

인체적용시험결과보고서 (Clinical Study Report)

만성 회전근개질환에 대한 매선요법의 유효성 및 안전성 연구 : 무작위 배정, 환자-평가자 눈가림, 임상시험

Study on Clinical Effectiveness and Safety of Thread Embedding Therapy
for Chronic Rotator Cuff Disease ; Randomized, Patient-Assessor blind,
clinical trial
(IRB No. 2017-06-006-013)

ver. 1.0 / 2019.02.28

| | |
|----------|--|
| 시험대상 품목 | 매선요법 |
| 시험책임자 | 강동경희대학교 한방병원 침구과 백용현 교수 |
| 실시기관 | 강동경희대학교 한방병원 (서울 강동구 동남로 892) |
| 의뢰자 | 본 연구는 의뢰자 주도 임상임. |
| 시험기간 | IRB 승인일(2017년 08월 01일) ~ 2018년 10월 04일 |
| 임상시험 계획서 | Version 1.5 (2018.03.02.) |

본 임상시험결과보고서에 포함되어 있는 모든 정보는 관련 법규에서 정하거나 의뢰자가 인정하는 경우를 제외하고는 의뢰자의 사전 서면동의 없이 제3자에게 공개될 수 없습니다.

Confidential

| 결과보고서 개요 | | | | | |
|-----------------|--|----|----------------------------|----|---|
| 임상시험제목 | 만성 회전근개질환에 대한 매선요법의 유효성 및 안전성 연구 ; 무작위배정, 환자-평가자 눈가림, 임상시험 Study on Clinical Effectiveness and Safety of Thread Embedding Therapy for Chronic Rotator Cuff Disease ; Randomized, Patient-Assessor blind, clinical trial | | | | |
| 임상시험 목적 | 만성 회전근개질환에 대한 매선요법의 유효성 및 안전성 평가 | | | | |
| 구분 | <input checked="" type="checkbox"/> Local <input type="checkbox"/> Multi (<input type="checkbox"/> 국내 <input type="checkbox"/> 국외) | | | | |
| 시험기관 및 임상시험책임자 | 강동경희대학교 한방병원 침구과 교수 백용현 | | | | |
| 임상시험의뢰자 | 본 연구는 연구자 주도 임상임. | | | | |
| 시험 단계 및 디자인 | 무작위 배정, 환자-평가자 눈가림, 임상시험 | | | | |
| 임상시험용 의약품 | 한방치료기술 : 매선요법 | | | | |
| 대상 질환 | 어깨통증이 3개월 이상 지속되고 임상적 검사를 통한 선정기준에 따라 만성회전근개질환으로 진단된 환자 | | | | |
| 대상자 수 | 총 64명 (시험군; 32명, 대조군; 32명) | | | | |
| 연구기간 | IRB 승인일(2017년 08월 01일) ~ 2018년 10월 04일 (종료보고일) - 첫 시험대상자 서면동의일 : 2017. 11. 02. - 첫 시험대상자 등록일 : 2017. 11. 09. - 마지막 대상자 방문 및 시험 종료일 : 2018. 08. 30. | | | | |
| 유효성 평가변수 | <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">1차</td> <td>1) 8주 후 100mm Pain VAS 변화량</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2차</td> <td> 1) 4주, 16주 후 100mm Pain VAS 변화량 2) 4주, 8주 및 16주 후 SPADI 변화량 3) 4주, 8주 및 16주 후 견관절 ROM(Range of motion)변화량 4) 4주, 8주 및 16주 후 RC-QoL(Rotator Cuff Quality of Life)변화량 5) 4주, 8주 및 16주 후 EQ-5D(EuroQol) 변화량 6) 안전성 평가 7) 환자 만족도 평가 8) 경제성 평가 (비용대비 효과 분석) </td> </tr> </table> | 1차 | 1) 8주 후 100mm Pain VAS 변화량 | 2차 | 1) 4주, 16주 후 100mm Pain VAS 변화량 2) 4주, 8주 및 16주 후 SPADI 변화량 3) 4주, 8주 및 16주 후 견관절 ROM(Range of motion)변화량 4) 4주, 8주 및 16주 후 RC-QoL(Rotator Cuff Quality of Life)변화량 5) 4주, 8주 및 16주 후 EQ-5D(EuroQol) 변화량 6) 안전성 평가 7) 환자 만족도 평가 8) 경제성 평가 (비용대비 효과 분석) |
| 1차 | 1) 8주 후 100mm Pain VAS 변화량 | | | | |
| 2차 | 1) 4주, 16주 후 100mm Pain VAS 변화량 2) 4주, 8주 및 16주 후 SPADI 변화량 3) 4주, 8주 및 16주 후 견관절 ROM(Range of motion)변화량 4) 4주, 8주 및 16주 후 RC-QoL(Rotator Cuff Quality of Life)변화량 5) 4주, 8주 및 16주 후 EQ-5D(EuroQol) 변화량 6) 안전성 평가 7) 환자 만족도 평가 8) 경제성 평가 (비용대비 효과 분석) | | | | |
| 안전성 평가변수 | 1. 이상반응 2. 실험실적 검사 3. 활력징후 | | | | |
| 선정기준 | 1. 만 18세 이상65세 이하의 성인 남녀 2. 어깨통증이 3개월이상 지속된 자 3. 활동시(일상생활 동작 혹은 가벼운 운동시) 통증강도가 100mm VAS 기준으로 30이상인 자 4. Pain provocation test상 60도에서 120도 사이에서 Painful arc 양성반응인 자 | | | | |

| 결과보고서 개요 | |
|-----------------|--|
| | 5. Empty Can test 혹은 External rotation resistance test 양성반응인 자 6. 본인에 통증의 성격에 대하여 최소한의 도움을 받고 연구자와 충분히 의사소통을 할 수 있고 설문지를 작성할 수 있는 자 7. 치료기간내 정해진 치료 외의 다른 치료를 받지 않기로 서약한 경우 8. 본 임상시험 참여에 자발적으로 서면 동의한 자 |
| 제외기준 | 1. 안정시 통증 강도가 100mm VAS 기준으로 70이상인 자 2. 수동적인 어깨관절 가동범위 검사상 50% 이상의 가동제한이 둘 혹은 그 이상의 어깨관절면 움직임에서 나타나는 자 3. Internal rotation lag test 및 External rotation lag test상 양성반응으로 회전근개 파열이 의심된 자 4. 어깨질환으로 수술 경력이 있는 자 5. 어깨 방사선검사상 골관절염, 석회화건염 또는 골절이 의심되는 자 6. 염증성관절질환 또는 종양 등의 전신적인 질환을 가진 자 7. 경추와 관련한 척추 질환으로 인한 방사통이 있는 자 8. 임상시험에 참여하기 3달내에 관절강 내 스테로이드 주사 치료를 시행한 자 9. 임상시험에 참여하기 2주 내에 항염증약제를 복용했거나 현재 복용중인 자 10. 임상시험 준수사항을 따를 수 없는 정신질환을 가진 자 11. 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 근골격계 질환을 앓고 있거나, 본 임상 시험에 대한 참여가 불가능하다고 판단되는 기타 모든 관절 질환을 가진 자 |
| 시험중지 및 탈락기준 | 1. 대상자가 임상시험용의약품의 안전성 및 효능을 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상되는 약물을 투여한 경우 2. 대상자가 임상시험 중 임상시험용의약품의 투여 중단을 요구하거나, 시험 참여 동의를 철회하는 경우 3. 중대한 이상반응/이상약물반응이 발생한 경우 4. 임상시험 중 선정/제외 기준 등 중대한 계획서 위반 사항이 새롭게 발견되는 경우 5. 매선이나 sham 매선치료를 총 6회 미만의 치료를 받은 경우 6. 임상시험 중 병용금지약물을 복용한 경우 7. 기타 임상시험책임자/담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우 |
| 시험방법 | <p>- 본 임상시험은 어깨통증이 3개월 이상 지속되고, 임상적 검사를 통한 선정기준에 따라 만성 회전근개질환으로 진단된 환자를 대상으로 하는 무작위배정, 환자-평가자 눈가림, 평행 임상시험이다.</p> <p>- 자의에 의해 대상자 동의서에 서명한 대상자는 스크리닝 검사를 실시하여 대상자 선정 및 제외기준에 적합 여부를 평가한다. 적합한 대상자는 무작위 배정표에 따라 2개군 중 한 군으로 배정하였다.</p> <p>■ 1군 (대조군) : Sham 매선 치료 ■ 2군 (시험군) : 매선 치료</p> |

결과보고서 개요

| | |
|--------|---|
| | <p>대조군은 정해진 방법에 따라 Sham 매선치료를 시행하였고, 시험군은 정해진 방법에 따라 매선치료를 시행하였다. Baseline 대비, 4주(V4), 8주(V8) 에 외래방문하여 유효성과 안전성을 평가하였다. 12주 (V9) 에 전화방문 및 16주 (V10)에 외래방문하여 f/u시의 변화를 통해 매선군과 sham매선군의 유효성을 비교하고 이상반응 및 안전성을 검토하였다.</p> |
| 통계분석방법 | <p>1) 유효성 평가 분석</p> <p>유효성 평가는 원칙적으로 ITT 분석을 수행하되, Last Observation Carried Forward (LOCF) method으로 보정하고, 추가적으로 PP 분석을 수행함, 분석결과가 다른 경우에는 ITT 분석군을 주 분석법으로 하고, PP 분석군은 보조 분석법으로 분석하여 그 결과를 ITT 분석결과와 비교하였다.</p> <p>시험군과 대조군간의 유효성 평가에서는 1차 유효성 평가 변수로 기저 시점 대비 8주후 (primary endpoint) 의 pain VAS 변화량에 대해 평균, 표준편차로 제시하였고, 호전양상을 알아보기 위해 independent t-test를 이용하여 군간 비교 검정하였다. 추가로 시간 경과에 따른 누적 치료 효과를 검정하기 위해 반복측정 분산분석 (Repeated measures ANOVA) 을 통해 검정하였다.</p> <p>2차 유효성 평가 변수로 연속형 자료에 대해서는 1차 유효성 평가 변수와 동일하게 분석을 실시하며, 범주형 자료의 경우 기술통계량 (빈도, 백분율)을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군간 비교 검정하였다.</p> <p>2) 안전성 평가 분석</p> <p>(1)이상반응</p> <p>시험기간 동안 보고된 모든 이상반응을 도표화한 후 이상반응의 발현율을 구하였다. 각 군간 이상반응이 발생한 대상자의 비율을 계산하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교 검정하였다.</p> <p>(2)실험실적 검사, 활력징후</p> <p>연속형 자료의 경우 기저 시점 대비 평가 시점의 기술통계량 (평균, 표준편 차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 independent t-test 또는 Mann-whitney test을 실시하여 군간 비교 검정하였다. 범주형 자료의 경우 기술통계량(빈도, 백분율)을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교 검정하였다.</p> |
| 분석 결과 | <p>본 인체시험의 모집공고에 의하여 64명이 지원 및 스크리닝을 실시하였고 이 중 목표치인 64명(시험군 32명, 대조군 32명)이 본 인체시험에 등록되었다. 시험 중 2명이 중도탈락하였다. 이에 따라 총 62명이 시험에 순응하여 종료하였다.</p> <p>따라서 총 64명(시험군 32명, 대조군 32명)의 ITT 분석군이 구성되고, 탈락을 제외한 62명이 PP 분석군이 된다.</p> |

결과보고서 개요

- 유효성 평가
 - 1차 유효성 평가 변수(VAS) 분석에서 군 간 비교에서는 유의성이 나타나지 않았지만 시험군, 대조군 모두 통증 점수는 감소하였다. 그러나, VAS(안정) 시험군(-9.16±25.93), 대조군(-2.66±26.47), VAS(운동) 시험군(-19.78±22.60) 대조군(-17.47±25.00), VAS(야간) 시험군(-17.59±21.89) 대조군(-14.44±23.53)의 변화량에 대한 차이를 비교하여 볼 때 대조군 보다 시험군에서의 통증감소 효과를 확인 할 수 있었다. 통계적으로 유의성을 확보하지는 못하였지만 매선치료가 통증감소에 영향을 미치는 것으로 사료된다.
 - 2차 유효성 변수 중 일부인 ROM(Ers)의 측정값의 변화량에 대한 군 간 비교에서 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시험군의 변화량 (9.88±16.11)은 임상적으로 유의한 것으로 사료된다.
- 안전성 평가
 - 임상연구 치료를 1회 이상 받은 시험군 32명과 대조군 32명의 대상자에 대해 시험 기간 중에 활력징후 평가, 이상반응 등으로 안전성을 평가하였다. 시험 기간 중 이상반응이 발생한 사례가 있으나 시험치료와의 연관성은 없을 것으로 판단되며, 신체검사 등을 통한 안전성 평가결과 임상적으로 위해하다고 판단할 근거는 없었다. 안전성 평가는 시험에 참여한 임상 의사가 시행하였다.
 - 따라서 본 매선요법 치료를 통해 VAS 통증 감소에는 효과가 있었다고 판단된다.

요약 및 결론

본 임상연구는 만성 회전근개질환에 대한 매선요법의 유효성 및 안전성을 검증하기 위하여 실시하였다. 이를 위해서 성인 64명을 대상으로 본 임상연구의 매선치료 유효성 및 안전성 평가변수를 측정하여 비교하였다.

본 연구의 치료법인 매선치료는 일반적으로 한의학 치료법으로 잘 알려져 있고, 안전성은 경험적으로 입증되어 있다고 볼 수 있으며, 따라서 본 연구에서 안전성 위해요소가 발견되지 않은 것은 당연한 것으로서 긍정적으로 사료된다.

유효성 평가변수 분석에서는 기대하였던 가능성이 입증되지는 않았지만, 변화량에 대한 차이를 비교하여 볼 때 대조군 보다 시험군에서의 통증감소 효과를 확인 할 수 있었다. 통계적으로 유의성을 확보하지는 못하였지만 매선 치료가 통증감소에 영향을 미치는 것으로 사료되며, 2차 유효성 평가 변수 중 ROM(Ers)의 측정값의 변화량에 대한 군 간 비교에서 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시험군의 변화량은 임상적으로 유의한 것으로 사료된다.

