

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용

Bone Marrow Aspirate Concentrate Application
for Knee Osteoarthritis

2023·07

이 보고서는 저작권법에 의해 한국 내에서
보호를 받는 저작물이므로
무단전재와 무단복제를 금합니다.

ISBN 979-11-93112-19-9

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용의 보고서는 NECA 신의료기술평가사업본부 홈페이지에 게재
되어 있습니다(<http://nhta.neca.re.kr/>). 「출판물-신의료기술평가보고서」를 클릭하신 후 전문을 모두 다운로드
받으실 수 있습니다.

신의료기술평가는 의료법 제53조 규정에 의거 국민건강을 보호하고 의료기술의 발전을 촉진하기 위한 목적으로
실시되며, 보건복지부 내에 설치된 신의료기술평가위원회에서 과학적 문헌에 근거하여 새로운 의료기술의 안전성·
유효성을 평가하고, 보건복지부장관에 의해 그 결과가 공표됩니다.

이 보고서는 보건복지부, 신의료기술평가위원회, 무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 소위원회와 한
국보건의료연구원 신의료기술평가사업본부 신채민 본부장, 김영림 주임연구원, 김수진 연구원, 신해원 부연구원,
김진호 팀장, 이월숙 단장에 의해 공동 제작되었습니다. 이 보고서는 2023년 6월 12일 보건복지부장관에게 보고되
었으며, 2023년 7월 11일 개정·고시되었습니다(보건복지부 고시 제 2023-128호, 2023.7.11.).

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 Bone Marrow Aspirate Concentrate Application for Knee Osteoarthritis

2023년 7월 31일 발행

발 행 보건복지부, 신의료기술평가위원회

편 집 한국보건의료연구원

인 쇄 춘추커뮤니케이션즈

서울특별시 광진구 능동로 400(보건복지행정타운) 4층

TEL 02-2174-2729/2809

FAX 02-741-7060

<http://nhta.neca.re.kr/>

CONTENTS

목차	iii
표 목차	iv
그림 목차	v
평가요약	vi
1. 서론	1
1.1 평가배경	1
1.2 의료기술 개요 및 관련 현황	5
2. 평가방법	17
2.1 개요	17
2.2 문헌검색전략	17
2.3 개별 문헌의 질 평가	21
2.4 의료기술의 근거의 판정기준	22
2.5 자료추출	23
2.6 자료분석 방법	24
3. 평가결과	25
3.1 개요	25
3.2 안전성 결과	29
3.3 유효성 결과	30
4. 결론	42
5. 평가결과 공표	47
부록 1 신의료기술평가위원회	48
부록 2 소위원회	49
부록 3 문헌검색현황	50
부록 4 질 평가 도구	53
부록 5 선택된 문헌 목록 및 자료추출	65
부록 6 배제된 문헌 목록과 사유	94
부록 7 약어	133
참고문헌	134

표 목차

표 1.1 무릎 골관절염의 임상 진단 기준	2
표 1.2 요양급여 적용 시 Kellgren Lawrence 분류 정의	3
표 1.3 관절 연골 손상에 따른 분류	3
표 1.4 기술 개요	5
표 1.5 소요장비의 국내 식품의약품안전처 허가사항	7
표 1.6 건강보험 행위 급여·비급여 목록표	8
표 1.7 유사 의료기술의 안정성·유효성 평가결과 고시	8
표 1.8 유사 의료기술과의 비교	9
표 1.9 국외 보험 및 행위등재 현황	10
표 1.10 관련 가이드라인	10
표 1.11 국내외 의료기술 평가 경험: 국내 신의료기술평가보고서(1)	11
표 1.12 국내외 의료기술 평가 경험: 국내 신의료기술평가보고서(2)	12
표 1.13 국내외 의료기술 평가 경험: 체계적 문헌고찰(1)	13
표 1.14 국내외 의료기술 평가 경험: 체계적 문헌고찰(2)	15
표 2.1 질 평가 판정 기준	22
표 2.2 질 평가 결과	22
표 2.3 근거의 수준	23
표 2.4 연구단계 의료기술 등급 부여 기준	23
표 3.1 평가에 선택된 문헌	28
표 3.2 시술관련 합병증 또는 부작용	29
표 3.3 임상증상 개선 관련 평가 도구	31
표 3.4 통증 점수 변화(미세골절술 시 이식)	32
표 3.5 통증 점수 변화(관절강내 주사)	33
표 3.6 슬관절 기능 개선(미세골절술 시 이식)	34
표 3.7 슬관절 기능 개선(관절강내 주사)	36
표 3.8 삶의 질 점수 변화(미세골절술 시 이식)	37
표 3.9 삶의 질 점수 변화(관절강내 주사)	38
표 3.10 조직의 치유 및 재생정도 변화: ICRS	40
표 3.11 조직의 치유 및 재생정도 변화: Koshino staging system	40
표 3.12 조직의 치유 및 재생정도 변화: T2 values (MRI)	41

그림 목차

그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	26
------------------------------------	----

평가요약

■ 신청기술 : 무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용(Bone Marrow Aspirate Concentrate Application for Knee Osteoarthritis)은 International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS) 3 ~ 4 또는 Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis (KL) 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 18게이지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사하거나 미세골절술 시 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 적셔 혼합한뒤, 병변 부위에 피브리린 글루 등으로 고정하여 연골 재생 및 항염증 효과를 통해 골관절염을 치료하기 위한 기술로, 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 ‘스마트엠셀 시스템을 이용한 골관절염의 골수 줄기세포 치료술’이라는 명칭으로 2022년 11월 16일에 신청되었다. 소위원회는 신청기술의 특성을 명료화하기 위하여 기술명을 “무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용”으로 변경하였다.

■ 신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2022년 제12차 신의료기술평가위원회(2022.12.23.)에서는 안전성 및 유효성에 대한 평가가 필요한 신의료기술로 판단하고, 체계적 문헌고찰 방법 등으로 총 7인(정형외과 4인, 류마티스내과 2인, 근거기반의학 1인)의 전문가로 구성된 소위원회에서 평가하도록 심의하였다.

소위원회는 2023년 2월부터 2023년 4월까지 총 3회의 회의를 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술의 안전성과 유효성을 평가하였고, 2023년 제5차 신의료기술평가위원회(2023.5.26.)에서 해당 내용을 토대로 동 기술의 안전성 및 유효성을 최종 심의하였다.

■ 무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 평가

평가목적

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 ICRS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 18게이지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사 하거나 미세골절술 시 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 적셔 혼합한뒤, 병변 부위에 피브리린 글루 등으로 고정하여 연골 재생 및 항염증 효과를 통해 골관절염을 치료하기 위한 기술로, 본 평가의 목적은 동 기술의 안전성 및 유효성을 확인하는데 있다.

평가방법

동 기술의 안전성 및 유효성은 체계적 문헌고찰 방법을 통해 평가하였다. 안전성은 시술 관련 합병증 또는 부작용으로, 유효성은 통증, 기능 평가를 통한 슬관절의 임상증상 개선 정도와 삶의 질 향상, 임상적, 영상학적, 조직학적으로 측정된 조직의 크기나 상태를 바탕으로 평가한 조직의 치유 및 재생 정도로 설정하였다.

문헌검색은 KoreaMed를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library를 이용하였다. 문헌검색전략을 통해 1,115편이 검색되었고, 이 중 중복문헌을 제외한 453편에 대해 선택배제 기준을 적용하여 최종적으로 12편의 문헌이 평가에 포함되었다. 이 중 중재시술로 미세골절술 시 이식을 수행한 문헌은 3편, 관절강내 주사 방법을 사용한 문헌은 9편이었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 Scottish Intercollegiate Guidelines Network의 도구를 이용하였으며, 이에 따라 질 평가 결과와 근거의 수준을 선정하였다.

평가결과

안전성

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용의 안전성은 시술 관련 합병증 또는 부작용을 지표로 평가하였다. 미세골절술 시 이식에 관한 코호트 연구 1편에서 시술 또는 추적관찰 기간 동안 심각한 시술 후 합병증이나 부작용은 나타나지 않았으며, 자가 골수 흡인 농축액 이식 군에서 1명의 환자가 시술 후 경직을 호소하였으나 시술 2개월 후 마취하 도수치료를 받고 추가 시술 없이 회복되었다고 보고하였다. 관절강내 주사 방법에 대해 합병증 또는 부작용을 보고한 문헌은 무작위배정 비교임상시험 3편이었으며, 모두 심각한 합병증 및 부작용 사례는 없었다고 보고하였다. 3편 중 2편에서 경미한 부작용으로 통증과 부종이 있었으나 입원이나 특별한 절차는 필요하지 않았다고 보고하였으며, 그 외 1편에서 예상된 이상반응으로 삼출이 중재군의 58%와 위약대조군의 25%에서 발생했으나 6개월 추적조사에서 각각 12%와 8%로 감소하였음을 보고하였고, 열감(warmth)은 1개의 무릎에서 시술 후 3일째에 발생하여 일주일 뒤 소실되었다고 보고하였다.

소위원회는 문헌에서 보고된 안전성 결과 검토 시, 군간 통계적 차이를 보고한 문헌은 확인되지 않았으나 중재 시술에서 발생한 시술 관련 부작용 및 이상반응의 발생률이 비교군에 비해 확연하게 높지 않고 심각한 합병증 및 부작용이 보고되지 않았으며, 보고된 이상반응의 경우 기존의 시술(미세골절술 또는 관절강내 주사)에서 보고되는 정도의 경미한 수준으로 동 기술의 안전성은 수용가능하다는 의견이었다.

유효성

동 기술의 유효성은 임상증상(통증, 기능 개선), 삶의 질, 조직의 치유 및 재생정도를 지표로 평가하였으며, 유효성 결과는 중재 방법(미세골절술 시 이식, 관절강내 주사)에 따라 구분하여 제시하였다.

미세골절술 시 이식

미세골절술 시 이식의 유효성은 3편의 문헌(코호트 연구)에 근거하여 평가하였으며, 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포(Cartistem) 이식과 비교한 문헌 2편, 미세골절술 단독 수행과 비교결과를 제시한 문헌 1편이었다. 각 측정 지표별 결과는 다음과 같다.

i) 시술 후 통증 정도를 보고한 문헌은 3편으로, 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포 이식과 비교한 문헌 2편에서 중재군과 비교군 모두 시술 전과 비교했을 때 시술 후에 knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) 통증 점수, short-form 36 (SF-36) questionnaire 신체 통증 점수, knee society score (KSS) 통증 점수의 개선을 보고하였으나, 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 미세골절술 단독 시술과 비교한 1편에서는 중재군과 비교군 모두 KSS 통증 점수가 시술 후에 유의하게 개선($p < 0.001$) 되었음을 보고하였다. 중재군과 비교군의 통증 점수 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다.

ii) 슬관절 기능 개선 결과를 보고한 문헌 3편에서 중재군과 비교군 모두 관절 기능 점수 (international knee documentation committee (IKDC), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), KSS 기능, KOOS 증상, KOOS 일상생활 수행능력, KOOS 스포츠/여가, SF-36 신체건강 영역, Tegner 활동지수)는 시술 후에 호전되었으며, 통계적 유의성은 이 중 1편에서 보고하였다($p < 0.001$). 중재군과 비교군의 슬관절 기능 개선 점수 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다.

iii) 삶의 질 개선과 관련된 결과는 1편의 문헌에서 보고하였으며, 중재군과 비교군의 삶의 질 점수(KOOS 삶의 질, SF-36 정신 구성요소 요약)는 시술 전에 비해 시술 후에 향상되었으며, 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 중재군과 비교군의 삶의 질 점수 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다.

iv) 조직의 치유 및 재생 정도와 관련된 결과는 관절경 검사결과에 기반하여 3편의 문헌에서 ICRS grade와 2편에서 재생된 관절연골의 상태를 Koshino staging system으로 보고하였다. ICRS grade를 보고한 3편의 문헌에서는 시술 후 plate 제거 시점에서 관절경 검사를 시행하여 중재군과 비교군의 ICRS 단계별 환자수 혹은 평균 점수를 비교하였다. 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포 이식과의 비교 결과를 보고한 문헌 중 1편에서 비교군은 중재군보다 유의하게 개선된 연골재생을 보였으며($p = 0.040$), 다른 1편에서도 내측 대퇴골 및 내측 경골 과두 모두에서 비교군이 중재군보다 우수한 연골 재생을 보였다고 보고하였다($p = 0.001$). 미세골절술 단독 시술과의 비교연구 1편에서는 중재군의 평균 ICRS 점수가 비교군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였으며($p = 0.035$), 시술 전후 통계적 검증은 보고하지 않았다. 재생된 관절연골 상태를 보고한 2편의 문헌에서는 중재군과 비교군의 Koshino staging system 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다.

미세골절술 시 이식의 유효성 결과와 관련하여 소위원회는 자가 골수 흡인 농축물의 미세골절술 시 이식은 통증과 슬관절 기능 개선에 일부 효능이 있는 것으로 보이지만 연골 재생에 대한 효과를 확인하기에는 조직학적인 근거가 부족하며, 연구의 수가 충분치 않아 현재 시점에서 동 기술의 유효성을 판단할만한 문헌적 근거가 부족하다는 의견이었다.

관절강내 주사

관절강내 주사 방법의 유효성 결과를 제시한 문헌은 총 9편(무작위배정 비교임상시험 7편, 코호트 연구 2편)이

며, 비교시술은 혈소판 풍부혈장(platelet-rich plasma, PRP) 3편, 히알루론산 2편, 위약대조군(멸균 생리식염수) 2편, 자가 혈청(autologous conditioned serum, ACS), 미세 지방조직 각 1편이었다.

i) 통증 개선 결과를 보고한 문헌은 9편이었다. visual analogue scale (VAS)로 측정된 통증은 6편의 문헌에서 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 3편에서 시술 전후의 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 군간 VAS 통증 점수의 유의한 차이를 보고한 문헌은 4편으로, 히알루론산 주사는 2편의 문헌에서, PRP 주사, 자가 혈청 주사 및 무치료와 비교한 각 1편에서 최종 추적관찰 시점에서 중재군의 VAS 통증 점수가 유의하게 개선되었음을 보고하였다. knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) 통증 점수 변화를 보고한 문헌은 4편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 2편에서 시술 전후의 통계적 유의성을 보고하였다. 시술 전과 마지막 추적관찰 시 KOOS 통증의 군간 차이는 무치료군과 비교한 문헌 1편에서 중재군의 점수가 통계적으로 유의하게 높아 통증 개선 정도가 높은 것으로 확인되었다. WOMAC 통증은 1편에서 PRP 주사와 비교시 중재군과 비교군 모두 시술 후 24개월까지 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 군간 차이는 제시하지 않았다. intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) total pain 결과를 보고한 1편의 문헌에서는 위약대조군과 비교 시 시술 후 12개월까지 중재군과 비교군 모두 유의하게 통증 점수가 개선되었다고 보고하였으며, 중재군과 비교군의 통증 점수 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다.

ii) 슬관절 기능 개선과 관련된 결과는 9편의 문헌에서 보고하였으며 IKDC 주관적 점수 변화를 보고한 문헌은 3편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 전 대비 시술 후 최종 관찰 시점에서 관절 기능 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 2편에서 시술 전후 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 군간 차이는 1편에서 히알루론산 주사군과 비교시 마지막 추적관찰 시점에서 중재군의 점수가 통계적으로 유의하게 높아 기능 개선 정도가 높은 것으로 확인되었다. WOMAC 점수로 측정된 관절 기능은 3편의 문헌에서 중재군과 비교군 모두 관절 기능장애가 시술 전에 비해 시술 후에 호전되었으며, 시술 전후 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 중재군과 비교군의 관절 기능 비교 시 자가 혈청 주사군과 비교한 문헌 1편 및 히알루론산 주사군과 비교한 1편에서는 시술 후 중재군의 관절 기능장애가 유의하게 개선되었음을 보고하였다. KOOS 관절 기능 점수 변화를 보고한 문헌은 4편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 KOOS 관절 기능점수(KOOS overall, symptoms, activities of daily living, sport and recreation)의 개선을 보고하였으며, 이중 2편에서 시술 전후 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 시술 전과 마지막 추적관찰 시 KOOS 관절 기능 점수의 군간 차이는 4편의 문헌에서 보고하였다. 히알루론산 주사군과 비교한 문헌 1편에서는 중재군의 관절 기능 개선정도가 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하였으며($p = 0.002$), 다른 1편에서는 KOOS 스포츠/여가 점수가 중재군에서 시술 후 유의하게 개선되었음을 보고하였다($p < 0.05$). 나머지 2편의 연구에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 무릎 통증의 활동 수준 제한에 대한 질문으로 관절 기능의 개선 정도를 평가한 1편의 문헌에서는 두 군 모두에서 기능 수준에 대한 개선을 보였으나, 군간 유의한 차이는 없었다.

iii) 삶의 질은 4편에서 보고하였다. 히알루론산 주사와 비교한 연구 1편에서는 중재군과 비교군 모두 시술 전에 비해 시술 후 삶의 질 점수가 유의하게 향상되었으며($p < 0.05$), 군간 비교 시 시술 후 6개월 시점의 삶의 질 점수는 비교군이 유의하게 향상되었다고 보고하였다($p < 0.05$). 미세 지방조직 주사와 비교한 코호트 연구 1편에서는 중재군과 비교군 모두 시술 전과 비교하여 시술 후 삶의 질 점수가 향상되었으나 KOOS quality of

life (QOL), emory quality of life (EQOL) mobility, EQOL pain /discomfort, EQOL composite 지표에서만 통계적으로 유의하였으며, 군간 삶의 질 점수는 유의한 차이가 없었다. 위약대조군과 비교한 연구 1편은 지속적 또는 간헐적인 무릎 통증이 삶의 질에 어느 정도 영향을 미쳤는지에 대한 질문에 ‘보통’ 또는 ‘매우 나쁨’으로 응답한 환자 수(비율)로 삶의 질을 평가하였으며, 중재군과 비교군 모두 유의한 향상($p < 0.05$)을 보고하였으나 군간 차이는 없었다. 무치료군과의 비교연구 1편은 시술 전 중재군의 삶의 질 점수가 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나($p < 0.001$), 중재군은 시술 전에 비해 시술 후 6개월 시점에 약 33점 가량 향상되어 비교군의 14.7점에 비해 향상 정도가 높은 것으로 확인되었다.

iv) 조직의 치유 및 재생 정도와 관련된 결과는 1편에서 정량적 T2 자기공명영상 매핑 결과를 통한 영상학적 결과를 제시하였다. 시술 6개월 후 중재군과 비교군 모두에서 T2 중앙값이 높아졌으며 위약대조군과의 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다.

관절강내 주사의 유효성 결과와 관련하여 소위원회는 다수의 무작위배정 비교임상시험을 근거로 슬관절에 대한 기존의 주사치료(히알루론산 등)와 비교 시 통증 완화 및 관절 기능 개선에 유사한 정도의 효과가 있는 것으로 보고되었으므로 기존기술과 유효성이 동등한 경우에도 유효성이 있는 기술로 심의될 수 있다는 점을 고려하면 동 기술의 효과가 탁월하지는 않으나 현재의 근거수준에서 동 기술의 유효성도 인정할 수 있다는 의견이었다.

다만, 소위원회는 동 기술의 사용대상에 대해 다음과 같은 의견을 제시하였다. 신청자가 제시한 대상환자(KL 1 ~ 4 등급) 중 KL 4 등급은 수술적 치료가 필요하며 동 기술로 통증 완화 및 관절 기능 개선을 기대하기 어렵고, KL 1 등급의 경우 방사선 검사 상 골관절염이 의심되는 경우이므로 세포 치료 기술의 특성 및 남용의 가능성을 고려하여 동 기술의 적절한 적응증은 슬관절 골관절염 ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급으로 제한하는 것이 필요하다는 의견이었다.

■ 결론

따라서, 소위원회는 이러한 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 검토 결과를 제시하였다.

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급) 환자를 대상으로 미세골절술 시 자가 골수 흡인 농축물을 이식함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전성은 수용 가능한 수준이나, 유효성을 판단하기에는 문헌적 근거가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(근거의 수준 C, 기술분류 II-a).

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급) 환자를 대상으로 슬관절강 내에 자가 골수 흡인 농축물을 주사함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전하고 유효한 기술로 평가하였다(근거의 수준 B).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조 제11항에 의거 “무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용”에 대한 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2023.5.26.).

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급) 환자를 대상으로 i) 미세골절술 시 자가 골수 흡인 농축물을 이식함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전성은 수용 가능한 수준이나, 유효성을 판단하기에는 문헌적 근거가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술이며(근거의 수준 C, 기술분류 II-a), ii) 슬관절강 내에 자가 골수 흡인 농축물을 주사함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전하고 유효한 기술이다(근거의 수준 B).

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토 결과와 함께 2023년 7월 11일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 2023년 7월 11일 개정·고시되었다(보건복지부 고시 제2023-128호, 2023.7.11.).

■ 주요어

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용, 안전성, 유효성

Bone Marrow Aspirate Concentrate Application for Knee Osteoarthritis, Safety, Effectiveness

01 서론

1.1 평가배경

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용(Bone Marrow Aspirate Concentrate Application for Knee Osteoarthritis)은 International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS) 3 ~ 4 또는 Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis (KL) 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 18개이지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사하거나 미세골절술 시 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 적셔 혼합한뒤, 병변 부위에 피브리린 글루 등으로 고정하여 연골 재생 및 항염증 효과를 통해 골관절염을 치료하기 위한 기술로, 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 ‘스마트엠셀 시스템을 이용한 골관절염의 골수 줄기세포 치료술’이라는 명칭으로 2022년 11월 16일에 신청되었다. 소위원회는 신청기술의 특성을 명료화하기 위하여 기술명을 “무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용”으로 변경하였다.

동 기술은 2011년 3월 30일 ‘스마트프렙2 비맥 골수 줄기세포치료술’이라는 명칭으로 처음 신청되어 2011년 제 11차 신의료기술평가위원회(2011.11.25.)에서 골관절염 환자에서 자가 골수 줄기세포 치료술의 안전성 및 유효성을 평가하기에는 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술로 심의된 바 있다(기술분류 I). 이후 동일 신청자가 사용대상을 무릎 골관절염 환자로 한정하고 사용방법 및 목적 변경 후 관련 문헌을 추가하여 재신청하였다.

이에 2022년 제12차 신의료기술평가위원회(2022.12.23.)에서는 동 기술을 안전성 및 유효성에 대한 평가가 필요한 신의료기술 평가대상으로 판단하고, 체계적 문헌고찰 방법 등으로 총 7인(정형외과 4인, 류마티스내과 2인, 근거기반의학 1인)의 전문가로 구성된 소위원회에서 평가하도록 심의하였다.

1.1.1 질병의 특성 및 진단기준

골관절염(osteoarthritis, 이하 OA)은 퇴행성 관절질환(degenerative joint disease, DJD)이라고도 하는데, 서서히 진행되는 활막 관절(synovial joint) 질환으로서, 관절 연골의 국소적인 파괴, 인접한 뼈의 과증식반응으로 인한 골극(osteophyte) 형성과 연골하골(subchondral bone) 경화, 다양한 정도의 활막 염증, 관절막 비후, 그리고 인대, 반월연골판(meniscus) 등 주위 조직의 손상을 특징으로 한다(정형외과학, 2020).

무릎에서 발생하는 골관절염의 주요 요인으로는 나이가 가장 강력한 위험인자이며, 증상으로는 통증(특히, 활동 시 또는 야간에 악화함), 조조강직, 불안정성, 기능 저하가 있다(Bannuru et al., 2019). 퇴행성 관절염은 노인에게 가장 흔한 골관절염 중 하나이며, 40 ~ 45세 이하에서 드물고, 우리나라 65세 이상에서 유병률은 37.8%, 이 중 여성에서 50.1% (남성 20.2%)로 남성에 비해 높은 유병률을 보인다(AAOS, 2021; 대한정형외과학회 홈페이지).

골관절염은 다양한 원인 인자들에 의해 나타나는 관절통, 관절기능의 감소 등 일련의 임상적인 증상들을 의미하며(근골격의학, 2022), 대부분 병력과 임상 증상, 신체 진찰을 통해 진단할 수 있다(정경희, 2017). 영국 국립보건임상평가연구소(The National Institute for Health and Care Excellence, 이하 NICE), 유럽 류마티스학회(The European League against Rheumatism, 이하 EULAR) 및 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, 이하 ACR)에서는 가이드라인을 통해 임상 진단 기준을 표 1.1 과 같이 제시하고 있다.

이중 슬관절의 골관절염은 영상검사를 토대로 다양한 등급 척도를 통해 중증도를 구분하고 있다. 켈그렌-로렌스 분류(Kellgren Lawrence Classification of Osteoarthritis, 이하 KL grade)는 골관절염의 방사선학적 최초의 분류이자 가장 일반적인 도구로, 국내에서는 인공관절치환술(슬관절) 및 무릎 연골주사의 급여기준에 적용하고 있다(표 1.2).

무릎의 관절 연골 손상 정도를 확인할 수 있는 분류법으로는 슬개골의 연골연화증을 분류하기 위해 만들어진 'Outerbridge 도구'가 가장 많이 사용되고 있으며, Outerbridge 도구는 손상 부위 넓이에 대한 평가만 가능한 제한점이 있어, 깊이에 대한 평가를 할 수 있는 연골 결손 정도에 대한 국제 표준기준(International Cartilage Repair Society, ICRS)도 함께 사용되고 있다(표 1.3).

표 1.1 무릎 골관절염의 임상 진단 기준

구분		NICE	EULAR	ACR
Age		≥ 45	≥ 40	≥ 50
Symptoms	Activity/usage-related joint pain	A	A	A
	No EMS, or EMS ≤ 30 mins	A	A	B
	Functional limitation		A	
Clinical signs	Crepitus		B	B
	Restricted ROM		B	
	Bone enlargement		B	B
	Bone margin tenderness			B
	No palpable warmth			B
		A: 모두 만족	A: 모두 만족 B: 1개 이상	A: 모두 만족 B: 3개 이상

ACR, american college of rheumatology; EMS, early morning joint-related stiffness; EULAR, european league against rheumatism; NICE, national institute for health and care excellence; ROM, range of motion

표 1.2 요양급여 적용 시 Kellgren Lawrence 분류 정의

GRADE	Classification	Description
0	Normal	- 골관절염 양상이 보이지 않음
I	Doubtful	- 관절 공간이 좁아지거나 골극이 형성될 가능성 있음
II	Mild	- 관절 공간이 좁아질 가능성 있고, 골극이 형성됨
III	Moderate	- 관절 간격 감소, 중등도의 다발성 골극, 골 경화, 골 형태 변형 관찰 - 관절 간격 감소(joint space narrowing)가 50% 이상이면서 골극 (osteophyte), 경화(sclerosis), 결손(bone end deformity)의 이차적 소견이 함께 동반된 경우 (요양급여 비용 심사지침-자71 인공관절 치환술, 건강보험심사평가원 공고 제 2020-340호)
IV	Severe	- 관절 간격 현저히 감소, 중증 골극 관찰, 심한 골경화 및 골 형태 변형 관찰 - 관절 간격 감소(joint space narrowing)가 75% 이상이면서 골극 (osteophyte), 경화(sclerosis), 결손(bone end deformity)의 이차적 소견이 함께 동반된 경우 (요양급여 비용 심사지침-자71 인공관절 치환술, 건강보험심사평가원 공고 제 2020-340호)

출처: Kohn (2016), 김대훈 (2016), 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부 사항과 심사지침 (2022년 8월)

표 1.3 관절 연골 손상에 따른 분류

GRADE	Outerbridge	ICRS
0	- Normal cartilage	- Normal
I	- Softening and swelling of the cartilage	- Nearly normal - (a) Superficial lesions/Soft indentation - (b) As in 1a and/or superficial fissures and cracks
II	- Fragmentation and fissuring in an area 0.5 inches (1.27 cm) or less in diameter	- Abnormal - Lesions extending down to < 50% of cartilage depth
III	- Fragmentation and fissuring in an area 0.5 inches (1.27 cm) or more in diameter	- Severely abnormal - Cartilage defects extending down > 50% of cartilage depth (A) as well as down to calcified layer (B) and down to but not through the subchondral bone (C) Blisters are included in this grade (D)
IV	- Erosion of cartilage down to bone	- Severely abnormal

출처: van der Meijden, Gaskill and Milett (2012)

1.1.2 치료방법

현재까지는 골관절염의 진행을 막는 약제가 없으므로, 치료 목표는 환자가 호소하는 관절의 통증, 강직, 압통과 기능장애를 치료하여 관절의 변형과 운동장애를 막는 것이다. 치료는 크게 비약물적 치료와 약물 치료로 나누어지며, 약물 치료에 효과가 없고 심한 관절염으로 인하여 일상생활에 지장이 생길 때 수술적 치료를 한다 (정경희, 2017). 수술 방법에는 개방하거나 관절경(arthroscopy)을 이용하여 세척(lavage) 및 유리체(loose

body)의 제거, 활막절제술(synovectomy), 골극 제거술(spur excision)을 시행하는 방법 외에, 정상적인 생역학적 환경을 만들어 주어 골관절염의 발생과 진행을 늦추기 위한 절골술(osteotomy)이 있다. 관절성형술(arthroplasty)은 골관절염이 심한 경우 시행하는 방법으로 인공관절 치환술, 관절 고정술(arthrodesis) 등이 있다(정형외과학, 2020).

또한 최근에는 조직 공학(tissue engineering)의 발전에 따라서 생물학적 치료(biologic therapy)로 미세골절술(microfracture), 자가 연골세포 이식술(autologous chondrocyte implantation), 줄기세포 이식술(stem cell implantation) 등이 사용되고 있다(정형외과학, 2020).

1.1.3 골관절염에서 자가 골수 줄기세포의 적용

줄기세포란 다양한 조직유형으로 발생할 수 있는 전구세포들로(Chapman et al 1999), 자가복제와 분화 능력을 가진 세포로는 크게 배아줄기세포(embryonic stem cell)와 성체줄기세포(adult stem cell)가 있으며, 최근에는 역분화줄기세포(유도만능줄기세포, induced pluripotent stem cells)라는 일종의 유사배아줄기세포가 또 하나 줄기세포 분야의 큰 축을 형성하고 있다(허용준 & 김동욱, 2011).

배아줄기세포는 모든 세포 유형(내배엽, 중배엽, 외배엽)으로 분화할 수 있는 잠재력을 가졌으나, 성체줄기세포는 성숙된 조직으로부터 획득되며, 제한된 세포로 분화할 수 있다(SINTEF, 2003; Tschopp, 2006). 우리 인체 조직에서는 골수, 말초혈액, 신경, 근육, 지방, 간, 피부 줄기 세포 등이 존재하며 제대혈 줄기 세포도 넓은 의미에서 성체줄기세포에 속한다(허용준 & 김동욱, 2011).

