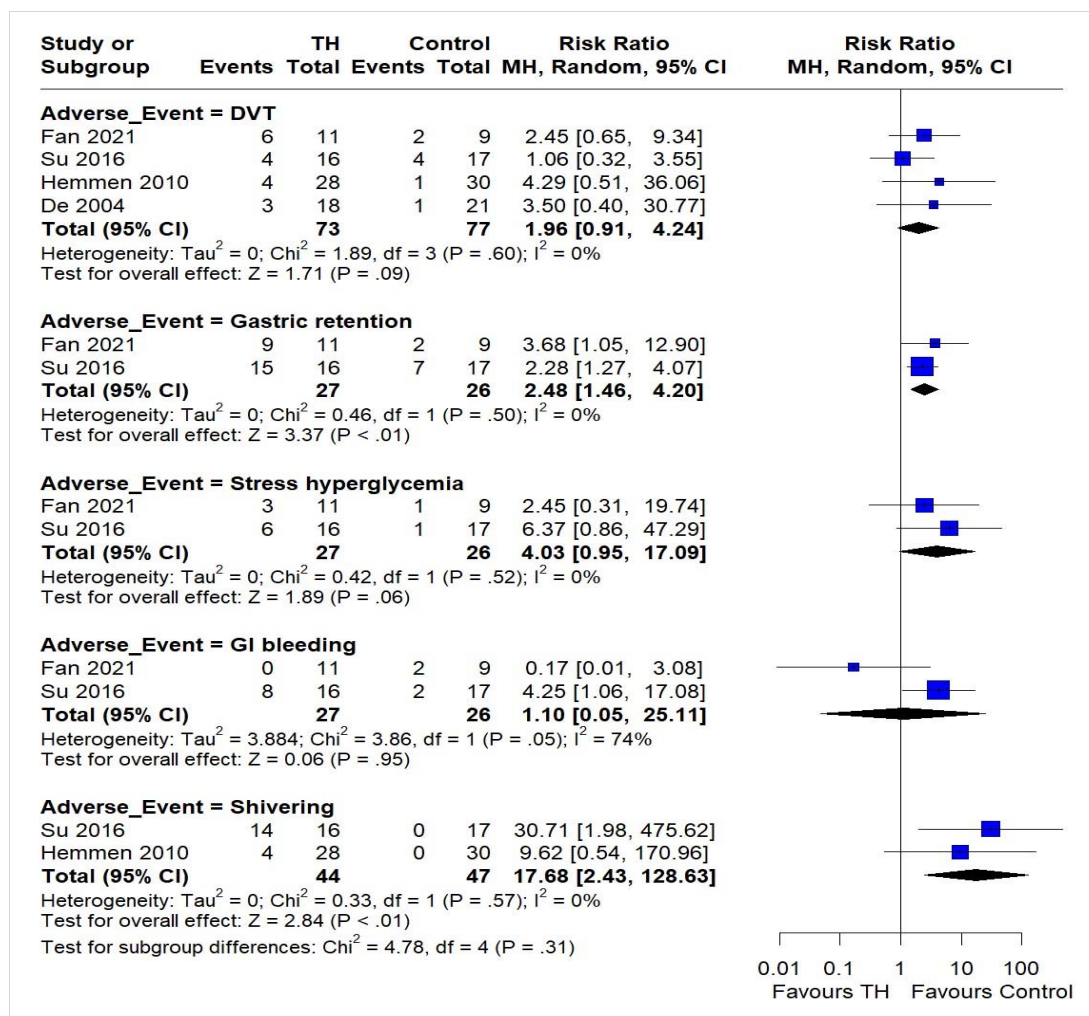


그림 부록.1 AIS 환자 대상 기타 합병증별 발생빈도, forest plot

표 부록 2. 질환별 기타 중증 합병증

제1저자 (연도)	연구 대상	환자수,명 (I/C)	구분	TH	Control	P값
외상성뇌손상(TBI)						
Hergenroeder (2022)†	TBI	16/16	혈액 및 림프계			
			anemia	4명	6명	
			elevated white blood cell count	1명	0명	
			위장관계			
			mesenteric ischemia with lactic acid disorder	1명	0명	
			대사 및 영양			
			acidosis	1명	0명	
			hyperglycemia	0명	1명	
			신경계			
			death	3명	5명	
			epidural hematoma	0명	2명	
			hospital readmission/facial droop	1명	0명	
			hydrocephalus	0명	2명	
			elevated intracranial pressure	0명	2명	NR
			intracranial hemorrhage	0명	1명	
			muscle weakness upper limb	1명	0명	
			neurological worsening	1명	0명	
			seizure	0명	1명	
			stroke	1명	5명	
			swelling and hemorrhage during surgery	0명	1명	
			worsening contusion	0명	1명	
			호흡기 관련			
			laryngeal oedema	0명	1명	
			acute respiratory distress syndrome	0명	1명	
			hospital readmission/chest wall hematoma	0명	1명	
			pneumothorax	0명	1명	
			수술 치료 관련			
			vascular access complication	1명	0명	
			혈관계			
			hypotension	1명	0명	
			thromboembolic event	4명	5명	
허혈 뇌졸중(IS)						
Fan (2021)‡	AIS, DC	11/9	brain herniation	1명	1명	NR
			gastrointestinal bleeding	NR	1명	
Hemmen (2010)	AIS	28/30	전체 중증 부작용	12(75)	13(43.3)	.02
			ICH	33%	25%	NR

결과값: 발생 사례 수, 명(%). I, Intervention. C, Control. TH, therapeutic hypothermia. TBI, traumatic brain injury. AIS, acute ischemic stroke. DC, decompressive craniectomy. ICH, Intracerebral hemorrhage. NR, not reported.

† United States Department of Health and Human Services (USDHHS)의 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0)에 준하여 3등급 이상인 경우 중대한 합병증으로 분류되었음

‡ 혈관내 냉각이 수행된 군의 결과값을 제시함

발행일 2024. 6. 30.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-59-8