향후 추가 연구 등을 통하여 매선치료의 유효성 검증 자료가 더 많이 확보될 수 있을 것으로 기대된다.

목 차

| | |
|--|----|
| 1. 인체적용시험의 명칭 | 1 |
| 2. 인체적용시험 실시기관, 책임자/담당자 및 관리약사 | 1 |
| 2.1. 인체적용시험 실시기관 및 주소 | 1 |
| 2.2. 시험책임자/담당자 | 1 |
| 2.3. 인체적용시험 관리약사 | 1 |
| 3. 인체적용시험 의뢰자의 성명 및 주소 | 1 |
| 4. 인체적용시험 수탁기관명 및 주소 | 1 |
| 5. 인체적용시험의 목적 및 배경 | 2 |
| 5.1. 목적 | 2 |
| 5.2. 배경 | 2 |
| 6. 윤리적 고려 | 4 |
| 6.1. 임상시험심사위원회 | 4 |
| 6.2. 시험의 윤리적 수행 | 5 |
| 6.3. 시험대상자 설명문 및 동의서 | 5 |
| 7. 임상시험용 의약품 | 5 |
| 7.1. 임상시험에 사용되는 의약품 개요 | 5 |
| 7.2. 임상시험용의약품의 시술 방법 | 6 |
| 7.3. 시험대상자의 선정/제외 기준 | 7 |
| 7.4. 목표 대상자 수 | 9 |
| 7.5. 임상시험 기간 | 10 |
| 7.6. 임상시험 방법 | 10 |
| 7.7. 관찰항목 및 방법 | 12 |
| 7.8. 유효성 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법) | 15 |
| 7.9. 이상반응의 평가 | 18 |
| 7.10. 자료의 품질 보증 | 20 |
| 8. 시험 대상자 | 21 |
| 8.1. 대상자의 수와 분포 | 21 |
| 8.2. 순응도 | 22 |
| 8.3. 중도 탈락 사유 | 22 |
| 8.4. 시험계획서 위반 | 22 |

- 9. 유효성 평가 23**
 - 9.1. 평가 대상군 23
 - 9.2. 통계분석방법 23
 - 9.3. 인구 통계학적 및 기저 특성 25
 - 9.4. 유효성 평가변수 분석 25
 - 9.5. 유효성 평가 결론 36

- 10. 안전성 평가 37**
 - 10.1. 이상반응 37
 - 10.2. 생체징후, 신체검사 및 기타 안전성에 관한 평가 37
 - 10.3. 안전성 평가 결론 37

- 11. 고찰 및 결론 38**

용어 정의 및 약자

| | |
|--------|----------------------------------|
| AT | Acupuncture |
| RCD | Rotator Cuff Disease |
| ITT | Intention-to-treat analysis |
| PT | Per-protocol analysis |
| RCT | Randomised Clinical Trial |
| MCMS | Modified Constant-Murley score |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| RC-QoL | Rotator Cuff-Quality of Life |
| ROM | Range of Motion |
| ESR | Erythrocyte Sedimentation Rate |
| NAT | Normal Acupuncture |
| BUN | Blood Urea Nitrogen |
| RBC | Red Blood Cell |
| CRP | C-reactive protein |
| WBC | White Blood Cell |
| VAS | Visual Analogue Scale |

1. 임상연구 명칭

: 만성 회전근개질환에 대한 매선요법의 유효성 및 안전성 연구
; 무작위배정, 환자-평가자 눈가림, 임상시험

2. 임상연구 실시기관, 연구책임자

2.1 임상연구 실시기관 및 주소

기관명 : 강동경희대학교 한방병원
주 소 : 서울특별시 강동구 동남로 892

2.2 연구책임자/담당자

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| 1) 임상시험 책임자 | 침구과 백용현 교수 |
| 2) 임상시험 공동연구자 | 침구과 박연철, 구본혁, 류마티스내과 송란 |
| 3) 임상시험 담당자 | 침구과 김홍국, 유덕우, 정성목, 김성진, 이창희, 윤진영 |
| 4) 임상시험 연구간호사 | 침구과 김지혜 |

2.3 임상시험 관리약사의 성명 및 직명

강동경희대학교 한방병원 약제팀 배정화 한약사

3. 임상연구 의뢰자의 성명 및 주소

본 연구는 연구자 주도 임상임.

4. 임상연구 수탁기관명 및 주소

기관명 : (주)제너럴바이오텍
주 소 : 부산시 북구 효열로 111, 305호 (부산지식산업센터)

5. 인체적용시험의 목적 및 배경

5.1. 목적

본 임상시험의 목적은 어깨통증이 3개월 이상 지속되고 임상적 검사를 통한 선정기준에 따라 만성회전근개질환으로 진단된 환자를 대상으로 매선 치료를 주1회, 8주 동안 시행한 후 통증완화 및 어깨기능 개선에 대해 유효성 평가하기 위함.

5.2. 배경

5.2.1. 매선요법 관련 국내외 연구 동향

- 고령화 및 스포츠 활동의 증가로 인해 회전근개 질환의 빈도가 증가하는 추세이며, 효과적인 치료법의 부재로 환자의 고통 및 경제적 손실이 증가하고 있으므로, 회전근개질환을 극복하기 위해서 통증을 완화하고 어깨기능을 회복시킬 수 있는 치료법이 요구된다.
- 침 및 매선요법은 다양한 기초 및 임상연구를 통해 근골격계 질환에서 통증완화, 긴장된 근육 이완 및 혈액순환 개선에 안전하고 효과적인 치료하는 것이 확인되고 있고, 특히 만성 어깨통증 완화 (Molsberger A. 2012), 견봉하충돌증후군에서 통증 완화 및 어깨 기능 개선 (Johansson K 등 2011), 견관절 주위 연부조직 급성 손상의 회복 (Zhang GX 등 2008)등의 효과가 있고, 견갑상완 관절주위염 동물 모델에서 진통 및 항염효과 (Yuan H 등 2011)를 보이는 것으로 보고되고 있다. 매선치료의 경우 과거 국내 매선요법에 대한 연구는 미용이나 비만 치료를 대상으로 한 연구가 대부분이었으나(Lee EM 등, 2008) 최근에는 Lee 등의 발목 인대 손상에 전열침, 매선요법과 한방 요법을 병행 치료한 증례, Lee HJ 등(2012)의 어깨 관절통을 주소로 한 베체트병 환자에 매선요법과 침 치료를 병행한 증례, You KG 등(2013)의 슬개골 재발성 탈구에 봉약침과 매선요법을 병행한 증례, Lee HG 등(2013)의 요추 추간판 탈출증에 대한 매선요법을 병행한 증례, Lee JH(2014) 등의 퇴행성 슬관절염에 대한 매선요법의 증례 및 Jang HG(2014)등의 만성 요통환자에 대한 매선요법 증례 등 여러 근골격 질환에 적용한 사례가 늘어나고 있다.
- 현대사회가 발달하면서 회전근개 질환으로 인한 사회경제적 비용이 지속적으로 증가하는 시점에서, 기초/임상연구를 통해 검증되어온 한의학적 치료기술에 대한 임상시험을 기반으로 객관적인 효과를 입증하여 회전근개 질환에 유효한 치료법을 도출하여 치료 효과를 높이고, 이에 대한 국민들의 호응과 이용 후의 만족도를 높

일 수 있는 양질의 의료서비스가 필요하다. 그러나 회전근개질환에 대한 매선치료의 효과, 비용효용, 안전성에 대한 무작위 대조군 임상연구의 결과는 보고되지 않았으며, 한방복합치료의 clinical pathway 역시 개발, 보급되지 못한 상태로써 의료환경의 변화에 대응하고 환자의 수요에 근거 중심적이며 국민보건 향상 측면에서 접근하기 위한 적극적 연구 개발이 절실하다.

- 이에 실제 임상 환경을 반영한 임상경로 구축에 기반한 임상연구 수행으로 한의학 임상실적과 문헌에 기반한 한의학 치료법을 객관적 방법론을 통해 검증하고, 그 치료의 대상 질환을 객관적으로 확대하는 바람직한 연구과정을 확립하여, 향후 회전근개질환 환자 관리에 있어서 한의학적 치료에 대한 연구개발에 좋은 선례가 될 수 있다.

6. 윤리적 고려

6.1 임상시험심사위원회

본 임상연구의 계획서는 2017년 08월 01일 강동경희대학교 한방병원 IRB로부터 최초 승인을 득하였고, 시험 실시 전, 실시 중의 계획서 등 변경사항은 IRB에 보고하여 승인을 득하였으며, 그 내역은 Table 1과 같다.

Table 1. 계획서 등 IRB 변경 승인 주요 내역

| IRB 승인일 | 주요 변경 사항 |
|-------------|---|
| 2017.08.01. | <ul style="list-style-type: none"> • 최초 승인 - 시험계획서 ver.1.1 - 증례기록서 ver.1.1 - 대상자 설명문 및 동의서 ver.1.1 |
| 2017.09.07. | <ul style="list-style-type: none"> • 시험계획서 ver.1.2 - 대상자 수 변경 • 증례기록서 ver.2.0 - CRF 대상자 설문항목에 대해 별도 문서화 |
| 2017.09.18. | <ul style="list-style-type: none"> • 원내 광고 시안 |
| 2017.10.10. | <ul style="list-style-type: none"> • 시험계획서 ver.1.3 - '근력평가' 항목 제외 • 증례기록서 ver.2.1 - 누락항목이 있어 수정 • 대상자 설명문 및 동의서 ver.1.3 • 설문평가지 ver.2.1 |
| 2017.11.23 | <ul style="list-style-type: none"> • 증례기록서 ver.2.2 • 시험계획서 ver.1.4 - 연구담당자 변경 • 대상자 설명문 및 동의서 ver.1.4 |
| 2017.12.22 | <ul style="list-style-type: none"> • 시험계획서 ver.1.4 - 오기 수정 • 외부광고시안 추가 |
| 2018.03.12. | <ul style="list-style-type: none"> • 연구계획서 ver.1.5 - 연구간호사 변경 • 대상자 설명문 및 동의서 ver.1.5 • 설문평가지 ver.2.2 |
| 2018.04.05. | <ul style="list-style-type: none"> • 대상자 설명문 및 동의서 ver.1.5 - 오기수정 |
| 2018.09.10. | <ul style="list-style-type: none"> • 중간보고 승인 |
| 2018.10.08. | <ul style="list-style-type: none"> • 종료보고서 승인 |

6.2 연구의 윤리적 수행

본 인체시험은 헬싱키 선언을 준수하고 의약품 임상시험관리기준(KGCP)을 준용하여 수행되었다.

6.3 연구대상자 설명문 및 동의서

본 임상연구 대상자를 선정하기 위한 스크리닝 시행 전에 모든 지원자를 대상으로 본 시험에 대한 설명문을 배포하고 충분히 설명한 후 지원자 본인의 자발적 의사에 의하여 동의서에 자필 서명하였고, 그 사본을 각 대상자에게 제공하였다.

7. 임상시험용 의약품

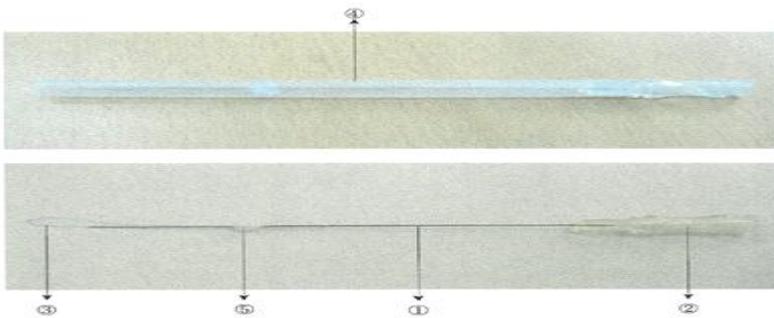
7.1 임상시험에 사용되는 의약품의 개요

7.1.1 매선

(1) 매선의 제형 및 구조

매선요법이란 ‘약실 자입 요법’이라고도 하며 경락학설을 바탕으로 하는 침구요법으로, 穴位를 자극하는 요법 중의 하나로서 특별히 고안된 기구를 사용하여 혈위 내에 이물을 매입함으로써 혈위에 지속적인 자극을 주어 질병을 치료하는 신침요법이다.

매선의 구조는 다음과 같다.



| 번호 | 명칭 | 기능 |
|----|--------|--|
| ① | 침관 | 체내에 삽입되는 부분으로서 인체의 혈 자리에 흡수성 실을 삽입하기 위한 침 |
| ② | 침기 | 침관을 침기 구멍에 삽입하여 고정시켜 침의 부착을 용이하게 하고 시술 시 손잡이 역할을 함 |
| ③ | 봉합사(실) | 근육 내에 삽입되는 흡수성 봉합사 |
| ④ | 보호덮개 | 침관의 날끝과 봉합사를 보호하는 침 보호 덮개 |
| ⑤ | 스펀지 | 침과 흡수성 실을 고정하기 위한 스펀지 |

- (2) 상품명 : 동방침구제작소에서 제작한 매선(29 gauge*40mm, 폴리디옥사논 봉합사)를 사용
- (3) 포장 및 라벨 : 1회용, 밀봉
- (4) 침 보관 : 실온 보관(1~30℃)

7.2. 임상시험용의약품의 시술 방법

7.2.1 실험군 : 매선 치료

- 1) 8주간 주 1회, 총 8회 시술을 원칙으로 하여 매선 치료를 수행함.
- 2) 매선은 동방침구제작소에서 제작한 매선(29 gauge*40mm, 폴리디옥사논 봉합사)을 사용하며, 대상자 당 환측 총 6개의 매선을 시술함. 매선이 주사 바늘의 형태이므로 매선 시술시 소독은 양방 주사 치료에 준해서 시행함. 시술 부위는 멸균 에탄올 소독솜을 이용하여 시술 부위를 철저히 소독한 후 시술하여 감염을 예방함
 - a. 극상근 (환측)
 - 만성 회전근개질환이 가장 많이 일어나는 근육으로 극상근부위의 거골혈(LI16)에서 병풍혈(SI12)방향으로 횡자 1개, 병풍혈(SI12)에서 곡원혈(SI13)방향으로 횡자 1개, 총 2개의 매선 자입을 시행
 - b. 극하근 (환측)
 - 극하근부위에 해당하는 혈자리인 천종혈(SI11)에서 노수혈(SI10)방향으로 횡자 1개, 천종혈(SI11)에서 병풍혈(SI12)방향으로 횡자 1개, 총 2개의 매선 자입을 시행.
 - c. 소원근 (환측)
 - 어깨관절 아래뒤쪽, 겨드랑주름의 끝에서 위쪽으로 1수에 위치한 수태양소장경의 견정혈(SI9)을 취혈하여 직자. 1개. (취혈 위치가 소원근에 해당하며 治肩痺痛, 肩痛不舉)
 - d. 삼각근 (환측)
 - 견우혈(LI15), 견료혈(TE14)사이의 정중앙(1/2)지점에서 취혈하여 삼각근 중앙에 위치한 견중혈 방향으로 횡자. 1개
- 3) 매선시술 시행 시 삼입부위에 봉합사의 일부분이 노출되어 있지 않도록 완전히 삼입하며 일부 봉합사가 노출되어있을 경우 봉합사를 제거한 후 시술을 재시행함.
- 4) 시험기간 동안 정해진 치료이외에 일체의 다른 처치는 시행하지 않음.
- 5) 매선치료는 침구과 전문의가 시행함.
- 6) 시술자는 모든 연구에서 정해진 방법에 따라 침치료 및 매선치료를 시행할 수 있도록 연구책임자 주관 workshop을 통해 교육프로그램을 반드시 이수해야함.