골수는 다양한 종류의 성체줄기세포가 있는 줄기세포 저장고(reservoir)와 같은 역할을 하는 곳으로, 골수의 조혈모세포(hematopoietic stem cells)는 체계적인 분화 과정을 거쳐 전 생애를 통하여 모든 혈구세포 및 면역세포를 제공한다. 골수 내에 존재하는 또 다른 줄기세포는 중배엽줄기세포(mesenchymal stem cell) 혹은 골수기질세포(bone marrow stromal cells)라 불려지는 것으로, 주로 long bone의 말단 부분의 해면조직(trabecular bone anastomosis)에 많이 분포하고 있다(원영준, 2005).

최근 재생의학분야에 대한 관심이 높아짐에 따라 줄기세포를 이용한 관절 연골 재생에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 초기 방법은 간엽줄기세포의 분화 및 증식을 위해 배양하는 방법을 사용하였으나, 절차가 복잡하고 비용이 많이 들어 최근에는 자가 골수에서 채취한 간엽줄기세포를 배양이 아닌 농축하여 추출하는 방법이 사용되고 있다(Kim et al., 2015; Buda et al., 2010).

골수유래 간엽줄기세포(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMSC)는 주로 장골능에서 채취하며 타 부위 중간엽 세포에 비해 특정 조직으로의 분화가 용이하여(Yamasaki et al., 2014), 중간엽줄기세포를 이용한 골관절염 치료로 가장 활발히 사용 연구되고 있다(선종근 et al., 2005).

1.2 의료기술 개요 및 관련 현황

1.2.1 기술 개요

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 ICRS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 18게이지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사하거나 미세골절술 시 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 적셔 혼합한뒤, 병변 부위에 피브린 글루 등으로 고정하여 연골 재생 및 항염증 효과를 통해 골관절염을 치료하기 위한 기술로 신청자가 제시한 동 기술의 구체적인 사용대상, 사용목적, 사용방법은 표 1.4 와 같다.

표 1.4 기술 개요

구분	내용
사용대상	ICRS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자
사용목적	연골 재생 및 항염증 효과를 통한 골관절염 치료
사용방법	환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 병변 부위에 이식함 - 단독주입: 방사선 투영기로 부위를 확인하며 18게이지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사함 - 미세골절술 시: 원심분리된 세포를 주사기로 흡인 후, 결손 부위의 크기와 모양에 맞게 절단한 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 뿌려주어 이를 수 분 동안 줄기세포로 적셔 혼합하여 병변 부위에 피브린 글루 등으로 고정함

구체적 방법

[골수 흡인 농축물 준비]

- ① 환자의 장골능에서 골수를 채취하기 위해 천자부위를 소독한 후 피부와 골막까지 국소 마취함
- ② 천자침과 골수 흡인 주사기로 목적량(60 mL)의 골수를 채취함
- ③ 골수 60 mL당 4 mL의 항응고제(acid citrate dextrose-A, 이하 ACD-A)를 주입한 골수필터백에 환자에게서 채취한 골수를 주입하고 부드럽게 주물러, 골수와 ACD-A액을 잘 섞음
- ④ 60 mL주사기를 이용해 필터링된 골수를 추출하여, BmSC® 60mL IC용기의 빨간색 주입 포트를 통해 IC용기의 제1챔버에 주입함
- ⑤ 준비된 IC용기를 세포용 원심분리기인 스마트엠셀에 넣고 작동하여 환자에게 주입할 세포를 분리·농축함
- ⑥ IC용기의 제2챔버로 분리·농축된 결과물 중 상부의 혈소판부족혈장(platelet poor plasma)을 스페이서가 달린 주사기를 이용해 추출한 후, 스페이서가 없는 주사기로 남아있는 골수흡인농축물을 추출함

[골수 흡인 농축물 치료 부위로 주입]

■ 골수 흡인 농축물만 단독으로 주입 시

- ① 방사선 투영기로 부위를 확인하며 골수 흡인 농축물을 18게이지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사함

■ 미세골절술 시

- ① 집도의가 수술방에서 환자를 양와위 자세로 전신 또는 척추마취하에 수술을 시행
- ② 환측 하지 지혈대를 사용
- ③ 진단적 무릎 관절경은 연골 병변을 확인하고, 염증성 질환 등 다른 관절내 병리를 배제하기위해 골수 채취전에 수행할 수 있음. 하지만 고해상도 자기공명영상 등으로 수술전 배제할 수 있는 경우 생략 가능함
- ④ 골관절염의 평가를 위한 관절경 검사 후 손상 연골 파편 제거 또는 반월상 연골판 절제술과 같은 절차가 수행될 수 있음
- ⑤ 슬개건을 따라 작은 종방향 관절 절개를 하여 대퇴과의 연골 결손을 노출시킴
- ⑥ 여러개의 드릴 구멍(1 ~ 5 mm × 2 ~ 5 mm (직경 × 깊이))을 연골하골에 생성함. 또한 드릴 구멍 주위와 재생 조직 및 정상 연골과의 결합을 향상시키기 위하여 구멍 사이에 여러 개의 작은 드릴 구멍(1 ~ 2 mm × 2 ~ 5 mm (직경 × 깊이))을 추가로 생성
- ⑦ 연골하골에 여러 개의 아올(awl) 구멍을 만드는 전통적인 미세골절술을 수행함
- ⑧ 원심분리된 세포를 주사기로 흡인후, 결손 부위의 크기와 모양에 맞게 절단한 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 뿌려주어 이를 수 분 동안 줄기세포로 적셔 혼합함
- ⑨ 결손 부위가 완전히 피복될 수 있도록 줄기세포와 혼합된 스캐폴드 또는 자가 연골 조직을 병변 부위에 위치, 이후 피브린 글루 등을 이용하여 원위치에 고정함
- ⑩ 지혈대 팽창을 풀고 출혈 여부를 확인 후 관절막을 봉합 후 장하지 부목을 적용하고 1 ~ 2주 사이에 슬관절 굴곡 운동을 시작하며, 체중부하 부위의 병변 수술의 경우 약 6주간 비체중부하를 시행함

1.2.2 현황

1.2.2.1 소요장비

동 기술에 사용되는 소요장비는 국내 식품의약품안전처 허가를 득하였으며, 자세한 내용은 표 1.5 와 같다.

표 1.5 소요장비의 국내 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
골수처리용 기구	
허가번호(허가일)	제허 18-682호(2022.7.29.)
품목명(모델명)	골수처리용기구, BmSC 60 외 8건
분류번호(등급)	A91030.02(3)
사용목적	골수 채취 후 원심분리를 통하여 자동 분리된 농축된 골수세포를 자가 이식하는데 사용하는 기구
세포용 원심분리기 1	
허가번호(허가일)	제신 19-936호(2019.7.10.)
품목명(모델명)	세포용원심분리장치,스마트엠셀 2(SMART M-CELL 2)
분류번호(등급)	I01030.01(1)
사용목적	일반적으로 혈액으로부터 혈구, 혈구의 세정 등을 중속 또는 저속에서 원심력으로 분리하는 기기로서 온도조절이 가능한 것을 포함하며 살아있는 세포의 분리에 사용하는 장치
세포용 원심분리기 2	
허가번호(허가일)	제신 22-1376호(2022.10.6.)
품목명(모델명)	스마트 엠셀 4(SMART M-CELL 4), 세포용원심분리장치, SMART M-CELL 4
분류번호(등급)	I01030.01(1)
사용목적	일반적으로 혈액으로부터 혈구, 혈구의 세정 등을 중속 또는 저속에서 원심력으로 분리하는 기기로서 온도조절이 가능한 것을 포함하며 살아있는 세포의 분리에 사용하는 장치

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

1.2.2.2 국내 보험 등재현황

동 기술과 관련하여, 건강보험심사평가원에서는 신청행위는 골관절염 환자의 조직 재생을 위하여 자가 골수를 채취하여 원심 분리를 시행 후 분리된 농축 골수 줄기 세포를 관절염의 병변 위치에 이식하는 행위로서, 기존 행위인 ‘조-85 자가 골수 줄기세포 치료 가. 연골결손’과 방법은 유사하나, 대상 및 목적이 상이하어 신의료기술평가 신청대상으로 결정하였다(의료기술평가부-365, 2019.2.27.).

동 기술과 관련하여 건강보험심사평가원의 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에서 확인된 유사 의료기술은 표 1.6과 같다. 유사 의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시는 표 1.7과 같으며, 유사 의료기술과 신청기술의 비교는 표 1.8과 같다.

표 1.6 건강보험 행위 급여·비급여 목록표

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록 제9장 처치 및 수술료 등 제1절 처치 및 수술료
		【근골】
		자가 골수 줄기 세포 치료 Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment
조-85	SZ085	가. 연골결손(등 행위를 위해 실시한 골수천자, 미세천공술 및 관절경 치료재료 대 포함) Cartilage defect 주 1. 사용대상은 ①, ②, ③ 조건을 모두 만족하는 경우 산정한다 ① 15세 이상, 50세 이하의 연령층 ② 외상, 박리성 골연골염(osteochondritis dissecans)으로 인한 연골 손상(ICRS grade 3 ~ 4) ③ 최대 연골 손상의 크기 2 ~ 10 cm ² 환자 2. 시술방법은 ① 또는 ②의 방법으로 실시한 경우 산정한다 ① collagen powder 또는 Hyaluronic acid membrane을 지지대로 사용하여 이식한다 ② 자가 골수 세포 농축액을 응혈 형태로 만들어 병변 부위에 붙인 후, 그 위에 조직수복용 생체재료로 국내에서 허가된 골수세포 보호용 membrane (생체적합성, 생분해성, 무독성의 특성 보유)을 덮고 고정한다

ICRS, international cartilage regeration & joint preservation society
출처: 건강보험심사평가원, 건강보험요양급여비용 2023년 2월판

표 1.7 유사 의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시

183. 연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술(보건복지부고시 제2021-1호, 2012.1.2.)

가. 기술명

- 한글명 : 연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술
- 영문명 : Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment for Cartilage Defect patient

나. 사용목적

- 조직 재생

다. 사용대상

- 연골 결손 환자(① 15세 이상, 50세 이하의 연령층, ② 외상 등으로 인한 연골 손상(ICRS grade 3 ~ 4), ③ 최대 연골 손상의 크기 2 ~ 10 cm²)

라. 시술방법

- 자가 골수를 채취한 후, 원심분리기를 사용하여 원심 분리를 시행하고, 분리된 농축 골수 줄기 세포를 수집함. 관절경하에서 연골 결손 부위에 농축 골수 줄기 세포를 이식함

마. 안전성·유효성 평가결과

- 자가 골수 줄기 세포 치료술은 주요한 시술 관련 합병증 및 부작용이 관찰되지 않아 안전성의 문제가 없는 기술로 평가함
- 자가 골수 줄기 세포 치료술은 연골 재생 성공률이 70 ~ 80%이며, 주변 연골과의 유합 정도가 76 ~ 80%로 연골 재생 효과가 있다고 평가함
- 따라서, 자가 골수 줄기 세포 치료술은 연골 결손 환자(① 15세 이상, 50세 이하의 연령층, ② 외상 등으로 인한 연골 손상(ICRS grade 3 ~ 4), ③ 최대 연골 손상의 크기 2 ~ 10 cm²)를 대상으로 연골 조직 재생에 있어 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 기술임

183. 연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술(보건복지부고시 제2021-1호, 2012.1.2.)

바. 참고사항

- 연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술은 총 4편(후향적 코호트 연구 1편, 증례연구 3편)의 문헌적 근거에 의해 평가됨

ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society

표 1.8 유사 의료기술과의 비교

구분	신청기술	조-85 자가 골수 줄기세포 치료 가. 연골결손
대상	무릎 골관절염 환자 ICRS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급	연골 결손 환자 ① 15세 이상, 50세 이하의 연령층 ② 외상, 박리성 골연골염으로 인한 연골 손상 (ICRS grade 3 ~4) ③ 최대 연골 손상의 크기 2 ~ 10 cm ² 환자
목적	연골 재생 및 항염증 효과를 통한 골관절염 치료	조직 재생
방법	환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 병변 부위에 이식함 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 미세골절술 시 ① 원심분리된 세포를 주사기로 흡인후, 결손 부위의 크기와 모양에 맞게 절단한 스키펴드 또는 자가 연골 조직에 뿌려주어 이를 수 분 동안 줄기세포로 적셔 혼합함 ② 결손 부위가 완전히 피복될 수 있도록 줄기세포와 혼합된 스키펴드 또는 자가 연골 조직을 병변 부위에 위치, 이후 피브린 글루 등을 이용하여 원위치에 고정함 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 단독주입 방사선 투영기로 부위를 확인하며 골수흡인 농축물을 18게이지 주사기를 이용하여 목적 부위에 관절강내 주사함 	채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 병변 부위에 이식함 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 미세골절술 시 ① collagen powder 또는 Hyaluronic acid membrane을 지지대로 사용하여 이식함 ② 자가 골수 세포 농축액을 응혈 형태로 만들어 병변 부위에 붙인 후, 그 위에 조직수복용 생체재료로 국내에서 허가된 골수세포 보호용 membrane(생체적합성, 생분해성, 무독성의 특성 보유)을 덮고 고정함

ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society; KL, Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis
출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지; 보건복지부, 2021(HTA-2018-19); 신의료기술평가 신청서

1.2.2.3 국외 보험 등재현황

동 기술과 관련하여 국외 관련 보험 및 행위 등재 여부를 확인한 결과, 미국 CPT 코드에서 무릎 골관절염에서 자가세포 치료와 관련하여 자가 지방유래 세포 이식에 대한 ‘Code 0565T’가 확인되었으나, 신청기술과 동일한 자가 골수 흡인 농축물 적용에 대한 내용은 검색되지 않았다. 일본의 건강보험 등재 여부를 확인한 결과, 등재 기술로 검색되지 않았다. 이에 대한 자세한 내용은 표 1.9와 같다.

표 1.9 국외 보험 및 행위등재 현황

구분	내용
미국 CPT 코드	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Code: 0565T ▪ Description: Autologous cellular implant derived from adipose tissue for the treatment of osteoarthritis of the knees; tissue harvesting and cellular implant creation
일본 건강 보험	검색되지 않음

1.2.2.4 관련 가이드라인 검토

무릎 골관절염의 자가 골수 흡인 농축물 적용에 대한 교과서 또는 가이드라인은 확인되지 않았다. 현행 가이드라인에서 골관절염의 치료에 줄기세포를 적용하는 것은 권고하지 않으며, 자세한 내용은 표 1.10과 같다.

표 1.10 관련 가이드라인

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee (2019)

(원문 중 일부 발췌)

- Platelet-rich plasma, Stem cell injection: Strongly recommended against
- PRP 및 줄기세포를 활용한 무릎 골관절염 치료제는 강력하게 비권고 하고 있음

American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Glenohumeral Joint Osteoarthritis Evidence-Based Clinical Practice Guideline (2022)

(원문 중 일부 발췌)

- Injectable biologics, such as stem cells or platelet-rich plasma, cannot be recommended in the treatment of glenohumeral osteoarthritis
- 글렌 상완관절 골관절염에서 줄기세포 혹은 PRP와 같은 생물학적제제의 주입은 권고하지 않음

1.2.2.5 국내외 의료기술 평가 경험

국내외 의료기술 평가 경험을 알아보기 위해 Cochrane Library에서 '{bone marrow cells AND (osteoarthritis, Knee)}:ti,ab,kw'로 검색한 결과, 관련 문헌은 확인되지 않았다. 수기 검색을 통해 동 기술 관련 국외 및 국내 체계적 문헌고찰 2편 및 신의료기술평가 보고서 1편과 유사 의료기술의 신의료기술평가 보고서 1편이 확인되었다(표 1.11 ~ 1.13).

표 1.11 국내외 의료기술 평가 경험: 국내 신의료기술평가보고서(1)

구분	내용
제목(연도)	근골격계 질환에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술(Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment in Musculoskeletal Disease) (2012) - 골관절염 환자 대상 평가결과
연구국가	한국
수행기관	신의료기술평가위원회, 보건복지부
평가목적	근골격계 질환에서의 자가 골수 줄기세포 치료술의 안전성 및 유효성을 평가함
기술개요	골관절염 환자를 대상으로 채취한 자가 골수를 농축 또는 농축하지 않고 병변 부위에 이식, 주사, 또는 도포하여 조직재생을 유도
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 체계적 문헌고찰 ▪ 검색 데이터베이스 <ul style="list-style-type: none"> - 국내: KoreaMed를 포함한 5개의 인터넷 검색 데이터베이스 - 국외: Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Library ▪ 검색일: 2011년 7월 25일 ▪ 선택 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 근골격계 질환 환자를 대상으로 수행된 연구 - 자가 골수 줄기세포 치료술을 수행한 연구 - 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 ▪ 배제 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 동물 실험 및 전임상시험 연구 - 원저가 아닌 연구 - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구 - 회색 문헌
핵심질문	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 대상환자 <ul style="list-style-type: none"> - 골관절염 ▪ 중재기술 <ul style="list-style-type: none"> - 자가 골수 줄기세포 치료술 ▪ 비교기술 <ul style="list-style-type: none"> - 약물치료, 비약물치료(관절강 내 세척술, arthroscopic lavage) ▪ 의료결과 <ul style="list-style-type: none"> - 안정성 <ul style="list-style-type: none"> · 시술 관련 합병증 또는 부작용 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> · 조직의 치유 및 재생 정도: 임상적, 방사선학적, 조직학적으로 측정된 조직의 크기나 상태 등(예, 신생골 형성) · 임상 증상: 기능정도, 통증 정도 등 · 삶의 질
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 선택문헌: 1편(무작위배정 비교임상시험) ▪ 대상자 특성 <ul style="list-style-type: none"> - 경증 및 중등도의 골관절염(50명), 평균연령 50.7세, 중증 골관절염은 배제함 - 중재군: 관절경 변연절제술 + 자가 농축 줄기세포 치료술 - 비교군: 관절경 변연절제술 단독 ▪ 안전성: 제시되지 않음 ▪ 유효성(1편) <ul style="list-style-type: none"> - 술 전, 술 후 1, 2, 3, 6개월 시점에서 두군 비교 결과, VAS, 동통, 증상, ADL은 시술 전 중재군과 비교군은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, VAS는 시술 후 1개월 시점부터 통

구분	내용
	<p>계적으로 유의하게 통증 점수가 낮았으며, 나머지 동통, 증상, ADL은 시술 후 2개월부터 중재군의 점수가 더 통계적으로 유의하게 높아 임상 증상 향상 정도가 높은 것으로 확인됨</p> <ul style="list-style-type: none"> - OAOS 측정 도구를 이용하여 측정된 삶의 질 결과를 비교한 결과, 시술 전부터 두 군간 점수가 통계적으로 유의하게 차이가 나두 군을 비교하는 것은 어려웠으나, 중재군은 시술 전 43.5 ± 4.6점에서 시술 후 6개월에 76.7 ± 2.6으로 33점 가량 향상되어 비교군에서 약 14.7점 향상에 비해 향상 정도가 높은 것으로 확인됨
결론	<p>유효성을 평가하기에는 연구결과가 부족하여 연구가 더 필요한 단계의 기술(근거의 수준 D, 기술분류 I)</p>

ADL, activity of daily living; OAOS, osteoarthritis outcome score; VAS, visual analogue scale

표 1.12 국내외 의료기술 평가 경험: 국내 신의료기술평가보고서(2)

구분	내용
제목(연도)	연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술(Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment for Catilage Defect Patient) (2018)
연구국가	한국
수행기관	신의료기술평가위원회, 보건복지부
평가목적	연골결손 환자(15세 미만, 50세 이상)에서의 자가 골수 줄기세포 치료술에 대한 안전성 및 유효성 평가
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 체계적 문헌고찰 ▪ 검색 데이터베이스 <ul style="list-style-type: none"> - 국내: KoreaMed를 포함한 5개의 인터넷 검색 데이터베이스 - 국외: Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Library ▪ 검색일: 2017년 10월 31일 ▪ 선택 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 14세 이하, 51세 이상의 연골 결손 환자를 대상으로 수행된 연구 - 자가 골수 줄기세포 치료술을 수행한 연구 - 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구(연령에 따른 의료결과를 제시한 연구 등) ▪ 배제 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 동물 실험 및 전임상시험 연구 - 원저가 아닌 연구 - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구 - 회색 문헌
핵심질문	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 대상환자 <ul style="list-style-type: none"> - 15세 미만, 50세 초과 연골 결손 환자 ▪ 중재시술 <ul style="list-style-type: none"> - 15세 미만, 50세 초과 연골 결손 환자에서 자가 골수 줄기세포 치료술 ▪ 비교시술 <ul style="list-style-type: none"> - 15 ~ 50세 사이의 연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기세포 치료술 ▪ 의료결과 <ul style="list-style-type: none"> - 안정성 <ul style="list-style-type: none"> · 시술 관련 합병증 또는 부작용 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> · 조직의 치유 및 재생 정도: 임상적, 방사선학적, 조직학적으로 측정된 조직의 크기나 상태 등(예, 신생골 형성) · 임상 증상: 관절 기능 개선(예, 주관적 IKDC, KOOS 증상, KOOS 일상생활 수행능력,

구분	내용																																										
연구결과	<p>KOOS 운동, Tegner 활동 지수, 객관적 IKDC, Mark 점수, Lysholm 점수 등) : 통증 감소(예, VAS 점수, KOOS 통증 등) · 삶의 질(예, KOOS QOL 등)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택문헌: 3편(코호트 연구) <ul style="list-style-type: none"> - 1편(Gobbi et al., 2014)은 기평가 포함 문헌 - Gobbi (2015)와 Gobbi (2017) 연구의 경우 환자의 연령이 45세 기준으로 구분되어 있어 동 기술의 평가 목적(동 기술에 대한 연령 제한 확대(15세 미만, 50세 초과))에 부합되지 않으나 50 ~ 60세 환자군이 포함되어 있어, 평가에 포함하여 동 기술의 전체적인 결과를 확인함 - 모두 동일 연구자의 연구로 대상자 중복 여부 확인 요청하였으나, 저자로부터 회신받지 못함 ■ 대상자 특성 																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">저자 (연도)</th> <th rowspan="2">연구유형</th> <th colspan="5">대상자 특성</th> </tr> <tr> <th>구분</th> <th>명</th> <th>평균</th> <th>병변크기 (cm²)</th> <th>ICRS 등급</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Gobbi (2017)</td> <td rowspan="2">코호트</td> <td>> 45</td> <td>20</td> <td>50.0 ± 4.1</td> <td>8.5 ± 5.9</td> <td rowspan="2">4</td> </tr> <tr> <td>≤ 45</td> <td>20</td> <td>36.6 ± 5.0</td> <td>9.8 ± 4.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gobbi (2015)</td> <td rowspan="2">코호트</td> <td>> 45</td> <td>10</td> <td rowspan="2">45.5 ± 7.5</td> <td rowspan="2">5.5</td> <td rowspan="2">4</td> </tr> <tr> <td>≤ 45</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gobbi (2014)</td> <td rowspan="2">코호트</td> <td>> 50</td> <td>6</td> <td>53.4 ± 3.3</td> <td>4.2 ± 1.6</td> <td rowspan="2">4</td> </tr> <tr> <td>≤ 50</td> <td>19</td> <td>43.3 ± 5.2</td> <td>10.2 ± 6.3</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성(3편) <ul style="list-style-type: none"> - 연골내 유착(1편): 6% (1/18명) - 연골하골의 부종(1편): 5% (2/40명) - 시술관련 합병증이 발생하지 않음(1편) ■ 유효성(3편) <ul style="list-style-type: none"> - 주요지표: 조직치유 및 재생 정도, 임상증상, 삶의 질 - 조직의 치유 및 재생 정도(1편): 결손이 완전하게 채워진 경우는 중재군 81%, 비교군 71%, 인접 연골과 통합된 경우는 중재군 93.7%, 비교군 93%로 군간 유의한 차이는 없었음 - 관절기능지표(3편): 수술 후 모두 호전됨. 군간 시술 전 후 관절 기능 개선에는 유의한 차이 없었음 - 통증감소(3편): 중재군 비교군 모두 수술 후 호전. 군간 유의한 차이 없었음 - 삶의 질(3편): 시술 후 점수가 상승하였으나, 군간 유의한 차이 없었음 	저자 (연도)	연구유형	대상자 특성					구분	명	평균	병변크기 (cm ²)	ICRS 등급	Gobbi (2017)	코호트	> 45	20	50.0 ± 4.1	8.5 ± 5.9	4	≤ 45	20	36.6 ± 5.0	9.8 ± 4.4	Gobbi (2015)	코호트	> 45	10	45.5 ± 7.5	5.5	4	≤ 45	8	Gobbi (2014)	코호트	> 50	6	53.4 ± 3.3	4.2 ± 1.6	4	≤ 50	19	43.3 ± 5.2
저자 (연도)	연구유형			대상자 특성																																							
		구분	명	평균	병변크기 (cm ²)	ICRS 등급																																					
Gobbi (2017)	코호트	> 45	20	50.0 ± 4.1	8.5 ± 5.9	4																																					
		≤ 45	20	36.6 ± 5.0	9.8 ± 4.4																																						
Gobbi (2015)	코호트	> 45	10	45.5 ± 7.5	5.5	4																																					
		≤ 45	8																																								
Gobbi (2014)	코호트	> 50	6	53.4 ± 3.3	4.2 ± 1.6	4																																					
		≤ 50	19	43.3 ± 5.2	10.2 ± 6.3																																						
결론	연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기세포 치료술의 안전성은 수용할만한 수준이나, 연령 확대 여부를 판단하기에 문헌적 근거가 부족하여 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술(근거의 수준 D, 기술분류 II-a)																																										

ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society; IKDC, international knee documentation committee; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; VAS, visual analogue scale; QOL, quality of life

표 1.13 국내외 의료기술 평가 경험: 체계적 문헌고찰(1)

구분	내용
제목(연도)	Autologous stem cell therapy in knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials (2021)
연구국가	네덜란드
연구목적	무릎 골관절염에서의 자가 줄기세포 치료 효과

구분	내용																																							
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 체계적 문헌고찰 ▪ 검색 데이터베이스: PubMed, EMBASE, CINAHL, Web of Science, Cochrane Library, PEDro and SPORTDiscus ▪ 검색 기간: ~ 2020년 12월 31일 ▪ 검색어: 보고되지 않음 ▪ 선택 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 골관절염 환자 - 관절강내 주사 방법을 수행한 연구 - 다른치료와 병행요법을 수행한 연구 - 무작위배정 비교임상시험 ▪ 배제 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 연골결손 환자 - 편측을 대조군으로 수행한 연구 - 동종 줄기세포 배제 																																							
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 선택문헌의 시술방법 특성 <ul style="list-style-type: none"> - 자가 줄기세포의 적용 방식은 모두 관절강내 주사(intra-articular injections) - 자가 골수 채취 후 줄기세포 획득한 문헌 8편 - 자가지방 채취 또는 말초혈액 줄기세포 획득한 문헌 6편 																																							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">제1저자 (연도)</th> <th style="width: 40%;">줄기세포 종류</th> <th style="width: 40%;">병용치료</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wong (2013)</td> <td>autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells</td> <td>arthroscopic microfracture and medial opening high tibial osteotomy</td> </tr> <tr> <td>Koh (2014)</td> <td>autologous adipose-derived mesenchymal stem cells</td> <td>arthroscopy and open wedge high tibial osteotomy</td> </tr> <tr> <td>Lamo Espinosa (2016)</td> <td>autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Goncars (2017)</td> <td>autologous bone marrow-derived mononuclear cells</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Turajane (2017)</td> <td>autologous activated peripheral blood stem cells with GFA (group 1) or without (group 2) GFA, and hyaluronic acid</td> <td>arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation procedure</td> </tr> <tr> <td>Emadedin (2018)</td> <td>autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Centeno (2018)</td> <td>autologous bone marrow concentrate</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Lee (2018)</td> <td>autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Bastos (2020)</td> <td>autologous bone marrow stromal mesenchymal stem cells</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Freitag (2019)</td> <td>autologous adipose derived mesenchymal stem cells</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Lu (2019)</td> <td>autologous mesenchymal progenitor cells derived from adipose tissue</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>Lamo Espinosa (2020)</td> <td>autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table>	제1저자 (연도)	줄기세포 종류	병용치료	Wong (2013)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	arthroscopic microfracture and medial opening high tibial osteotomy	Koh (2014)	autologous adipose-derived mesenchymal stem cells	arthroscopy and open wedge high tibial osteotomy	Lamo Espinosa (2016)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	none	Goncars (2017)	autologous bone marrow-derived mononuclear cells	none	Turajane (2017)	autologous activated peripheral blood stem cells with GFA (group 1) or without (group 2) GFA, and hyaluronic acid	arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation procedure	Emadedin (2018)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells	none	Centeno (2018)	autologous bone marrow concentrate	none	Lee (2018)	autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells	none	Bastos (2020)	autologous bone marrow stromal mesenchymal stem cells	none	Freitag (2019)	autologous adipose derived mesenchymal stem cells	none	Lu (2019)	autologous mesenchymal progenitor cells derived from adipose tissue	none	Lamo Espinosa (2020)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	none
제1저자 (연도)	줄기세포 종류	병용치료																																						
Wong (2013)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	arthroscopic microfracture and medial opening high tibial osteotomy																																						
Koh (2014)	autologous adipose-derived mesenchymal stem cells	arthroscopy and open wedge high tibial osteotomy																																						
Lamo Espinosa (2016)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	none																																						
Goncars (2017)	autologous bone marrow-derived mononuclear cells	none																																						
Turajane (2017)	autologous activated peripheral blood stem cells with GFA (group 1) or without (group 2) GFA, and hyaluronic acid	arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation procedure																																						
Emadedin (2018)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells	none																																						
Centeno (2018)	autologous bone marrow concentrate	none																																						
Lee (2018)	autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells	none																																						
Bastos (2020)	autologous bone marrow stromal mesenchymal stem cells	none																																						
Freitag (2019)	autologous adipose derived mesenchymal stem cells	none																																						
Lu (2019)	autologous mesenchymal progenitor cells derived from adipose tissue	none																																						
Lamo Espinosa (2020)	autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	none																																						