7.2.2. 대조군 : Sham 매선 치료

- 1) 주 1회, 총 8회 시술을 원칙으로 하여 Sham매선 치료를 수행함.
- 2) Sham매선은 동방침구제작소에 의뢰하여 제작한 Sham매선(29 gauge*40mm 매선 에 폴리디옥사논 봉합사 및 보호덮개, 스펀지를 제거하여 침관 및 침기로만 구성)을 사용하며, 대상자 당 환측 총 6개의 Sham매선을 시술함. 매선 시술시 소독은 양방 주사치료에 준하여 시험군과 동일하게 시행함.
 - a. 극상근 (환측)
 - 만성 회전근개질환이 가장 많이 일어나는 근육으로 극상근부위의 거골혈(LI16)에서 병풍혈(SI12)방향으로 횡자 1개, 병풍혈(SI12)에서 곡원혈(SI13)방향으로 횡자 1개, 총 2개, 시험군과 동일한 방식으로 취혈하나 봉합사를 자입하지 않음
 - b. 극하근 (환측)
 - 극하근부위에 해당하는 혈자리인 천종혈(SI11)에서 노수혈(SI10)방향으로 횡자 1개, 천종혈(SI11)에서 병풍혈(SI12)방향으로 횡자 1개, 총 2개. 시험군과 동일한 방식으로 취혈하나 봉합사를 자입하지 않음
 - c. 소원근 (환측)
 - 어깨관절 아래뒤쪽, 거드랑주름의 끝에서 위쪽으로 1수에 위치한 수태양소장경의 견정혈(SI9)을 취혈하여 직자. 1개. (취혈 위치가 소원근에 해당하며 治肩痺痛, 肩痛不舉)
 - d. 삼각근 (환측)
 - 견우혈(LI15), 견료혈(TE14)사이의 정중앙(1/2)지점에서 취혈하여 삼각근 중앙에 위치한 견중혈 방향으로 횡자. 1개. 시험군과 동일한 방식으로 취혈하나 봉합사를 자입하지 않음
- 3) 시험기간 동안 정해진 치료 이외에 일체의 다른 처지는 시행하지 않음.
- 4) Sham매선 치료는 침구과 전문의가 시행함.
- 5) 시술자는 모든 연구에서 정해진 방법에 따라 Sham매선 치료를 시행할 수 있도록 연구책임자 주관 workshop을 통해 교육프로그램을 반드시 이수해야함.

7.3 시험대상자의 선정/제외 기준

시험대상자 모집 공고문을 본원 건물 내 게시판에 부착하거나, 본원 및 본원의 임상 시험연구센터 홈페이지 등의 [대상자 모집 공고]를 통해 지원자를 모집하였다. 어깨 통증이 3개월 이상 지속된 만18세~65세 이하의 성인남녀를 대상으로 시험에 대한 충분한 설명 후 '대상자 동의서'에 자필 서명한 자에 대하여 다음 선정기준에 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자를 대상으로 선정하였다.

7.3.1 선정기준

아래의 기준에 적합한 자를 대상으로 선정하였다:

- 만 18세 이상 65세 이하의 성인 남녀
- 어깨 통증이 3개월 이상 지속된 자
- 활동 시(일상생활 동작 혹은 가벼운 운동시) 통증 강도가 100mm VAS 기준으로 30이상인 자
- Pain provocation test상 60도에서 120도 사이에서 Painful arc 양성 반응인 자
- Empty Can Test 혹은 External rotation resistance test상 양성 반응인 자
- 본인에 통증의 성격에 대하여 최소한의 도움을 받고 연구자와 충분히 의사소통을 할 수 있고 설문지를 작성할 수 있는 자
- 연구기간 내 정해진 치료 외의 다른 치료를 받지 않기로 서약한 경우
- 본 임상시험 참여에 자발적으로 서면 동의한 자

7.3.2 제외기준

다음 사항에 해당되는 자는 본 시험에서 제외하였다:

- 안정시 통증 강도가 100mm VAS 기준으로 70 이상인 자
- 수동적인 어깨관절 가동범위 검사상 50%이상의 가동제한이 둘 혹은 그 이상의 어깨관절면 움직임에서 나타나는 자
- Internal rotation lag test 및 External rotation lag test상 양성반응으로 회전근개 파열이 의심되는 자
- 어깨 질환으로 수술 경력이 있는 자
- 어깨 방사선 검사상 골관절염, 석회화건염 또는 골절이 의심되는 자
- 염증성 관절질환 또는 종양 등의 전신적인 질환을 가진 자
- 경추와 관련한 척추 질환으로 인한 방사통이 있는 자
- 임상시험에 참여하기 3달 내에 관절강 내 스테로이드 주사 치료를 시행한 자
- 임상시험에 참여하기 2주 내에 항염증 약제를 복용했거나 현재 복용 중인 자
- 임상시험 준수사항을 따를 수 없는 정신질환을 가진 자
- 유효성 평가에 영향을 줄 수 있는 근골격계 질환을 앓고 있거나, 본 임상시험에 대한 참여가 불가능하다고 판단되는 기타 모든 관절 질환을 가진 자

7.4 대상자 수 산정 배경

본 임상시험은 다음을 가정하여 목표 시험대상자수를 산정하였음.

- 1) 유의수준(Significant level, α)은 5%, 제 2종 오류(β)는 20%로 검정력(power)는 80%를유지함.
- 2) 본 임상시험은 회전근개질환 환자에게 매선치료가 sham 매선치료에 비하여 통증 완화 효과에 차이가 있음을 검정하는데 있으며, 이를 위한 통계적 가설검정은 다음과 같음
- 3) 가설 $H_0: \mu_c = \mu_t$, $H_1: \mu_c \neq \mu_t$ 하에서,
 H_0 : 두 군간의 치료효과는 같다.
 H_1 : 두 군의 평균은 같지 않다.

본 연구와 동일한 유병기간(3개월)의 어깨통증 환자를 대상으로 동일한 평가지표 (100mm Pain VAS)를 1차 유효성 평가지표로 활용한 회전근개질환에 대한 침치료 무작위대조군 임상연구 (참고문헌: Acupuncture treatment of shoulder impingement syndrome: A randomized controlled trial. 2016. Juan carlos Rueda Garrido)) 결과를 활용하여 표본수를 산출함. 연구에 따르면 표준편차는 26.246로 조사됨. 임상정 유효성의 정도는 Pain VAS 20mm 감소로 설정하고 연구에서 도출된 수치를 두 집단의 평균비교 (양측) 가설검정을 하고자하는 시험대상자수를 구하는 아래의 공식에 대입하여 다음과 같은 결과를 도출함.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_c - \mu_t)^2} = 27.0336...$$

- ∴ 통계적 유의성을 확인하기 위하여 군 당 최소 28명이 필요함.
 탈락을 10%를 고려하여 군 당 32명, 총 64명으로 표본수를 산출하였음.

7.5 임상시험 기간

IRB 승인일(2017. 08. 01) ~ 2018. 10. 04 .(종료 보고일)

- 첫 시험대상자 서면동의일 : 2017. 11. 02.
- 첫 시험대상자 등록일 : 2017. 11. 09.
- 마지막 대상자 방문 및 시험 종료일 : 2018. 08. 30.

7.6 임상시험 방법

7.6.1 대상자 무작위배정

7.6.1.1 무작위배정의 운영 및 보관

각 기관별 작성된 무작위배정표에 따라 시험대상자별코드(개체별 코드)를 작은 봉투에 담아 밀봉한 뒤, 각 기관별로 시험대상자별 코드를 큰 봉투에 담아 밀봉한다. 고유코드의 할당 내역은 임상시험 관리자의 눈가림 담당자와 임상시험기관별 시험책임자가 관리한다. 연구자는 Screening 기간에 대상자에게 대상자 동의서를 받고, 대상자 선정/제외 기준을 결정하는데 필요한 사항 및 검사 소견들을 기록한다. 이때 대상자는 Screening번호를 순서대로 부여 받게 된다. 최종적으로 대상자의 임상시험 참여 여부를 결정한다. 대상자의 동의서 취득 및 적합성 여부를 확인하여 대상자를 등록하고 대상자 배정번호를 부여한다. 이는 제 3자가 보관 중인 무작위 배정표에 근거하여 대상자배정번호에 따른 군을 할당한다.

7.6.1.2 눈가림 유지 방법

본 임상시험은 매선 치료군과 Sham매선 치료군으로 나누어 대상자와 평가자 눈가림 (outcome assessor blinding)이 되도록 설계하여 비뚤림(bias)을 최대한 통제하고자 하였다.

- 매선 치료군과 Sham매선 치료군에 대해 시험 대상자와 평가자는 눈가림을 실시하였다.
- 눈가림 정보는 임상시험 의뢰기관에서 봉인된 형태로 제작하여 시험책임자에게 제공하고 의뢰자는 봉인 상태를 유지하였다.

(1) 대상자의 눈가림

- 시험 대상자는 만성 회전근개질환의 매선 치료를 위한 두 가지 다른 치료 방법 (“classical thread embedding therapy”: 전형적인 매선 치료, “non-classical thread embedding therapy) 중 한 가지 방법으로 치료 받을 수 있다는 설명을 듣게 하였다.
- 모든 대상자는 일반적으로 한방병원 혹은 한의원에서 매선 치료를 받는 상황과 동일

한 진료실 환경에서 시술을 받게 된다. 매선 치료군과 Sham매선 대조군 모두 동일한 규격을 가진 매선을 이용하여 치료를 시행하였다.

- Sham매선은 시험군에 사용하는 매선과 겉보기에는 똑같지만 기존 매선에 봉합사를 제거하여 시술시 봉합사가 자입되지 않도록 하였다.

(2) 평가자 눈가림

- 대상자의 유효성 평가는 매선 시술 및 무작위배정을 시행하지 않은 시험담당자가 실시하였다.
- 평가자는 평가 항목과 증례기록서 작성을 위한 내용만 단순하게 질문하고 그 내용을 상세하게 작성하지만 시험 대상자가 어떤 종류의 치료를 받는지는 알 수 없었다.

7.7. 관찰항목 및 방법

7.7.1 임상시험 진행

모든 임상시험의 과정은 계획된 [임상시험 진행표]를 따른다. 단, 부득이한 사정 때문에 정해진 방문일에 방문하지 못할 경우에는 그 사유를 기록하고 유효성 및 안전성을 평가하였다.

| 시험 일정 | Screening | Study Period | | | | | Follow up | | |
|--------------------------|-----------------------|--------------|------|-----|------|-----|-----------|-------|---|
| | V0 | V1 | V2~3 | V4 | V5~7 | V8 | V9* | V10 | |
| | -2W~ | 1W | 2~3W | 4W† | 5~7W | 8W† | 12 W† | 16 W† | |
| 대상자 동의서 취득 | ● | | | | | | | | |
| 인구학적 조사 | ● | | | | | | | | |
| 병력 및 약물투여력 조사 | ● | | | | | | | | |
| 임상적 검사 ¹⁾ | ● | | | | | | | | |
| 방사선 검사 | ● | | | | | | | | |
| 대상자 적합성 평가 | ● | | | | | | | | |
| 유효성 평가 | 100mm Pain VAS | ● | ● | | ● | | ● | | ● |
| | SPADI | | ● | | ● | | ● | | ● |
| | ROM | | ● | | ● | | ● | | ● |
| | RC-QoL | | ● | | ● | | ● | | ● |
| | EQ-5D | | ● | | ● | | ● | | ● |
| | 환자만족도평가 | | | | | | ● | | ● |
| | 경제성 평가 | | | | | | ● | | ● |
| 안전성 평가 | 활력징후 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● |
| | 실험실적 검사 ²⁾ | ● | | | | | ● | | |
| | 병용약물 조사 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| | 이상반응 평가 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 무작위 배정 | | ● | | | | | | | |
| 중도탈락여부 확인 | | ● | | ● | | ● | ● | ● | |
| 방문일 확인 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 시험군/대조군 치료 ³⁾ | | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| 맹검유지조사 ⁴⁾ | | | | | | | | ● | |

‡ : 지정된 날짜에 (± 3D) 를 허용한다.

* : visit 9에는 전화방문을 실시한다.

1) 연구자는 어깨관절 가동범위 및 임상적 검사 (Painful arc test, Empty can test, External rotation resistance test, External rotation lag sign, Internal rotation lag sign)를 복합적으로 시행 양성반응을 확인한다.

2) 실험실적 검사 항목은 다음과 같다.

(1)일반혈액검사 : ESR

(2)일반화학검사 : BUN, Creatinine, SGPT(ALT), SGOT(AST), CRP

3) 방사선 검사는 Shoulder X-ray 4P (Lateral, Axial, True AP, S-S outlet view)를 시행하여 골관절염, 석회화건염 또는 골절의 소견이 보일 경우 배제한다.