구분	내용		
	Kim (2020)	autologous adipose derived mesenchymal stem cells	open-wedge high tibial osteotomy
	Anz (2020)	autologous bone marrow aspirate concentrate	none
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 안전성 <ul style="list-style-type: none"> - 최대 4년 추적관찰 기간동안 심각한 부작용은 보고되지 않음 ▪ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> - 408명의 무릎 골관절염 환자가 골수, 지방조직 또는 말초혈액을 통해 줄기세포를 추출하여 이식술을 수행 받음. 4편의 연구에서 영상학적 변화와 질병의 중증도에 있어서 1년 이후 유의하게 개선된 결과를 보고함. 그러나, 질평가 결과 14편 중 10편에서 비뿔림 위험이 높았음 		
결론	무릎 골관절염 환자 대상으로 줄기세포 치료술을 수행하는 것은 통증, 질병 완화에 대해 대조군과 비교하여 유의한 효과를 확인하였으나, 근거가 낮거나 매우 낮음		

GFA, glial fibrillary acidic

표 1.14 국내외 의료기술 평가 경험: 체계적 문헌고찰(2)

구분	내용				
제목(연도)	Intra-articular Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Evidence of Cartilage Repair (2019)				
연구국가	한국				
연구목적	무릎 골관절염에서의 중간엽 줄기세포(MSC) 치료 효과				
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 체계적 문헌고찰 ▪ 검색 데이터베이스: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus ▪ 검색 기간: ~ 2017년 4월 30일 ▪ 검색어: (“mesenchymal stem cell” OR “mesenchymal stromal cell”) AND (“restoration of cartilage” OR “reproduce cartilage” OR cartilage) AND (human or clinical) NOT animal. ▪ 선택 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 무릎 골관절염 환자 - MSC를 포함하는 세포군을 적용한 연구 - 근거 수준(LOE) I, II 또는 III ▪ 배제 기준: 보고되지 않음 				
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 선택문헌의 시술방법 특성 <ul style="list-style-type: none"> - 자가 줄기세포의 배양 확대(culture expansion)에 따라 적용방식의 단계(stage)를 정리 - 자가 골수채취 후 줄기세포 획득한 문헌 6편 - 동종 골수, 자가지방 채취 또는 말초혈액 줄기세포 획득한 문헌 11편 				
	제1저자 (연도)	연구유형	줄기세포 종류	병용치료	적용방식
	Wakitani (2002)	RCT	BM (autologous)	HTO	2-stage implantation
	Davachi (2011)	POS	BM (autologous)	none	2-stage injection

구분	내용			
제1저자 (연도)	연구유형	줄기세포 종류	병용치료	적용방식
Emadedin (2012)	POS	BM (autologous)	none	2-stage injection
Wong (2013)	RCT	BM (autologous)	HTO, microfracture	2-stage injection
Orozco (2013)	POS	BM (autologous)	none	2-stage injection
Vega (2015)	RCT	BM (Allogeneic)	Control: HA	1-stage injection
Gupta (2016)	RCT	BM (Allogeneic)	HA injection	1-stage injection
Lamo Espinosa (2016)	RCT	BM (autologous)	HA	2-stage injection
Jo (2014)	POS	Adipose (autologous)	None	2-stage injection
Pers (2016)	POS	Adipose (autologous)	None	2-stage injection
Koh (2012)	Case control	Adipose (autologous)	PRP	Direct injection
Bui (2014)	POS	Adipose (autologous)	PRP	Direct injection
Koh (2014)	RCT	Adipose (autologous)	HTO, PRP	Injection under arthroscopy, direct injection
Kim (2014)	Case control	Adipose (autologous)	None	Injection under arthroscopy
Kim (2015)	Case control	Adipose (autologous)	PRP in injection, fibrin in surgery	Direct injection, injection under arthroscopy
Kim (2016)	POS	Adipose (autologous)	None	Injection under arthroscopy
Park (2016)	POS	Umbilical cord blood (Allogeneic)	Multiple drilling (5 × 5 mm)	1-stage implantation

- 안전성
 - 제시되지 않음
- 유효성
 - 선택문헌 17편 중 15편에서 임상결과(통증, 기능)의 개선을 보고한 반면, 2편의 연구는 개선이 없거나 차이가 없다고 보고함
 - 연골 재생에 대해 자기공명영상을 통해 평가한 11개 연구 중 9개에서 연골 상태의 개선을 보고한 반면, 2개의 연구는 개선이 거의 또는 전혀 없다고 보고함. 2차 관절경 검사 결과를 보고한 7개 연구 중 6개는 연골 상태의 호전을 보고한 반면, 1건의 연구는 모든 환자가 심각한 골관절염의 징후를 보였다고 보고함

결론 무릎 골관절염에서 중간엽 줄기세포 치료는 단기 추적관찰(28개월 미만)시 통증과 기능을 개선하며 연골 재생에 일부 효능이 있는것으로 확인하였으나, 여러 연구에서 병용치료가 수행된 결과이며 장기 추적조사가 필요하므로 임상결과와 연골 재생에 대한 효과는 모두 제한적임

BM, bone marrow; HA, hyaluronic acid; HTO, high tibial osteotomy; LOE, level of evidence; MSC, mesenchymal stem cells; POS, prospective observational study; PRP, platelet rich plasma; RCT, randomized controlled trial

02 평가방법

2.1 개요

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용의 안전성과 유효성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰 방법을 통해 평가를 수행하였으며, 모든 평가방법은 동 기술의 평가목적을 고려하여 「무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 심의를 거쳐 확정하였다.

2.2 문헌검색전략

2.2.1 핵심질문

본 평가의 핵심질문은 ‘무릎 골관절염 환자에게 자가 골수 흡인 농축물의 적용이 안전하고 유효한가?’이며, 핵심질문의 구성요소는 대상환자, 중재기술, 비교기술, 의료결과이다.

핵심질문의 세부내용 선정은 충분한 의견수렴 과정을 거치기 위해 다음과 같은 방법으로 수행되었다. 우선 2023년 1월 4일 Ovid-MEDLINE과 Ovid-EMBASE에서 ‘osteoarthritis.mp. or exp Osteoarthritis/ or exp Osteoarthritis, Knee/’, ‘((bone marrow or stem cell\$) adj3 (transplant\$ or transfer or implant\$ or inject\$ or therap\$ or administrat\$ or treatment or application)).mp.’의 검색어를 조합하여 간략검색을 실시하였고, 총 1,597편이 확인되었다. 검색된 문헌의 초록 및 기평가 보고서를 참고하여 평가자 2인이 핵심질문 및 검색전략 초안을 마련하였으며, 이를 소위원회에서 논의 후 수정된 의견에 대한 합의를 도출하고, 다음과 같이 최종 확정하였다.

대상환자는 ICRS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자로 설정하였다. 소위원회는 임상에서 무릎 골관절염 환자에게 세포치료의 적용은 KL 2 ~ 3 등급을 대상으로 수행하고 있으며, KL 4 등급의 경우 슬관절 인공관절치환술의 적응증으로 세포치료의 적용은 적합하지 않다는 의견이었으나, 신청자의 신청사항을 반영하여 골관절염 전체 환자를 대상으로 동 기술 적용시 안전성과 유효성에 대하여 광범위하게 평가를 수행하기로 하였다.

중재기술의 범위에 대해 소위원회는 다음과 같이 논의하였다. 해당기술에 사용되는 줄기세포의 원천은 자가 (autologus), 골수 유래(bone-marrow derived)로 한정하고 신청 기기의 작동 원리와 같이 원심분리 후 단순 농축된 줄기세포를 사용하는 경우만 포함하는 것이 적절하다는 의견이었다. 이에 따라 동종(allogenic), 제대혈, 태반 혹은 지방 유래(adipose derived) 줄기세포를 사용하거나 중간엽 줄기세포(Mesenchymal Stem Cells)의 분화 및 증식을 위해 배양(culture expansion)하는 방법을 사용한 경우는 동 기술의 중재기술 범위에 해당하지 않으므로 배제하기로 하였다. 채취된 자가 골수의 농축을 위한 장비는 특정 장비를 제한하지

않고 신청 기기와 같은 원리를 사용한 장비라면 모두 포함하여 평가하기로 하였으며, 자가 골수 흡인 농축물의 적용방법에 대해서는 신청자가 제출한 시술방법인 지지체(scaffold)를 이용한 이식과 관절강내 주사 (intra-articular injections)를 모두 포함하여 평가하는 것으로 하되, 시술 방법이 상이하므로 시술방법 별로 구분하여 평가를 수행하는 것이 적절하다는 의견이었다.

비교시술 또한 시술방법별로 구분하여 각 시술방법에 따른 유효성을 검증하는 것으로 하였다. 소위원회는 동 기술이 연골재생을 통해 골관절염을 치료하고자 하는 목적이므로 수술적 치료(osteostomy, arthroplasty 등)는 비교시술로서 적절하지 않다는 의견으로 제외하기로 하였다. 또한, 병합시술을 적용한 경우에는 동 기술의 단독 효과를 구분하여 확인할 수 있는 연구(예: 중재시술 + PRP 치료 vs PRP 치료)만 포함하여 평가하기로 하였다.

의료결과는 통증, 기능 평가를 통한 슬관절의 임상증상 개선 정도와 삶의 질 향상, 임상적, 영상학적, 조직학적으로 측정된 조직의 크기나 상태를 바탕으로 평가한 조직의 치유 및 재생 정도로 설정하여 유효성을 확인하고자 하였다.

소위원회 논의를 통해 확정된 자세한 핵심질문 내용은 아래와 같다.

대상환자(Patients)

- ICRS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자

중재시술(intervention)

- 자가 골수 흡인 농축물 적용
 - 미세골절술 시 이식
 - 관절강내 주사

비교시술(comparators)

- 미세골절술 시 이식: '미세골절술 단독' 혹은 '미세골절술 + 고식적 치료(약물치료 및 비약물치료)
- 관절강내 주사: 고식적 치료(약물 치료 및 비약물 치료)

의료결과(outcomes)

- 안전성
 - 시술 관련 합병증 또는 부작용
- 유효성
 - 임상증상: 기능정도, 통증정도(예, KOSS, Knee and Osteoarthritis Outcome Score; IKDC, International Knee Documentation Committee Score 등)
 - 삶의 질
 - 조직의 치유 및 재생 정도: 임상적, 영상학적, 조직학적으로 측정된 조직의 크기나 상태

2.2.2 문헌검색 데이터베이스

문헌검색은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행하였다. 또한 소위원회 논의를 통해 국내외 문헌에서 인용한 참고문헌을 검토하여 수기검색을 수행하기로 하였다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 3 문헌검색현황에 자세히 기술하였다.

2.2.2.1 국내

국내문헌은 아래에 기술된 5개를 핵심 데이터베이스로 검색하였다. 일차 검색일은 2023년 1월 4일이었으며, 이후 데이터베이스별 특성을 파악하여 사용할 검색어를 확정하고, 2023년 3월 29일 최종 검색을 완료하였다.

- | | | |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| ▪ 코리아메드 | http://www.koreamed.org | 1997년부터 현재 |
| ▪ 한국교육학술정보원(RISS) | http://www.riss.kr | |
| ▪ 학술데이터베이스(KISS) | http://kiss.kstudy.com | |
| ▪ 코리아사이언스(KoreaScience) | http://koreascience.kr | |
| ▪ 한국의학논문데이터베이스(KMBASE) | http://kmbase.medic.or.kr | |

2.2.2.2 국외

국외문헌 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library를 이용하였다. 일반적으로 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)에서 체계적 문헌고찰의 문헌검색 범위에 대해 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library를 충족요건으로 보고 있어 일차적으로 이를 수행하였다. 검색어 선정 및 문헌검색전략을 구축하기 위한 일차 검색은 2023년 1월 4일이었으며, 이후 소위원회에서 심의된 검색어를 토대로 2023년 3월 29일 최종 검색을 완료하였다. 검색된 데이터베이스는 다음과 같다.

- | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ▪ Ovid-MEDLINE | http://ovidsp.ovid.com | 1946년부터 현재까지 |
| ▪ Ovid-EMBASE | http://ovidsp.ovid.com | 1974년부터 현재까지 |
| ▪ Cochrane Library database | http://www.cochranelibrary.com/ | |

2.2.3 출판 형태

문헌은 출판여부와 상관없이 회색문헌을 포함하여 검색하되 회색문헌은 보완자료로 참고하고, 선택문헌의 출판형태는 소위원회 논의를 거쳐 각 학술지의 심의기준에 따라 동료 심사를 거쳐 공식적으로 게재된 경우만 포함하였다.

2.2.4 연구유형

동 평가의 목적은 무릎 골관절염 환자에게 자가 골수 흡인 농축물 적용의 안전성과 유효성을 평가하는 것으로, 유효성 평가를 위해서는 비교시술을 수행한 군 또는 위약대조군의 비교를 통해서 해당 기술의 이점을 검증할 수 있다는 의견으로, 비교연구인 (비)무작위 임상시험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구를 포함하고, 증례연구 및 증례보고는 제외하였다. 체계적 문헌고찰의 경우 동 평가와 핵심질문 및 문헌검색전략이 동일한 연구만 포함하되, 포함 문헌의 목록을 검토하여 적절한 비교시술과 비교된 개별 문헌이 있는 경우 포함하여 평가하기로 하였다. 이외 비록 평가를 위한 문헌으로 선택되지는 않았으나 학술지 등에 게재된 문헌 중 의학총설, 사설 및 초록 등은 평가배경에 대한 근거로 활용하였다.

2.2.5 언어의 제한

문헌을 검색하는 과정에서는 언어를 제한하지 않았다. 비록 영어권이 아닌 나라의 학술지라도 영어로 쓰여지기도 하며, 또한 평가 자체에는 포함하지 않으나 다소 번거롭더라도 동 기술에 대한 국가별 관심도나 평가배경 등에 활용할 수 있는 문헌들을 전반적으로 파악하기 위함이었다. 이후 검색된 논문을 선택하는 과정에서 대부분의 연구가 영어로 출판된 현실을 고려하여, 한국어나 영어로 기술된 문헌을 포함하였다.

선택기준에는 적합하나 단지 언어적 제한에 의해 해당 문헌을 배제하는 경우 학술지를 중심으로 판단하게 되면 학술지에서 주로 사용하는 언어와 달리(예를 들어, 해당 학술지는 독어로 되어있을지라도) 어떤 문헌은 영어로 출판되는 경우가 있어 오류를 범할 수 있는 바, 검색된 데이터베이스 별 각각의 문헌을 일일이 찾아 원문에 사용된 언어를 확인하고 적용하였다.

2.2.6 검색어 및 검색전략

검색어는 핵심질문을 토대로 확인된 관련 문헌에서 사용되는 사용대상 및 중재시술을 통해 정리된 용어를 중심으로 선정하였다. 국내 및 국외 각 데이터베이스의 특성에 따라 사용한 검색어와 제한된 기능에 대해서는 국내 및 국외문헌으로 구분하여 부록 3 문헌검색현황에 자세히 기술하였다.

국내

국내 문헌검색 데이터베이스는 검색기능이 논문의 제목, 발행처나 주제어 등으로 간단하게 연구문제에 맞는 문헌을 검색하는데 어려움이 있었다. 따라서 민감하지 못한 검색어 사용으로 필요한 문헌이 검색되지 않는 문제를 방지하기 위해 ‘골관절염’에 대한 ‘줄기세포 이식’ 혹은 ‘자가 골수 흡인 농축물 적용’에 초점을 맞추어 광범위하게 실시하고, 이후 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌은 수작업으로 제외하였다.

국외

국외 데이터베이스는 검색어를 다양하게 사용할 수 있기 때문에 각 데이터베이스별 특성에 따라 핵심질문의 세부 내용을 고려하여 검색어를 선정하였으며, 검색어 선정은 MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하여 선정하였다. 부록 3에 데이터베이스에 따라 핵심질문의 세부 내용을 중심으로 검색한 자료를 기술하였다. 최종 검색어는 소위원회의 논의를 통해 결정하였다.

2.2.7 문헌선택·배제기준

문헌선택기준은 충분한 논의를 위해 우선 검색된 문헌을 검토하여 전체 현황을 파악한 후 초안을 작성하였고, 이에 대해 소위원회에서 검토 및 논의 후 최종기준을 확정하였다. 문헌검색전략이 본 평가와 다른 체계적 문헌고찰은 선택문헌에서 배제하되 관련 내용은 평가배경으로 활용하고, 해당 체계적 문헌고찰에 포함된 개별 연구 중 본 연구의 핵심질문에 맞는 연구들은 선택문헌에 포함하였다. 문헌선택 및 배제기준은 다음과 같다.

선택기준

- ICERS 3 ~ 4 또는 KL 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 수행한 연구
- 자가 골수 흡인 농축물을 적용한 연구
- 적절한 비교시술과 비교된 연구(‘비교군 연구’에 한함)
- 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구

배제기준

- 동물 실험 및 전임상시험 연구
- 원저가 아니거나 회색문헌인 연구
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
- 증례연구 및 증례보고, 동 평가와 핵심질문 및 문헌검색전략이 다른 체계적 문헌고찰
- 중간엽 줄기세포의 분화 및 증식을 위해 배양하여 적용한 연구

2.3 개별 문헌의 질 평가

문헌의 질 평가는 영국 SIGN의 ‘Methodology Checklist 2014’를 사용하였다(SIGN 홈페이지). SIGN의 질 평가 도구는 연구 유형에 따라 체계적 문헌고찰, 비교임상시험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 진단법 평가연구로 구성되어 있으며, 연구 유형별 질 평가 도구는 부록 4에 그 내용을 제시하였다.

2.3.1 질 평가 판정

문헌의 질 평가는 2명의 평가자가 각각 독립적으로 수행하고 평가자간 이견이 있을 경우는 회의를 통해 1차 조정하고 이후 소위원회에서 조정하였다.

SIGN의 질 평가 판정 기준은 표 2.1과 같다.

표 2.1 질 평가 판정 기준

++	거의 모든 또는 모든 기준이 충족됨. 연구나 검토의 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 확신될 경우
+	몇 가지 기준이 충족됨. 부적절하거나 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 생각되는 경우
-	거의 모든 또는 모든 기준이 충족되지 않음. 이 연구의 결론이 바뀔 것으로 생각되는 경우

2.3.2 질 평가 결과

문헌의 질 평가 결과는 SIGN에서는 ‘근거의 수준’으로 정의되고 있으나, 본 평가에서는 ‘질 평가 결과’로 용어를 수정하여 사용하였다. 질 평가 결과 분류는 표 2.2와 같다.

표 2.2 질 평가 결과

1++	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 임상시험으로 수행된 높은 질의 메타분석과 체계적 문헌고찰 ■ 비뒤림(bias)의 위험이 매우 낮은 무작위 임상시험
1+	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 잘 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰 ■ 비뒤림(bias)의 위험이 낮은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험
1-	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험으로 수행된 메타분석과 체계적 문헌고찰 ■ 비뒤림(bias)의 위험이 높은 무작위 임상시험 또는 비무작위 임상시험
2++	<ul style="list-style-type: none"> ■ 환자-대조군 또는 코호트연구 및 진단법 평가연구로 수행된 높은 질의 체계적 문헌 고찰 ■ 혼동(confounding)이나 비뒤림 및 우연성의 위험이 매우 낮거나 인과 관계에 대한 높은 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트연구 및 진단법 평가연구
2+	<ul style="list-style-type: none"> ■ 혼동이나 비뒤림 및 우연성의 위험이 낮거나 인과 관계에 대한 보통의 확률을 가진 높은 질의 환자-대조군 또는 코호트연구 및 진단법 평가연구
2-	<ul style="list-style-type: none"> ■ 혼동이나 비뒤림 및 우연성의 위험이 매우 높거나 인과 관계가 없는 상당한 위험을 가진 낮은 질의 환자-대조군 또는 코호트연구 및 진단법 평가연구
3	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비분석적 연구 (예: 전후연구, 증례연구, 증례보고)
4	<ul style="list-style-type: none"> ■ 전문가 의견

2.4 의료기술의 근거의 판정기준

2.4.1 근거의 수준

의료기술 평가결과에 대한 근거의 판정기준으로 SIGN에서는 ‘권고의 등급’으로 정의되고 있으나, 임상적 권고를 의미하는 것으로 잘못 혼동되는 경우가 있어 본 평가에서는 선택된 연구들의 연구유형과 질 평가 결과를 종합한 것으로 그 의미를 명확히 하기 위해 ‘근거의 수준’으로 용어를 수정하여 사용하였다. 본 평가에 사용된 근거의 수준 등급은 표 2.3과 같다.

표 2.3 근거의 수준

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 및 체계적 문헌고찰 또는 1++의 무작위 임상시험 연구가 최소 하나 이상이고, 표적 모집단에 직접 적용 가능한 경우 ■ 무작위 임상시험으로 수행된 체계적 문헌고찰 또는 1+의 연구로 구성된 근거이고 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2++의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우 ■ 1++나 1+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2+의 연구로 구성된 근거이고, 직접 표적 모집단에 적용할 수 있으며, 결과가 전반적으로 일관성을 보이는 경우 ■ 2++의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 또는 4에 해당되거나 ■ 2+의 평점을 받은 연구로부터 추정된 근거인 경우

2.4.2 연구단계 의료기술 등급

신의료기술평가위원회에서는 임상문헌이 부족한 연구단계의 의료기술 중 잠재적 발전 가능성 및 대체기술여부 등을 고려하여 표 2.4와 같이 3등급으로 분류한다.

표 2.4 연구단계 의료기술 등급 부여 기준

분류	의료기술
I 등급	임상도입시 잠재적 이익이 크지 않은 경우
II 등급	II-a등급 대체기술은 존재하나, 임상도입시 잠재적 이익이 큰 의료기술로 임상지원이 필요하다고 판단되는 경우
	II-b등급 대체기술이 없는 의료기술, 또는 희귀질환 치료(검사)방법으로 남용의 소지가 없는 의료기술로 임상지원이나 시급한 임상도입이 필요하다고 판단되는 경우

2.5 자료추출

평가에 포함된 문헌들의 자료추출은 평가에 필요한 모든 자료를 빠짐없이 추출하기 위하여 우선 기본서식을 작성하여 시범적으로 수행한 뒤, 수정 과정을 거쳐 최종 형태를 결정하는 방식으로 수행하였다(부록 5).

동 기술의 시술과정은 1) 자가 골수 채취, 2) 원심분리 및 농축, 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용의 3단계로 정리하였으며, 임상평가 도구의 경우 유효성 결과지표에 맞추어 통증 감소, 슬관절 기능 개선, 삶의 질로 세부항목의 점수를 분리하여 기술하였다. 자료 추출 과정에서 나타난 문제점으로 결과지표의 제시 방법이 다양하였다. 따라서 측정값, 변화량 및 그래프만 제시한 경우 모두 포함하여 문헌에서 제시한 결과대로 추출하되, 수치비교가 어려운 경우에는 서술적으로 기술하여 해석 시 고려하기로 하였다. 또한 동일 연구에 대해 시술 후 경과 혹은 평가지표를 나누어 출판한 각각의 문헌은 하나의 연구로 정리하여 자료를 추출하였다.

2.6 자료분석 방법

자료분석은 소위원회에서 선택된 문헌을 확인 후 정성적 방법으로 분석을 실시하였다.

03 평가결과

NECA

3.1 개요

3.1.1 문헌선택과정

국내의 문헌 데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 1,113편(국내 436편, 국외 677편)이었고, 수기검색된 문헌이 2편이었다. 데이터베이스에서 검색된 임상연구는 임상시험 데이터베이스(clinicaltrials.gov)에 등록된 내용을 확인한 후 게재된 문헌과의 중복여부를 검토하였다. 이 중 중복검색 문헌을 제외한 453편을 대상으로 1차 초록 및 원문을 검토하여 총 439편의 문헌이 배제되었으며, 2차로 전문(full text) 확인 및 소위원회 논의를 통해 다음 2편의 문헌이 추가로 배제되었다.

Ryu (2020) 문헌은 미세골절술 시 자가 골수 흡인 농축물과 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포(Cartistem) 이식의 효과를 비교한 연구로 적절한 중재시술 및 비교시술을 시행하였으나 병용수술을 광범위하게 허용하여 반월판 절제술 및 재건술, 반월판 동종이식, 근위 고경골 절개술, 전방 십자인대 재건술 등을 수행한 환자의 비율이 중재군의 60%, 대조군의 70%에 해당하므로 병용시술의 적절한 통제가 되지 않아 중재시술의 단독 효과를 정확하게 확인하기 어렵다고 판단하여 적절한 의료결과를 보고하지 않은 문헌으로 배제하였다.

El-Kadiry (2022) 문헌은 자가 골수 흡인 농축물과 혈소판 풍부혈장의 관절강내 주사 효과를 비교한 연구로 주사 물질의 1회 주입 용량과 총 주사 횟수가 통일되지 않았으며 대상자간 편차가 커 중재군과 대조군의 유효성을 정확하게 비교하기 어렵다는 소위원회 의견에 따라 적절한 의료결과를 보고하지 않은 문헌으로 배제하였다.

이에 선택 및 배제기준에 따라, 최종적으로 평가에 선택된 문헌은 12편이었다(그림 3.1). 선택된 문헌의 목록은 부록 5에 제시하였다.

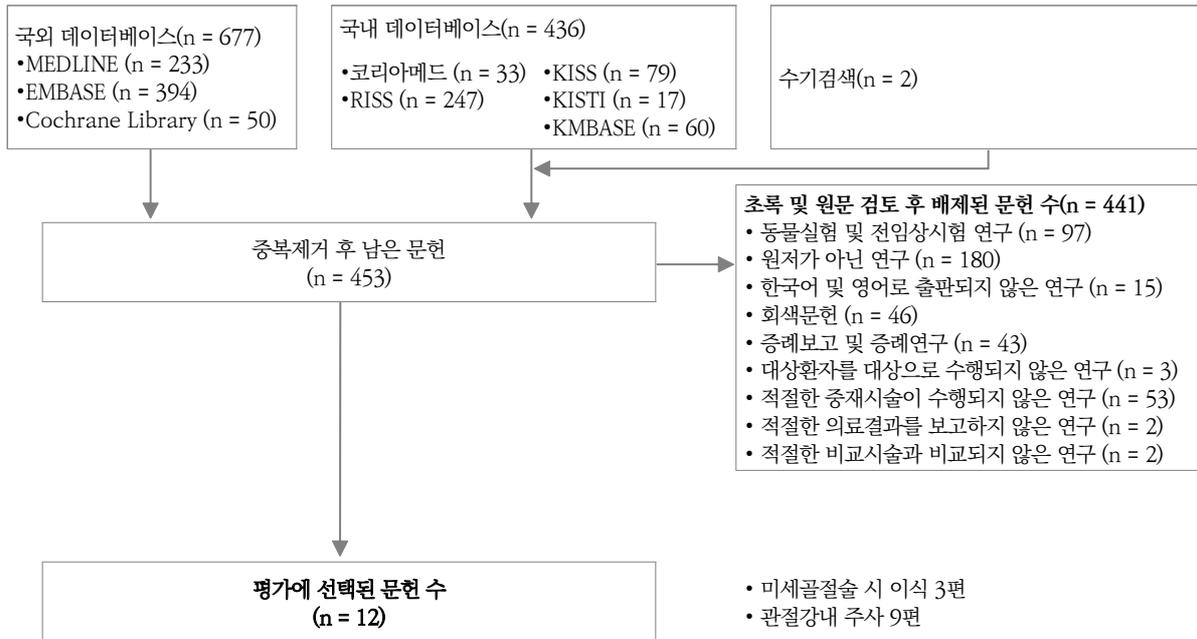


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

3.1.2 평가에 선택된 연구

동 기술의 평가에 선택된 문헌은 총 12편으로, 연구유형은 무작위배정 비교임상시험 7편, 코호트 연구 5편이었다. 중재시술의 적용방법은 미세골절술 시 이식을 수행한 문헌 3편, 관절강내 주사를 수행한 문헌 9편이었으며, 연구국가는 아시아 4편(한국 3편, 인도 1편), 북아메리카 5편(미국), 유럽 3편(이탈리아 2편, 세르비아 1편)으로 확인되었다. 질 평가 결과, 무작위배정 비교임상시험 7편은 ‘1+’ 3편, ‘1-’ 4편이었고, 코호트 연구 5편은 ‘2+’ 4편, ‘2-’ 1편이었다. 선택된 문헌은 시술방법별(미세골절술 시 이식, 관절강내 주사)로 출판연도의 역순 및 제1저자의 알파벳 순을 기준으로 구분하여 표 3.1에 제시하였다.

미세골절술 시 이식에 대한 3편의 문헌 중 2편(Yang et al., 2022; Lee et al., 2021)은 미세골절술을 시행하고 준비된 자가 골수 흡인 농축물을 피브린 실란트 패치에 담가 연골 결함 부위에 이식한 후 피브린 글루로 주변 연골에 고정하는 방법과 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포(Cartistem)와 하이드로겔 복합체를 연골 결함 부위의 드릴 구멍에 이식하는 방법을 비교한 것으로, 국내 동일 의료기관에서 후향적으로 수행되었으며 일부 연구자 및 연구대상의 모집기간이 유사하여 대상자의 일부 중복이 의심되나 선정기준, 추적관찰 기간, 슬관절 기능 개선 평가에 사용한 도구는 상이한 것으로 확인되었다. 다른 1편(Jin et al., 2021)의 문헌은 미세골절술 시 골수 흡인 농축물을 이식하는 방법과 미세골절술 단독 수행의 결과를 비교한 문헌으로 선정기준을 ‘대퇴내과 연골손상 ICRS 3 ~ 4 등급 및 경골 연골 ICRS 2 등급 미만의 손상’으로 제시하고 있으나, 경골 연골은 수술 부위가 아니므로 대퇴내과 연골손상 등급을 기준으로 동 평가에 적절한 대상환자로 간주할 수 있어 평가에 선택하였다.

관절강내 주사 방법에 대한 선택문헌 9편 중 8편은 초음파 유도 혹은 초음파 유도 없이 목적부위에 직접 주사하는 주입방법을 사용하였으나, 그 외 기평가 시 선택되었던 1편(Varma et al., 2010)의 문헌은 관절경하 변연절제술 후 주입하는 방법을 사용하여 문헌 선택 여부에 대해 소위원회에서 논의한 결과, 접근법은 다르나 관절강내에 주사 물질을 적용한 원리는 동일하고 변연절제술이 중재시술의 효과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 예상되며 두 군의 수술적 치료를 제외하면 중재시술의 단독 효과를 확인할 수 있을 것으로 보여 평가에 포함하기로 하였다.

관절강내 주사 방법에 대한 선택연구들의 비교시술은 혈소판 풍부혈장(Platelet-rich plasma, PRP) 3편, 히알루론산(Hyaluronic acid, HA) 2편, 위약대조군(멸균 생리식염수) 2편, 자가 혈청(autologous conditioned serum, ACS), 미세 지방조직(Microfragmented adipose tissue, MFAT) 각 1편이었다.