4) 시험군의 경우 주1회 매선 치료, 대조군의 경우 주1회 Sham매선 치료를 시행한다.

5) 기존에 복용하던 소염진통제는 임상시험 기간 중에는 투여 중지하도록 교육한다.

6) 마지막 방문 시 시험대상자 및 연구자를 대상으로 시험군인지 대조군인지 설문을 통하여 확인한다.

7.7.2 관찰항목

7.7.2.1. 대상자의 동의 및 인구학적 조사

임상시험에 들어가기 전, 본 임상시험의 목적과 내용에 대하여 대상자에게 상세히 설명하고, 서면 동의를 받는다. 증례기록서에 인구학적 정보를 조사하여 서면 동의 여부 및 동의일자와 대상자 이니셜, 성별, 생년월일 등을 기록하였다.

7.7.2.2. 병력조사 및 약물투여력

외과적 수술력, 알러지력 등을 포함한 2년 이내 과거력 및 현병력에 대하여 발생시기 (발생년도 또는 발생년월), 연구자의 의견 등을 적도록 한다. 현병력 중 기타 질환에 대한 약물투여력에 대해 조사하고, 만성 회전근개질환에 대해서는 유병기간을 포함한 병력을 문진을 통하여 조사하여 기재하였다.

7.7.2.3. 방사선 검사

방사선 검사는 Screening(V0) 단계에서 Shoulder X-ray 4P (Lateral, Axial, True AP, S-S outlet view)를 시행하여 골관절염, 석회화건염 또는 골절의 소견이 보일 경우 배제하였다.

7.7.2.4. 이학적 검사

연구자는 Screening(V0)단계에서 어깨관절 가동범위 및 임상적 검사를 시행하며 임상적 검사는 Painful arc test, Empty can test, External rotation resistance test, External rotation lag sign, Internal rotation lag sign를 복합적으로 시행, 양성반응을 확인하였다.

7.7.3. 유효성 평가 항목

7.7.3.1. VAS for pain intensity

V0, V1, V4, V8 및 V10 방문시마다 지난 24시간 동안 대상자가 겪은 통증(야간중, 안정시, 운동시)의 100mm Pain VAS를 이용하여 확인한다. “귀하의 통증은 현재 어느 정도 입니까?”라는 질문에 100mm 길이의 선으로 한쪽 끝에는 “통증 없음”, 또 한쪽 끝에는 “상상이 가능한 가장 강한 통증”이라고 명시하여 측정 당시 대상자 상태가 어디쯤 있는가를 대상자 스스로 기록하도록 하였다.

7.7.3.2. Shoulder Pain And Disability Index(SPADI)

V1, V4, V8 및 V10 방문시마다 Shoulder Pain And Disability Index를 이용하여 대상자가 겪은 어깨 통증정도 및 어깨 장애정도를 확인하였다.

7.7.3.3. ROM of Shoulder

V1, V4, V8 및 V10 방문시마다 대상자의 견관절 운동범위(전방거상, 중립위에서 내외회전, 후방 내회전)를 확인하였다.

7.7.3.4. RC-QoL score

V1, V4, V8 및 V10 방문시마다 대상자의 RC-QoL score를 확인하였다.

7.7.3.5. EQ-5D

V1, V4, V8 및 V10 방문시마다 대상자의 EQ-5D를 확인하였다.

7.7.3.6. 환자만족도 평가, 비용효율성 평가

V8 및 V10 방문시에 예후분석, 비용효과를 이용한 경제성을 분석하고, 환자의 만족도를 확인하였다.

7.7.4. 안전성 평가 항목

7.7.4.1 활력징후 (혈압, 맥박, 체온)

매 방문 시 활력징후(앉은 자세에서 5분 후에 측정된 혈압, 맥박, 체온)를 측정하여 기록하였다.

7.7.4.2 실험실적 검사

V0, V8 방문 시에 시행한 실험실적 검사항목은 다음과 같다.

- 1) 진단혈액검사 : ESR
- 2) 일반화학검사 : BUN, Creatinine, SGPT(ALT), SGOT(AST), CRP

7.7.4.3. 이상반응

연구자는 대상자가 자발적인 보고를 하도록 수시로 교육해야 하며, 연구자는 정기 또는 추가 방문에 면담 및 문진 등 진료를 통하여 이상반응을 확인하였다. 이상반응 조사에는 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 임상시험용의약품과 관련하여 취해진 조치 및 임상시험용의약품과의 인과관계 이외 의심되는 약제명, 이상반응에 대한 치료 여부 및 내용 등을 포함하였다.

7.7.5 조기종료/ 중도탈락

임상시험을 중단 및 탈락하는 경우에는 '임상시험계획서 4.5 임상시험 중지 및 탈락시의 처치'에 따라 시행하였다.

7.7.6 임상시험계획서 위반에 대한 처리

본 임상시험의 연구자는 임상시험 계획서의 위반이 발생하지 않도록 계획서에 대해 충분히 숙지하고 철저히 이행하여야 하였다.

본 임상시험에서 임상시험용의약품의 시술과 해당일에 빠짐없이 대상자가 외래 방문할 수 있도록 적절한 조치 하였다.

중대한 임상시험계획서 위반의 경우, 해당 대상자를 분석에서 탈락 처리 (PP제외)함을 원칙으로 하며 해당사항은 다음과 같다.

- 1) 동의서 미취득
- 2) 선정/제외 기준에 위반된 경우
- 3) 임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우
- 4) 임상시험 시작과 종료 시점의 주요 검사가 누락된 경우

기타, 연구 결과 해석에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경미한 임상시험계획서의 위반 사항은 위반 또는 지연 정도와 사유를 명확히 기재하고, 위반 또는 지연 사항이 임상시험시행에 영향을 주었는지 종합적으로 고찰하여 PP 분석에 포함하였다.

7.8 유효성 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법)

7.8.1 효과평가기준 및 평가방법

- 1) 다음의 대상자 그룹은 ITT (Intention-To-Treat) 분석을 실시한다.
 - 첫 방문 후 최소한 1회 이상의 1차 또는 2차 유효성 평가변수 자료가 확보된 모든 대상자
- 2) 다음의 대상자 그룹은 PP (Per-Protocol) 분석을 실시한다.
 - 선정/제외 기준에 따른 대상자 선택기준에 적합한 자
 - 전체 80% 이상을 치료한 대상자

7.8.2 유효성 평가 기준 및 방법

- 1) 1차 유효성 평가변수
 - 기점시점의 검사치를 기준으로 8주 후 100mm Pain VAS 변화량을 평가하여 평균, 표준편차로 제시하고, 호전양상을 알아보기위해 변화량에 대해 군내에서는 Paired t-test로 분석하고, 군간에는 Two sample t-test의 방법으로 분석함. 치료 전 기간에 걸친 변화에 대한 치료군내의 차이는 Repeated measured ANOVA 방법을 사용하였다.

2) 2차 유효성 평가변수

1) 4주, 16주 후 100mm Pain VAS 변화량

기점시점 (V1)의 검사치를 기준으로 4주 및 16주 후에 측정된 100mm Pain VAS의 변화량에 대해 군내에서는 Paired t-test로 분석하고, 군 간에는 Two sample t-test의 방법으로 분석함. 치료 전 기간에 걸친 변화에 대한 치료군내의 차이는 Repeated measured ANOVA 방법을 사용함.

2) 4주, 8주 및 16주후 SPADI, 가동범위 (ROM), RC-QoL, EQ-5D의 변화량
기점시점 (V1)의 검사치를 기준으로 4주, 8주 및 16주 후 SPADI, 가동범위 (ROM), RC-QoL, EQ-5D의 변화량에 대해 군내에서는 Paired t-test로 분석하였고, 군 간에는 Two sample t-test의 방법으로 분석함. 치료 전 기간에 걸친 변화에 대한 치료군내의 차이는 Repeated measured ANOVA 방법을 사용함.

7.8.3 통계분석방법

1) 유효성 평가 분석

유효성 평가는 원칙적으로 ITT 분석을 수행하되, Last Observation Carried Forward (LOCF) method으로 보정하고, 추가적으로 PP 분석을 수행함, 분석결과가 다른 경우에는 ITT 분석군을 주 분석법으로 하고, PP 분석군은 보조 분석법으로 분석하여 그 결과를 ITT 분석결과와 비교하였다.

시험군과 대조군간의 유효성 평가에서는 1차 유효성 평가 변수로 기저 시점 대비 8주후 (primary endpoint) 의 pain VAS 변화량에 대해 평균, 표준편차로 제시하였고, 호전양상을 알아보기 위해 independent t-test를 이용하여 군간 비교 검정하였다. 추가로 시간 경과에 따른 누적 치료 효과를 검정하기 위해 반복측정 분산분석 (Repeated measures ANOVA) 을 통해 검정하였다.

2차 유효성 평가 변수로 연속형 자료에 대해서는 1차 유효성 평가 변수와 동일하게 분석을 실시하며, 범주형 자료의 경우 기술통계량 (빈도, 백분율)을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군간 비교 검정하였다.

2) 안전성 평가 분석

(1)이상반응

시험기간 동안 보고된 모든 이상반응을 도표화한 후 이상반응의 발현율을

구하였다. 각 군간 이상반응이 발생한 대상자의 비율을 계산하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교 검정하였다.

(2) 실험실적 검사, 활력징후

연속형 자료의 경우 기저 시점 대비 평가 시점의 기술통계량 (평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 independent t-test 또는 Mann-whitney test를 실시하여 군간 비교 검정하였다. 범주형 자료의 경우 기술통계량(빈도, 백분율)을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교 검정하였다.

7.9 이상반응의 평가

7.9.1 의약품등과의 강도 평가 기준

연구자는 시험기간 동안 보고된 각각의 이상반응 및 중대한 이상반응에 대한 강도를 평가한다. 이러한 평가는 연구자의 임상적 판단에 근거하여 이루어졌다.

증례기록서(CRF)에 기록된 각각의 이상 반응 및 중대한 이상 반응의 강도(Intensity)는 WHO guideline을 참조하며, 제시되지 않은 이상반응의 강도는 다음의 기준에 따라 정의하였다.

- 1) Grade1(경증): 일시적 또는 경증의 불편을 유발하는 이상반응으로 처치가 필요하지 않고 대상자의 정상생활(기능)을 크게 저해하지 않는, 즉 활동에 제한을 주지 않는 경우
- 2) Grade2(중등증): 경도에서 중등도의 활동제한을 유발하는 이상반응으로 즉, 대상자의 정상 생활(기능)을 유의하게 저해하며, 어느 정도 타인의 도움이 필요한 정도로, 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우, 처치가 필요하지 않을 수도 있음
- 3) Grade3(중증): 심한 이상반응으로 현저한 활동제한을 유발하는 이상반응으로 대부분 어느 정도 타인의 도움이 필요하며, 의학적인 처치가 필요한 경우, 입원을 요할 수도 있음

7.9.2 인과관계 평가

이상반응 및 중대한 이상반응에 대한 임상시험용의약품과의 인과관계 평가 기준은 다음과 같이 판정하였다.

- 1) Definitely related (명확히 관련이 있음)
 - 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
 - 이 약 투여와 다른 어떤이유보다 본제 투여에 의해 가장 개연성있게 설명되는 경우
 - 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우
 - 재투여(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
 - 이상반응이 이 약 또는 동일계열의 이 약에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우
- 2) Probably related (관련이 있다고 생각됨)
 - 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우

- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 원인보다 이 약 투여에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우
- 투여 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

3) Possibly related (관련이 있을 가능성이 있음)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 있는 경우
- 이 약 투여와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성있는 원인들과 같은 수준으로 본체에 기인한다고 판단되는 경우
- 투여중단으로(실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

4) Probably not related (관련이 없다고 생각됨)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 없는 경우
- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우

5) Definitely not related (명확히 관련이 없다고 생각됨)

- 이 약을 투여하였다는 증거가 없는 경우
- 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우
- 투여 중단 결과(실시된 경우)으로 이상반응이 소실되지 않는 경우

6) Unknown (알 수 없음)

7.9.3 이상반응 및 중대한 이상반응에 대한 기록

연구자는 증례기록서(CRF)에 이상 반응 및 중대한 이상 반응과 관련된 모든 정보 즉, 이상반응명, 발생일, 종료일, 강도, 임상시험용의약품과의 연관성, 결과, 치료 여부, 중대한 이상반응 여부에 대해 기록을 하였다.

7.9.4 예측되는 이상반응

- 매선치료의 이상반응

- 1) 1~5일 이내에 국소 發赤, 腫脹, 疼痛, 熱感 등이 나타날 수 있고, 線의 자극으로 刺針 부위의 지방이 액화되어 소량의 유백색 삼출물이 나오는 것은 정상 반응에 속한다.
- 2) 시술 후 국소 체온이 상승되어 3~7일간 지속될 수 있으며, 일부 환자는 시술 후 4~24시간 이내에 체온이 상승하여 38℃ 전후에 달하나 2~4일간 지속되다가 자연히 회복된다.
- 3) 치료 후에 정도의 차이는 있으나 백혈구와 호중구의 증가현상이 있을 수 있으며, 몸살 같은 전신 근육통을 호소할 수 있는데 이는 자연적으로 소실된다.

- 4) 침치료 이상반응과 유사하게 매선요법을 받은 부위의 멍듦, 국소통증, 자침 부위의 약간의 상처 등이 나타날 수 있으며, 훈침으로 어지러움, 다한, 오심, 구토, 팔다리 차가움, 가슴 답답함 등이 나타날 수 있다.

7.9.5 중대한 이상반응 보고방법

임상시험 기간 중 연구자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며, 중대한 이상반응 발생시에는 임상시험을 중지하고 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 한다. 임상시험 중 “중대한 이상반응” 발생 시 각 담당자의 의무는 다음과 같다.

1) 연구자의 의무

연구자는 임상시험 중 중대한 이상반응이 발생한 때에는 즉시 기관생명윤리위원회에 보고하고 별도의 지시가 있을 때까지 해당 시험식품에 대한 임상시험의 일부 또는 전부를 중지하여야 한다.