이 중 PRP 주사와 비교한 2편(Anz et al., 2022; Anz et al., 2020)의 문헌은 동일 연구에 대한 시술 후 1년, 2년의 추적관찰 결과를 보고한 문헌으로 자료추출 및 결과분석 시에 1개의 연구로서 평가하였으며, 위약대조군과의 비교 결과를 보고한 또 다른 2편(Shapiro et al., 2019; Shapiro et al., 2017)의 무작위배정 비교임상시험 또한 동일 연구에 대하여 골관절염의 임상증상 개선 결과와 정량적 T2 자기공명영상 매핑을 통한 영상학적 결과를 각각 보고한 문헌으로 1개의 연구로 평가하였다. 따라서 동 평가에 선택된 문헌은 12편, 포함된 연구는 총 10개이다.

표 3.1 평가에 선택된 문헌

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구국가	연구대상		증재시술	비교시술	추적관찰 기간	질평가 결과
				명	등급				
미세골절술 시 이식									
1	Yang (2022)	코호트연구	한국	110	KL 3 ICRS \geq 3	HTO+MFX +BMAC	HTO+MFX +hUBG-MSC	\geq 2년	2+
2	Jin (2021)	코호트연구	한국	91	ICRS 3,4 KL 3,4	HTO+MFX +BMAC	HTO+MFX	2년	2+
3	Lee (2021)	코호트연구	한국	74	ICRS \geq 3B	HTO+MFX +BMAC	HTO+MFX +hUBG-MSC	1년	2+
관절강내 주사									
4	Anz (2022)	RCT	미국	84	KL 1,2,3	BMAC	PRP	2년	1-
5	Boffa (2022)	RCT	이탈리아	56	KL 1,2,3,4	BMAC	HA	2년	1+
6	Vitali (2022)	코호트연구	이탈리아	24	KL 1,2,3	BMAC	ACS (4회)	6개월	2+
7	Dulic (2021)	RCT	세르비아	175	KL 2,3,4	BMAC	PRP HA (3회)	1년	1-
8	Anz (2020)	RCT	미국	84	KL 1,2,3	BMAC	PRP	1년	1-
9	Mautner (2019)	코호트연구	미국	76	KL 1,2,3,4	BMAC	MFAT	1년	2-
10	Shapiro (2019)	RCT	미국	25	KL 1,2,3	BMAC	Placebo (saline)	1년	1+
11	Shapiro (2017)	RCT	미국	25	KL 1,2,3	BMAC	Placebo (saline)	1년	1+
12	Varma (2010)	RCT	인도	50	mild to moderate OA	arthroscopic debridement +BMAC	arthroscopic debridement	6개월	1-

ACS, autologous conditioned serum; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; HA, hyaluronic acid; HTO, high tibial osteotomy; hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society; KL, kellgren-lawrence classification of osteoarthritis; MFAT, microfragmented adipose tissue; MFX, microfracture; OA, osteoarthritis; PRP, platelet-rich plasma; RCT, randomized controlled trial

3.2 안전성 결과

동 기술의 안전성은 시술 관련 합병증 또는 부작용을 지표로 평가하였다.

3.2.1 시술관련 합병증 또는 부작용

시술관련 합병증 또는 부작용을 보고한 연구는 무작위배정 비교임상시험 3편(Boffa et al., 2022; Dulic et al., 2021; Shapiro et al., 2017), 코호트 연구 1편(Yang et al., 2022)으로 총 4편이었다.

미세골절술 시 이식에 관한 코호트 연구 1편(Yang et al., 2022)에서 시술 또는 추적관찰 기간 동안 심각한 시술 후 합병증이나 부작용은 나타나지 않았으며, 자가 골수 흡인 농축액 이식 군에서 1명의 환자가 시술 후 경직(stiffness)을 호소하였으나 시술 2개월 후 마취하 도수치료를 받고 추가 시술 없이 회복되었다고 보고하였다(표 3.2).

관절강내 주사 방법에 대해 합병증 또는 부작용을 보고한 문헌은 3편(Boffa et al., 2022; Dulic et al., 2021; Shapiro et al., 2017)이었으며, 모두 심각한 합병증 및 부작용 사례는 없었다고 보고하였다. 이 중 2편(Boffa et al., 2022; Dulic et al., 2021)에서 경미한 부작용으로 통증과 부종(swelling)이 있었으나 입원이나 특별한 절차는 필요하지 않았다고 보고하였으며, 그 외 무작위배정 비교임상시험 1편(Shapiro et al., 2017)에서 예상된 이상반응으로 삼출(effusions)이 중재군의 58%와 위약대조군의 25%에서 발생했으나 6개월 추적조사에서 각각 12%와 8%로 감소하였음을 보고하였고, 열감(warmth)은 1개의 무릎에서 시술 후 3일째에 발생하여 일주일 뒤 소실되었다고 보고하였다(표 3.2).

표 3.2 시술관련 합병증 또는 부작용

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	합병증 또는 부작용
미세골절술 시 이식			
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군(hUBG-MS): 55명	- 심각한 합병증 및 부작용 없음 - 경직(stiffness): 중재군 1명 2개월 후 마취상태에서 조작 후 회복됨
관절강내 주사			
Boffa (2022)	RCT	중재군: 56무릎 대조군(HA): 56무릎	- 심각한 부작용 없음 - 통증과 부종(swelling): 중재군 4례(7.1%), 대조군 3례(5.4%); 이러한 경미한 부작용은 치료와 관련이 있고 자가 제한적이며, 입원이나 특별한 절차는 필요하지 않음
Dulic (2021)	RCT	중재군: 111명 대조군(HA): 30명 대조군(PRP): 24명	- 심각한 부작용 없음 - 시술 후 최대 7일까지의 경미한 부종(swelling): 중재군 11명, HA군 2명, PRP군 4명, 결과 없음

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	합병증 또는 부작용
Shapiro (2017)	RCT	중재군: 25무릎 대조군(Saline): 25무릎	<ul style="list-style-type: none"> - 심각한 부작용 없음 - 삼출(effusions): 중재군의 58%, 대조군의 25% 6개월 추적조사에서 각각 12%와 8%로 감소함. 이는 예상된 이상반응으로 중재군에서 관찰된 초기 삼출물의 대부분은 염증반응 보다는 투입된 물질의 잔여일 가능성이 높음 - 열감(Warmth)은 1개의 무릎에서 3일째 발생 후 일주일 뒤 소실되었으며, 어느 시점에서든 홍반(erythema)은 발생하지 않음

HA, hyaluronic acid; hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; PRP, platelet-rich plasma; RCT, randomized controlled trial

3.3 유효성 결과

동 기술의 유효성은 임상증상(통증, 기능 개선), 삶의 질, 조직의 치유 및 재생정도를 지표로 평가하였다.

정형외과 영역에서 근골격계 계통의 기능과 동통의 측정은 질환의 경과를 관찰하고 치료효과를 판정하기 위해서 필수적인 사항으로 수많은 임상 측정 체계들이 상기 목적으로 고안되어 사용되고 있으며, 면접 작성 또는 자가 작성 형태의 질문지법이 다수를 차지한다. 평가에 선택된 문헌들에서는 이러한 임상증상 평가도구 중 hospital for special surgery (HSS), intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP), international knee documentation committee (IKDC), knee injury and osteoarthritis outcome (KOOS), knee society score (KSS), osteoarthritis outcome score (OAOS), short-form 36 (SF-36) questionnaire, Tegner activity scale score, visual analogue scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) 등이 사용되었으며 유효성 결과지표에 맞추어 통증감소, 슬관절 기능 개선, 삶의 질로 세부항목의 점수를 분리하여 평가에 활용하였다. 선택문헌에서 사용된 무릎 골관절염의 임상증상 개선 측정도구는 표 3.3과 같다.

조직의 치유 및 재생정도는 선택 문헌들에서 임상적, 영상학적, 조직학적으로 측정된 조직의 크기나 상태평가 결과를 제시한 경우 이를 활용하여 평가하였다. 선택된 문헌들에서는 International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society cartilage repair assessment (ICRS CRA), Koshino staging system 등의 평가도구들이 사용되었다.

표 3.3 임상증상 개선 관련 평가 도구

도구	내용
HSS	6개 항목(통증 30점, 기능 22점, 관절 운동범위 18점, 근력 10점, 굴곡 구축 10점, 불안정성 10점)으로 구성되어 있으며, 0(매우 나쁨) ~ 100(매우 좋음)으로 측정됨(Singh et al., 2013)
IOCAP	골관절염의 두가지 통증(지속적, 간헐적 통증)을 평가하는 11개 항목의 자기 보고식 설문지로, 최고점은 100점이며 점수가 높을수록 통증의 강도가 강함을 나타냄(Moreton et al., 2012)
IKDC	슬관절의 증상과 기능, 스포츠 참여 정도에 따른 슬관절의 상태를 특징하는 설문지로, 18개의 질문으로 구성되며, 0(매우 나쁨) ~ 100(매우 좋음)으로 측정됨(김도경 & 박원하, 2013)
KOOS (OAOS)	5개의 하부지표(통증, 증상, 일상생활 수행능력, 스포츠/여가, 삶의 질)로 구성되어 있으며, 각 지표는 0(매우 나쁨) ~ 100(매우 좋음)으로 측정됨(Gobbi et al., 2014)
KSS	슬관절 점수(통증 50점, 관절 운동범위 25점, 안정성 25점)와 기능 점수(보행거리 50점, 계단 오르기 50점)의 2개 영역으로 구성된 질문이 포함됨(Martimbianco et al., 2012)
SF-36	8개의 건강 개념(신체적 기능, 사회적 기능, 신체적 역할 제한, 감정적 역할 제한, 정신 건강, 활력, 통증, 일반 건강)을 측정하기 위한 다중 문항 범주를 포함하고 있으며, 0(최하의 건강상태) ~ 100(최고의 건강상태)으로 측정됨(남봉현 & 이승욱, 2003)
Tegner activity scale score	일, 스포츠와 관련된 활동 수준을 평가하며, 0(매우 나쁨) ~ 10(매우 좋음)으로 점수가 측정됨 (Briggs et al., 2009)
VAS	연속된 10 cm 선의 길이를 따라 척도 왼쪽 끝(0 cm)의 '통증 없음'과 오른쪽 끝(10 cm)의 '최악의 통증' 중 한 지점에 손으로 통증 정도를 단일 표시하게 하고 시작점(왼쪽 끝)에서 환자의 표시까지의 측정값은 센티미터로 기록하는 통증 측정 방법(Delgado et al., 2018)
WOMAC	3가지 영역(통증, 관절의 뻣뻣함, 일상생활 수행의 어려움)의 기능장애 정도를 점수화한 24문항의 기능장애 측정 도구로, 각 문항은 5점 척도로 평가하며 점수가 높을수록 증상의 악화, 활동의 제한을 나타냄(BELLAMY, 1995)

HSS, hospital for special surgery; ICOAP, intermittent and constant osteoarthritis pain; IKDC, international knee documentation committee; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; KSS, knee society score; OAOS, osteoarthritis outcome score; SF-36, short-form 36 questionnaire; VAS, visual analogue scale; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

3.3.1 통증

3.3.1.1 미세골절술 시 이식

미세골절술 시 이식에서 통증과 관련된 결과는 코호트연구 3편(Yang et al., 2022; Jin et al., 2021; Lee et al., 2021)에서 보고하였다. 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포 이식과 비교한 문헌 2편(Yang et al., 2022; Lee et al., 2021)에서 중재군과 비교군 모두 시술 전과 비교했을 때 시술 후에 KOOS 통증 점수, SF-36 신체 통증 점수, KSS 통증 점수의 개선을 보고하였으나, 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 미세골절술 단독 시술과 비교한 1편의 코호트연구(Jin et al., 2021)에서는 중재군과 비교군 모두 KSS 통증 점수가 시술 후에 유의하게 개선($p < 0.001$) 되었음을 보고하였다. 중재군과 비교군의 통증 점수 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.4).

표 3.4 통증 점수 변화(미세골절술 시 이식)

제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구대상	지표	구분	통증 점수 (mean ± SD)		군간비교 p
					중재군	비교군	
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군: 55명, hUBG-MSC	KOOS pain	시술 전	42.3 ± 3.7	41.4 ± 6.5	0.408
				최종 추적관찰	81.7 ± 6.4	83.1 ± 8.3	0.119
			SF-36 Bodily pain	시술 전	39.1 ± 6.1	38.5 ± 9.8	0.310
				최종 추적관찰	68.2 ± 8.9	68.4 ± 8.6	0.663
Jin (2021)	코호트	중재군: 48명 대조군: 43명, MFX only	KSS pain	시술 전	27.2 ± 7.6	27.0 ± 8.5	0.692
				최종 추적관찰	42.6 ± 7.2*	39.7 ± 6.5*	0.136
Lee (2021)	코호트	중재군: 42명 대조군: 32명, hUBG-MSC	KSS pain	시술 전	30.8 ± 11.0	31.6 ± 10.4	0.993
				최종 추적관찰	40.6 ± 9.1	42.8 ± 7.9	0.380

hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; KSS, knee society score; MFX, microfracture; SD, standard deviation; SF-36, short-form 36 questionnaire

* Statistically significant improvement ($p < 0.001$) from baseline to the evaluated follow up

3.3.1.2 관절강내 주사

관절강내 주사 방법의 통증 개선 결과를 보고한 문헌은 9편이었다. 통증의 측정은 VAS, KOOS (OAOS) 통증, WOMAC 통증, ICOAP의 평가 도구가 사용되었다.

VAS로 측정한 통증은 6편의 문헌에서 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 3편(Boffa et al., 2022; Mautner et al., 2019; Shapiro et al., 2019)에서 시술 전후의 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 군간 VAS 통증 점수의 유의한 차이를 보고한 문헌은 4편으로, 히알루론산 주사는 2편의 문헌에서, PRP 주사, 자가 혈청 주사 및 무치료와 비교한 각 1편에서 최종 추적관찰 시점에서 중재군의 VAS 통증 점수가 유의하게 개선되었음을 보고하였다.

KOOS (OAOS) 통증 점수 변화를 보고한 문헌은 4편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 2편(Boffa et al., 2022; Mautner et al., 2019)에서 시술 전후의 통계적 유의성을 보고하였다. 시술 전과 마지막 추적관찰 시 KOOS 통증의 군간 차이는 무치료군과 비교한 문헌 1편(Varma et al., 2010)에서 중재군의 점수가 통계적으로 유의하게 높아 통증 개선 정도가 높은 것으로 확인되었다.

WOMAC 통증은 1편(Anz et al., 2022)에서 PRP 주사와 비교시 중재군과 비교군 모두 시술 후 24개월까지 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 군간 차이는 제시하지 않았다.

ICOAP total pain 결과를 보고한 1편(Shapiro et al., 2019)의 문헌에서는 위약대조군과 비교 시 시술 후 12개월까지 중재군과 비교군 모두 유의하게 통증 점수가 개선되었다고 보고하였으며, 중재군과 비교군의 통증 점수 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.5).

표 3.5 통증 점수 변화(관절강내 주사)

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	구분 (시술 전 최종 추적관찰)	증재군		비교군		군간 <i>p</i>
				통증 점수*	전후 <i>p</i>	통증 점수*	전후 <i>p</i>	
VAS								
Boffa (2022)	RCT	증재군: 56명 대조군: 56명, HA	시술 전 24개월 개선	6.2 ± 1.7 - 2.2 ± 2.6	< 0.05	5.7 ± 2.0 - 1.4 ± 2.8	< 0.05	0.006 < 0.05
Vitali (2022)	코호트	증재군: 12명 대조군: 12명, ACS	시술 전 6개월	5.96 ± 1.86 2.42 ± 2.35		6.83 ± 1.21 4.54 ± 1.90		0.187 0.024
Dulic (2021)	RCT	증재군: 111명 대조군: 30명, HA 대조군: 24명, PRP	시술 전	7.17 ± 1.61		6.90 ± 1.81		
			21일	0.92 ± 1.08		2.57 ± 2.65		< 0.001
Mautner (2019)	코호트	증재군: 58k 대조군: 48k, MFAT	시술 전	3.9 ± 0.355		4.3 ± 0.385		
			최종 추적관찰	2.5 ± 0.351	< 0.01	2.8 ± 0.376	< 0.01	0.89
Shapiro (2019)	RCT	증재군: 25k 대조군: 25k, saline	시술 전 12개월	3.1 (0, 8.1) 1.2 (0, 5.5)	0.001	2.9 (0, 7.0) 0.7 (0, 5.6)	0.001	0.98
Varma (2010)	RCT	증재군: 25명 대조군: 25명	시술 전 6개월	5.7 ± 0.9 2.1 ± 0.6		5.4 ± 1.1 5.2 ± 0.9		0.324 0.000
KOOS (OAOS) pain								
Boffa (2022)	RCT	증재군: 56명 대조군: 56명, HA	시술 전 24개월 개선	62.6 ± 19.0 + 9.0 ± 19.7	< 0.05	65.0 ± 19.1 + 6.0 ± 20.6		ns
Dulic (2021)	RCT	증재군: 111명 대조군: 30명, HA 대조군: 24명, PRP	시술 전	48.24 ± 17.66		39.09 ± 15.35		
			12개월	72.63 ± 20.25		57.32 ± 23.37		
Mautner (2019)	코호트	증재군: 58k 대조군: 48k, MFAT	시술 전	54.6 ± 2.674		51.4 ± 2.867		
			최종 추적관찰	70.6 ± 3.313	< 0.01	70.4 ± 3.692	< 0.01	0.56
Varma (2010)	RCT	증재군: 25명 대조군: 25명	시술 전 6개월	47.4 ± 5.7 78.8 ± 4.1		45.4 ± 4.9 56.4 ± 4.9		0.2 0.000
WOMAC pain								
Anz (2022)	RCT	증재군: 45명 대조군: 39명, PRP	시술 전 24개월	7.0 ± 3.3 3.8 ± 3.4		6.2 ± 3.8 3.7 ± 3.4		
ICOAP total pain								
Shapiro (2019)	RCT	증재군: 25k 대조군: 25k, saline	시술 전 12개월	32 (18, 91) 18 (0, 50)	0.001	32 (0, 73) 9 (0, 55)	< 0.001	0.68

ACS, autologous conditioned serum; HA, hyaluronic acid; ICOAP, intermittent and constant osteoarthritis pain; k, knees; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; MFAT, microfragmented adipose tissue; ns, nonsignificant; OAOS, osteo-arthritis outcome score; PRP, platelet-rich plasma; RCT, randomized controlled trial; VAS, visual analogue scale; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

* 단위: mean ± SD 또는 median (range)

3.3.2 기능 개선

3.3.2.1 미세골절술 시 이식

미세골절술 시 이식에서 슬관절 기능 개선과 관련된 결과를 보고한 문헌은 총 3편(코호트연구)이었다. 3편의 문헌에서 중재군과 비교군 모두 관절 기능 점수(IKDC, WOMAC, KSS 기능, KOOS 증상, KOOS 일상생활 수행능력, KOOS 스포츠/여가, SF-36 신체건강 영역, Tegner 활동지수)는 시술 전에 비해 시술 후에 호전되었으며, 통계적 유의성은 이 중 1편(Jin et al., 2021)에서 보고하였다($p < 0.001$). 중재군과 비교군의 슬관절 기능 개선 점수 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.6).

표 3.6 슬관절 기능 개선(미세골절술 시 이식)

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	구분	기능 개선 점수 (mean ± SD)		군간비교 <i>p</i>	
				중재군	비교군		
IKDC							
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군: 55명, hUCB	시술 전	36.2 ± 3.0	35.4 ± 5.5	0.253	
			최종 추적관찰	72.8 ± 5.8	73.3 ± 9.8	0.092	
Jin (2021)	코호트	중재군: 48명 대조군: 43명, MFX	시술 전	35.3 ± 12.6	33.7 ± 9.4	0.537	
			최종 추적관찰	71.3 ± 11.2*	67.0 ± 10.6*	0.260	
WOMAC							
Jin (2021)	코호트	중재군: 48명 대조군: 43명, MFX	시술 전	46.9 ± 13.9	47.5 ± 10.4	0.318	
			최종 추적관찰	16.3 ± 9.8*	20.4 ± 9.7*	0.297	
Lee (2021)	코호트	중재군: 42명 대조군: 32명, hUCB	시술 전	43.9 ± 12.7	45.2 ± 8.8	0.697	
			최종 추적관찰	23.4 ± 11.6	19.5 ± 15.8	0.080	
KSS function							
Jin (2021)	코호트	중재군: 48명 대조군: 43명, MFX	시술 전	58.9 ± 13.3	60.6 ± 11.0	0.649	
			최종 추적관찰	91.0 ± 10.2*	88.8 ± 8.2*	0.445	
Lee (2021)	코호트	중재군: 42명 대조군: 32명, hUCB	시술 전	62.3 ± 11.9	63.1 ± 11.2	0.766	
			최종 추적관찰	80.1 ± 15.0	82.4 ± 15.5	0.437	
KOOS							
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군: 55명, hUCB	Symptoms	시술 전	40.9 ± 5.1	39.5 ± 6.9	0.346
				최종 추적관찰	79.2 ± 7.5	79.4 ± 8.8	0.748
			ADL	시술 전	52.0 ± 7.1	51.5 ± 8.4	0.430
				최종 추적관찰	82.4 ± 5.0	83.1 ± 5.8	0.393
			SRA	시술 전	23.8 ± 7.0	23.7 ± 9.2	0.230
				최종 추적관찰	62.0 ± 11.9	63.2 ± 10.7	0.256
SF-36 PCS							
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군: 55명, hUCB	시술 전	42.2 ± 3.5	41.5 ± 5.5	0.624	
			최종 추적관찰	64.7 ± 5.9	65.4 ± 7.9	0.073	
Tegner activity scale score							
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군: 55명, hUCB	시술 전	2.3 ± 0.9	2.2 ± 0.8	0.109	
			최종 추적관찰	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.5	0.858	

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	구분	기능 개선 점수 (mean ± SD)		군간비교 <i>p</i>
				중재군	비교군	

ADL, activities of daily living; hUCB, human umbilical cord blood; IKDC, international knee documentation committee; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; KSS, knee society score; MFX, microfracture; PCS, physical component summary; SD, standard deviation; SF-36, short-form 36 questionnaire; SRA, sport and recreation; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

* Statistically significant improvement ($p < 0.001$) from baseline to the evaluated follow up

3.3.2.2 관절강내 주사

관절강내 주사에서 슬관절 기능 개선과 관련된 결과는 9편의 문헌에서 보고하였으며, 관절 기능 점수의 측정 은 IKDC, WOMAC, KOOS 증상, KOOS 일상생활 수행능력, KOOS 스포츠/여가 등의 평가도구와 활동수준 에 대한 질문이 사용되었다.

IKDC 주관적 점수 변화를 보고한 문헌은 3편(Anz et al., 2020; Boffa et al., 2022; Dulic et al., 2021)으 로, 중재군과 비교군 모두 시술 전 대비 시술 후 최종 관찰 시점에서 관절 기능 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 2편(Anz et al., 2022; Boffa et al., 2022)에서 시술 전후 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 군간 차이 는 1편(Dulic et al., 2021)에서 히알루론산 주사군과 비교시 마지막 추적관찰 시점에서 중재군의 점수가 통 계적으로 유의하게 높아 기능 개선 정도가 높은 것으로 확인되었다.

WOMAC 점수로 측정된 관절 기능은 3편(Anz et al., 2022; Vitali et al., 2022; Dulic et al., 2021)의 문헌 에서 중재군과 비교군 모두 관절 기능장애가 시술 전에 비해 시술 후에 호전되었으며, 시술 전후 통계적 유의 성은 보고하지 않았다. 중재군과 비교군의 관절기능 비교 시 자가 혈청 주사군과 비교한 문헌 1편(Vitali et al., 2022) 및 히알루론산 주사군과 비교한 1편(Dulic et al., 2021)에서는 시술 후 중재군의 관절 기능장애가 유의하게 개선되었음을 보고하였다.

KOOS 관절 기능 점수 변화를 보고한 문헌은 4편(Boffa et al., 2022; Dulic et al., 2021; Mautner et al., 2019; Varma et al., 2010)으로, 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 KOOS 관절 기능점수 (KOOS overall, symptoms, activities of daily living, sport and recreation)의 개선을 보고하였으며, 이 중 2편(Boffa et al., 2022; Mautner et al., 2019)에서 시술 전후 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 시술 전 과 마지막 추적관찰 시 KOOS 관절 기능 점수의 군간 차이는 4편의 문헌에서 보고하였다. 히알루론산 주사군 과 비교한 문헌 1편(Dulic et al., 2021)에서는 중재군의 관절 기능 개선정도가 통계적으로 유의하게 높았다 고 보고하였으며($p = 0.002$), 다른 1편(Boffa et al., 2022)에서는 KOOS 스포츠/여가 점수가 중재군에서 시 술 후 유의하게 개선되었음을 보고하였다($p < 0.05$). 나머지 2편(Mautner et al., 2019; Varma et al., 2010)의 연구에서는 군간 유의한 차이가 없었다.

무릎 통증의 활동 수준 제한에 대한 질문으로 관절 기능의 개선 정도를 평가한 1편(Shapiro et al., 2019)의 문헌에서는 두 군 모두에서 기능 수준에 대한 개선을 보였으나, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.7).

표 3.7 슬관절 기능 개선(관절강내 주사)

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	구분	중재군		비교군		군간 <i>p</i>	
				기능 개선 점수*	전후 <i>p</i>	기능 개선 점수*	전후 <i>p</i>		
IKDC									
Anz (2020)	RCT	중재군: 45명 대조군: 39명, PRP	시술 전	45.0 ± 14.2		47.4 ± 16.6			
			12개월	64.3 ± 20.8	< 0.05	63.7 ± 19.6	< 0.05		
Boffa (2022)	RCT	중재군: 56명 대조군: 56명, HA	시술 전	48.5 ± 16.5		49.5 ± 16.6		ns	
			24개월 개선	+ 9.8 ± 19.1	< 0.05	+ 5.9 ± 18.7			
Dulic (2021)	RCT	중재군: 111명 대조군: 30명, HA 대조군: 24명, PRP	시술 전	36.19 ± 14.18		28.57 ± 11.43		0.002	
			12개월	57.62 ± 21.84		42.4 ± 17.55			
			시술 전	36.19 ± 14.18		32.89 ± 12.75			
			12개월	57.62 ± 21.84		48.55 ± 20.83			
WOMAC									
Anz (2022)	RCT	중재군: 45명 대조군: 39명, PRP	시술 전	35.3 ± 18.1		32.1 ± 17.9			
			24개월	20.8 ± 17.1		19.8 ± 15.2			
Vitali (2022)	코호트	중재군: 12명 대조군: 12명, ACS	시술 전	60.42 ± 16.30		69.92 ± 10.26		0.101	
			6개월	20.55 ± 15.41		58.79 ± 14.84			
Dulic (2021)	RCT	중재군: 111명 대조군: 30명, HA 대조군: 24명, PRP	시술 전	44.34 ± 18.67		46.41 ± 14.98		0.035	
			12개월	24.34 ± 20.91		35.29 ± 17.39			
			시술 전	44.34 ± 18.67		48.12 ± 17.02			
			12개월	24.34 ± 20.91		31.06 ± 23.34			
KOOS									
			Symptoms						
Boffa (2022)	RCT	중재군: 56명 대조군: 56명, HA	시술 전	68.0 ± 19.8		70.4 ± 16.9			
			24개월 개선	+ 4.8 ± 16.8		+ 4.5 ± 16.9			
			ADL						
			시술 전	67.4 ± 19.5		69.4 ± 18.6			
			24개월 개선	+ 10.5 ± 18.4	< 0.05	+ 7.8 ± 17.3	< 0.05		
			SRA						
			시술 전	34.7 ± 23.6		39.0 ± 23.9			
			24개월 개선	+ 12.3 ± 22.5	< 0.05	+ 4.7 ± 25.0	< 0.05		
Dulic (2021)	RCT	중재군: 111명 대조군: 30명, HA 대조군: 24명, PRP	시술 전	43.18 ± 16.8		32.4 ± 16.86		0.002	
			12개월	68.52 ± 20.72		51.86 ± 20.21			
			시술 전	43.18 ± 16.8		39.19 ± 17.01			
			12개월	68.52 ± 20.72		61.24 ± 24.34			

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상	구분	중재군		비교군		군간 <i>p</i>	
				기능 개선 점수*	전후 <i>p</i>	기능 개선 점수*	전후 <i>p</i>		
Mautner (2019)	코호트	중재군: 58k 대조군: 48k, MFAT	Symptoms						0.61
			시술 전	53.7 ± 2.992		54.9 ± 3.209			
			최종 추적관찰	69.4 ± 3.702		67.6 ± 4.120		< 0.01	
			ADL						0.58
			시술 전	63.6 ± 2.946		57.2 ± 3.202			
			최종 추적관찰	79.2 ± 3.053		75.6 ± 3.401		< 0.01	
			SRA						0.79
			시술 전	28.6 ± 4.224		21.3 ± 4.634			
최종 추적관찰	56.1 ± 5.831		46.3 ± 6.333		< 0.01				
Varma (2010)	RCT	중재군: 25명 대조군: 25명	Symptoms						0.155
			시술 전	49.7 ± 7.5		46.8 ± 6.9			
			6개월	79.3 ± 2.3		56.6 ± 5.2		0.000	
			ADL						0.287
			시술 전	46.1 ± 6.9		47.9 ± 4.7			
			6개월	81.1 ± 1.8		71.8 ± 4.0		0.000	
무릎 통증의 활동 수준 제한에 대한 질문									
Shapiro (2019)	RCT	중재군: 25k 대조군: 25k, saline	시술 전	- “무릎 통증이 활동 수준을 제한하느냐?”의 질문에 1)전혀/약간 2)보통 3) 심하게/매우 로 응답한 비율 조사결과, 두 군				0.52	
			12개월	모두에서 기능 수준에 대한 개선을 보임					

ACS, autologous conditioned serum; ADL, activities of daily living; HA, hyaluronic acid; IKDC, international knee documentation committee; k, knees; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; MFAT, microfragmented adipose tissue; PRP, platelet-rich plasma; RCT, randomized controlled trial; SRA, sport and recreation; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index
* 단위: mean ± SD

3.3.3 삶의 질

3.3.3.1 미세골절술 시 이식

미세골절술 시 이식에서 삶의 질 개선과 관련된 결과는 1편의 코호트 연구에서 보고하였으며, 중재군과 비교군의 삶의 질 점수(KOOS 삶의 질, SF-36 정신 구성요소 요약)는 시술 전에 비해 시술 후에 향상되었으며, 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 중재군과 비교군의 삶의 질 점수 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.8).