2) 연구담당자의 의무

연구담당자는 임상시험 실시 중에 중대한 이상반응이 발생한 경우에는 즉시 책임연구자에게 보고하여야 한다.

3) 기관생명윤리위원회의 의무

기관생명윤리위원회는 중대한 이상반응이 나타난 경우에는 임상시험의 일부 또는 전부에 대하여 중지명령 등 필요한 조치를 연구자에게 하여야 한다.

7.10 자료의 품질 보증

본 인체시험에 대하여 의뢰자(연구자 주도 임상임.)는 모니터요원(김석헌; CRA, (주)제너럴바이오텍)을 지정하여 모니터링을 실시하도록 하였다. 모니터링 방문을 통하여 시험계획서의 준수여부, 시험책임자 등 시험자로부터 인체시험 진행 현황, 병원기록과 증례기록서(CRF)의 일치여부, 이상반응, 시험용 식품의 관리 등 시험 전반이 계획에 따라 과학적이고 윤리적으로 시행되는지를 확인하였다. 이를 위해 시험자는 모니터요원의 모니터링 방문을 위해 적절한 시간과 장소를 할애하고 증례기록서 및 병원기록의 열람이 가능하도록 하였다.

8. 시험 대상자

8.1 대상자의 수와 분포

본 인체시험의 모집공고에 의하여 강동경희대학교 한방병원에서 67명이 지원 및 스크리닝을 실시하였고 이 중 목표치인 64명(시험군 32명, 대조군 32명)이 본 인체시험에 등록되었다. 시험 중 2명이 중도탈락 하였다. 이에 따라 총 62명이 시험에 순응하여 종료하였다. (Table 4, Figure 1)

따라서 총 64명(시험군 32명, 대조군 32명)의 ITT 분석군이 구성되고, 중도탈락된 2명을 제외한 62명이 PP 분석군이 된다.

Table 4. 임상연구 대상자의 참여 상태

| 항목 | Total |
|------------------------------|-----------|
| Screening | 67 |
| Enrolled | 64 |
| Completed | 62 |
| Drop-out | 2 |
| Not Enrolled | 3 |
| Inclusion criteria violation | 3 |

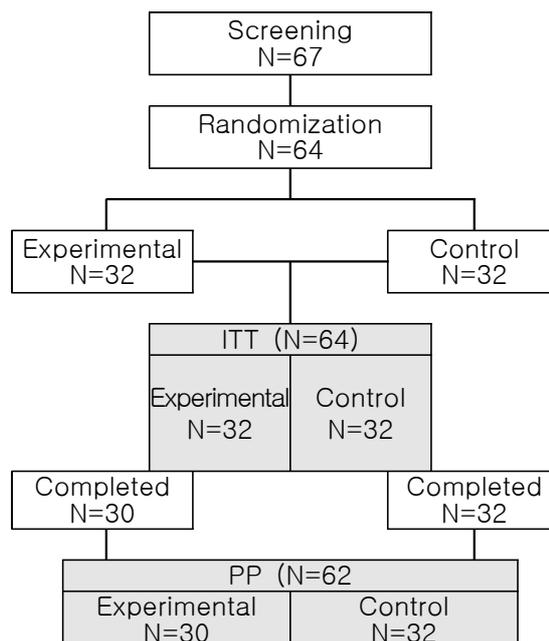


Figure 1. 연구 대상자 분포

8.2 순응도

본 인체시험에서는 대상자가 전체 계획된 치료에 대한 순응도가 80% 이상 치료한 경우 순응한 것으로 간주하였다. PP군에 대한 순응도는 Table 5에 제시하였다. 순응률(시험을 완료한 대상자 비율)은 86.36%이다.

Table 5. 순응도 (PP Population)

| Compliance (순응률) | |
|---------------------|------|
| N | % |
| 62/64 | 96.8 |

8.3 중도 탈락 사유

대상자가 계획서에 따라 선정기준에 적합하고, 제외기준에 해당하지 않으며, 본 시험 치료의 모든 방문을 이행한 경우 시험을 완료한 것으로 간주하였다.

본 시험에 등록된 대상자 중 총 2명이 탈락하였는데, 그 내역은 Figure 1, Table 4 및 Table 6에 요약되어 있다.

Table 6. 중도 탈락 사유

| Reason for Dropout | N |
|--------------------|---|
| Consent withdrawal | 2 |

동의철회는 개인사정에 의한 탈락으로 1명, 계획서 위반으로 인한 1명 총 2명으로서 이들 모두 시험 진행과 유효성 및 안전성 평가와 직접적인 연관성은 없었다.

8.4 시험계획서 위반

본 인체시험 진행 중 계획서 등 위반 사례는 보고된바 없다.

9. 유효성 평가

9.1 평가 대상군

평가 대상군은 무작위 배정 및 유효성 평가변수 결과 확보 여부에 따라 ITT(Intention to Treat) 및 PP(Per Protocol)군으로 분류하였다.

- 1) 다음의 대상자 그룹에 대하여 ITT (Intention-To-Treat) 분석을 실시하였다.
 - 첫 방문 후 최소한 1회 이상의 1차 또는 2차 유효성 평가변수 자료가 확보된 모든 대상자
- 2) 다음의 대상자 그룹에 대하여 PP (Per-Protocol) 분석을 실시하였다.
 - 선정/제외 기준에 따른 대상자 선택기준에 적합한 자
 - 임상연구 및 치료에 대한 순응도가 80% 이상인 자
 - 5주, 7주 치료의 1차 유효성 평가변수가 확보 된 자

이에, ITT 분석군은 전체 대상자인 64명(시험군 32명, 대조군 32명), PP 분석군은 중도탈락자 2명을 뺀 62명(시험군 30명, 대조군 32명)으로 한다.

분석군의 분류는 계획서에 따라 결정되었다. 유효성 평가변수에 대해서는 ITT, PP군 모두에서 분석되었다.

9.2 통계분석방법

1. 유효성 평가 분석

유효성 평가는 원칙적으로 ITT 분석을 수행하되, Last Observation Carried Forward (LOCF) method으로 보정하였고, 추가적으로 PP 분석을 수행하였다. 분석결과가 다른 경우에는 ITT 분석군을 주 분석법으로 하고, PP 분석군은 보조 분석법으로 분석하여 그 결과를 ITT 분석결과와 비교하였다.

시험군과 대조군간의 유효성 평가에서는 1차 유효성 평가 변수로 기저 시점 대비 8주 후 (primary endpoint) 의 pain VAS 변화량에 대해 평균, 표준편차로 제시하고, 호전 양상을 알아보기위해 independent t-test를 이용하여 군간 비교 검정하였다. 추가로 시간 경과에 따른 누적 치료 효과를 검정하기 위해 반복측정 분산분석 (Repeated measures ANOVA) 을 통해 검정하였다.

2차 유효성 평가 변수로 연속형 자료에 대해서는 1차 유효성 평가 변수와 동일하게 분석을 실시하며, 범주형 자료의 경우 기술통계량 (빈도, 백분율)을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군간 비교 검정하였다.

9.3 인구 통계학적 및 기저 특성

본 인체시험 대상자에 대해 시험용 식품 투여 전의 기저 특성에 군 간 차이가 있는지 검정하였다(Table 8). 그 결과 ITT군 및 PP군 모두 성별, 나이에 통계적으로 유의한 차이는 관측되지 않아 두 군의 사전 동질성이 인정된다고 볼 수 있고, 무작위배정은 통계학적으로 적절하다고 판단된다.

Table 8. Study patients' baseline characteristics

| Variable | ITT population | | | PP population | | |
|-------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=32) | p value | Control (n=32) | Experimental (n=30) | p value |
| Sex (male) | 18 (52.3%) | 16 (50.0%) | 0.616 ¹⁾ | 18 (52.3%) | 16 (53.3%) | 0.818 ¹⁾ |
| Age (years) | 51.38±11.15 | 52.13±9.96 | 0.979 ²⁾ | 51.38±11.15 | 52.07±10.27 | 0.972 ²⁾ |

¹⁾ P values were derived from Chi-square test.

²⁾ P values were derived from Mann-Whitney's U test.
(Shapiro-Wilk's test was employed for test of normality assumption.)

9.4 유효성 평가변수 분석

1차 유효성 평가변수인 100mm pain VAS 및 2차 유효성 평가변수인 100mm pain VAS, SPADI, ROM, RC-QoL, EQ-5D는 시험치료 전(Baseline)과 치료 후인 week4, week8 및 week10에서 측정하였고, 각 측정값과 baseline 대비 변화정도에 대하여 군 간 및 군 내(방문시기별) 비교하였다(Table 9, Table 10).

Table 9. Comparison between and within each groups (ITT population)

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|-------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=32) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=32) | p value* | p value** |
| VAS(안정) | | | | | | | | |
| visit 1 | 40.66±21.59 ^a | 43.53±22.64 ^{ab} | .605 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 42.94±22.28 ^a | 44.56±22.36 ^a | .772 ³⁾ | 2.28±18.95 | .501 ¹⁾ | 1.03±20.53 | .778 ¹⁾ | .801 ³⁾ |
| visit 8 | 38.00±25.47 ^a | 34.38±24.04 ^{ab} | .560 ³⁾ | -2.66±26.47 | .574 ¹⁾ | -9.16±25.39 | .050 ¹⁾ | .320 ³⁾ |
| visit 10 | 27.81±20.37 ^b | 29.96±23.93 ^b | .984 ⁴⁾ | -12.84±23.54 | .006 ²⁾ | -13.58±28.35 | .008 ²⁾ | .911 ³⁾ |
| p value*** | .004 ⁵⁾ | .001 ⁵⁾ | | | | | | |
| VAS(운동) | | | | | | | | |
| visit 1 | 64.53±16.20 ^a | 63.38±18.29 ^a | .669 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 58.53±21.11 ^a | 53.22±20.51 ^{bc} | .311 ³⁾ | -6.00±17.42 | .066 ²⁾ | -10.16±19.64 | .006 ¹⁾ | .374 ³⁾ |
| visit 8 | 47.06±26.12 ^b | 43.59±25.86 ^{cd} | .585 ⁴⁾ | -17.47±25.00 | .001 ²⁾ | -19.78±22.60 | <001 ¹⁾ | .699 ³⁾ |
| visit 10 | 37.88±23.93 ^c | 36.39±23.57 ^d | .893 ⁴⁾ | -26.66±23.13 | <001 ²⁾ | -26.98±25.97 | <001 ¹⁾ | .958 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| VAS(아간) | | | | | | | | |
| visit 1 | 53.69±24.09 ^a | 56.09±24.15 ^a | .730 ⁴⁾ | | | | | |

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=32) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=32) | p value* | p value** |
| visit 4 | 48.94±25.18 ^{ab} | 46.06±21.26 ^{bc} | .623 ³⁾ | -4.75±16.04 | .088 ²⁾ | -10.03±16.08 | .001 ²⁾ | .239 ⁴⁾ |
| visit 8 | 39.25±26.96 ^{bc} | 38.50±25.15 ^{cd} | 1.000 ⁴⁾ | -14.44±23.53 | .003 ²⁾ | -17.59±21.89 | <001 ²⁾ | .580 ³⁾ |
| visit 10 | 31.41±22.84 ^c | 32.55±25.73 ^d | .914 ⁴⁾ | -22.28±23.99 | <001 ²⁾ | -23.55±25.85 | <001 ²⁾ | .840 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| SPADI (pain) | | | | | | | | |
| visit 1 | 31.13±8.78 ^a | 33.34±6.66 ^a | .247 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 27.97±10.06 ^b | 29.09±8.38 ^b | .629 ³⁾ | -3.16±4.77 | .001 ¹⁾ | -4.25±7.80 | .005 ²⁾ | .502 ³⁾ |
| visit 8 | 23.50±12.44 ^{bc} | 24.38±10.02 ^{cd} | .846 ⁴⁾ | -7.63±10.62 | <001 ²⁾ | -8.97±10.60 | <001 ²⁾ | .472 ⁴⁾ |
| visit 10 | 20.97±11.93 ^{cd} | 21.41±12.18 ^d | .885 ³⁾ | -10.16±10.13 | <001 ¹⁾ | -11.94±11.90 | <001 ²⁾ | .522 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| SPADI (disability) | | | | | | | | |
| visit 1 | 37.06±15.86 ^a | 37.84±16.00 ^{ab} | .845 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 33.94±15.82 ^a | 35.63±15.32 ^a | .666 ³⁾ | -3.13±8.21 | .039 ¹⁾ | -2.22±9.92 | .215 ¹⁾ | .692 ³⁾ |
| visit 8 | 30.34±19.53 ^a | 30.09±18.09 ^{bc} | .958 ³⁾ | -6.72±18.36 | .047 ¹⁾ | -7.75±15.93 | .010 ¹⁾ | .811 ³⁾ |
| visit 10 | 21.16±16.43 ^b | 25.78±18.66 ^c | .270 ⁴⁾ | -15.91±16.60 | <001 ²⁾ | -12.06±20.62 | .003 ²⁾ | .415 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | .001 ⁵⁾ | | | | | | |
| SPADI (total) | | | | | | | | |
| visit 1 | 68.19±23.91 ^a | 71.19±20.58 ^a | .593 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 61.91±25.00 ^b | 64.72±22.69 ^a | .639 ³⁾ | -6.28±10.61 | .002 ¹⁾ | -6.47±15.53 | .025 ¹⁾ | .955 ³⁾ |
| visit 8 | 53.84±30.88 ^{bc} | 54.47±27.13 ^{bc} | .909 ⁴⁾ | -14.34±27.36 | .009 ²⁾ | -16.72±25.02 | .001 ¹⁾ | .605 ⁴⁾ |
| visit 10 | 42.13±27.22 ^d | 47.19±29.75 ^c | .480 ³⁾ | -26.06±25.22 | <001 ¹⁾ | -24.00±31.19 | <001 ¹⁾ | .772 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (FF) | | | | | | | | |
| visit 1 | 140.69±32.02 ^a | 138.97±28.29 ^a | .736 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 150.19±30.39 ^{ab} | 156.88±19.98 ^{bc} | .989 ⁴⁾ | 9.50±31.68 | .027 ²⁾ | 17.91±22.16 | <001 ²⁾ | .247 ⁴⁾ |
| visit 8 | 160.16±26.65 ^{ac} | 158.03±25.17 ^{cd} | .519 ⁴⁾ | 19.47±39.72 | .006 ²⁾ | 19.06±28.04 | .001 ²⁾ | .962 ³⁾ |
| visit 10 | 162.59±22.32 ^{bc} | 165.47±15.97 ^d | .795 ⁴⁾ | 21.91±31.25 | <001 ²⁾ | 26.50±23.49 | <001 ²⁾ | .206 ⁴⁾ |
| p value*** | .001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (Ers) | | | | | | | | |
| visit 1 | 58.25±18.43 | 57.59±19.40 ^a | .890 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 59.28±22.54 | 67.47±18.51 ^b | .117 ³⁾ | 1.03±18.51 | .755 ¹⁾ | 9.88±16.11 | .002 ¹⁾ | .046 ³⁾ |
| visit 8 | 62.88±20.01 | 68.56±17.55 ^b | .207 ⁴⁾ | 4.63±17.61 | .186 ²⁾ | 10.97±17.31 | .001 ²⁾ | .151 ³⁾ |
| visit 10 | 63.78±21.59 | 66.81±19.22 ^{ab} | .535 ⁴⁾ | 5.53±18.11 | .032 ²⁾ | 9.22±19.36 | .013 ²⁾ | .540 ⁴⁾ |
| p value*** | .249 ⁵⁾ | .001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (ER at 90) | | | | | | | | |
| visit 1 | 67.25±24.01 | 67.19±17.36 ^a | .264 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 70.75±23.60 | 71.63±17.60 ^{ab} | .848 ⁴⁾ | 3.50±14.63 | .124 ²⁾ | 4.44±14.65 | .082 ²⁾ | .799 ³⁾ |
| visit 8 | 69.50±24.22 | 76.59±15.87 ^b | .170 ⁴⁾ | 2.25±29.03 | .201 ²⁾ | 9.41±12.89 | <001 ²⁾ | .203 ⁴⁾ |
| visit 10 | 76.00±18.50 | 78.25±15.19 ^{bc} | .847 ⁴⁾ | 8.75±19.88 | .009 ²⁾ | 11.06±17.44 | .001 ²⁾ | .338 ⁴⁾ |
| p value*** | .206 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (IR at 90) | | | | | | | | |
| visit 1 | 42.94±21.97 ^a | 47.38±20.98 | .412 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 51.91±19.17 ^{ab} | 49.38±19.09 | .598 ³⁾ | 8.97±27.88 | .078 ¹⁾ | 2.00±25.10 | .655 ¹⁾ | .297 ³⁾ |
| visit 8 | 57.09±22.69 ^b | 57.63±18.39 | .855 ⁴⁾ | 14.16±25.76 | .007 ²⁾ | 10.25±24.59 | .022 ²⁾ | .537 ³⁾ |
| visit 10 | 54.81±22.41 ^{ab} | 55.5±20.87 | .941 ⁴⁾ | 11.88±24.71 | .030 ²⁾ | 8.13±25.69 | .098 ²⁾ | .554 ³⁾ |
| p value*** | .009 ⁵⁾ | .057 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (Irp) | | | | | | | | |
| visit 1 | 8.0 (4.8) ^a | 7.0 (4.0) ^a | .464 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 8.5 (5.8) ^a | 8.0 (10.0) ^b | .681 ⁴⁾ | 0.0 (4.0) | .948 ²⁾ | 0.5 (2.0) | .001 ²⁾ | .098 ⁴⁾ |
| visit 8 | 11.0 (5.8) ^b | 10.0 (4.8) ^b | .710 ⁴⁾ | 1.5 (4.0) | .006 ²⁾ | 2.0 (3.0) | <001 ²⁾ | .650 ⁴⁾ |
| visit 10 | 11.5 (4.8) ^b | 9.5 (4.8) ^b | .552 ⁴⁾ | 2.0 (4.0) | .003 ²⁾ | 2.0 (4.0) | <001 ²⁾ | .680 ⁴⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=32) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=32) | p value* | p value** |
| RC-QoL (sec A) | | | | | | | | |
| visit 1 | 46.62±16.61 ^a | 41.79±11.91 ^a | .186 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 56.27±16.01 ^{bc} | 48.60±19.34 ^{ab} | .089 ³⁾ | 9.65±17.01 | .003 ¹⁾ | 6.81±18.47 | .045 ¹⁾ | .460 ⁴⁾ |
| visit 8 | 62.62±21.65 ^c | 56.98±21.87 ^{bc} | .506 ⁴⁾ | 16.00±23.44 | <.001 ²⁾ | 15.19±20.71 | <.001 ¹⁾ | .979 ⁴⁾ |
| visit 10 | 70.23±18.73 ^d | 62.35±26.00 ^c | .171 ⁴⁾ | 23.61±21.38 | <.001 ¹⁾ | 20.56±27.33 | <.001 ²⁾ | .620 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec B) | | | | | | | | |
| visit 1 | 45.36±21.34 ^a | 38.23±17.17 ^a | .146 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 54.14±19.17 ^{ab} | 43.82±19.45 ^a | .036 ³⁾ | 8.79±21.00 | .024 ¹⁾ | 5.60±17.93 | .087 ¹⁾ | .294 ⁴⁾ |
| visit 8 | 62.95±22.64 ^{bc} | 56.83±23.97 ^{bc} | .298 ³⁾ | 17.60±21.99 | <.001 ¹⁾ | 18.61±22.17 | <.001 ¹⁾ | .946 ⁴⁾ |
| visit 10 | 66.83±23.02 ^c | 61.55±27.56 ^c | .568 ⁴⁾ | 21.47±24.45 | <.001 ²⁾ | 23.32±29.88 | <.001 ²⁾ | .787 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec C) | | | | | | | | |
| visit 1 | 33.35±17.57 ^a | 31.88±18.21 ^a | .748 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 35.25±20.50 ^a | 43.54±21.79 ^{bc} | .122 ³⁾ | 2.03±13.96 | .424 ¹⁾ | 12.34±21.55 | .003 ¹⁾ | .029 ³⁾ |
| visit 8 | 48.63±25.10 ^{bc} | 53.68±24.04 ^{cd} | .415 ³⁾ | 16.13±21.82 | <.001 ¹⁾ | 22.64±24.34 | <.001 ¹⁾ | .210 ⁴⁾ |
| visit 10 | 56.11±26.91 ^c | 58.57±24.61 ^d | .704 ³⁾ | 22.88±24.92 | <.001 ¹⁾ | 26.96±29.18 | <.001 ¹⁾ | .555 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec D) | | | | | | | | |
| visit 1 | 43.54±19.56 ^a | 34.67±17.06 ^a | .058 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 44.34±18.74 ^a | 46.43±18.51 ^{bc} | .655 ³⁾ | 0.79±13.67 | .745 ¹⁾ | 11.76±16.85 | <.001 ¹⁾ | .006 ³⁾ |
| visit 8 | 55.45±22.53 ^{bc} | 51.74±23.12 ^{cd} | .707 ⁴⁾ | 11.91±20.33 | .005 ²⁾ | 17.08±21.05 | <.001 ¹⁾ | .322 ³⁾ |
| visit 10 | 59.84±24.06 ^c | 55.84±24.78 ^{bd} | .619 ⁴⁾ | 16.29±21.92 | .001 ²⁾ | 21.17±22.61 | <.001 ¹⁾ | .385 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec E) | | | | | | | | |
| visit 1 | 53.88±18.67 ^a | 47.15±15.93 ^{ab} | .126 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 55.19±18.21 ^a | 50.54±18.32 ^a | .162 ⁴⁾ | 1.30±10.70 | .496 ¹⁾ | 3.38±19.19 | .501 ²⁾ | .594 ³⁾ |
| visit 8 | 62.96±19.20 ^{bc} | 57.36±23.18 ^{ab} | .297 ³⁾ | 9.08±17.78 | .007 ¹⁾ | 10.21±23.64 | .020 ¹⁾ | .829 ³⁾ |
| visit 10 | 69.18±19.88 ^c | 60.61±25.32 ^b | .137 ³⁾ | 15.3±20.52 | <.001 ¹⁾ | 13.46±30.19 | .017 ¹⁾ | .777 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | .009⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (Total) | | | | | | | | |
| visit 1 | 44.74±15.29 ^a | 38.72±12.05 ^a | .085 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 49.13±15.14 ^a | 46.59±16.03 ^b | .517 ³⁾ | 4.39±10.14 | .020 ¹⁾ | 7.87±14.31 | .004 ¹⁾ | .222 ⁴⁾ |
| visit 8 | 58.67±20.54 ^b | 55.32±20.97 ^{cd} | .840 ⁴⁾ | 13.93±18.11 | <.001 ²⁾ | 16.60±18.97 | <.001 ¹⁾ | .420 ⁴⁾ |
| visit 10 | 64.71±20.16 ^c | 59.72±24.05 ^d | .372 ³⁾ | 19.97±18.83 | <.001 ¹⁾ | 21.01±25.00 | <.001 ¹⁾ | .852 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (자기관리) | | | | | | | | |
| visit 1 | 2.0 (0.0) ^{ab} | 2.0 (2.0) ^a | .652 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (2.0) ^a | .357 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .499 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .660 ²⁾ | .239 ⁴⁾ |
| visit 8 | 2.0 (0.0) ^{ab} | 1.0 (1.0) ^{ab} | .038 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .499 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .026 ²⁾ | .801 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^b | 1.5 (1.0) ^b | .493 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .028 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .008 ²⁾ | .959 ⁴⁾ |
| p value*** | .011⁶⁾ | .005⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (일상활동) | | | | | | | | |
| visit 1 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (1.0) | .959 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 2.0 (1.0) ^{ab} | 2.0 (1.0) | .700 ⁴⁾ | 0.0 (0.0) | .366 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .467 ²⁾ | .981 ⁴⁾ |
| visit 8 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (0.8) | .277 ⁴⁾ | 0.0 (0.0) | .248 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .049 ²⁾ | .350 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^b | 2.0 (0.0) | .532 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .002 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .071 ²⁾ | .624 ⁴⁾ |
| p value*** | .002⁶⁾ | .129⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (통증불편감) | | | | | | | | |
| visit 1 | 3.0 (1.0) ^a | 3.0 (1.8) ^a | .588 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 3.0 (1.8) ^{ab} | 3.0 (1.0) ^b | .287 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .035 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .008 ²⁾ | .441 ⁴⁾ |
| visit 8 | 3.0 (1.0) ^{bc} | 2.0 (1.0) ^b | .907 ⁴⁾ | -1.0 (1.0) | <.001 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .004 ²⁾ | .351 ⁴⁾ |

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=32) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=32) | p value* | p value** |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^c | 2.0 (1.0) ^b | .853 ⁴⁾ | -1.0 (1.0) | <001 ²⁾ | -1.0 (1.0) | .001 ²⁾ | .585 ⁴⁾ |
| p value*** | <.001 ⁶⁾ | <.001 ⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (불안/우울) | | | | | | | | |
| visit 1 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (0.0) | .648 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 2.0 (1.8) ^{ab} | 2.0 (1.8) | .869 ⁴⁾ | 0.0 (0.0) | .564 ²⁾ | 0.0 (0.0) | .366 ²⁾ | .354 ⁴⁾ |
| visit 8 | 2.0 (1.0) ^{bc} | 2.0 (2.0) | .252 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .008 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .830 ²⁾ | .061 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^c | 2.0 (1.0) | .838 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .004 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .040 ²⁾ | .448 ⁴⁾ |
| p value*** | .001 ⁶⁾ | .088 ⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (Total) | | | | | | | | |
| visit 1 | 11.22±2.77 ^a | 10.88±2.84 ^a | .625 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 10.94±2.85 ^a | 10.59±3.04 ^a | .642 ³⁾ | -0.28±1.84 | .393 ¹⁾ | -0.28±1.80 | .384 ¹⁾ | .929 ⁴⁾ |
| visit 8 | 9.81±2.49 ^{bc} | 9.78±2.85 ^{ab} | .597 ⁴⁾ | -1.41±2.39 | .002 ¹⁾ | -1.09±2.47 | .024 ²⁾ | .609 ³⁾ |
| visit 10 | 9.00±2.59 ^c | 9.13±2.39 ^b | .842 ³⁾ | -2.22±2.15 | <001 ¹⁾ | -1.75±2.69 | .001 ¹⁾ | .444 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (VAS) | | | | | | | | |
| visit 1 | 61.03±17.99 ^{ab} | 55.94±19.90 ^a | .299 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 60.72±16.31 ^a | 61.56±17.57 ^{ab} | .843 ³⁾ | -0.31±16.65 | .916 ¹⁾ | 5.63±20.07 | .183 ²⁾ | .415 ⁴⁾ |
| visit 8 | 68.00±19.40 ^{ab} | 67.06±17.32 ^{bc} | .839 ³⁾ | 6.97±18.01 | .036 ¹⁾ | 11.13±18.44 | .003 ²⁾ | .527 ⁴⁾ |
| visit 10 | 70.56±19.19 ^{bc} | 73.59±17.32 ^c | .632 ⁴⁾ | 9.53±20.90 | .005 ²⁾ | 17.66±22.47 | <001 ²⁾ | .135 ⁴⁾ |
| p value*** | .004 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |

* P values were compared within each group from baseline.

** P values were compared between groups.

*** P values were analysed changes over time.

¹⁾ P values were derived from paired t test.

²⁾ P values were derived from Wilcoxon's signed rank test.

³⁾ P values were derived from independent t test.

⁴⁾ P values were derived from Mann-Whitney's U test.

⁵⁾ P values were derived from RM-ANOVA.

⁶⁾ P values were derived from Friedman test.

(Shapiro-Wilk's test was employed for test of normality assumption.)