표 3.8 삶의 질 점수 변화(미세골절술 시 이식)

제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구대상	지표	구분	삶의 질 점수 (mean ± SD)		군간비교 <i>p</i>
					중재군	비교군	
Yang (2022)	코호트	중재군: 55명 대조군: 55명, hUCB-MSC	KOOS	시술 전	31.1 ± 4.8	29.8 ± 6.3	0.152
			QOL	최종 추적관찰	72.4 ± 6.8	73.8 ± 8.7	0.279
			SF-36	시술 전	57.2 ± 8.0	57.0 ± 9.2	0.978
			MCS	최종 추적관찰	64.0 ± 8.7	64.7 ± 8.8	0.320

hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; MCS, mental component summary; QOL, quality of life; SD, standard deviation

3.3.3.2 관절강내 주사

관절강내 주사 적용 후 삶의 질은 4편(무작위배정 비교임상시험 3편, 코호트 연구 1편)에서 보고하였다. 히알루론산 주사와 비교한 연구 1편(Boffa et al., 2022)에서는 중재군과 비교군 모두 시술 전에 비해 시술 후 삶의 질 점수가 유의하게 향상되었으며($p < 0.05$), 군간 비교 시 시술 후 6개월 시점의 삶의 질 점수는 비교군이 유의하게 향상되었다고 보고하였다($p < 0.05$). 미세 지방조직 주사와 비교한 코호트 연구 1편(Mutner et al., 2019)에서는 중재군과 비교군 모두 시술 전과 비교하여 시술 후 삶의 질 점수가 향상되었으나 KOOS QOL, EQOL mobility, EQOL pain /discomfort, EQOL composite 지표에서만 통계적으로 유의하였으며, 군간 삶의 질 점수는 유의한 차이가 없었다. 위약대조군과 비교한 연구 1편(Shapiro et al., 2019)은 지속적 또는 간헐적인 무릎 통증이 삶의 질에 어느 정도 영향을 미쳤는지에 대한 질문에 ‘보통’ 또는 ‘매우나쁨’으로 응답한 환자 수(비율)로 삶의 질을 평가하였으며, 중재군과 비교군 모두 유의한 향상($p < 0.05$)을 보고하였으나 군간 차이는 없었다. 무치료군과의 비교연구 1편(Varma et al., 2010)은 시술 전 중재군의 삶의 질 점수가 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나($p < 0.001$), 중재군은 시술 전에 비해 시술 후 6개월 시점에 약 33점 가량 향상되어 비교군의 14.7점에 비해 향상 정도가 높은 것으로 확인되었다(표 3.9).

표 3.9 삶의 질 점수 변화(관절강내 주사)

제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구대상	지표	구분	삶의 질 점수*		군간비교 p
					중재군	비교군	
Boffa (2022)	RCT	중재군: 56명 대조군: 56명, HA	KOOS QOL	3개월 개선	+ 16.3 ± 20.0 [†]	+ 17.1 ± 19.7 [†]	< 0.05 [†]
				6개월 개선	+ 14.0 ± 20.8 [†]	+ 18.9 ± 19.8 [†]	
				12개월 개선	+ 15.1 ± 20.1 [†]	+ 16.2 ± 23.1 [†]	
				24개월 개선	+ 18.1 ± 25.9 [†]	+ 16.2 ± 25.2 [†]	
Mutner (2019)	코호트	중재군: 58k 대조군: 48k, MFAT	KOOS QOL	시술 전	28.6 ± 2.995	29.4 ± 3.302	0.45
				최종 추적관찰	52.0 ± 3.858[†]	48.0 ± 4.303[†]	
			EQOL mobility	시술 전	1.694 ± 0.074	1.732 ± 0.082	0.65
				최종 추적관찰	1.407 ± 0.080[†]	1.508 ± 0.088[†]	
			EQOL self-care	시술 전	1.187 ± 0.057	1.102 ± 0.062	0.30
				최종 추적관찰	1.050 ± 0.037[†]	1.061 ± 0.041	
			EQOL usual activities	시술 전	1.646 ± 0.083	1.887 ± 0.091	0.65
				최종 추적관찰	1.494 ± 0.094	1.659 ± 0.102	
			EQOL pain/ discomfort	시술 전	2.056 ± 0.079	2.215 ± 0.087	0.51
				최종 추적관찰	1.735 ± 0.089[†]	1.799 ± 0.097[†]	
			EQOL anxiety	시술 전	1.210 ± 0.070	1.314 ± 0.077	0.98
				최종 추적관찰	1.164 ± 0.079	1.271 ± 0.085	
EQOL composite	시술 전	0.727 ± 0.027	0.667 ± 0.030	0.98			
	최종 추적관찰	0.835 ± 0.027[†]	0.774 ± 0.029[†]				
Shapiro (2019)	RCT	중재군: 25k 대조군: 25k, saline	ICOAP [§] constant knee pain	시술 전	9 (36)	11 (44)	0.77
				최종 추적관찰	4 (16)[†]	6 (24)[†]	
			ICOAP [§] intermittent knee pain	시술 전	16 (64)	14 (56)	0.23
				최종 추적관찰	7 (28)[†]	7 (28)[†]	

제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구대상	지표	구분	삶의 질 점수*		군간비교 p
					중재군	비교군	
Varma (2010)	RCT	중재군: 25명 대조군: 25명	OAOS QOL	시술 전	43.5 ± 4.6	49.2 ± 3.8	0.000
				1개월	69.1 ± 3.4	67.9 ± 5.5	0.107
				2개월	72.3 ± 2.2	65.2 ± 5.8	0.000
				3개월	76.9 ± 2.5	64.1 ± 5.7	0.000
				6개월	76.7 ± 2.6	63.9 ± 4.2	0.000

EQOL, emory quality of life; HA, hyaluronic acid; ICOAP, intermittent and constant osteoarthritis pain; k, knees; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; MFAT, microfragmented adipose tissue; OAOS, osteo-arthritis outcome score; QOL, quality of life; RCT, randomized controlled trial

* 단위: mean ± SD 또는 N(%)

† Statistically significant improvement ($p < 0.05$) from baseline to the evaluated follow up

‡ Statistically significant difference ($p < 0.05$) favouring to HA

§ 지속적/간헐적인 무릎 통증이 삶의 질에 어느 정도 영향을 미쳤습니까?의 질문에 moderately or worse로 응답한 숫자(비율)

3.3.4 조직의 치유 및 재생 정도

3.3.4.1 미세골절술 시 이식

미세골절술 시 이식에서 조직의 치유 및 재생 정도와 관련된 결과는 관절경 검사결과에 기반하여 3편의 문헌에서 ICRS grade와 2편에서 재생된 관절연골의 상태를 Koshino staging system으로 보고하였다.

ICRS grade를 보고한 3편의 문헌에서는 시술 후 plate 제거 시점에서 관절경 검사를 시행하여 중재군과 비교군의 ICRS 단계별 환자수 혹은 평균 점수를 비교하였다. 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포 이식과의 비교 결과를 보고한 문헌 중 1편(Yang et al., 2022)에서 비교군은 중재군보다 유의하게 개선된 연골재생을 보였으며 ($p = 0.040$), 다른 1편(Lee et al., 2021)에서도 내측 대퇴골 및 내측 경골 과두 모두에서 비교군이 중재군보다 우수한 연골 재생을 보였다고 보고하였다($p = 0.001$). 미세골절술 단독 시술과의 비교연구 1편(Jin et al., 2021)에서는 중재군의 평균 ICRS 점수가 비교군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였으며($p = 0.035$), 시술 전후 통계적 검증은 보고하지 않았다(표 3.10).

재생된 관절연골 상태를 보고한 2편의 문헌(Yang et al., 2022; Jin et al., 2021)에서는 중재군과 비교군의 Koshino staging system 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.11).

표 3.10 조직의 치유 및 재생정도 변화: ICRS

제1저자 (출판연도)	연구대상	구분	ICRS: 명 (%) 또는 평균 ± 표준편차				p-value	
			중재군		비교군			
			시술전	시술후	시술전	시술후		
Yang (2022)	중재군: 55명 대조군: 55명, hUBG-MSC	ICRS CRA	N	55	37	55	44	0.040
			Grade 1		1 (2.7)		4 (9.1)	
			Grade 2		20 (54.1)		30 (68.2)	
			Grade 3	5	11 (29.7)	3	10 (22.7)	
			Grade 4	50	5 (13.5)	52		
			평균		7.2 ± 3.0		9.2 ± 2.2	

제1저자 (출판연도)	연구대상	구분	ICRS: 명 (%) 또는 평균 ± 표준편차				p-value	
			중재군		비교군			
			시술전	시술후	시술전	시술후		
Jin (2021)	중재군: 48명 대조군: 43명, MFX	ICRS CRA	N	48		44		
			Grade 1		1 (3.0)		0 (0)	
			Grade 2		18 (54.5)		12 (38.7)	
			Grade 3	41	11 (33.3)	38	10 (32.3)	
			Grade 4	7	3 (9.1)	5	9 (29.0)	
			평균		7.8 ± 3.1		6.0 ± 3.6	0.035
Lee (2021)	중재군: 42명 대조군: 32명, hUBG-MSC	ICRS MFC	N	42	42	32	32	
			Grade 1		1 (2.4)		6 (18.8)	0.001
			Grade 2	3.9 ± 0.3	18 (42.6)	3.9 ± 0.3	20 (62.4)	0.001
			Grade 3		12 (28.6)		6 (18.8)	0.001
			Grade 4		11 (26.4)			0.001
		ICRS MTC	N	42	42	32	32	
			Grade 1		1 (2.4)		2 (6.3)	0.001
			Grade 2	3.9 ± 0.3	16 (38.1)	3.9 ± 0.3	24 (75)	0.001
			Grade 3		9 (21.4)		5 (15.6)	0.001
			Grade 4		16 (38.1)		1 (3.1)	0.001

CRA, cartilage repair assessment; hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; ICRS, international cartilage reperation & joint preservation society; MFC, medial femoral condyle; MFX, microfracture; MTC, medial tibial condyle

표 3.11 조직의 치유 및 재생정도 변화: Koshino staging system

제1저자 (출판연도)	연구대상	구분	Koshino: 명 (%)		p-value
			중재군	비교군	
Yang (2022)	중재군: 55명 대조군: 55명, hUBG-MSC	Stage A: no regeneration	4 (10.8)	-	0.057
		Stage B: partial regeneration	12 (32.4)	12 (27.3)	
		Stage C: total regeneration	21 (56.8)	32 (72.7)	
Jin (2021)	중재군: 48명 대조군: 43명, MFX	Stage A: no regeneration	2 (6.1)	5 (16.1)	0.187
		Stage B: partial regeneration	15 (45.5)	16 (51.6)	
		Stage C-1	14 (42.4)	9 (29.0)	
		Stage C-2	2 (6.1)	1 (3.2)	

hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; MFX, microfracture

3.3.4.2 관절강내 주사

관절강내 주사방법에 대한 연구는 1편(Shapiro et al., 2019)에서 정량적 T2 자기공명영상 매핑 결과를 통한 영상학적 결과를 제시하였다. 무릎의 해부학적 범위를 5개 영역으로 분할하고 각 구역의 평균 T2 값을 계산한 결과로, 수치가 높을수록 퇴행된 연골의 수분함량이 높아 이완시간이 증가했음을 나타내며 이는 환자 무릎이 가지는 골관절염의 부담을 의미한다. 시술 6개월 후 중재군과 비교군 모두에서 T2 중앙값이 높아졌으며 위약 대조군과의 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.12).

표 3.12 조직의 치유 및 재생정도 변화: T2 values (MRI)

제1저자 (출판연도)	연구대상	구분	T2: median (min, max)		p-value	
			중재군	비교군		
Shapiro (2019)	중재군: 25k 대조군: 25k, saline	MFC	시술전	76.3 (53.1, 297.6)	69.6 (41.9, 110.2)	0.27
			6개월	82.6 (48.9, 327.4)	74.2 (49.8, 102.3)	
		LFC	시술전	69.6 (52.8, 103.5)	76.2 (44.8, 102.0)	0.95
			6개월	72.1 (56.5, 98.6)	78.6 (51.0, 107.3)	
		MTP	시술전	43.8 (29.5, 66.5)	43.4 (35.1, 64.6)	0.70
			6개월	42.3 (30.1, 83.0)	43.3 (31.0, 87.3)	
		LTP	시술전	38.9 (30.9, 52.9)	37.9 (31.3, 62.0)	0.10
			6개월	39.9 (30.7, 68.8)	39.3 (23.6, 57.3)	
		Patella	시술전	61.8 (49.0, 83.5)	63.5 (50.9, 103.0)	0.78
			6개월	63.5 (40.2, 87.5)	69.7 (48.4, 87.0)	

k, knees; LFC, lateral femoral condyle; LTP, lateral tibial plateau; max, maximum; MFC, medial femoral condyle; min, minimum; MTP, medial tibial plateau

04 결론

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS) 3 ~ 4 또는 Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis (KL) 1 ~ 4 등급의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 18개지 주사기를 이용하여 목적 부위 관절강내 주사하거나 미세골절술 시 스캐폴드 또는 자가 연골 조직에 적셔 혼합한뒤, 병변 부위에 피브린 글루 등으로 고정하여 연골 재생 및 항염증 효과를 통해 골관절염을 치료하기 위한 기술이다.

동 기술의 안전성 및 유효성은 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 비교연구 총 12편(무작위배정 비교임상시험 7편, 코호트 연구 5편)에 근거하여 평가하였다. 연구대상자는 모두 슬관절 골관절염 환자였으며, 중재시술은 자가 골수 흡인 농축물을 이용한 미세골절술 시 이식(4편)과 관절강내 주사(9편)였다.

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용의 안전성은 시술 관련 합병증 또는 부작용을 지표로 평가하였다. 미세골절술 시 이식에 관한 코호트 연구 1편에서 시술 또는 추적관찰 기간 동안 심각한 시술 후 합병증이나 부작용은 나타나지 않았으며, 자가 골수 흡인 농축액 이식 군에서 1명의 환자가 시술 후 경직을 호소하였으나 시술 2개월 후 마취하 도수치료를 받고 추가 시술 없이 회복되었다고 보고하였다. 관절강내 주사 방법에 대해 합병증 또는 부작용을 보고한 문헌은 무작위배정 비교임상시험 3편이었으며, 모두 심각한 합병증 및 부작용 사례는 없었다고 보고하였다. 3편 중 2편에서 경미한 부작용으로 통증과 부종이 있었으나 입원이나 특별한 절차는 필요하지 않았다고 보고하였으며, 그 외 1편에서 예상된 이상반응으로 삼출이 중재군의 58%와 위약대조군의 25%에서 발생했으나 6개월 추적조사에서 각각 12%와 8%로 감소하였음을 보고하였고, 열감(warmth)은 1개의 무릎에서 시술 후 3일째에 발생하여 일주일 뒤 소실되었다고 보고하였다.

소위원회는 문헌에서 보고된 안전성 결과 검토 시, 군간 통계적 차이를 보고한 문헌은 확인되지 않았으나 중재시술에서 발생한 시술 관련 부작용 및 이상반응의 발생률이 비교군에 비해 확연하게 높지 않고 심각한 합병증 및 부작용이 보고되지 않았으며, 보고된 이상반응의 경우 기존의 시술(미세골절술 또는 관절강내 주사)에서 보고되는 정도의 경미한 수준으로 동 기술의 안전성은 수용가능하다는 의견이었다.

동 기술의 유효성은 임상증상(통증, 기능 개선), 삶의 질, 조직의 치유 및 재생정도를 지표로 평가하였으며, 유효성 결과는 중재 방법(미세골절술 시 이식, 관절강내 주사)에 따라 구분하여 제시하였다.

미세골절술 시 이식

미세골절술 시 이식의 유효성은 3편의 문헌(코호트 연구)에 근거하여 평가하였으며, 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포(Cartistem) 이식과 비교한 문헌 2편, 미세골절술 단독 수행과 비교결과를 제시한 문헌 1편이었다. 각 측

정 지표별 결과는 다음과 같다.

i) 시술 후 통증 정도를 보고한 문헌은 3편으로, 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포 이식과 비교한 문헌 2편에서 중재군과 비교군 모두 시술 전과 비교했을 때 시술 후에 knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) 통증 점수, short-form 36 (SF-36) questionnaire 신체 통증 점수, knee society score (KSS) 통증 점수의 개선을 보고하였으나, 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 미세골절술 단독 시술과 비교한 1편에서는 중재군과 비교군 모두 KSS 통증 점수가 시술 후에 유의하게 개선($p < 0.001$) 되었음을 보고하였다. 중재군과 비교군의 통증 점수 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다.

ii) 슬관절 기능 개선 결과를 보고한 문헌 3편에서 중재군과 비교군 모두 관절 기능 점수(international knee documentation committee (IKDC), Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), KSS 기능, KOOS 증상, KOOS 일상생활 수행능력, KOOS 스포츠/여가, SF-36 신체건강 영역, Tegner 활동지수)는 시술 후에 호전되었으며, 통계적 유의성은 이 중 1편에서 보고하였다($p < 0.001$). 중재군과 비교군의 슬관절 기능 개선 점수 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다.

iii) 삶의 질 개선과 관련된 결과는 1편의 문헌에서 보고하였으며, 중재군과 비교군의 삶의 질 점수(KOOS 삶의 질, SF-36 정신 구성요소 요약)는 시술 전에 비해 시술 후에 향상되었으며, 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 중재군과 비교군의 삶의 질 점수 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다.

iv) 조직의 치유 및 재생 정도와 관련된 결과는 관절경 검사결과에 기반하여 3편의 문헌에서 ICRS grade와 2편에서 재생된 관절연골의 상태를 Koshino staging system으로 보고하였다. ICRS grade를 보고한 3편의 문헌에서는 시술 후 plate 제거 시점에서 관절경 검사를 시행하여 중재군과 비교군의 ICRS 단계별 환자수 혹은 평균 점수를 비교하였다. 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포 이식과의 비교 결과를 보고한 문헌 중 1편에서 비교군은 중재군보다 유의하게 개선된 연골재생을 보였으며($p = 0.040$), 다른 1편에서도 내측 대퇴골 및 내측 경골 과두 모두에서 비교군이 중재군보다 우수한 연골 재생을 보였다고 보고하였다($p = 0.001$). 미세골절술 단독 시술과의 비교연구 1편에서는 중재군의 평균 ICRS 점수가 비교군에 비해 유의하게 개선되었다고 보고하였으며($p = 0.035$), 시술 전후 통계적 검증은 보고하지 않았다. 재생된 관절연골 상태를 보고한 2편의 문헌에서는 중재군과 비교군의 Koshino staging system 비교시, 군간 유의한 차이는 없었다.

미세골절술 시 이식의 유효성 결과와 관련하여 소위원회는 자가 골수 흡인 농축물의 미세골절술 시 이식은 통증과 슬관절 기능 개선에 일부 효능이 있는 것으로 보이지만 연골 재생에 대한 효과를 확인하기에는 조직학적인 근거가 부족하며, 연구의 수가 충분치 않아 현재 시점에서 동 기술의 유효성을 판단할만한 문헌적 근거가 부족하다는 의견이었다.

관절강내 주사

관절강내 주사 방법의 유효성 결과를 제시한 문헌은 총 9편(무작위배정 비교임상시험 7편, 코호트 연구 2편)이며, 비교시술은 혈소판 풍부혈장(platelet-rich plasma, PRP) 3편, 히알루론산 2편, 위약대조군(멸균 생리식염수) 2편, 자가 혈청(autologous conditioned serum, ACS), 미세 지방조직 각 1편이었다.

i) 통증 개선 결과를 보고한 문헌은 9편이었다. visual analogue scale (VAS)로 측정된 통증은 6편의 문헌에서 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 3편에서 시술 전후의 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 군간 VAS 통증 점수의 유의한 차이를 보고한 문헌은 4편으로, 히알루론산 주사는 2편의 문헌에서, PRP 주사, 자가 혈청 주사 및 무치료와 비교한 각 1편에서 최종 추적관찰 시점에서 중재군의 VAS 통증 점수가 유의하게 개선되었음을 보고하였다. knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) 통증 점수 변화를 보고한 문헌은 4편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 2편에서 시술 전후의 통계적 유의성을 보고하였다. 시술 전과 마지막 추적관찰 시 KOOS 통증의 군간 차이는 무치료군과 비교한 문헌 1편에서 중재군의 점수가 통계적으로 유의하게 높아 통증 개선 정도가 높은 것으로 확인되었다. WOMAC 통증은 1편에서 PRP 주사와 비교시 중재군과 비교군 모두 시술 후 24개월까지 통증 점수의 개선을 보고하였으며, 군간 차이는 제시하지 않았다. intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) total pain 결과를 보고한 1편의 문헌에서는 위약대조군과 비교 시 시술 후 12개월까지 중재군과 비교군 모두 유의하게 통증 점수가 개선되었다고 보고하였으며, 중재군과 비교군의 통증 점수 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다.

ii) 슬관절 기능 개선과 관련된 결과는 9편의 문헌에서 보고하였으며, IKDC 주관적 점수 변화를 보고한 문헌은 3편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 전 대비 시술 후 최종 관찰 시점에서 관절 기능 점수의 개선을 보고하였으며, 이중 2편에서 시술 전후 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 군간 차이는 1편에서 히알루론산 주사군과 비교시 마지막 추적관찰 시점에서 중재군의 점수가 통계적으로 유의하게 높아 기능 개선 정도가 높은 것으로 확인되었다. WOMAC 점수로 측정된 관절 기능은 3편의 문헌에서 중재군과 비교군 모두 관절 기능장애가 시술 전에 비해 시술 후에 호전되었으며, 시술 전후 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 중재군과 비교군의 관절기능 비교 시 자가 혈청 주사군과 비교한 문헌 1편 및 히알루론산 주사군과 비교한 1편에서는 시술 후 중재군의 관절 기능장애가 유의하게 개선되었음을 보고하였다. KOOS 관절 기능 점수 변화를 보고한 문헌은 4편으로, 중재군과 비교군 모두 시술 후 최종 관찰 시점에서 KOOS 관절 기능점수(KOOS overall, symptoms, activities of daily living, sport and recreation)의 개선을 보고하였으며, 이중 2편에서 시술 전후 통계적 유의성 검증을 제시하였다. 시술 전과 마지막 추적관찰 시 KOOS 관절 기능 점수의 군간 차이는 4편의 문헌에서 보고하였다. 히알루론산 주사군과 비교한 문헌 1편에서는 중재군의 관절 기능 개선정도가 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하였으며($p = 0.002$), 다른 1편에서는 KOOS 스포츠/여가 점수가 중재군에서 시술 후 유의하게 개선되었음을 보고하였다($p < 0.05$). 나머지 2편의 연구에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 무릎 통증의 활동 수준 제한에 대한 질문으로 관절 기능의 개선 정도를 평가한 1편의 문헌에서는 두 군 모두에서 기능 수준에 대한 개선을 보였으나, 군간 유의한 차이는 없었다.

iii) 삶의 질은 4편에서 보고하였다. 히알루론산 주사와 비교한 연구 1편에서는 중재군과 비교군 모두 시술 전에 비해 시술 후 삶의 질 점수가 유의하게 향상되었으며($p < 0.05$), 군간 비교 시 시술 후 6개월 시점의 삶의 질 점수는 비교군이 유의하게 향상되었다고 보고하였다($p < 0.05$). 미세 지방조직 주사와 비교한 코호트 연구 1편에서는 중재군과 비교군 모두 시술 전과 비교하여 시술 후 삶의 질 점수가 향상되었으나 KOOS quality of life (QOL), emory quality of life (EQOL) mobility, EQOL pain /discomfort, EQOL composite 지표에서만 통계적으로 유의하였으며, 군간 삶의 질 점수는 유의한 차이가 없었다. 위약대조군과 비교한 연구 1편은 지속적

또는 간헐적인 무릎 통증이 삶의 질에 어느 정도 영향을 미쳤는지에 대한 질문에 ‘보통’ 또는 ‘매우나쁨’으로 응답한 환자 수(비율)로 삶의 질을 평가하였으며, 중재군과 비교군 모두 유의한 향상($p < 0.05$)을 보고하였으나 군간 차이는 없었다. 무치료군과의 비교연구 1편은 시술 전 중재군의 삶의 질 점수가 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나($p < 0.001$), 중재군은 시술 전에 비해 시술 후 6개월 시점에 약 33점 가량 향상되어 비교군의 14.7점에 비해 향상 정도가 높은 것으로 확인되었다.

iv) 조직의 치유 및 재생 정도와 관련된 결과는 1편에서 정량적 T2 자기공명영상 매핑 결과를 통한 영상학적 결과를 제시하였다. 시술 6개월 후 중재군과 비교군 모두에서 T2 증양값이 높아졌으며 위약대조군과의 비교 시, 군간 유의한 차이는 없었다.

관절강내 주사의 유효성 결과와 관련하여 소위원회는 다수의 무작위배정 비교임상시험을 근거로 슬관절에 대한 기존의 주사치료(히알루론산 등)와 비교 시 통증 완화 및 관절 기능 개선에 유사한 정도의 효과가 있는 것으로 보고되었으므로 기존기술과 유효성이 동등한 경우에도 유효성이 있는 기술로 심의될 수 있다는 점을 고려하면 동기술의 효과가 탁월하지는 않으나 현재의 근거수준에서 동기술의 유효성도 인정할 수 있다는 의견이었다.

다만, 소위원회는 동기술의 사용대상에 대해 다음과 같은 의견을 제시하였다. 신청자가 제시한 대상환자(KL 1 ~ 4 등급) 중 KL 4 등급은 수술적 치료가 필요하며 동기술로 통증 완화 및 관절 기능 개선을 기대하기 어렵고, KL 1 등급의 경우 방사선 검사 상 골관절염이 의심되는 경우이므로 세포 치료 기술의 특성 및 남용의 가능성을 고려하여 동기술의 적절한 적응증은 슬관절 골관절염 ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급으로 제한하는 것이 필요하다는 의견이었다.

따라서, 소위원회는 이러한 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 검토 결과를 제시하였다.

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급) 환자를 대상으로 미세골절술 시 자가 골수 흡인 농축물을 이식함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전성은 수용 가능한 수준이나, 유효성을 판단하기에는 문헌적 근거가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(근거의 수준 C, 기술분류 II-a).

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급) 환자를 대상으로 슬관절강 내에 자가 골수 흡인 농축물을 주사함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전하고 유효한 기술로 평가하였다(근거의 수준 B).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조 제11항에 의거 “무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용”에 대한 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2023.5.26.).

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용은 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3 등급) 환자를 대상으로 i) 미세골절술 시 자가 골수 흡인 농축물을 이식함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전성은 수용 가능한 수준이나, 유효성을 판단하기에는 문헌적 근거가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술이며(근거의 수준 C, 기술분류 II-a), ii) 슬관절강 내에 자가 골수 흡인 농축물을 주사함으로써 슬관절의 통증 완화 및 기능 개선에 있어 안전하고 유효한 기술(근거의 수준 B)이다.

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토 결과와 함께 2023년 6월 12일 보건복지부장관에게 보고 되었으며, 2023년 7월 11일 개정·고시되었다(보건복지부 고시 제2023-128호, 2023.7.11.).

05 평가결과 공표

NECA

의료법 제53조제3항 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제4조에 의한 신의료기술의 안전성·유효성에 대한 평가결과는 보건복지부 고시 제2023-128호(2023.7.11.)로 다음과 같이 개정고시되었다.

기술명

- 한글명 : 무릎 골관절염에 대한 골수 흡인 농축물 관절강내 주사
- 영문명 : Intra-articular Injection of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis

사용목적

- 무릎 관절의 통증 완화 및 기능 개선

사용대상

- ICRS (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society) 3 ~ 4 등급, 또는 KL (Kellgren-Lawrence grade) 2 ~ 3 등급에 해당하는 무릎 골관절염 환자

시술방법

- 환자의 장골능에서 채취한 자가 골수를 원심 분리하고 농축된 골수 줄기세포를 무릎 관절강내 주사함

안전성·유효성 평가결과

- 무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 관절강내 주사는 검토 문헌들에서 심각한 합병증 및 부작용이 보고되지 않았고, 보고된 이상반응은 경미한 수준으로 확인되어 안전한 기술임
- 무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 관절강내 주사는 기존 주사치료(히알루론산을 이용한 관절강내 주사 등)와 비교하여 유사한 수준의 통증 완화, 관절 기능 개선 효과를 보고하였으므로 유효한 기술임
- 따라서, 무릎 골관절염 환자에서 골수 흡인 농축물 관절강내 주사는 무릎 골관절염(ICRS 3 ~ 4 또는 KL 2 ~ 3등급) 환자의 무릎 관절의 통증을 완화하고 기능을 개선하는 안전하고 유효한 기술임

부록 1 신의료기술평가위원회

1.1 개요

신의료기술평가위원회는 총 20명의 위원으로 구성되었으며, 무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용의 평가를 위한 신의료기술평가위원회는 총 3회 개최되었다. 신의료기술평가위원회의 활동 현황을 간략히 소개하면 다음과 같다.

1.1.1 2022년 제12차 신의료기술평가위원회

1.1.1.1 신의료기술평가위원회 분과

- 회의일시 : 2022년 12월 9일 ~ 14일(서면)
- 회의내용 : 신의료기술평가 대상 여부 사전검토

1.1.1.2 신의료기술평가위원회

- 회의일시 : 2022년 12월 23일
- 회의내용 : 신의료기술평가 대상 여부 심의

1.1.2 2023년 제1차 신의료기술평가위원회

- 회의일시 : 2023년 1월 27일
- 회의내용 : 소위원회 구성 확정 보고

1.1.3 2023년 제5차 신의료기술평가위원회

1.1.3.1 신의료기술평가위원회 분과

- 회의일시 : 2023년 5월 12 ~ 17일(서면)
- 회의내용 : 안전성 및 유효성 최종심의 사전검토

1.1.3.2 신의료기술평가위원회

- 회의일시 : 2023년 5월 26일
- 회의내용 : 안전성 및 유효성 최종 심의

부록 2 소위원회

2.1 개요

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 소위원회는 정형외과 4인, 류마티스내과 2인, 근거기반의학 1인의 전문가 총 7인으로 구성되었다. 소위원회 활동 현황을 간략히 소개하면 다음과 같다.

2.2 소위원회 활동 현황

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 소위원회는 2023년 2월 8일부터 2023년 4월 28일까지 활동하였으며, 동 기간 중 총 3회의 소위원회가 개최되었다.