Table 10. Comparison between and within each groups (PP population)

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=30) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=30) | p value* | p value** |
| VAS(안정) | | | | | | | | |
| visit 1 | 40.66±21.59 ^a | 45.77±21.57 ^{ab} | .355 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 42.94±22.28 ^a | 46.53±21.64 ^a | .522 ³⁾ | 2.28±18.95 | .501 ¹⁾ | 0.77±21.16 | .844 ¹⁾ | .767 ³⁾ |
| visit 8 | 38.00±25.47 ^a | 35.67±24.26 ^{ab} | .714 ³⁾ | -2.66±26.47 | .574 ¹⁾ | -10.10±25.93 | .041 ¹⁾ | .268 ³⁾ |
| visit 10 | 27.81±20.37 ^b | 30.95±24.37 ^b | .842 ⁴⁾ | -12.84±23.54 | .006 ²⁾ | -14.81±28.85 | .007 ²⁾ | .769 ³⁾ |
| p value*** | .004 ⁵⁾ | .001 ⁵⁾ | | | | | | |
| VAS(운동) | | | | | | | | |
| visit 1 | 64.53±16.20 ^a | 63.60±18.15 ^a | .675 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 58.53±21.11 ^a | 53.77±21.05 ^{ab} | .377 ³⁾ | -6.00±17.42 | .066 ²⁾ | -9.83±19.87 | .011 ¹⁾ | .422 ³⁾ |
| visit 8 | 47.06±26.12 ^b | 43.50±26.70 ^{bc} | .567 ⁴⁾ | -17.47±25.00 | .001 ²⁾ | -20.10±22.99 | <001 ¹⁾ | .668 ³⁾ |
| visit 10 | 37.88±23.93 ^c | 35.82±24.22 ^c | .777 ⁴⁾ | -26.66±23.13 | <001 ²⁾ | -27.78±26.36 | <001 ¹⁾ | .859 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| VAS(아간) | | | | | | | | |
| visit 1 | 53.69±24.09 ^a | 56.50±24.35 ^a | .665 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 48.94±25.18 ^{ab} | 46.13±20.97 ^{bc} | .637 ³⁾ | -4.75±16.04 | .088 ²⁾ | -10.37±16.52 | .002 ²⁾ | .179 ³⁾ |
| visit 8 | 39.25±26.96 ^{bc} | 38.07±25.10 ^{cd} | .977 ⁴⁾ | -14.44±23.53 | .003 ²⁾ | -18.43±22.33 | <001 ²⁾ | .496 ³⁾ |
| visit 10 | 31.41±22.84 ^c | 31.72±25.56 ^d | .826 ⁴⁾ | -22.28±23.99 | <001 ²⁾ | -24.78±26.22 | <001 ²⁾ | .696 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| SPADI (pain) | | | | | | | | |
| visit 1 | 31.13±8.78 ^a | 33.37±6.63 ^a | .241 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 27.97±10.06 ^{bc} | 29.47±8.50 ^b | .530 ³⁾ | -3.16±4.77 | .001 ¹⁾ | -3.90±7.54 | .009 ²⁾ | .642 ³⁾ |

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=30) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=30) | p value* | p value** |
| visit 8 | 23.50±12.44 ^{cd} | 24.43±10.34 ^{cd} | .822 ⁴⁾ | -7.63±10.62 | <001 ²⁾ | -8.93±10.67 | <001 ²⁾ | .485 ⁴⁾ |
| visit 10 | 20.97±11.93 ^d | 21.27±12.56 ^d | .924 ³⁾ | -10.16±10.13 | <001 ¹⁾ | -12.1±12.03 | <001 ²⁾ | .493 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| SPADI (disability) | | | | | | | | |
| visit 1 | 37.06±15.86 ^a | 39.23±15.54 ^{ab} | .589 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 33.94±15.82 ^a | 36.90±14.96 ^a | .452 ³⁾ | -3.13±8.21 | .039 ¹⁾ | -2.33±10.24 | .222 ¹⁾ | .737 ³⁾ |
| visit 8 | 30.34±19.53 ^a | 31.00±18.33 ^{bc} | .892 ³⁾ | -6.72±18.36 | .047 ¹⁾ | -8.23±16.35 | .010 ¹⁾ | .733 ³⁾ |
| visit 10 | 21.16±16.43 ^b | 26.40±19.13 ^c | .262 ⁴⁾ | -15.91±16.60 | <001 ²⁾ | -12.83±21.09 | .003 ²⁾ | .525 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | .001 ⁵⁾ | | | | | | |
| SPADI (total) | | | | | | | | |
| visit 1 | 68.19±23.91 ^a | 72.60±20.35 ^a | .438 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 61.91±25.00 ^{bc} | 66.37±22.48 ^a | .464 ³⁾ | -6.28±10.61 | .002 ¹⁾ | -6.23±15.81 | .039 ¹⁾ | .989 ³⁾ |
| visit 8 | 53.84±30.88 ^c | 55.43±27.77 ^{bc} | .833 ⁴⁾ | -14.34±27.36 | .009 ²⁾ | -17.17±25.67 | .001 ¹⁾ | .554 ⁴⁾ |
| visit 10 | 42.13±27.22 ^d | 47.67±30.70 ^c | .454 ³⁾ | -26.06±25.22 | <001 ¹⁾ | -24.93±31.92 | <001 ¹⁾ | .877 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (FF) | | | | | | | | |
| visit 1 | 140.69±32.02 ^a | 137.90±28.92 ^a | .661 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 150.19±30.39 ^{ab} | 156.67±20.60 ^{bc} | .989 ⁴⁾ | 9.50±31.68 | .027 ²⁾ | 18.77±22.61 | <001 ²⁾ | .196 ⁴⁾ |
| visit 8 | 160.16±26.65 ^{ab} | 157.90±25.98 ^{cd} | .681 ⁴⁾ | 19.47±39.72 | .006 ²⁾ | 20.00±28.71 | .001 ²⁾ | .952 ³⁾ |
| visit 10 | 162.59±22.32 ^b | 165.83±16.39 ^d | .960 ⁴⁾ | 21.91±31.25 | <001 ²⁾ | 27.93±23.54 | <001 ²⁾ | .146 ⁴⁾ |
| p value*** | .001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (Ers) | | | | | | | | |
| visit 1 | 58.25±18.43 | 57.33±20.01 ^a | .852 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 59.28±22.54 | 67.97±18.98 ^{bc} | .116 ⁴⁾ | 1.03±18.51 | .755 ¹⁾ | 10.63±16.37 | .002 ²⁾ | .035 ³⁾ |
| visit 8 | 62.88±20.01 | 69.13±17.95 ^c | .153 ⁴⁾ | 4.63±17.61 | .186 ²⁾ | 11.80±17.57 | .001 ²⁾ | .114 ³⁾ |
| visit 10 | 63.78±21.59 | 67.27±19.74 ^{ac} | .419 ⁴⁾ | 5.53±18.11 | .032 ²⁾ | 9.93±19.80 | .012 ²⁾ | .429 ⁴⁾ |
| p value*** | .249 ⁵⁾ | .001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (ER at 90) | | | | | | | | |
| visit 1 | 67.25±24.01 | 67.17±17.84 ^a | .297 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 70.75±23.60 | 71.73±18.00 ^{ab} | .926 ⁴⁾ | 3.5.00±14.63 | .124 ²⁾ | 4.57±15.13 | .099 ²⁾ | .779 ³⁾ |
| visit 8 | 69.50±24.22 | 77.03±16.10 ^b | .115 ⁴⁾ | 2.25±29.03 | .201 ²⁾ | 9.87±13.18 | <001 ²⁾ | .170 ⁴⁾ |
| visit 10 | 76.00±18.50 | 78.80±15.32 ^{bc} | .669 ⁴⁾ | 8.75±19.88 | .009 ²⁾ | 11.63±17.87 | .001 ²⁾ | .282 ⁴⁾ |
| p value*** | .206 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (IR at 90) | | | | | | | | |
| visit 1 | 42.94±21.97 ^a | 46.87±21.43 ^a | .479 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 51.91±19.17 ^{ab} | 49.67±19.70 ^a | .652 ³⁾ | 8.97±27.88 | .078 ¹⁾ | 2.80±25.61 | .554 ¹⁾ | .369 ³⁾ |
| visit 8 | 57.09±22.69 ^b | 58.47±18.70 ^a | .983 ⁴⁾ | 14.16±25.76 | .007 ²⁾ | 11.60±24.68 | .013 ²⁾ | .692 ³⁾ |
| visit 10 | 54.81±22.41 ^{ab} | 56.20±21.39 ^a | .783 ⁴⁾ | 11.88±24.71 | .030 ²⁾ | 9.33±25.97 | .062 ²⁾ | .694 ³⁾ |
| p value*** | .009 ⁵⁾ | .040 ⁵⁾ | | | | | | |
| ROM (Irp) | | | | | | | | |
| visit 1 | 8.0 (4.8) ^a | 7.0 (4.0) ^a | .394 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 8.5 (5.8) ^a | 8.0 (3.5) ^b | .810 ⁴⁾ | 0.0 (4.0) | .948 ²⁾ | 0.5 (2.0) | .002 ²⁾ | .119 ⁴⁾ |
| visit 8 | 11.0 (5.8) ^b | 10.0 (5.0) ^b | .630 ⁴⁾ | 1.5 (4.0) | .006 ²⁾ | 2.0 (3.0) | <001 ²⁾ | .644 ⁴⁾ |
| visit 10 | 11.5 (4.8) ^b | 9.5 (4.5) ^b | .492 ⁴⁾ | 2.0 (4.0) | .003 ²⁾ | 2.0 (3.0) | <001 ²⁾ | .676 ⁴⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec A) | | | | | | | | |
| visit 1 | 46.62±16.61 ^a | 41.91±12.25 ^a | .211 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 56.27±16.01 ^{bc} | 49.40±19.73 ^{ab} | .137 ³⁾ | 9.65±17.01 | .003 ¹⁾ | 7.49±18.87 | .038 ¹⁾ | .673 ⁴⁾ |
| visit 8 | 62.62±21.65 ^c | 58.34±21.92 ^{bc} | .719 ⁴⁾ | 16.00±23.44 | <.001 ²⁾ | 16.43±20.79 | <.001 ¹⁾ | .778 ⁴⁾ |
| visit 10 | 70.23±18.73 ^d | 64.07±25.95 ^c | .297 ⁴⁾ | 23.61±21.38 | <.001 ¹⁾ | 22.16±27.48 | <.001 ²⁾ | .817 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec B) | | | | | | | | |

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=30) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=30) | p value* | p value** |
| visit 1 | 45.36±21.34 ^a | 37.94±17.27 ^a | .139 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 54.14±19.17 ^{ab} | 43.66±19.88 ^a | .029 ⁴⁾ | 8.79±21.00 | .024 ¹⁾ | 5.72±18.5 | .188 ²⁾ | .324 ⁴⁾ |
| visit 8 | 62.95±22.64 ^{bc} | 57.54±24.44 ^{bc} | .369 ³⁾ | 17.60±21.99 | <.001 ¹⁾ | 19.60±22.54 | <.001 ¹⁾ | .735 ⁴⁾ |
| visit 10 | 66.83±23.02 ^c | 62.57±28.03 ^c | .719 ⁴⁾ | 21.47±24.45 | <.001 ²⁾ | 24.63±30.41 | <.001 ²⁾ | .653 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec C) | | | | | | | | |
| visit 1 | 33.35±17.57 ^a | 32.18±17.82 ^a | .800 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 35.25±20.50 ^a | 42.19±21.56 ^{bc} | .199 ³⁾ | 2.03±13.96 | .424 ¹⁾ | 10.69±18.98 | .005 ¹⁾ | .048 ³⁾ |
| visit 8 | 48.63±25.10 ^{bc} | 53.00±24.44 ^{cd} | .491 ³⁾ | 16.13±21.82 | <.001 ¹⁾ | 21.70±22.95 | <.001 ¹⁾ | .228 ⁴⁾ |
| visit 10 | 56.11±26.91 ^c | 58.22±25.14 ^d | .750 ³⁾ | 22.88±24.92 | <.001 ¹⁾ | 26.32±28.49 | <.001 ¹⁾ | .619 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec D) | | | | | | | | |
| visit 1 | 43.54±19.56 ^a | 33.85±16.42 ^a | .039 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 44.34±18.74 ^a | 45.39±18.60 ^b | .825 ³⁾ | 0.79±13.67 | .745 ¹⁾ | 11.55±16.94 | .001 ¹⁾ | .008 ³⁾ |
| visit 8 | 55.45±22.53 ^{bc} | 51.06±23.68 ^b | .622 ⁴⁾ | 11.91±20.33 | .005 ²⁾ | 17.21±21.40 | <.001 ¹⁾ | .321 ³⁾ |
| visit 10 | 59.84±24.06 ^c | 55.43±25.52 ^b | .587 ⁴⁾ | 16.29±21.92 | .001 ²⁾ | 21.58±22.98 | <.001 ¹⁾ | .358 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (sec E) | | | | | | | | |
| visit 1 | 53.88±18.67 ^a | 46.16±15.09 ^{ab} | .080 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 55.19±18.21 ^a | 49.77±17.93 ^a | .121 ⁴⁾ | 1.30±10.70 | .496 ¹⁾ | 3.61±19.81 | .501 ²⁾ | .575 ³⁾ |
| visit 8 | 62.96±19.20 ^{bc} | 57.05±23.35 ^{ab} | .280 ³⁾ | 9.08±17.78 | .007 ¹⁾ | 10.89±24.28 | .020 ¹⁾ | .737 ³⁾ |
| visit 10 | 69.18±19.88 ^c | 60.52±25.64 ^b | .141 ³⁾ | 15.3±20.52 | <.001 ¹⁾ | 14.35±31.00 | .017 ¹⁾ | .889 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | .009⁵⁾ | | | | | | |
| RC-QoL (Total) | | | | | | | | |
| visit 1 | 44.74±15.29 ^a | 38.38±11.76 ^a | .073 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 49.13±15.14 ^a | 46.08±16.41 ^b | .450 ³⁾ | 4.39±10.14 | .020 ¹⁾ | 7.71±14.53 | .007 ¹⁾ | .260 ⁴⁾ |
| visit 8 | 58.67±20.54 ^b | 55.40±21.65 ^{cd} | .811 ⁴⁾ | 13.93±18.11 | <.001 ²⁾ | 17.02±19.35 | <.001 ¹⁾ | .375 ⁴⁾ |
| visit 10 | 64.71±20.16 ^c | 60.10±24.79 ^d | .424 ³⁾ | 19.97±18.83 | <.001 ¹⁾ | 21.72±25.54 | <.001 ¹⁾ | .759 ³⁾ |
| p value*** | <.001⁵⁾ | <.001⁵⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (자기관리) | | | | | | | | |
| visit 1 | 2.0 (0.0) ^{ab} | 2.0 (2.0) ^{ab} | .786 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (2.0) ^a | .565 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .499 ²⁾ | 0.0 (0.0) | .752 ²⁾ | .467 ⁴⁾ |
| visit 8 | 2.0 (0.0) ^{ab} | 1.5 (1.0) ^{ab} | .075 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .499 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .044 ²⁾ | .284 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^b | 2.0 (1.0) ^b | .660 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .028 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .001 ²⁾ | .833 ⁴⁾ |
| p value*** | .011⁶⁾ | .007⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (일상활동) | | | | | | | | |
| visit 1 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (1.0) | .988 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 2.0 (1.0) ^{ab} | 2.0 (1.0) | .899 ⁴⁾ | 0.0 (0.0) | .366 ²⁾ | 0.0 (0.0) | .330 ²⁾ | .860 ⁴⁾ |
| visit 8 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (0.5) | .372 ⁴⁾ | 0.0 (0.0) | .248 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .033 ²⁾ | .423 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^b | 2.0 (0.0) | .417 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .002 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .001 ²⁾ | .565 ⁴⁾ |
| p value*** | .002⁶⁾ | .185⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (통증/불편감) | | | | | | | | |
| visit 1 | 3.0 (1.0) ^a | 3.0 (2.0) ^a | .624 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 3.0 (1.8) ^{ab} | 3.0 (1.0) ^{ab} | .332 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .035 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .001 ²⁾ | .497 ⁴⁾ |
| visit 8 | 3.0 (1.0) ^{bc} | 2.0 (1.0) ^b | .915 ⁴⁾ | -1.0 (1.0) | <.001 ²⁾ | 0.0 (1.0) | <.001 ²⁾ | .352 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^c | 2.0 (1.0) ^b | .897 ⁴⁾ | -1.0 (1.0) | <.001 ²⁾ | -1.0 (1.0) | <.001 ²⁾ | .630 ⁴⁾ |
| p value*** | <.001⁶⁾ | .001⁶⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (불안/우울) | | | | | | | | |
| visit 1 | 2.0 (1.0) ^a | 2.0 (0.5) | .657 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 2.0 (1.8) ^{ab} | 2.0 (2.0) | .840 ⁴⁾ | 0.0 (0.0) | .564 ²⁾ | 0.0 (0.0) | .835 ²⁾ | .353 ⁴⁾ |
| visit 8 | 2.0 (1.0) ^{bc} | 2.0 (2.0) | .287 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .008 ²⁾ | 0.0 (1.0) | .032 ²⁾ | .073 ⁴⁾ |
| visit 10 | 2.0 (1.0) ^c | 1.5 (1.0) | .963 ⁴⁾ | 0.0 (1.0) | .004 ²⁾ | 0.0 (1.0) | <.001 ²⁾ | .534 ⁴⁾ |
| p value*** | .001⁶⁾ | .088⁶⁾ | | | | | | |