2.2.1 제1차 소위원회

- 회의일시 : 2023년 2월 8일
- 회의내용 : 평가계획서 확정

2.2.2 제2차 소위원회

- 회의일시 : 2023년 3월 28일
- 회의내용 : 문헌 선택배제 논의

2.2.3 제3차 소위원회

- 회의일시 : 2023년 4월 28일
- 회의내용 : 평가결과 및 제언 논의

부록 3 문헌검색현황

3.1 개요

무릎 골관절염 환자에서의 골수 흡인 농축물 적용 평가를 위한 문헌검색현황은 아래와 같다. 문헌검색은 국내외 국외로 구분하고 각 데이터베이스 별 색인 기능의 특성을 고려하여 이루어졌다.

3.2 문헌검색현황

3.2.1 국내

국내문헌의 검색은 아래에 기술된 5개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였다. 이외에도 동일한 데이터베이스를 상호 공유하는 경우가 있을 뿐 아니라 색인 기능이 미숙하여 평가목적에 따라 조건을 둔 정확한 검색이 어려웠다. 각 검색어에 따른 검색 문헌 수와 수작업과 병행된 검색결과는 아래와 같다.

데이터베이스	연번	검색어	관련 문헌	검색 문헌 (편)	비고
KoreaMed	1	("osteoarthritis"[ALL]) AND ("stem cell"[ALL])	1	29	영어로만 검색
	2	("osteoarthritis"[ALL]) AND ("concentrate"[ALL])	0	4	
	소계		1	33	
한국교육 학술정보원 (RISS)	1	전체 : osteoarthritis <AND> 전체 : stem cell	1	94	상세검색 이용 (국내학술지논문)
	2	전체 : 관절염 <AND> 전체 : 줄기세포	0	8	
	3	전체 : osteoarthritis <AND> 전체 : concentrate	0	142	
	4	전체 : 관절염 <AND> 전체 : 농축	0	3	
소계		1	247		
학술데이터 베이스검색 (KISS)	1	전체 = osteoarthritis AND 전체 = stem cell	1	15	상세검색 이용 학술지 검색
	2	전체 = 관절염 AND 전체 = 줄기세포	0	5	
	3	전체 = osteoarthritis AND 전체 = concentrate	0	58	
	4	전체 = 관절염 AND 전체 = 농축	0	1	
소계		1	79		
코리아 사이언스 (KoreaScience)	1	osteoarthritis AND stem cell	0	9	논문 고급검색 이용
	2	osteoarthritis AND concentrate	0	8	
	소계		0	17	

데이터베이스	연번	검색어	관련 문헌	검색 문헌 (편)	비고
한국의학논문 데이터베이스 (KMBASE)	1	[ALL=osteoarthritis] AND [ALL=stem cell]	1	49	논문(고급)검색 이용-키워드로 검색
	2	[ALL=osteoarthritis] AND [ALL=concentrate]	0	11	
		소계	1	60	국내발표 논문
총계			1	436	중복검색문헌 배제

3.2.2 국외

국외의 경우 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library를 이용하였다. 검색어는 MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하여 선정하였다.

Ovid-MEDLINE

구분	연번	검색어	검색문헌 수(편)
Patient	1	knee Osteoarthritis.mp. or exp Osteoarthritis, Knee/	31,107
Intervention	2	bone marrow.mp. or exp Bone Marrow/	293,147
	3	exp Stem Cells/ or stem cell*.mp.	452,386
	4	concentrat*.mp.	2,549,200
	5	3 or 4	2,976,156
	6	2 and 5	95,807
I 종합	6	2 and 5	95,807
P & I	7	1 and 6	233
MEDLINE			233

Ovid-EMBASE

구분	연번	검색어	검색문헌 수(편)
Patient	1	knee Osteoarthritis.mp. or exp Osteoarthritis, Knee/	45,901
Intervention	2	bone marrow.mp. or exp Bone Marrow/	544,885
	3	exp Stem Cells/ or stem cell*.mp.	724,542
	4	concentrat*.mp.	3,148,225
	5	3 or 4	3,827,892
	6	2 and 5	190,486
I 종합	6	2 and 5	190,486
P & I	7	1 and 6	394
EMBASE			394

Cochrane Library

구분	연번	검색어	검색문헌 수(편)
Patient	1	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees	5,892
Intervention	2	MeSH descriptor: [bone marrow] explode all trees	740
	3	("bone marrow"):ti,ab,kw	16,952
	4	("concentrat*"):ti,ab,kw	162,820
	5	("stem cell\$"):ti,ab,kw	14,768
	6	MeSH descriptor: ["stem cells] explode all trees	1,118
	7	#2 or #3	16,952
	8	#4 or #5 or #6	176,530
	I 종합	9	#7 and #8
P & I	10	#1 and #9	50
Cochrane Library (Cochrane Reviews + trials)			50

부록 4 질 평가 도구

질 평가 점검표 1	체계적 문헌고찰과 메타분석
<p>Citation: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL:http://www.sign.ac.uk</p>	

Ref ID	평가자	평가일	년 월 일
제목			

<p>체크리스트 작성 전 고려사항 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 체계적 문헌고찰 또는 메타분석인가? 아닐 경우 배제, 맞는 경우 계속 진행하시오. 2. 연구가 핵심 질문에 적합한가? Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome을 이용하여 분석하시오. 적합하지 않다면 배제, 적합하다면 체크리스트를 완료하시오.

SECTION 1 : 내적 타당도			
항목	평가 기준	평가 결과	비고
1.1	이 연구는 명백하게 미리 정해진 연구질문에 대해 수행되었다. 고찰 수행 전에 핵심질문과 선택기준이 확립되어야 한다. 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.2	최소 두 명 이상이 문헌 선택 및 자료 추출을 수행하였다. 적어도 두 명의 연구자에 의해 문헌 선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.3	포괄적인 문헌검색이 시행되었다. 적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색하여야 한다. 보고서는 검색연도와 데이터베이스(예, Central, EMBASE, MEDLINE, OpenGrey, 1999-2009), 검색어가 기술되어야 하고, 가능한 경우 검색 전략이 제시되어야 한다. 모든 검색은 최신지견, 종설, 교과서, 특성화된 연구 등록원(specialized register) 검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 보완되어야 한다. 매우 드문 경우지만, 특정 범위 또는 중요 임상시험에 초점을 맞추어 메타분석을 수행했을 경우 이 조항은 적용되지 않을 수 있다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.4	연구 유형 및 출판 형태에 대한 선택 기준이 제시되었다. 저자는 출판 형태나 언어를 바탕으로 연구를 누락하였는지 명시해야 한다. 회색문헌과 비회색문헌을 모두 검색하였을 경우, 두 가지를 다 검색하였다고 밝혀야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
1.5	선택 및 배제된 연구들의 목록이 제시되었다. 선택 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다. 배제된 연구를 참고문헌 형태로 제시할 수 있다	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
1.6	선택된 연구들의 특성이 제시되었다. 개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환 기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다. (참고: 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다).	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	

1.7	<p>선택된 연구들의 질이 평가되고 기술되어 있다.</p> <p>사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 질평가 도구나 체크리스트를 선택 할 수 있다. 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시 같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있어야 한다.(어떤 문헌이 “낮음”, “높음”으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수를 요약하거나 점수의 범위를 제시했다면 인정할 수 없다).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
1.8	<p>선택된 연구들의 질은 적절히 평가되었다.</p> <p>방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료분석, 결론도출 시 고려되어야 하며 이러한 사실이 권고를 도출하는 과정을 기술한 부분에 명확하게 제시되어야 한다. (참고: “선택된 연구들의 질이 낮아 결과를 주의 깊게 해석해야 한다” 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 “아니오”로 체크했다면 이 항목에서 “예”로 평가할 수 없다).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
1.9	<p>개별연구의 결과 합성 방법이 적절하였다.</p> <p>연구들의 동질성을 평가하여 결과의 합성 가능성이 검증되어야 한다(예: 동질성에 대한 카이 제곱 검정). 이질성이 있다면 랜덤효과모형(random effects model)을 사용하여야 하고, 결과를 합성하는 것이 임상적으로 적절한지 고려되어야 한다(예: 합성하는 것이 합리적인가?). 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 “예”로 체크한다(예: 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.10	<p>출판 비뮌림의 가능성이 평가되었다.</p> <p>출판 비뮌림의 가능성을 그래프(예: funnel plot 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정, Hedges-Olken)로 평가하여야 한다. (참고: 선택된 연구가 10개 미만이면 “불확실”에 체크)</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.11	<p>이해상충과 관련된 내용이 기술되어 있다.</p> <p>체계적 문헌고찰 및 선택된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
<p>SECTION 2 : 문헌에 대한 전반적 평가</p>			
2.1	<p>이 연구의 방법론적 질 평가에 대한 종합적인 평가는 무엇인가?</p> <p>우수 (++) : 대부분의 기준에 만족. 비뮌림이 적거나 없음. 수용가능 (+) : 기준 과반 만족. 비뮌림과 관련해 연구에 약간의 오류가 있음. 미흡 (-) : 기준 미달 항목 다수, 또는 연구 디자인의 주요 요소에서 심각한 오류가 있음. 배제 (0) : 연구가 핵심질문에 부적절하거나 연구 분류가 틀림.</p>	<input type="checkbox"/> ++ (우수) <input type="checkbox"/> + (수용가능) <input type="checkbox"/> - (미흡) <input type="checkbox"/> 부적절 / 잘못된 유형 - 배제 (0)	
2.2	<p>이 연구결과는 우리나라 대상 환자에게 직접적으로 적용 가능한가?</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
2.3	<p>Notes.</p>		

질 평가 점검표 2

비교임상시험

Citation: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

Ref ID	평가자	평가일	년 월 일
제목			

체크리스트 작성 전 고려사항 :

1. 무작위 임상시험 연구 또는 비무작위 임상시험 연구인가? 판단이 어려울 경우 SIGN의 연구 설계 분류 알고리즘을 확인하여 알맞은 체크리스트를 이용하도록 한다. 비무작위 임상시험일 경우 문항 1.2, 1.3, 1.4는 관련이 없으며 연구는 1+이하의 등급만을 받을 수 있다.
2. 연구가 핵심 질문에 적합한가? Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome을 이용하여 분석하시오. 적합하지 않다면 배제(아래에 사유 서술), 적합하다면 체크리스트를 완료하시오.

배제사유: 1. 핵심 질문에 적합하지 않음 2. 기타 사유 (상세히 서술):

SECTION 1 : 내적 타당도

항목	평가 기준	평가 결과	비고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 다루었다. 연구 문제가 적절하고 명확하며, 정의가 잘 되어 있어야 한다. 그렇지 않으면 연구가 목적에 부합하는지, 연구의 결론을 얻기 위한 질문이 적절한지 평가하기가 힘들다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.2	실험군과 대조군으로의 연구 대상자 할당은 무작위 방법으로 실시되었다. 이러한 연구에서 중재군과 대조군에 대상자를 무작위로 배정하는 것은 아주 중요하다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.3	적절한 은폐법(concealment method)이 사용되었다. 배정순서 은폐(concealment)란 연구자가 연구의 시작 시에 연구 집단이 받는 치료의 종류를 모르게 하는 과정이다. 배정순서 은폐가 적절히 시행되지 않을 경우 연구자가 치료의 효과를 최대 40%까지 과대평가할 수 있다는 연구 보고가 있다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.4	연구대상자와 연구(조사)자에 대한 맹검법(blind)이 시행되었다. 맹검(blind)이란 연구결과 평가시 환자가 어떤 치료를 받았는지 알지 못하도록 하는 절차이다. 단일 맹검은 연구대상자들 자신이 어떤 치료를 받는지 알지 못하는 것이다. 이중맹검은 연구자와 환자가 모두 알지 못하는 것이며, 삼중맹검은 환자, 임상 실험자, 분석을 수행하는 사람 모두가 환자가 어떤 치료를 받고 있는지를 모르는 것이다. 맹검의 등급이 높아질수록 연구의 비뚤림 위험은 낮아진다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.5	연구의 시작 시점에서 실험군과 대조군은 유사하다. 실험에 참여하는 환자의 상태는 가능한 한 서로 비슷해야 한다. 연구참여 집단 구성 시 성별, 나이, 질병의 단계(적절하다면) 사회적 배경, 인종, 동반상병과 관련된 모든 차이점이 보고되어야 한다. 이러한 변수들은 직접적으로 보고되지 보다는, 선택 및 배제 기준이 될 수 있다. 이러한 문제를 보고하지 않거나, 부적절한 집단 선택시 연구의 등급이 하락될 수 있다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.6	연구과정에서 실험군과 대조군의 차이는 단지 적용된 치료방법(treatment) 뿐이다. 환자에게 추가 치료가 시행된 경우, 물리적 중재법이 아니고 조연이나 상담과 같은 중요하지 않는 사소한 치료라 하여도 이러한 처치는 연구 결과를 무효화시킬 수 있는 잠재적인 교란변수이다. 모든 집단에게 동일한 처치가 시행되지 않고, 타당한 근거를 제시하지 못하면 해당 연구는 배제되어야 한다. 연구가 근거로 활용된다면 주의를 요한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	

1.7	<p>모든 연구결과는 표준화되고 타당하며 신뢰적인 방법으로 측정되었다.</p> <p>일차 결과(primary outcome) 측정 방법은 연구에 명확하게 제시되어야 한다. 결과 측정 방법에 관한 기술이 없거나 연구가 이차결과를 바탕으로 주요결론을 도출하였다면, 연구는 배제(reject)되어야 한다. 결과 측정에 주관성이 필요한 경우, 사용된 측정법의 신뢰도와 타당도가 제시되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.8	<p>결과분석에서 연구대상자 또는 집단은 몇 %나 탈락되었는가?</p> <p>연구에서 탈락자 수가 많다면 주의를 요한다. 일반적으로 20%의 탈락은 수용 가능하지만 이는 때에 따라 다르다. 탈락한 환자의 수 뿐만 아니라 환자들이 왜 탈락이 되었는지도 고려해야 한다. 장기 연구의 경우에는 탈락 환자 수가 많아진다는 사실을 염두에 두어야 한다. 탈락률이 높은 경우 연구를 배제하기 보다는 대부분 등급을 하락(downgrading)시키도록 한다.</p>	실험군(%) 대조군(%) 연구대상자의 총 (%)가 탈락됨	
1.9	<p>모든 연구대상자는 무작위 할당된 대로 분석되었다.</p> <p>실제로, 치료 집단에 포함된 모든 환자가 전체 연구 기간 동안 치료를 받거나, 대조군이 치료를 받지 않는 일은 흔치 않다. 환자들이 치료를 거부할 수도 있고, 다른 집단으로 변경되기를 원할 수도 있다. 하지만, 무작위 배정을 통한 집단의 비교가능성이 유지되기 위해서는 실제로 받은 치료와 관계없이 최초에 배정된 집단으로 결과를 분석하도록 하며 이를 배정된대로 분석(intent-to-treat analysis)이라 한다. 명확하게 배정된대로 분석되지 않은 경우 논문은 배제되어야 한다. 다른 근거가 부족한 경우, 선택할 수는 있지만, 비무작위 임상시험연구로 분류한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.10	<p>연구가 여러 센터에서 시행된 경우, 각 센터의 연구 결과는 유사하다.</p> <p>다기관 연구에서, 여러 연구 장소에서 비슷한 결과가 도출되면 결과의 신뢰도가 상승한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
<p>SECTION 2 : 문헌에 대한 전반적 평가</p>			
2.1	<p>이 연구는 비틀림(bias)의 최소화가 잘 이루어졌는가?</p> <p>우수(++): 대부분의 기준을 충족, 비틀림이 약간 있거나 없음. 추후 연구로 결과가 바뀔 가능성이 낮음. 수용가능(+): 과반수의 기준 충족. 비틀림과 관련하여 약간의 오류가 있음. 추후 연구를 통해 결과가 바뀔 가능성이 약간 있음. 낮음(-): 무작위 또는 치료배정 은폐가 빈약한 연구 배제(0): 기준 미달, 또는 연구 설계의 주요 요소에 심각한 오류가 있음 추후 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성 있음.</p>	<input type="checkbox"/> ++ (우수) <input type="checkbox"/> + (수용가능) <input type="checkbox"/> - (낮음) <input type="checkbox"/> 수용불가 - 배제(0)	
2.2	<p>임상적 고려사항, 방법론적 질, 사용된 통계의 검정력(power)을 고려할 때, 해당효과가 증재법으로 인한 효과라고 할 수 있는가?</p>		
2.3	<p>이 연구결과는 우리나라 대상 환자에게 직접적으로 적용 가능한가?</p>		
2.4	<p>Notes.</p>		

질 평가 점검표 3 **코호트 연구**

Citation: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL:http://www.sign.ac.uk

Ref ID		평가자		평가일	년 월 일
제목					

체크리스트 작성 전 고려사항 :

1. 코호트 연구인가? 판단이 어려울 경우 SIGN의 연구 설계 분류 알고리즘을 확인하여 알맞은 체크리스트를 이용하도록 한다.
2. 연구가 핵심 질문에 적합한가? Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome을 이용하여 분석하시오. 적합하지 않다면 배제(아래에 사유 서술), 적합하다면 체크리스트를 완료하시오.

배제사유: 1. 핵심 질문에 적합하지 않음 □ 2. 기타 사유 □ (상세히 서술):
데이터베이스나 차트 연구 등의 후향적 연구일 경우 +보다 높지 않도록 한다.

SECTION 1 : 내적 타당도

항목	평가 기준	평가 결과	비고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 다루었다. 연구문제가 명확하고 잘 정의되지 않았다면, 연구목적을 충족시키고 연구에서 답하고자 했던 연구문제와 결론이 어떻게 관련이 있는지 평가하기 어려울 것이다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상자 선정			
1.2	두 그룹은 연구하고 있는 요인을 제외한 다른 모든 측면에서 유사한 인구집단에서 선택되었다. 이는 선택 비뮌림과 관련있다. * 비교를 위해 선택된 두 그룹은 노출상태나 연구문제와 관련된 특정 예후인자나 예후 표지자를 제외하고 다른 모든 특성이 유사한지가 중요하다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.3	이 연구는 몇 명이 연구 참여를 요청받았고 몇 명이 참여했는지 제시하였다. 이는 선택 비뮌림과 관련있다. * 연구의 참여율은 적합한 대상자 수에 의해 나뉘진 연구 참여자 수로 정의되며, 이는 각 군별로 계산되어야 한다. 두 군간 연구 참여율의 차이가 큰 경우는 선택 비뮌림의 정도가 상당한 것을 의미하며, 연구결과는 주의 깊게 다루어져야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.4	등록시점에서 참여 대상자들의 결과를 가지고 있을 가능성이 평가되고 분석에서 고려되었다. 만약 연구의 시작 시점에 적합한 대상자 중 일부, 특히 비노출군에서 결과를 가지고 있다면 이는 실행비뮌림(performance bias)의 원인이 될 수 있다. * 잘 수행된 연구는 민감도 분석이나 다른 방법 등을 통해 이러한 개연성을 평가하고 분석에서 이를 고려할 것이다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.5	연구대상자 또는 집단은 몇 %나 탈락되었는가? 이는 탈락 비뮌림(attrition bias)과 관련있다. * 연구에서 탈락된 환자의 수가 매우 많다면 주의를 요한다. 일반적으로 20%까지의 탈락률은 수용 가능한 것으로 여겨진다. 그러나 장기간 수행된 관찰연구에서는 더 높은 탈락률이 발생할 수 있다. 높은 탈락률 때문에 연구의 질 평가 결과를 낮추거나 거부해야 할지에 대한 결정은 탈락의 이유, 노출군과 비노출군에서 탈락률이 유사한지 여부에 근거하여 결정해야 한다. 탈락한 참여자를 추적관찰하는 노력에 대한 기록은 잘 수행된 연구의 지표로 평가될 수 있다.	노출군(%) / 비노출군(%) 연구대상자의 총 (%)가 탈락됨	

1.6	<p>전체 참여자와 추적관찰기간 중 탈락된 연구대상을 노출상태에 따라 비교하였다.</p> <p>타당한 연구결과를 위해서 연구 참여자들이 모집단을 잘 대표하는 것은 필수적이다. 탈락자와 비탈락자 사이에 의미 있는 차이가 있을 가능성은 항상 있다. 잘 수행된 연구는 노출군과 비노출군 모두에서 탈락자와 비탈락자 사이에 어떤 차이가 있는지 확인하려는 노력을 한다. 이것은 탈락 비탈락과 관련있다. * 어떠한 설명되지 않는 차이점들도 연구결과에 영향을 줄 수 있으므로 유의해야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
평가			
1.7	<p>의료결과(outcomes)는 명확하게 정의되었다.</p> <p>이는 발견 비편향(detection bias)과 관련있다. * 연구가 일단 등록되면, 참여자들은 미리 정의된 종료시점 또는 의료결과에 도달할 때까지 추적관찰 되어야 한다. 예를 들어, 중년 남성의 심장질환으로 인한 사망을 예방하기 위한 운동의 효과에 대한 연구에서 참여자들은 사망 시 또는 미리 정의된 나이에 도달할 때까지 추적관찰 될 것이다. 연구결과나 결과 지표들을 평가하기 위해 사용된 기준에 대한 정의가 명확하지 않다면 그 연구는 배제되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.8	<p>노출에 대한 맹검이 적용된 상태에서 결과 평가가 이루어졌다. (후향적 연구는 해당되지 않는다.)</p> <p>이는 발견 비편향과 관련있다. * 평가자가 참여자의 노출상태에 대해 맹검법이 적용되었다면, 비편향 없는 연구결과의 가능성을 유의하게 증가시킨다. 이러한 연구는 이를 수행하지 않거나, 적절하게 수행하지 않은 연구들보다 더 높게 평가되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.9	<p>맹검법이 가능하지 않은 경우, 노출상태를 아는 것이 결과의 평가에 영향을 미친다.</p> <p>이는 발견 비편향과 관련있다. * 맹검법은 많은 코호트 연구에서 불가능하다. 관찰 횟수, 누가 관찰했는지, 관찰의 세밀함과 완벽함 정도 등의 측정 과정이 두 그룹 간 유사하다면 결과는 더 신뢰할 만하다고 할 수 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.10	<p>노출에 대한 평가 방법은 신뢰할 수 있다.</p> <p>이는 발견 비편향과 관련있다 * 잘 수행된 연구는 노출 또는 예후인자, 예후 표지자 등이 얼마나 잘 평가되었는지를 제시하여야 한다. 모든 평가는 연구 중에 참여자의 노출의 여부나 정도 또는 참여자의 특정 예후인자나 표지자의 소유 여부를 명확하고 충분히 확인하여야 한다. 명확하게 기술되고, 신뢰할 만한 측정이 연구의 질에 대한 신뢰성을 증가시킬 것이다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.11	<p>결과평가의 방법은 타당하고 신뢰할 만하며, 이는 다른 문헌에서 그 근거가 제시되었다.</p> <p>이는 발견 비편향과 관련있다 * 일차 결과(Primary outcome) 측정 방법은 명확하게 언급되어야 한다. 만약 결과 측정 방법에 대해 언급되지 않거나 연구결과가 이차 결과(secondary outcome)에 기반을 둔다면 연구는 배제되어야 한다. 결과 측정이 어느 정도의 주관성이 요구되는 경우라면 측정도구의 신뢰성 또는 다른 연구에서의 타당성 입증 언급되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.12	<p>노출의 정도나 예후인자는 두 번 이상 평가되었다.</p> <p>이는 발견 비편향과 관련있다 * 노출 정도가 연구 과정에서 두 번 이상 측정되었다면 자료의 질에 대한 신뢰도가 높아진 것으로 간주한다. 두 명 이상의 조사자가 독립적으로 평가하는 경우가 더 적절하다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
교란변수			

1.13	<p>주요 잠재적 교란변수가 명시되었고, 연구설계나 분석에서 적절히 고려되었다.</p> <p>교란변수는 노출 및 결과 모두에 관련 있는 요인으로써 노출과 결과 사이의 연결에 왜곡을 주는 요인이다. 교란변수의 존재 가능성은 관찰 연구가 높은 근거로 평가되지 않는 가장 주요한 이유이다. 논문에 잠재적 교란변수를 명시해야 하고, 그들을 어떻게 평가하고 분석에서 어떻게 고려하였는지 제시하여야 한다. 가능성이 있는 교란변수를 모두 취급할 것인지에 대한 임상적 판단을 하여야 한다. 교란변수에 대한 측정이 부적절하게 다루졌다면 그 연구는 그 교란변수의 위험이 얼마나 심각한지에 따라 downgrade 또는 배제되어야 한다. 교란변수의 가능성에 대해 언급하지 않은 연구는 배제되어야만 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
통계분석			
1.14	<p>신뢰구간이 제시되었다.</p> <p>신뢰구간은 통계적 정밀도를 나타내고, 결론이 내려지지 않은 연구와 효과가 없다고 제시하고 있는 연구를 구별하기 위해 사용될 수 있다. 정밀도에 대한 평가가 없는 단일 값(single value)으로 제시되어 있으면, 상당한 주의를 가지고 다루어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
SECTION 2 : 문헌에 대한 전반적 평가			
2.1	<p>이 연구는 비플립의 위험 또는 교란변수 최소화가 잘 이루어졌는가?</p> <p>우수(++): 거의 모든 기준을 충족, 비플립의 위험이 없거나 매우 낮음, 연구 결과가 미래에 바뀔 가능성이 매우 적음. 수용가능(+): 대부분의 기준을 충족, 비플립의 위험과 관련된 결함 존재. 연구결과가 미래의 연구에 의해 바뀔 수 있음. 배제(0): 대부분의 기준에 충족되지 않거나, 연구 설계의 주요 포인트와 관련된 결정적인 결함 존재. 미래의 연구에 의해 결과가 바뀔 가능성 존재.</p>	<input type="checkbox"/> ++ (우수) <input type="checkbox"/> + (수용가능) <input type="checkbox"/> 수용불가 - 배제(0)	
2.2	<p>임상적 고려사항, 방법론적 질, 사용된 통계의 검정력(power)을 고려할 때, 노출과 연구결과간의 연관성의 근거가 명확한가?</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2.3	<p>이 연구결과는 우리나라 대상 환자에게 직접적으로 적용 가능한가?</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
2.4	<p>Notes.</p>		

질 평가 점검표 4

환자-대조군 연구

Citation: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

Ref ID	평가자	평가일	년 월 일
제목			

체크리스트 작성 전 고려사항 :

- 환자-대조군 연구인가? 판단이 어려울 경우 SIGN의 연구 설계 분류 알고리즘을 확인하여 알맞은 체크리스트를 이용하도록 한다.
- 연구가 핵심 질문에 적합한가? Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome을 이용하여 분석하시오. 적합하지 않다면 배제(아래에 사유 서술), 적합하다면 체크리스트를 완료하시오.

배제사유: 1. 핵심 질문에 적합하지 않음 2. 기타 사유 (상세히 서술):

SECTION 1 : 내적 타당도

항목	평가 기준	평가 결과	비고
1.1	이 연구는 적절하고 명확하게 핵심 연구문제를 다루었다. 연구 문제가 명확하고, 잘 정의되지 않았다면, 연구의 목적을 충족시키고 연구에서 답하고자 했던 연구 문제와 결론이 어떻게 관련이 있는지 평가하기 어려울 것이다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상자 선정			
1.2	환자군과 대조군은 비교 가능한 집단에서 선발되었다 연구 참여자는 표적 인구집단(target population)(연구 결과가 적용될 수 있는 모든 대상자), 대상 인구집단(source population)(참여자들이 선택될 수 있는 인구 집단으로, 표적 인구집단의 하위집단) 또는 적합인구집단(eligible population)(대상 인구집단에서 명확하게 정의되어 선택된 집단)으로부터 선택될 수 있다. 만약 연구가 모집단에 대한 명확한 정의를 내리고 있지 않다면 이는 배제되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.3	동일한 배제기준이 환자군과 대조군에서 모두 사용되었다 모든 선택 및 배제 기준은 환자군과 대조군에 동일하게 적용되어야 한다. 그렇지 않을 경우 연구 결과에 심각한 비틀림이 생길 수 있다	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.4	각 그룹(환자군과 대조군)에서 몇%의 연구대상자가 참여하였는가? 적합인구집단과 참여자 사이의 차이는 연구의 타당성에 영향을 줄 수 있으므로 중요하다. 참여율은 적합한 대상자 수를 연구 참여자의 수로 나누어 계산될 수 있다. 환자군과 대조군에 대해 각각 계산되었다면 보다 유용하다. 참여율이 낮거나 두 집단 참여율이 큰 차이를 보일 경우, 연구 결과는 참여자와 비참여자 간의 참여율 차이로 인해 타당하지 않을 수 있다. 이러한 경우, 연구의 질을 하락시키거나 차이가 매우 클 경우 수용하기 어려울 수 있다.	환자군 (%) 대조군 (%)	
1.5	참여자와 비참여자간의 유사성 또는 차이점이 비교되었다 환자군이나 대조군이 될 선택된 참여율이 유사하고, 수용 가능 할지라도 모집단의 비참여자와 큰 차이를 나타낼 수 있다. 잘 수행된 환자-대조군 연구는 참여자들이 정말로 대표적인 표본이라는 것을 보증하기 위해 모집단 중 비참여자의 표본을 제시할 것이다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	

1.6	<p>환자군은 명백하게 정의되었으며 대조군과 분명히 구별되어진다.</p> <p>환자군 선정 방법은 연구의 타당도에 매우 중요하다. 연구자들은 환자군이 실제 환자 집단을 확실히 해야 하지만, 환자군이 적절한 목표 인구집단을 대표함을 입증하기 위해 균형을 맞추어야 한다. 환자군 선택과 관련된 이슈는 굉장히 복잡이기 때문에, 환자-대조군 연구에 대해 깊은 이해도를 가진 이가 평가해야 한다. 환자군의 선택 기준에 대해 언급하지 않는다면, 선택문헌으로 채택하지 않는 것이 적절하다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.7	<p>대조군은 환자가 아니라는 사실이 명백히 입증되었다.</p> <p>대조군은 환자군이 실제 환자여야 하는 것 처럼, 대조군은 환자가 아니어야 한다. 대조군에 대한 노출정보 정보는 환자군과 동일한 방식으로 평가하여야 한다. 대조군 선택에 대한 방법이 기술되지 않았다면, 그 연구는 채택하지 않는 것이 적절하다. 환자군과 대조군의 선택 기준이 다르다면, 그 연구는 환자-대조군 연구에 대해 잘 이해하고 있는 사람에 의해 평가되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가			
1.8	<p>노출상태의 측정은 환자군 결정에 영향을 주는 일차 노출에 대한 지식을 방지할 수 있도록 이루어졌는가?</p> <p>환자군 확정이 노출 상태에 대한 지식에 의해 영향을 받을 가능성이 있다면 어떤 연관에 대한 평가는 비뚤림이 개입될 가능성이 있다. 잘 수행된 연구는 연구 설계시 이러한 점을 고려해야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실 <input type="checkbox"/> 적용불가	
1.9	<p>노출상태의 측정은 표준화되고, 타당하며, 신뢰할만한 방법으로 이루어졌다.</p> <p>사용된 주요 결과변수의 측정은 연구에 분명하게 제시되어야 한다. 만약, 결과 측정에 대한 언급이 없거나, 이차적인 결과 변수에 연구의 결론이 기초하고 있다면 이 연구는 선택문헌으로 채택하지 않는 것이 적절하다. 연구 결과 측정에 어느 정도의 주관성이 요구되는 경우, 측정 도구의 사용에 앞서 평가된 신뢰성과 타당성의 근거가 제시되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수			
1.10	<p>주요 잠재적 교란변수가 명시되었고, 연구설계나 분석에서 적절히 고려되어졌다.</p> <p>교란변수는 노출 및 결과 모두에 관련 있는 요인으로써 노출과 결과 사이의 연결에 왜곡을 주는 요인이다. 교란변수의 존재 가능성은 관찰 연구가 높은 근거로 평가되지 않는 가장 주요한 이유이다. 논문에 잠재적 교란변수를 명시해야 하고, 그들을 어떻게 평가하고 분석에서 어떻게 고려하였는지 제시하여야 한다. 가능성이 있는 교란변수를 모두 교란변수로 취급할 것인지에 대한 임상적 판단을 하여야 한다. 교란변수에 대한 측정이 부적절하게 다뤄졌다면 그 연구는 그 교란변수의 위험이 얼마나 심각한지에 따라 downgrade 또는 거부되어야 한다. 교란변수의 가능성에 대해 언급하지 않은 연구는 배제되어야만 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
통계분석			
1.11	<p>신뢰구간이 제시되었다.</p> <p>신뢰구간은 통계적 정밀도를 나타내고, 결론이 내려지지 않은 연구와 효과가 없다고 제시하고 있는 연구를 구별하기 위해 사용될 수 있다. 정밀도에 대한 평가가 없는 단일 값(single value)으로 제시되어 있으면 상당한 주의를 가지고 다루어야 한다</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
SECTION 2 : 문헌에 대한 전반적 평가			
2.1	<p>이 연구는 비뚤림의 위험 또는 교란변수 최소화가 잘 이루어졌는가?</p> <p>우수 (++): 대부분의 기준을 충족, 비뚤림이 조금 있거나 없음. 추후 연구로 결과가 바뀔 가능성이 낮음</p> <p>수용가능 (+): 과반수의 기준 충족. 비뚤림과 관련해 약간의 문제가 있음. 추후 연구를 통해 결과가 바뀔 가능성이 조금 있음.</p> <p>배제 (0): 기준 미달, 또는 연구 설계의 심각한 오류로 인해, 추후 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성 있음.</p>	<input type="checkbox"/> ++ (우수) <input type="checkbox"/> + (수용가능) <input type="checkbox"/> 수용불가 - 배제(0)	

2.2	임상적 고려사항, 방법론적 질, 사용된 통계의 검정력(power)을 모두 고려할 때, 노출과 연구결과간의 연관성의 근거가 명확한가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2.3	이 연구결과는 우리나라 대상 환자에게 직접적으로 적용 가능한가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
2.4	Notes.		

질 평가 점검표 5 **진단법 평가연구**

Citation: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer’s handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL:http://www.sign.ac.uk

Ref ID		평가자		평가일	년 월 일
제목					

체크리스트 작성 전 고려사항 :

1. 진단법 평가 연구인가? 진단에 대한 일반 논문 또는 논평이 아닌, 다른 진단 검사와 비교되어야 한다.
2. 연구가 핵심 질문에 적합한가? Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome을 이용하여 분석하시오. 적합하지 않다면 배제(아래에 사유 서술), 적합하다면 체크리스트를 완료하시오.

배제사유: 1. 핵심 질문에 적합하지 않음 2. 기타 사유 (상세히 서술):

항목	평가 기준	평가 결과	비고
SECTION 1 : 대상자 선정			
비뚤림 위험			
1.1	대상군은 연속 추출 혹은 무작위 선택 방법으로 선정되었다. 연구는 연구 기간동안 대상질환이 의심되는 접근 가능한 모든 환자를 포함하거나, 그 환자들 중 무작위 추출한 인원을 대상으로 하여 시행해야 한다. 기본적으로 개별 연구의 환자를 포함하거나 배제하는 것을 선택할 수 없다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.2	환자-대조군 설계를 사용하지 않았다 질환을 가진 환자들과 질환을 갖지 않은 대조군을 비교하면 진단정확도가 과대평가 되는 경향이 있다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
1.3	부적절한 배제를 피하였다 부적절한 배제는 진단정확도를 과대평가하거나(예. 진단이 어려운 환자를 배제) 과소평가(질병상태에 대한 위험신호(red flags)를 가진 환자를 배제)할 수 있다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용가능성			
1.4	연구에 포함된 환자군과 임상상황은 현재 핵심 질문에 부합한다. 연구에 포함되는 환자는 목표된 연구집단과 대상 질병, 인구학적 특성, 감별 진단 또는 동반 증상의 유무, 연구 세팅, 사전 검사 프로토콜이 일치해야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
SECTION 2 : 증재검사			
비뚤림 위험			
2.1	증재검사의 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다. 이는 증재법 연구의 “눈가림(blinding)”과 유사하다. 증재검사는 항상 우선적으로 시행되거나, 참조표준 검사 결과에 대한 정보가 없는 독립적인 조사자에 의해서 시행되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2.2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 연구계획단계에서 명시되었다. 만약 임계치가 자료가 수집된 후에 설정된다면 비뚤림이 발생할 수 있다. 연구의 시작 시점에서 최소한의 임계치라도 설정되어야 한다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용가능성			

2.3	<p>중재검사의 수행, 해석이 우리나라 임상상황과 유사하다. 검사 기술의 변이(예. 높은 주파수의 초음파 사용), 수행 또는 해석에 있어서의 변이가 있다면 진단정확도 평가에 영향을 줄 수 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
SECTION 3 : 참고표준 검사			
비뚤림 위험			
3.1	<p>참고표준 검사는 대상 질병을 정확히 확인한다. 검사의 진단정확도에 대한 평가는 참고표준 검사가 100%의 민감도를 가진다는 가정에 기반한다(=정확하게 해당 질병을 진단함).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3.2	<p>참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다 이는 질문 2.1과 유사하지만, 참고표준 검사가 사전 검사 결과에 대한 어떠한 정보 없이 적용되었는가에 대한 것과 관련이 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용가능성			
3.3	<p>참고표준 검사에 따른 질병상태의 정의가 우리나라와 동일한가? 참고표준 검사에 따른 질병상태의 정의가 우리나라와 다를 수 있다(예. 실험실 배양 검사에서 사용된 입계치가 다름).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
SECTION 4 : 연구진행과 시점			
비뚤림 위험			
4.1	<p>중재검사와 참고표준 검사 사이의 시간 간격이 적절하다 중재검사와 참고표준 검사는 가능한 가까운 시간 내에 시행되어야 한다. 그렇지 않으면 환자의 상태 변화로 인해 결과를 신뢰할 수 없을 수 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
4.2	<p>모든 환자들은 동일한 참고표준 검사를 시행 받았다 일부 경우에서 참고표준 검사의 선택이 중재검사 결과나 진단이 시급한 상황에 따라 영향을 받을 수 있다. 다른 참고표준 검사의 사용은 민감도와 특이도 모두를 과대평가 할 가능성이 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
4.3	<p>연구에 포함된 모든 환자가 분석에 포함되었다. 모든 환자를 분석에 포함하지 않을 경우, 추적관찰 기간 동안 탈락한 대상자와 분석에 포함된 대상자 간의 계통적 차이(systematic difference)가 있을 경우에 비뚤림이 발생할 수 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
SECTION 5 : 문헌에 대한 전반적 평가			
5.1	<p>이 연구는 비뚤림(bias)의 최소화가 잘 이루어졌는가? 우수(++): 거의 모든 기준을 충족, 비뚤림의 위험이 없거나 매우 적음, 연구 결과가 향후 바뀔 가능성이 매우 적음. 수용가능(+): 대부분의 기준을 충족, 비뚤림의 위험과 관련된 결함 존재. 결과가 향후 연구에 의해 바뀔 가능성 존재. 배제(0): 대부분의 기준에 적합하지 않거나, 연구 디자인의 주요 측면과 관련된 결정적인 결함 존재. 향후 연구에 의해 결과가 바뀔 가능성 존재.</p>	<input type="checkbox"/> ++ (우수) <input type="checkbox"/> + (수용가능) <input type="checkbox"/> 수용불가 - 배제(0)	
5.2	<p>이 연구결과는 우리나라에 적용할 수 있는가?</p>	<input type="checkbox"/> 직접 적용 가능 <input type="checkbox"/> 간접 적용 (아래의 Notes 에 설명하시오)	
5.3	<p>Notes.</p>		

부록 5 선택된 문헌 목록 및 자료추출

5.1 개요

본 평가에 선택된 문헌 목록은 다음과 같다. 이는 출판연도의 역순 및 제1저자의 알파벳 순으로 구분하여 기술하였다. 자료추출은 내용에 대한 이해를 돕기 위해 자료추출의 기본 서식을 소개하였다. 각 문헌의 정보를 간결하고 명확히 파악하기 위해 대부분 기본 서식을 따르려고 노력하였으나 일부 문헌은 기술된 특성을 고려하여 기술하였다. 또한 동일 연구에 대해 시술 후 경과 혹은 평가지표를 나누어 출판한 각각의 문헌은 하나의 연구로 정리하였다.

연번	선택된 문헌 목록
1	Anz AW, Plummer HA, Cohen A, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis at 2 Years: A Prospective Randomized Trial. <i>Am J Sports Med.</i> 2022;50(3):618-29.
2	Boffa A, Di Martino A, Andriolo L, De Filippis R, Poggi A, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G. Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. A randomized controlled trial. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.</i> 2022;30(12):3958-67.
3	Vitali M, Ometti M, Pironti P, Salvato D, Sandrucci A, Leone O, Salini V. Bone Marrow Aspirate Concentrate vs Autologous Conditioned Serum in the Treatment of Knee Osteoarthritis. <i>Acta Bio Medica: Atenei Parmensis.</i> 2022;93(5).
4	Yang HY, Song EK, Kang SJ, Kwak WK, Kang JK, Seon JK. Allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell implantation was superior to bone marrow aspirate concentrate augmentation for cartilage regeneration despite similar clinical outcomes. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.</i> 2022;30(1):208-18.
5	Dulic O, Rasovic P, Lalic I, Kecojevic V, Gavrilovic G, Abazovic D, Maric D, Miskulin M, Bumbasirevic M. Bone Marrow Aspirate Concentrate versus Platelet Rich Plasma or Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis. <i>Medicina (Kaunas).</i> 2021;57(11):1193.
6	Jin QH, Chung YW, Na SM, Ahn HW, Jung DM, Seon JK. Bone marrow aspirate concentration provided better results in cartilage regeneration to microfracture in knee of osteoarthritic patients. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.</i> 2021;29(4):1090-7.
7	Lee NH, Na SM, Ahn HW, Kang JK, Seon JK, Song EK. Allogenic Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Are More Effective Than Bone Marrow Aspiration Concentrate for Cartilage Regeneration After High Tibial Osteotomy in Medial Unicompartmental Osteoarthritis of Knee. <i>Arthroscopy.</i> 2021;37(8):2521-30.
8	Anz AW, Hubbard R, Rendos NK, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis at 1 Year: A Prospective, Randomized Trial. <i>Orthop J Sports Med.</i> 2020;8(2):2325967119900958.
9	Mautner K, Bowers R, Easley K, Fausel Z, Robinson R. Functional Outcomes Following Microfragmented Adipose Tissue Versus Bone Marrow Aspirate Concentrate Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis. <i>Stem Cells Transl Med.</i> 2019;8(11):1149-56.
10	Shapiro SA, Arthurs JR, Heckman MG, Bestic JM, Kazmerchak SE, Diehl NN, Zubair AC, O'Connor MI. Quantitative T2 MRI Mapping and 12-Month Follow-up in a Randomized, Blinded, Placebo

연번	선택된 문헌 목록
	Controlled Trial of Bone Marrow Aspiration and Concentration for Osteoarthritis of the Knees. Cartilage. 2019;10(4):432-43.
11	Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. Am J Sports Med. 2017;45(1):82-90.
12	Varma HS, Dadarya B, Vidyarthi A. The new avenues in the management of osteo-arthritis of knee--stem cells. J Indian Med Assoc. 2010;108(9):583-5.

5.1.1 자료추출 기본서식

제1저자(출판연도)

구분	내용
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형 ■ 연구기간 ■ 연구국가 ■ 연구기관
연구목적	
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 <ul style="list-style-type: none"> - 대상자 수 - 대상자 특성 ■ 선택기준 ■ 배제기준 ■ 기타사항
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술 <ul style="list-style-type: none"> 1) 자가골수 채취 2) 원심분리 및 농축 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 ■ 추적관찰 ■ 탈락률(탈락사유) ■ 군 간 차이
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술 ■ 시술관련 합병증 또는 부작용
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증 감소 ■ 슬관절 기능 개선 ■ 삶의 질 ■ 조직의 치유 및 재생정도
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 질 평가 결과 ■ 이해상충 등

5.1.2 자료추출 내용

1. Anz(2022) & Anz(2020)

구분	내용																								
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: RCT ■ 연구기간: 2013.12. ~ 2020.2. ■ 연구국가: 미국 ■ 연구기관: Baptist Hospital(Florida) 																								
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 골수 흡인 농축액(BMAC)과 자가 혈소판 풍부혈장(PRP)의 관절강내 주사 효과 비교, 1년(2020)/2년(2022)																								
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 84명 - 대상자 특성: KL grade 1 ~ 3 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BMAC group</th> <th>PRP group</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>45명</td> <td>39명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별(남/여)</td> <td>27/18명</td> <td>22/17명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>나이(평균 ± 표준편차)</td> <td>55.8 ± 11.3</td> <td>52.2 ± 12.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BMI(평균 ± 표준편차)</td> <td>27.7 ± 5.0 kg/m²</td> <td>27.9 ± 5.8 kg/m²</td> <td></td> </tr> <tr> <td>KL grade</td> <td>1.8 ± 0.7</td> <td>1.9 ± 0.7</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 18 ~ 80세 - 4-view 방사선 시리즈 상 최소 4개월 동안 무릎의 통증 또는 부종이 있는 KL 1 ~ 3 등급 환자 ■ 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 구획(varus or valgus) 중 하나에 대한 주요 기계적 축 편차가 50% 이상인 환자 - 3개월 이내 코르티코스테로이드 주사 또는 6개월 이내 HA 주사 치료를 받은 경우 - 당뇨병, 자가면역질환, 면역억제가 필요한 질환, 류마티스 관절염, 혈우병성 관절병증, 전염성 관절염, 샤르코 무릎, 대퇴골 또는 경골의 파제트병, 암의 병력, 진행 중인 감염성 질환 또는 중요한 심혈관, 신장 또는 간 질환 		BMAC group	PRP group	<i>p-value</i>	N	45명	39명		성별(남/여)	27/18명	22/17명		나이(평균 ± 표준편차)	55.8 ± 11.3	52.2 ± 12.4		BMI(평균 ± 표준편차)	27.7 ± 5.0 kg/m ²	27.9 ± 5.8 kg/m ²		KL grade	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.7	
	BMAC group	PRP group	<i>p-value</i>																						
N	45명	39명																							
성별(남/여)	27/18명	22/17명																							
나이(평균 ± 표준편차)	55.8 ± 11.3	52.2 ± 12.4																							
BMI(평균 ± 표준편차)	27.7 ± 5.0 kg/m ²	27.9 ± 5.8 kg/m ²																							
KL grade	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.7																							
연구방법	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 후상장골극에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: PureBMC; EmCyte - 원심분리기: PureBMC; EmCyte Corporation - centrifuged at 3800 rpm, 2.5분, 7분 - 최종 자가 골수 흡인 농축물 7 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도하 관절강내 주사 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: PRP 관절강내 주사 (1회) - leukocyte-rich PRP (LR-PRP) - 원심분리 후 최종 PRP 용량 7 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월 - 탈락률(탈락사유): BMAC 그룹 4명(동의철회 1, 무릎 수술 1, 암 1), PRP 그룹 1명(무릎 수술) - 군 간 차이: 인구통계학적 특성 유의한 차이 없음 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 후상장골극에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: PureBMC; EmCyte - 원심분리기: PureBMC; EmCyte Corporation - centrifuged at 3800 rpm, 2.5분, 7분 - 최종 자가 골수 흡인 농축물 7 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도하 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: PRP 관절강내 주사 (1회) - leukocyte-rich PRP (LR-PRP) - 원심분리 후 최종 PRP 용량 7 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 																						
<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 후상장골극에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: PureBMC; EmCyte - 원심분리기: PureBMC; EmCyte Corporation - centrifuged at 3800 rpm, 2.5분, 7분 - 최종 자가 골수 흡인 농축물 7 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도하 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: PRP 관절강내 주사 (1회) - leukocyte-rich PRP (LR-PRP) - 원심분리 후 최종 PRP 용량 7 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 																								
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ NR 																								
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증감소(평균 ± 표준편차) 																								

구분	내용	
	지표	내용
		BMAC group (N = 45) PRP group (N = 39)
WOMAC pain		
	시술 전	7.0 ± 3.3 6.2 ± 3.8
	1개월	3.9 ± 3.4* 3.8 ± 3.3*
	3개월	3.2 ± 3.1* 3.5 ± 3.1*
	6개월	4.1 ± 4.0* 2.6 ± 2.7*
	9개월	3.2 ± 3.3* 3.5 ± 3.5*
	12개월	3.5 ± 3.1* 2.9 ± 3.1*
	18개월	3.7 ± 3.0 3.2 ± 2.8
	24개월	3.8 ± 3.4 3.7 ± 3.4
*Significant improvement from baseline (p < 0.05)		
■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)		
	지표	BMAC group (N = 45) PRP group (N = 39)
IKDC		
	시술 전	45.0 ± 14.2 47.4 ± 16.6
	1개월	58.5 ± 18.4* 58.4 ± 19.1*
	3개월	63.6 ± 16.7* 61.6 ± 17.5*
	6개월	63.7 ± 21.4* 65.0 ± 19.1*
	9개월	63.7 ± 22.9* 63.1 ± 19.2*
	12개월	64.3 ± 20.8* 63.7 ± 19.6*
	18개월	
	24개월	
WOMAC total		
	시술 전	35.3 ± 18.1 32.1 ± 17.9
	1개월	19.8 ± 14.3* 19.5 ± 16.3*
	3개월	15.2 ± 13.3* 18.2 ± 15.3*
	6개월	19.4 ± 18.6* 16.2 ± 13.6*
	9개월	17.6 ± 16.1* 18.4 ± 17.1*
	12개월	19.4 ± 16.2* 16.8 ± 16.9*
	18개월	18.7 ± 16.0 16.3 ± 13.2
	24개월	20.8 ± 17.1 19.8 ± 15.2
WOMAC stiffness		
	시술 전	3.8 ± 1.6 3.4 ± 1.5
	1개월	2.1 ± 1.5* 2.1 ± 1.4*
	3개월	1.8 ± 1.5* 1.9 ± 1.4*
	6개월	1.9 ± 1.7* 1.7 ± 1.4*
	9개월	2.1 ± 1.6* 1.8 ± 1.6*
	12개월	2.3 ± 1.6* 1.8 ± 1.5*
	18개월	2.1 ± 1.6 1.8 ± 1.5
	24개월	2.2 ± 1.5 2.3 ± 1.7
WOMAC function		
	시술 전	22.9 ± 13.2 21.3 ± 12.5
	1개월	12.9 ± 9.3* 12.7 ± 11.8*
	3개월	9.5 ± 9.3* 12.2 ± 11.4*
	6개월	12.5 ± 12.4* 11.2 ± 9.9*
	9개월	11.5 ± 11.1* 12.4 ± 12.2*
	12개월	12.8 ± 11.6* 11.3 ± 12.2*
	18개월	12.0 ± 11.3 10.6 ± 9.0
	24개월	13.2 ± 11.9 12.1 ± 10.7
*Significant improvement from baseline (p < 0.05)		

구분	내용
	<ul style="list-style-type: none"> - 군간 IKDC 점수 평균 사이에는 유의한 차이 없음($p = 0.9$; 95% CI, - 6.26 ~ 7.03) - 군간 WOMAC 점수 평균 사이에는 유의한 차이 없음($p = 0.78$; 95% CI, - 6.26 ~ 4.77) - 증상 개선(IKDC 점수 향상 및 WOMAC 점수 감소)는 시술 후 3개월에 정체되었고, 주사 후 24개월 동안 지속되었으며 어느 시점에서든 군간 유의미한 차이는 없음
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 질 평가 결과: 1- ■ 이해상충 등: EmCyte사 Funding 및 물품 지원

BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; CI, confidence interval; HA, hyaluronic acid; IKDC, international knee documentation committee; KL, kellygren-lawrence classification of osteoarthritis; NR, not reported; PRP, platelet-rich plasma; RCT, randomized controlled trial; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

2. Boffa(2022)

구분	내용			
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: RCT ■ 연구기간: 2016.5. ~ 2019.7. ■ 연구국가: 이탈리아 ■ 연구기관: Rizzoli Orthopaedic Institute (Bologna) 			
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 골수 흡인 농축액(BMAC)과 히알루론산(HA)의 관절강내 주사 효과 비교, 2년			
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 56명 - 대상자 특성: KL grade 1 ~ 4, 동일 환자의 양측 무릎 대상 			
	N	56명		
	성별(남/여)	35/21		
	나이(평균 ± 표준편차)	57.8 ± 8.9		
	BMI(평균 ± 표준편차)	27.8 ± 4.3 kg/m ²		
		BMAC-Treated Knees (N = 56)	HA-Treated Knees (N = 56)	<i>p-value</i>
	Side(right/left)	29/27	27/29	ns
	증상 지속기간(평균 ± 표준편차)	62.1 ± 51.5 m	60.5 ± 45.6 m	ns
	이전 수술(%)	32.1	26.8	ns
	KL grade(N)	Grade 1 : 2 Grade 2 : 33 Grade 3 : 18 Grade 4 : 3	Grade 1 : 1 Grade 2 : 42 Grade 3 : 10 Grade 4 : 3	ns
	IKDC subjective	48.5 ± 16.5	49.5 ± 16.6	ns
	VAS pain	6.2 ± 1.7	5.7 ± 2.0	0.006
	KOOS pain	62.6 ± 19.0	65.0 ± 19.1	ns
	KOOS symptoms	68.0 ± 19.8	70.4 ± 16.9	ns
	KOOS ADL	67.4 ± 19.5	69.4 ± 18.6	ns
	KOOS SRA	34.7 ± 23.6	39.0 ± 23.9	ns
	KOOS QOL	35.7 ± 15.6	36.6 ± 18.8	ns
	EQ-VAS	69.1 ± 16.8	69.1 ± 16.8	ns
	Tegner pre-symptoms	3.9 ± 1.7	3.9 ± 1.7	ns
	Tegner pre-treatment	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.1	ns
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 18 ~ 75세 - KL grade 1 ~ 4 등급의 증상이 있는 양측성 골관절염 환자 - 최소 2개월의 보존적 치료를 실패한 경우 - 추적 관찰에 참여할 수 있는 환자 ■ 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - BMI > 40 - 6개월 이내 외상 또는 관절강내 주사 치료를 받은 경우 - 주요 기계적 축 편차 varus > 10°, valgus > 10° - 악성 종양, 류마티스 질환 또는 조절되지 않는 당뇨병과 같은 전신 질환, 갑상선의 대사 장애, 알코올, 약물 또는 약물 남용의 병력, 분별력이 없는 환자 ■ 기타사항 <ul style="list-style-type: none"> - block randomization을 통한 난수생성기 사용 무작위 배정(한쪽 무릎에 BMAC 주사, 다른 쪽에 HA주사) 			

구분	내용		
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 증재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 우측 근위 경골 골간단에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: Bio-MAC Bone Marrow Aspiration Catheter system[®] - 원심분리기: Bio-SPIN[™] Magellan[®] - 최종 자가 골수 흡인 농축물 6 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도 없이 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: HA 관절강내 주사 (1회) <ul style="list-style-type: none"> - Hyalubrix 60 mg/4 mL, Fidia Farmaceutici S.p.A., Abano Terme, Italy, 6 mL - 초음파 유도 없이 관절강내 주사 	
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 1, 3, 6, 12, 24개월 - 방사선 평가: 시술 전, 24개월 ■ 탈락률(탈락사유): BMAC 그룹 6례(주사치료 5, 인공관절치환술 1), HA 그룹 7례(주사 6, 경골 절골술 1) ■ 군 간 차이: 시술 전, VAS 통증($p = 0.006$)을 제외한 모든 특성 동질적임 		
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 심각한 부작용 없음 ■ 경미한 부작용으로 총 7건에서 주사 후 5일 이상의 상당한 통증과 부종(swelling)을 보고함(BMAC 군 4개 무릎(7.1%), HA군 3개 무릎(5.4%). 이러한 모든 부작용은 치료와 관련이 있고, 자가 제한적이며, 특별한 절차나 입원은 필요하지 않음 		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증감소(평균 ± 표준편차) 		
	지표	BMAC-Treated Knees (N = 56)	HA-Treated Knees (N = 56)
	VAS pain		
	3개월 개선	- 2.5 ± 2.5*	- 2.2 ± 2.4*
	6개월 개선	- 2.4 ± 2.2*	- 2.3 ± 2.5*
	12개월 개선	- 2.2 ± 2.6*	- 1.7 ± 2.5*
	24개월 개선	- 2.2 ± 2.6*	- 1.4 ± 2.8*
	KOOS pain		
	3개월 개선	+ 11.8 ± 16.5*	+ 12.2 ± 17.3*
	6개월 개선	+ 11.6 ± 16.5*	+ 10.5 ± 19.4*
	12개월 개선	+ 9.4 ± 19.5*	+ 10.0 ± 20.9*
	24개월 개선	+ 9.0 ± 19.7*	+ 6.0 ± 20.6
	* Statistically significant improvement ($p < 0.05$) from baseline to the evaluated follow-up		
	§ Statistically significant difference ($p < 0.05$) favouring to BMAC		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차) 		
	지표	BMAC-Treated Knees (N = 56)	HA-Treated Knees (N = 56)
	IKDC subjective score		
	3개월 개선	+ 12.3 ± 15.1*	+ 13.1 ± 15.4*
	6개월 개선	+ 10.5 ± 15.4*	+ 12.4 ± 18.1*
	12개월 개선	+ 9.7 ± 19.2*	+ 10.0 ± 18.9*
	24개월 개선	+ 9.8 ± 19.1*	+ 5.9 ± 18.7°
	KOOS symptom		
	3개월 개선	+ 8.1 ± 15.0*	+ 8.3 ± 13.0*
	6개월 개선	+ 7.2 ± 17.1*	+ 7.2 ± 15.1*
	12개월 개선	+ 5.6 ± 16.7	+ 6.5 ± 15.5*
	24개월 개선	+ 4.8 ± 16.8	+ 4.5 ± 16.9
	KOOS ADL		

구분	내용		
	지표	BMAC-Treated Knees (N = 56)	HA-Treated Knees (N = 56)
	3개월 개선	+ 11.4 ± 17.0*	+ 11.8 ± 17.0*
	6개월 개선	+ 11.5 ± 16.8*	+ 11.4 ± 17.4*
	12개월 개선	+ 9.8 ± 18.9*	+ 9.5 ± 17.8*
	24개월 개선	+ 10.5 ± 18.4*	+ 7.8 ± 17.3*
	KOOS SRA		
	3개월 개선	+ 14.4 ± 21.5*	+ 13.4 ± 19.8*
	6개월 개선	+ 12.4 ± 20.8*	+ 10.9 ± 22.4*
	12개월 개선	+ 13.8 ± 23.4*	+ 10.7 ± 24.7*
	24개월 개선	+ 12.3 ± 22.5* [§]	+ 4.7 ± 25.0
	* Statistically significant improvement ($p < 0.05$) from baseline to the evaluated follow-up		
	° Statistically significant worsening ($p < 0.05$) from 6 months to the evaluated follow-up		
	§ Statistically significant difference ($p < 0.05$) favouring to BMAC		
	■ 삶의 질(평균 ± 표준편차)		
		BMAC-Treated Knees (N = 56)	HA-Treated Knees (N = 56)
	KOOS QOL		
	3개월 개선	+ 16.3 ± 20.0*	+ 17.1 ± 19.7*
	6개월 개선	+ 14.0 ± 20.8* [#]	+ 18.9 ± 19.8*
	12개월 개선	+ 15.1 ± 20.1*	+ 16.2 ± 23.1*
	24개월 개선	+ 18.1 ± 25.9*	+ 16.2 ± 25.2*
	* Statistically significant improvement ($p < 0.05$) from baseline to the evaluated follow-up		
	[#] Statistically significant difference ($p < 0.05$) favouring to HA		
	- 경골 BMAC 단일 관절강내 주사는 증상이 있는 무릎 골관절염 환자에서 최대 24개월까지 상당한 임상적 개선을 보임. 그러나 HA (viscosupplementation)와 비교하여 유의미한 우월성을 보이지 않음		
기타	■ 질 평가 결과: 1+		
	■ 이해상충 등: 없음		

ADL, activities of daily living; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; HA, hyaluronic acid; IKDC, international knee documentation committee; KL, kellygren-lawrence classification of osteoarthritis; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; n.s, nonsignificant; QOL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; SRA, sport and recreation; VAS, visual analogue scale