| Variable | Observed value | | | Change from baseline | | | | |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| | Control (n=32) | Experimental (n=30) | p value** | Control (n=32) | p value* | Experimental (n=30) | p value* | p value** |
| EQ-5D (Total) | | | | | | | | |
| visit 1 | 11.22±2.77 ^a | 10.93±2.88 ^a | .692 ³⁾ | | | | | |
| visit 4 | 10.94±2.85 ^a | 10.73±3.08 ^a | .787 ³⁾ | -0.28±1.84 | .393 ¹⁾ | -0.20±1.79 | .545 ¹⁾ | .926 ⁴⁾ |
| visit 8 | 9.81±2.49 ^{bc} | 9.87±2.92 ^{ab} | .706 ⁴⁾ | -1.41±2.39 | .002 ¹⁾ | -1.07±2.52 | .039 ²⁾ | .588 ³⁾ |
| visit 10 | 9.00±2.59 ^c | 9.17±2.46 ^b | .796 ³⁾ | -2.22±2.15 | <001 ¹⁾ | -1.77±2.75 | .001 ¹⁾ | .472 ³⁾ |
| p value*** | <.001 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |
| EQ-5D (VAS) | | | | | | | | |
| visit 1 | 61.03±17.99 ^{ab} | 57.00±18.50 ^a | .362 ⁴⁾ | | | | | |
| visit 4 | 60.72±16.31 ^a | 61.67±17.97 ^{ab} | .828 ³⁾ | -0.31±16.65 | .916 ¹⁾ | 4.67±19.69 | .292 ²⁾ | .531 ⁴⁾ |
| visit 8 | 68.00±19.40 ^{ab} | 67.53±17.61 ^{bc} | .922 ³⁾ | 6.97±18.01 | .036 ¹⁾ | 10.53±18.17 | .005 ²⁾ | .598 ⁴⁾ |
| visit 10 | 70.56±19.19 ^b | 74.50±17.33 ^c | .454 ⁴⁾ | 9.53±20.90 | .005 ²⁾ | 17.50±22.63 | .001 ²⁾ | .137 ⁴⁾ |
| p value*** | .004 ⁵⁾ | <.001 ⁵⁾ | | | | | | |

* P values were compared within each group from baseline.

** P values were compared between groups.

*** P values were analysed changes over time.

¹⁾ P values were derived from paired t test.

²⁾ P values were derived from Wilcoxon's signed rank test.

³⁾ P values were derived from independent t test.

⁴⁾ P values were derived from Mann-Whitney's U test.

⁵⁾ P values were derived from RM-ANOVA.

⁶⁾ P values were derived from Friedman test.

(Shapiro-Wilk's test was employed for test of normality assumption.)

9.4.2 1차 유효성 평가변수 분석 결과

1) ITT 분석군

| 평가변수 | 구분 | 결과 | 유의확률 (p value) |
|-------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
| VAS (안정) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.320 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.050 |
| VAS (운동) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.699 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.001 <001 |
| VAS (야간) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.580 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.003 <001 |

- ▶ 측정값에 대한 군 간, 군 내 비교에서는 시험군과 대조군 모두 통증점수가 감소하였으나, 통계적인 유의성은 확보하지 못하였다.

그러나, VAS(안정) 시험군(-9.16±25.93), 대조군(-2.66±26.47), VAS(운동) 시험군(-19.78±22.60) 대조군(-17.47±25.00), VAS(야간) 시험군(-17.59±21.89) 대조군(-14.44±23.53)의 변화량에 대한 차이를 비교하여 볼 때 대조군 보다 시험군에서의 통증감소 효과를 확인 할 수 있었다. 통계적으로 유의성을 확보 하지는 못하였지만 매선치료가 통증감소에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

2) PP 분석군

| 평가변수 | 구분 | 결과 | 유의확률 (p value) |
|-------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
| VAS (안정) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.268 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 있음. | 0.041 |
| VAS (운동) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.668 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 있음. | 0.001 <001 |
| VAS (야간) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 없음. | 0.496 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week8에서 유의한 차이가 있음. | 0.003 <001 |

▶ 측정값에 대한 군 간, 군 내 비교에서는 시험군과 대조군 모두 통증점수가 감소하였으나, 통계적인 유의성은 확보하지 못하였다.

그러나, VAS(안정) 시험군(-10.10±25.93), 대조군(-2.66±26.47), VAS(운동) 시험군(-20.10±22.99) 대조군(-17.47±25.00), VAS(야간) 시험군(-18.43±22.33) 대조군(-14.44±23.53)의 변화량에 대한 차이를 비교하여 볼 때 대조군 보다 시험군에서의 통증감소 효과를 확인 할 수 있었다. 통계적으로 유의성을 확보하지는 못하였지만 매선치료가 통증감소에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

9.4.3 2차 유효성 평가변수 분석 결과

1) ITT 분석군

| 평가변수 | 구분 | 결과 | 유의확률 (p value) |
|-------------------|-------------------|---|-------------------|
| VAS (안정) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 없음. | 0.911 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 있음. | 0.006 0.008 |
| VAS (운동) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 없음. | 0.958 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 있음. | <001 <001 |
| VAS (야간) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 없음. | 0.840 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 있음. | <001 <001 |
| ROM (Ers) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week 4에서 유의한 차이가 있음. | 0.046 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week4에서 유의한 차이가 있음. | 0.02 |
| RC-QoL (Total) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 없음. | 0.852 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week4에서 유의한 차이가 있음. | <.001 <.001 |
| SPADI (Total) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 없음. | 0.772 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 있음. | <001 <001 |
| EQ-5D (Total) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 없음. | 0.444 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week16에서 유의한 차이가 있음. | <001 0.001 |

- ▶ ROM(Ers)의 측정값의 변화량에 대한 군 간 비교에서 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시험군의 변화량(9.88 ± 16.11)은 임상적으로 유의한 것으로 사료된다.
- ▶ 2차 유효성 평가변수 측정값에 대한 군 내 비교에서는 시험군에서 유의한 결과를 보였으나, 군 간 비교에서는 유의한 결과를 얻지 못하였다.

2) PP 분석군

| 평가변수 | 구분 | 결과 | 유의확률 (p value) |
|-------------------|-------------------|---|-------------------|
| VAS (안정) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 없음. | 0.769 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | 0.006 0.007 |
| VAS (운동) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 없음. | 0.859 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | <001 <001 |
| VAS (야간) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 없음. | 0.696 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | <001 <001 |
| ROM (Ers) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week 4에서 유의한 차이가 있음. | 0.035 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | 0.002 |
| RC-QoL (Total) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 없음. | 0.759 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | <.001 <.001 |
| SPADI (Total) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 없음. | 0.525 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | <001 0.003 |
| EQ-5D (Total) | 변화량에 대한 군 간 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 없음. | 0.472 |
| | 변화량에 대한 군 내 비교 | • Baseline 대비 Week10에서 유의한 차이가 있음. | <001 0.001 |

- ▶ ROM(Ers)의 측정값의 변화량에 대한 군 간 비교에서 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시험군의 변화량(10.63 ± 16.37)은 임상적으로 유의한 것으로 사료된다.
- ▶ 2차 유효성 평가변수 측정값에 대한 군 내 비교에서는 시험군에서 유의한 결과를 보였으나, 군 간 비교에서는 유의한 결과를 얻지 못하였다.

9.5 유효성 평가 결론

매선 요법의 유효성 및 안전성 연구의 지표로 설정한 1차 유효성 평가 변수(VAS) 분석 결과, 군 간 비교에서는 유의성이 나타나지 않았지만 시험군, 대조군 모두 통증 점수는 감소하였다. 그러나, VAS(안정) 시험군(-9.16 ± 25.93), 대조군 (-2.66 ± 26.47), VAS(운동) 시험군(-19.78 ± 22.60) 대조군(-17.47 ± 25.00), VAS(야간) 시험군(-17.59 ± 21.89) 대조군(-14.44 ± 23.53)의 변화량에 대한 차이를 비교하여 볼 때 대조군 보다 시험군에서의 통증감소 효과를 확인 할 수 있었다. 통계적으로 유의성을 확보하지는 못하였지만 매선치료가 통증감소에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

아울러 2차 변수 중 일부인 ROM(Ers)의 측정값의 변화량에 대한 군 간 비교에서 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시험군의 변화량 (9.88 ± 16.11)은 임상적으로 유의한 것으로 사료된다.

따라서 본 임상연구의 매선 요법에 대해 중·장기적으로 치료를 받았을 때 통증감소 효과를 줄 수 있을 것이라고 판단된다.

10. 안전성 평가

시험기간 동안의 이상반응 및 실험실 검사 등을 변수로 하여 ITT군을 대상으로 안전성을 평가하였다.

10.1 이상반응

본 인체시험에서는 4명의 대상자에서 이상반응이 보고되었으며 보고된 이상반응은 해소되었으며, 이상반응으로 인한 중도 탈락 및 눈가림 해제 사례는 없었다. 또한 시험치료와의 인과관계는 없는 사례들로 판단되었다.

10.1.1 중대한 이상반응

본 인체시험에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았다.

10.2 생체징후, 신체검사 및 기타 안전성에 관한 평가

생체징후 및 신체검사 등 대상자에 대한 문진 및 진료에서 특이적인 이상반응 또는 비정상 사례는 없었다.

10.3 안전성 평가 결론

임상연구 치료를 1회 이상 받은 시험군 32명과 대조군 32명의 대상자에 대해 시험 기간 중에 활력징후 평가, 이상반응 등으로 안전성을 평가하였다. 시험 기간 중 이상반응이 발생한 사례가 있으나 시험치료와의 연관성은 없을 것으로 판단되며, 신체검사 등을 통한 안전성 평가결과 임상적으로 위해하다고 판단할 근거는 없었다. 안전성 평가는 시험에 참여한 임상 의사가 시행하였다.

11. 고찰 및 결론

본 임상연구는 만성 회전근개질환에 대한 매선요법의 유효성 및 안전성을 검증하기 위하여 실시하였다. 이를 위해서 성인 64명을 대상으로 본 임상연구의 매선치료 유효성 및 안전성 평가변수를 측정하여 비교하였다.

본 연구의 치료법인 매선치료는 일반적으로 한의학 치료법으로 잘 알려져 있고, 안전성은 경험적으로 입증되어 있다고 볼 수 있으며, 따라서 본 연구에서 안전성 위해요소가 발견되지 않은 것은 당연한 것으로서 긍정적으로 사료된다.

유효성 평가변수 분석에서는 기대하였던 기능성이 입증되지는 않았지만, 변화량에 대한 차이를 비교하여 볼 때 대조군 보다 시험군에서의 통증감소 효과를 확인 할 수 있었다. 통계적으로 유의성을 확보하지는 못하였지만 매선치료가 통증 감소에 영향을 미치는 것으로 사료되며, 2차 유효성 평가 변수 중 ROM(Ers)의 측정값의 변화량에 대한 군 간 비교에서 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시험군의 변화량은 임상적으로 유의한 것으로 사료된다.

향후 추가 연구 등을 통하여 매선치료의 유효성 검증 자료가 더 많이 확보될 수 있을 것으로 기대된다.