3. Vitali(2022)

구분	내용																								
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: 전향적 코호트 ■ 연구기간: 2017.12. ~ 2019.1. ■ 연구국가: 이탈리아 ■ 연구기관: IRCCS San Raffaele Hospital(Milan) 																								
연구목적	초기 무릎 골관절염 환자에서 단일 골수 흡인 농축액(BMAC)과 4회 자가 혈청(ACS)의 관절강내 주사 효과 비교, 6개월																								
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 24명 - 대상자 특성: KL grade 1 ~ 3 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BMAC group</th> <th>ACS group</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>12명</td> <td>12명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별(남/여)</td> <td>5/7명</td> <td>6/6명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>나이(평균 ± 표준편차)</td> <td>57.92 ± 15.74</td> <td>59.67 ± 14.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Right side(N (%))</td> <td>8 (66.7%)</td> <td>6 (50%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Left side(N (%))</td> <td>4 (33.3%)</td> <td>6 (50%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 65세 미만 - 보존적 치료에 반응하지 않는 만성 무릎 통증 환자 ■ 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 무릎 불안정성, 반월상 연골 손상, 심한 부정렬, 굴곡구축(flexion contracture) 10°를 초과하는 경우, KL grade 4, 염증성 관절염(예: 류마티스 관절염 및 강직성 척추염), 근육통, 혈액 질환, 패혈증, 응고병증, 활동성 감염 및 면역 결핍 장애 환자 ■ 기타사항 <ul style="list-style-type: none"> - 환자의 처방 순응도와 알레르기를 고려하여 균 배정 		BMAC group	ACS group	<i>p-value</i>	N	12명	12명		성별(남/여)	5/7명	6/6명		나이(평균 ± 표준편차)	57.92 ± 15.74	59.67 ± 14.2		Right side(N (%))	8 (66.7%)	6 (50%)		Left side(N (%))	4 (33.3%)	6 (50%)	
	BMAC group	ACS group	<i>p-value</i>																						
N	12명	12명																							
성별(남/여)	5/7명	6/6명																							
나이(평균 ± 표준편차)	57.92 ± 15.74	59.67 ± 14.2																							
Right side(N (%))	8 (66.7%)	6 (50%)																							
Left side(N (%))	4 (33.3%)	6 (50%)																							
연구방법	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 장골능에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: SmartPreP2 Bone Marrow Procedure Pack - 원심분리기: SmartPreP2 - centrifuged at 2800 rpm, 15분 - 최종 자가 골수 흡인 농축물 7 ~ 10 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도 없이 관절강내 주사 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: ACS 관절강내 주사 (4회) - 50 mL 전혈에서 ACS 분리한 후 7시간 배양 - 원심분리 후 최종 용량 3 mL씩 4개 분획 - 초음파 유도 없이 관절강내 주사(일주일 간격으로 4회) </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 1, 6개월 ■ 탈락률(탈락사유): 없음 ■ 군 간 차이: 인구통계학적 특성 유의한 차이 없음 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 장골능에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: SmartPreP2 Bone Marrow Procedure Pack - 원심분리기: SmartPreP2 - centrifuged at 2800 rpm, 15분 - 최종 자가 골수 흡인 농축물 7 ~ 10 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도 없이 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: ACS 관절강내 주사 (4회) - 50 mL 전혈에서 ACS 분리한 후 7시간 배양 - 원심분리 후 최종 용량 3 mL씩 4개 분획 - 초음파 유도 없이 관절강내 주사(일주일 간격으로 4회) 																						
<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 장골능에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: SmartPreP2 Bone Marrow Procedure Pack - 원심분리기: SmartPreP2 - centrifuged at 2800 rpm, 15분 - 최종 자가 골수 흡인 농축물 7 ~ 10 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도 없이 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: ACS 관절강내 주사 (4회) - 50 mL 전혈에서 ACS 분리한 후 7시간 배양 - 원심분리 후 최종 용량 3 mL씩 4개 분획 - 초음파 유도 없이 관절강내 주사(일주일 간격으로 4회) 																								
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ NR 																								
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증감소(평균 ± 표준편차) 																								

구분	내용			
	지표	BMAC group (N = 12)	ACS group (N = 12)	p-value
	VAS			
	시술 전	5.96 ± 1.86	6.83 ± 1.21	0.187
	1개월	3.38 ± 1.97	4.38 ± 2.03	0.234
	6개월	2.42 ± 2.35	4.54 ± 1.90	0.024
	■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)			
		BMAC group (N = 12)	ACS group (N = 12)	p-value
	WOMAC			
	시술 전	60.42 ± 16.30	69.92 ± 10.26	0.101
	1개월	37.50 ± 12.22	57.90 ± 14.84	0.001
	6개월	20.55 ± 15.41	58.79 ± 14.84	<0.001
	ROM FLEX			
	시술 전	121.67 ± 16.28	114 ± 28.95	0.432
	1개월	128.67 ± 12.3	116 ± 30.29	0.193
	6개월	135 ± 7.98	118.33 ± 30.1	0.077
	ROM EXT			
	시술 전	5.58 ± 7.60	1.92 ± 3.61	0.151
	1개월	2.08 ± 3.97	0.42 ± 1.44	0.193
	6개월	1.25 ± 3.11	0.42 ± 1.44	0.409
	- 6개월 추적 조사에서 ACS 그룹에 비해 BMAC 그룹에서 NSAIDs 소비가 현저하게 감소함 - 단일 BMAC 관절강내 주사가 초기 무릎 골관절염의 생물학적 치료에서 더 나은 결과를 보임			
기타	■ 질 평가 결과: 2+			
	■ 이해상충 등: 없음			

ACS, autologous conditioned serum; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; EXT, extension deficit; FLEX, flexion degrees; KL, kellgren-lawrence classification of osteoarthritis; NR, not reported; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ROM, range of motion; VAS, visual analogue scale; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

4. Yang(2022)

구분	내용																								
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> 연구유형: 후향적 코호트 연구기간: 2014.6. ~ 2018.9. 연구국가: 한국 연구기관: 화순 전남대학교병원 																								
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술(HTO) 후, 골수 흡인 농축액(BMAC)과 인간 탯줄혈액 유래 중간엽 줄기세포(hUCB-MSC) 이식 결과 비교, ≥ 2 년																								
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 - 대상자 수: MOHTO를 시행한 골관절염 환자 110명 - 대상자 특성: KL grade 3, ICRS ≥ 3 <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BMAC group</th> <th>hUCB-MSC group</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>55명</td> <td>55명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별(여)</td> <td>38명(69.1%)</td> <td>42명(76.3%)</td> <td>0.391</td> </tr> <tr> <td>나이(평균 \pm 표준편차)</td> <td>55.0 \pm 7.3</td> <td>56.4 \pm 5.3</td> <td>0.310</td> </tr> <tr> <td>BMI(평균 \pm 표준편차)</td> <td>27.2 \pm 3.9 kg/m²</td> <td>26.8 \pm 3.2 kg/m²</td> <td>0.512</td> </tr> <tr> <td>추적관찰기간(평균 \pm 표준편차)</td> <td>34.2 \pm 8.4 개월</td> <td>31.0 \pm 6.0 개월</td> <td>0.111</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 40세 이상 - MOHTO와 함께 BMAC 또는 hUCB-MSC 이식을 수행한 골관절염 환자 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 무릎 운동범위(ROM) 100° 미만, 굴곡구축(flexion contracture) 15°를 초과하는 경우 - 측면 슬개대퇴 구역에 영향을 주는 ICRS 2 이상의 병변이 있는 경우 - 전방 또는 후방 십자인대 부전 - 외상성 무릎 관절염 또는 염증성 관절염 - 추적관찰 기간이 2년 미만인 경우 기타사항 <ul style="list-style-type: none"> - 성별, 연령, BMI, MFC 결함 크기에 따른 성향 점수 매칭 후 군별 55명 선정 		BMAC group	hUCB-MSC group	<i>p-value</i>	N	55명	55명		성별(여)	38명(69.1%)	42명(76.3%)	0.391	나이(평균 \pm 표준편차)	55.0 \pm 7.3	56.4 \pm 5.3	0.310	BMI(평균 \pm 표준편차)	27.2 \pm 3.9 kg/m ²	26.8 \pm 3.2 kg/m ²	0.512	추적관찰기간(평균 \pm 표준편차)	34.2 \pm 8.4 개월	31.0 \pm 6.0 개월	0.111
	BMAC group	hUCB-MSC group	<i>p-value</i>																						
N	55명	55명																							
성별(여)	38명(69.1%)	42명(76.3%)	0.391																						
나이(평균 \pm 표준편차)	55.0 \pm 7.3	56.4 \pm 5.3	0.310																						
BMI(평균 \pm 표준편차)	27.2 \pm 3.9 kg/m ²	26.8 \pm 3.2 kg/m ²	0.512																						
추적관찰기간(평균 \pm 표준편차)	34.2 \pm 8.4 개월	31.0 \pm 6.0 개월	0.111																						
연구방법	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> 중재시술: HTO + MFX + BMAC 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 척추마취 후 반대측 장골능에서 40 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - centrifuged for 4 min at 2500 rpm 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 피브린 실란트 패치에 담근 BMAC을 연골 결함 부위에 이식 후 피브린 글루로 고정함 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> 비교시술: HTO + MFX + hUCB-MSC - 카티스텨(Cartistem) 사용 - hUCB-MSC와 HA 하이드로겔 복합체를 연골 결함의 드릴 구멍에 이식함 </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 최종 추적관찰 - 방사선 평가: 시술 전, 시술 후 1,3,6,12개월, 이후 1년마다(HTO 효과 측정) - 관절경 평가: 시술 전, 시술 후 1.4년(plate 제거 시점) 탈락률(탈락사유): 없음 군 간 차이: 인구통계학적 특성, 시술전 임상 데이터 상 유의한 차이 없음 	<ul style="list-style-type: none"> 중재시술: HTO + MFX + BMAC 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 척추마취 후 반대측 장골능에서 40 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - centrifuged for 4 min at 2500 rpm 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 피브린 실란트 패치에 담근 BMAC을 연골 결함 부위에 이식 후 피브린 글루로 고정함 	<ul style="list-style-type: none"> 비교시술: HTO + MFX + hUCB-MSC - 카티스텨(Cartistem) 사용 - hUCB-MSC와 HA 하이드로겔 복합체를 연골 결함의 드릴 구멍에 이식함 																						
<ul style="list-style-type: none"> 중재시술: HTO + MFX + BMAC 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 척추마취 후 반대측 장골능에서 40 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - centrifuged for 4 min at 2500 rpm 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 피브린 실란트 패치에 담근 BMAC을 연골 결함 부위에 이식 후 피브린 글루로 고정함 	<ul style="list-style-type: none"> 비교시술: HTO + MFX + hUCB-MSC - 카티스텨(Cartistem) 사용 - hUCB-MSC와 HA 하이드로겔 복합체를 연골 결함의 드릴 구멍에 이식함 																								
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> 심각한 합병증이나 부작용 없음 BMAC군에서 시술 후 경직(1명) 보고했으나, 2개월 후 마취상태에서 조작 후 회복됨 																								
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> 통증감소(평균 \pm 표준편차) 																								

구분	내용						
	지표	시술 전			최종 추적 관찰		
		BMAC (N = 55)	hUCB-MSC (N = 55)	<i>p</i> -value	BMAC (N = 55)	hUCB-MSC (N = 55)	<i>p</i> -value
	KOOS pain	42.3 ± 3.7	41.4 ± 6.5	0.408	81.7 ± 6.4	83.1 ± 8.3	0.119
	SF-36 Bodily pain	39.1 ± 6.1	38.5 ± 9.8	0.310	68.2 ± 8.9	68.4 ± 8.6	0.663

■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)

지표	시술 전			최종 추적 관찰		
	BMAC (N = 55)	hUCB-MSC (N = 55)	<i>p</i> -value	BMAC (N = 55)	hUCB-MSC (N = 55)	<i>p</i> -value
KOOS						
Symptoms	40.9 ± 5.1	39.5 ± 6.9	0.346	79.2 ± 7.5	79.4 ± 8.8	0.748
ADL	52.0 ± 7.1	51.5 ± 8.4	0.430	82.4 ± 5.0	83.1 ± 5.8	0.393
SRA	23.8 ± 7.0	23.7 ± 9.2	0.230	62.0 ± 11.9	63.2 ± 10.7	0.256
SF-36						
SF-36 PCS	42.2 ± 3.5	41.5 ± 5.5	0.624	64.7 ± 5.9	65.4 ± 7.9	0.073
IKDC	36.2 ± 3.0	35.4 ± 5.5	0.253	72.8 ± 5.8	73.3 ± 9.8	0.092
Tegner activity scale score	2.3 ± 0.9	2.2 ± 0.8	0.109	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.5	0.858

■ 삶의 질(평균 ± 표준편차)

지표	시술 전			최종 추적 관찰		
	BMAC (N = 55)	hUCB-MSC (N = 55)	<i>p</i> -value	BMAC (N = 55)	hUCB-MSC (N = 55)	<i>p</i> -value
KOOS QOL	31.1 ± 4.8	29.8 ± 6.3	0.152	72.4 ± 6.8	73.8 ± 8.7	0.279
SF-36 MCS	57.2 ± 8.0	57.0 ± 9.2	0.978	64.0 ± 8.7	64.7 ± 8.8	0.320

■ 조직의 치유 및 재생정도

- 관절경 평가: 평균 17개월 후 plate 제거 시점(N(%), 평균 ± 표준편차)

지표	BMAC (N = 37)	hUCB-MSC (N = 44)	<i>p</i> -value
ICRS CRA grading system			0.040
Grade 1: normal	1 (2.7%)	4 (9.1%)	
Grade 2: nearly normal	20 (54.1%)	30 (68.2%)	
Grade 3: abnormal	11 (29.7%)	10 (22.7%)	
Grade 4: severely abnormal	5 (13.5%)	-	
Mean score	7.2 ± 3.0	9.2 ± 2.2	
Koshino staging system			0.057
Stage A: no regeneration	4 (10.8%)	-	
Stage B: partial regeneration	12 (32.4%)	12 (27.3%)	
Stage C: total regeneration	21 (56.8%)	32 (72.7%)	

- ICRS CRA, 시술 후 임상결과(IKDC)와의 상관관계 ($r = -0.337$; $p = 0.002$)

기타

- 질 평가 결과: 2+
- 이해상충 등: 없음

ADL, activities of daily living; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; CRA, cartilage repair assessment; HA, hyaluronic acid; HTO, high tibial osteotomy; hUCB-MSC, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society; IKDC, international knee documentation committee; KL, kelly-lawrence classification of osteoarthritis; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; MCS, mental component summary; MFC, medial femoral condyle; MFX, microfracture; MOHTO, medial opening wedge high tibial

구분	내용
osteotomy; PCS, physical component summary; QOL, quality of life; ROM, range of motion; SF-36, short-form 36 questionnaire	

5. Dulic(2021)

구분	내용				
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> 연구유형: RCT 연구기간: 2016.4. ~ 2017.12. 연구국가: 세르비아 연구기관: Clinical Center of Vojvodina 				
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 골수 흡인 농축액(BMAC)과 히알루론산(HA), 자가 혈소판 풍부혈장(PRP)의 관절강내 주사 효과 비교, 1년				
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 175명 - 대상자 특성: KL grade 2 ~ 4 				
		BMAC group	HA group	PRP group	<i>p-value</i>
	N	111명	30명	34명	
	성별(남/여)	57/54명	13/17명	15/19명	0.624 ^b
	나이(평균 ± 표준편차)	56.9 ± 10.8	59.4 ± 14.0	58.8 ± 11.2	0.485 ^a
	BMI(평균 ± 표준편차)	28.61 ± 4.53 kg/m ²	29.98 ± 5.24 kg/m ²	28.47 ± 4.54 kg/m ²	0.323 ^a
	KL grade				
	Grade 2	49 (44.1%)	13 (43.3%)	12 (35.3%)	
	Grade 3	46 (41.4%)	8 (26.7%)	12 (35.3%)	0.155 ^b
	Grade 4	16(14.4%)	9 (30.0%)	10 (29.4%)	
	VAS pain sting	3.52 ± 3.07	3.97 ± 2.30	4.47 ± 2.64	0.228 ^a
	VAS pain injection	3.59 ± 2.85	3.57 ± 2.21	4.56 ± 2.69	0.178 ^a
	^a One way ANOVA				
	^b Pearson Chi-Square				
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 증상이 있는 성인 무릎 골관절염 환자 - KL grade 2 ~4 - 최소 12개월동안 지속된 증상이 있는 경우 ■ 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 무릎 불안정성 - 심한 정렬 불량 - 류마티스성 관절염 및 강직성 척추염과 같은 염증성 관절염 - 혈액학적 장애, 패혈증, 응고병증, 신생물과 같은 기저 질환, 활성 감염 및 면역 결핍 				
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 경골 절절에서 80 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: NR - 원심분리기: Arthrex Angel - 최종 자가 골수 흡인 농축물 5 ~ 6 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 관절강내 주사 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: PRP 관절강내 주사 (1회) <ul style="list-style-type: none"> - leukocyte-rich PRP (LR-PRP) - 관절강내 주사 ■ 비교시술: HA 관절강내 주사 (3회) <ul style="list-style-type: none"> - Cartinorm[®] - 매주 1회, 3주 동안 총 3회 주사 - 관절강내 주사 		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 1, 3, 6, 9, 12개월 ■ 탈락률(탈락사유): NR ■ 군 간 차이: 인구통계학적 특성 유의한 차이 없음 				
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ BMAC군 11명, HA군 2명, PRP군 4명의 환자가 시술 후 최대 7일까지 경미한 부종(swelling)이 있었으나 다른 결과는 없음 ■ 심각한 부작용 없음 				

구분	내용					
유효성 결과	■ 통증감소(평균 ± 표준편차)					
	지표	BMAC group (N=111)	HA group (N=30)	<i>p-value</i> (vs BMAC)	PRP group (N=34)	<i>p-value</i> (vs BMAC)
VAS						
	시술 전	7.17 ± 1.61	6.90 ± 1.81		6.94 ± 1.79	
	3일	1.81 ± 1.85	4.33 ± 2.25	< 0.001	4.06 ± 2.60	< 0.001
	7일	1.09 ± 1.42	4.10 ± 2.35	< 0.001	3.85 ± 2.89	< 0.001
	14일	0.89 ± 1.13	3.70 ± 2.69	< 0.001	3.21 ± 3.53	< 0.001
	21일	0.92 ± 1.08	2.57 ± 2.65	< 0.001	3.35 ± 2.10	< 0.001
KOOS pain						
	시술 전	48.24 ± 17.66	39.09 ± 15.35		41.96 ± 18.82	
	1개월	67.13 ± 18.4	54.95 ± 19.3	< 0.001	56.31 ± 20.19	0.035
	3개월	70.35 ± 20.32	52.14 ± 20.08	< 0.001	57.99 ± 21.92	0.004
	6개월	71.55 ± 19.07	54.33 ± 18.44	< 0.001	58.54 ± 26.19	0.054
	9개월	71.46 ± 19.53	54.04 ± 19.28		67.25 ± 25.43	
	12개월	72.63 ± 20.25	57.32 ± 23.37		64.43 ± 25.02	
	■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)					
	지표	BMAC group (N=111)	HA group (N=30)	<i>p-value</i> (vs BMAC)	PRP group (N=34)	<i>p-value</i> (vs BMAC)
KOOS overall						
	시술 전	43.18 ± 16.8	32.4 ± 16.86		39.19 ± 17.01	
	1개월	62.38 ± 17.57	46.86 ± 18.75	< 0.001	53.29 ± 19.49	0.012
	3개월	67.03 ± 19.98	46.8 ± 17.69	0.006	54.63 ± 18.91	0.008
	6개월	68.09 ± 19.57	48.79 ± 17.13	< 0.001	58.94 ± 21.39	0.004
	9개월	68.84 ± 19.72	46.58 ± 19.54	< 0.001	59.98 ± 24.36	0.101
	12개월	68.52 ± 20.72	51.86 ± 20.21	0.002	61.24 ± 24.34	0.170
WOMAC						
	시술 전	44.34 ± 18.67	46.41 ± 14.98		48.12 ± 17.02	
	1개월	29.09 ± 18.63	41.17 ± 18.77	< 0.007	35.8 ± 19.8	0.214
	3개월	26.64 ± 21.49	39.05 ± 18.41	0.011	33.84 ± 19.05	0.227
	6개월	25.21 ± 20.51	37.71 ± 16.31	0.008	31.21 ± 21.26	0.384
	9개월	24.24 ± 20.48	36.98 ± 17.22	0.009	31.22 ± 23.3	0.255
	12개월	24.34 ± 20.91	35.29 ± 17.39	0.035	31.06 ± 23.34	0.306
IKDC						
	시술 전	36.19 ± 14.18	28.57 ± 11.43		32.89 ± 12.75	
	1개월	49.13 ± 16.7	36.09 ± 16.39	0.001	42.14 ± 18.88	0.115
	3개월	54.2 ± 18.87	36.31 ± 11.43	< 0.001	41.85 ± 18.6	0.002
	6개월	56.18 ± 20.1	35.39 ± 15.22	< 0.001	46.45 ± 19.81	0.033
	9개월	56.94 ± 19.48	38.22 ± 16.52	< 0.001	48.48 ± 22.67	0.089
	12개월	57.62 ± 21.84	42.4 ± 17.55	0.002	48.55 ± 20.83	0.086
- BMAC, HA, PRP 주사는 무릎 골관절염에 대한 안전한 치료 옵션이며 12개월 후 긍정적인 임상결과를 제공함 - BMAC은 최대 12개월까지 임상적 개선 측면에서 PRP 또는 HA보다 나은 결과를 제공함						
기타	■ 질 평가 결과: 1- ■ 이해상충 등: 없음					

BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; HA, hyaluronic acid; IKDC, international knee documentation committee; KL, kellygren-lawrence classification of osteoarthritis; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; NR, not reported; PRP, platelet-rich plasma; RCT, randomized controlled trial; VAS, visual analogue scale; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

6. Jin(2021)

구분	내용																																																					
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: 후향적 코호트 ■ 연구기간: 2010.1. ~ 2016.12. ■ 연구국가: 한국 ■ 연구기관: 화순 전남대병원 																																																					
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술(HTO) 후, 골수 흡인 농축액(BMAC)을 이용한 미세골절술과 미세골절술 단독 수행의 결과 비교, 2년																																																					
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 - 대상자 수: HTO를 시행한 골관절염 환자 91명 - 대상자 특성: ICRS 3, 4 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>BMAC group</th> <th>MFX only group</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">N</td> <td>48명</td> <td>43명</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">성별(남/여)</td> <td>11/37명</td> <td>13/30명</td> <td>0.429</td> </tr> <tr> <td colspan="2">나이(평균 ± 표준편차)</td> <td>56.9 ± 6.1</td> <td>55.8 ± 4.4</td> <td>0.152</td> </tr> <tr> <td colspan="2">BMI(평균 ± 표준편차)</td> <td>25.8 ± 3.1 kg/m²</td> <td>25.8 ± 2.9 kg/m²</td> <td>0.933</td> </tr> <tr> <td colspan="2">추적관찰기간(평균 ± 표준편차)</td> <td>33.6 ± 6.6 개월</td> <td>36.5 ± 8.2 개월</td> <td>0.110</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">KL grade</td> <td>Grade 3</td> <td>36</td> <td>35</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(Medial) Grade 4</td> <td>12</td> <td>8</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">연골 결합 크기(평균 ± 표준편차)</td> <td>2.3 ± 0.9 cm²</td> <td>2.4 ± 0.8 cm²</td> <td>0.506</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ICRS</td> <td>Grade 3</td> <td>41</td> <td>38</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>7</td> <td>5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 40 ~ 65세 - ICRS < 2의 경골 연골 병변이 있는 내측 대퇴골(MFC) (ICRS 3, 4)의 전측 연골 결손 환자 ■ 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 중증 비만 환자(BMI ≥ 35) - 대퇴 연골 결손 크기 > 4.0 cm² 이상인 경우 - 연골 손상 및 다른 연골 복구 절차의 기왕력 - 추적관찰 기간이 24개월 미만인 경우 			BMAC group	MFX only group	<i>p-value</i>	N		48명	43명		성별(남/여)		11/37명	13/30명	0.429	나이(평균 ± 표준편차)		56.9 ± 6.1	55.8 ± 4.4	0.152	BMI(평균 ± 표준편차)		25.8 ± 3.1 kg/m ²	25.8 ± 2.9 kg/m ²	0.933	추적관찰기간(평균 ± 표준편차)		33.6 ± 6.6 개월	36.5 ± 8.2 개월	0.110	KL grade	Grade 3	36	35		(Medial) Grade 4	12	8		연골 결합 크기(평균 ± 표준편차)		2.3 ± 0.9 cm ²	2.4 ± 0.8 cm ²	0.506	ICRS	Grade 3	41	38		Grade 4	7	5	
		BMAC group	MFX only group	<i>p-value</i>																																																		
N		48명	43명																																																			
성별(남/여)		11/37명	13/30명	0.429																																																		
나이(평균 ± 표준편차)		56.9 ± 6.1	55.8 ± 4.4	0.152																																																		
BMI(평균 ± 표준편차)		25.8 ± 3.1 kg/m ²	25.8 ± 2.9 kg/m ²	0.933																																																		
추적관찰기간(평균 ± 표준편차)		33.6 ± 6.6 개월	36.5 ± 8.2 개월	0.110																																																		
KL grade	Grade 3	36	35																																																			
	(Medial) Grade 4	12	8																																																			
연골 결합 크기(평균 ± 표준편차)		2.3 ± 0.9 cm ²	2.4 ± 0.8 cm ²	0.506																																																		
ICRS	Grade 3	41	38																																																			
	Grade 4	7	5																																																			
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: HTO + MFX + BMAC ■ 비교시술: HTO + MFX <ol style="list-style-type: none"> 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 척추마취 후 반대측 전상장골극에서 40 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - centrifuged for 4 min at 2500 rpm 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 피브린 실란트 패치에 담근 BMAC을 연골 결합 부위에 이식 후 피브린 글루로 고정함 <ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 최종 추적관찰(시술 전, 시술 후 1, 3, 6, 12개월, 1년 마다) - 관절경 평가: 시술 전, 시술 후 2년(plate 제거 시점) ■ 탈락률(탈락사유): NR ■ 군 간 차이: 인구통계학적 특성 유의한 차이 없음 																																																					
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ NR 																																																					
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증감소(평균 ± 표준편차) 																																																					

구분	내용				
결과	지표	BMAC group (N = 48)	MFX only group (N = 43)	<i>p-value</i>	
	KSS pain				
	시술 전	27.2 ± 7.6	27.0 ± 8.5	0.692	
	시술 후	42.6 ± 7.2	39.7 ± 6.5	0.136	
	<i>p-value</i>	< 0.001	< 0.001		
■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)					
결과	지표	BMAC group (N = 48)	MFX only group (N = 43)	<i>p-value</i>	
	IKDC				
	시술 전	35.3 ± 12.6	33.7 ± 9.4	0.537	
	시술 후	71.3 ± 11.2	67.0 ± 10.6	0.260	
	<i>p-value</i>	< 0.001	< 0.001		
	WOMAC				
	시술 전	46.9 ± 13.9	47.5 ± 10.4	0.318	
	시술 후	16.3 ± 9.8	20.4 ± 9.7	0.297	
	<i>p-value</i>	< 0.001	< 0.001		
	KSS function				
	시술 전	58.9 ± 13.3	60.6 ± 11.0	0.649	
	시술 후	91.0 ± 10.2	88.8 ± 8.2	0.445	
	<i>p-value</i>	< 0.001	< 0.001		
	■ 조직의 치유 및 재생정도 - 관절경 평가: 평균 2년 후 plate 제거 시점(N (%))				
	결과	지표	BMAC group (N = 33)	MFX only group (N = 31)	<i>p-value</i>
Stage of regeneration(Koshino's staging system)					
Stage A		2 (6.1%)	5 (16.1%)	0.187	
Stage B		15 (45.5%)	16 (51.6%)		
Stage C-1		14 (42.4%)	9 (29.0%)		
Stage C-2		2 (6.1%)	1 (3.2%)		
Mean score		7.8 ± 3.1	6.0 ± 3.6		
Cartilage regeneration assessment(ICRS)					
Grade I		1 (3.0%)	0 (0%)	0.131	
Grade II		18 (54.5%)	12 (38.7%)		
Grade III		11 (33.3%)	10 (32.3%)		
Grade IV		3 (9.1%)	9 (29.0%)		
Mean score		7.8 ± 3.1	6.0 ± 3.6	0.035	
- BMAC으로 증강된 MFX는 중기 추적관찰에서 임상결과와 연골재생이 크게 개선되지 않음 - 단독 MFX에 비해 더 나은 CRA 점수를 보임					
기타	■ 질 평가 결과: 2+ ■ 이해상충 등: 없음				

BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; CRA, cartilage repair assessment; HTO, high tibial osteotomy; ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society; IKDC, international knee documentation committee; KL, kellygren-lawrence classification of osteoarthritis; KSS, knee society score; MFC, medial femoral condyle; MFX, microfracture; NR, not reported; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis index

7. Lee(2021)

구분	내용																								
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> 연구유형: 후향적 코호트 연구기간: 2015.1. ~ 2019.12. 연구국가: 한국 연구기관: 화순 전남대학교병원 																								
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 근위 경골 절골술(HTO) 후, 골수 흡인 농축액(BMAC)과 인간 탯줄혈액 유래 중간엽 줄기세포(hUCB-MSC) 이식 결과 비교, 1년																								
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 - 대상자 수: HTO를 시행한 골관절염 환자 74명 - 대상자 특성: ICRS \geq 3B <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BMAC group</th> <th>hUCB-MSC group</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>42명</td> <td>32명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별(남/여)</td> <td>6/36명</td> <td>6/26명</td> <td>0.53</td> </tr> <tr> <td>나이(평균 \pm 표준편차)</td> <td>60.7 \pm 4.1</td> <td>58.1 \pm 3.6</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>BMI(평균 \pm 표준편차)</td> <td>26.1 \pm 2.8 kg/m²</td> <td>26.6 \pm 3.0 kg/m²</td> <td>0.122</td> </tr> <tr> <td>추적관찰기간(평균 \pm 표준편차)</td> <td>20.7 \pm 6.1 개월</td> <td>15.6 \pm 2.8 개월</td> <td>0.08</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 전측 연골 결손(ICRS \geq 3B)이 보이는 kissing lesion이 있는 환자 - HTO와 함께 BMAC 또는 hUCB-MSC 이식을 수행한 골관절염 환자 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 중증 비만 환자(BMI \geq 35) - 동측 무릎 골절, 다른 연골 복구 절차(연골성형술, 드릴링, BMAC 이외 줄기세포 치료)의 기왕력 - 전방 십자인대 재건술 또는 부분 측면 반월판 제거술과 결합된 HTO - 슬개대퇴 구획에 영향을 미치는 ICRS 2 연골 병변이 있는 경우 - 추적관찰 기간이 1년 미만인 경우 		BMAC group	hUCB-MSC group	<i>p-value</i>	N	42명	32명		성별(남/여)	6/36명	6/26명	0.53	나이(평균 \pm 표준편차)	60.7 \pm 4.1	58.1 \pm 3.6	0.19	BMI(평균 \pm 표준편차)	26.1 \pm 2.8 kg/m ²	26.6 \pm 3.0 kg/m ²	0.122	추적관찰기간(평균 \pm 표준편차)	20.7 \pm 6.1 개월	15.6 \pm 2.8 개월	0.08
	BMAC group	hUCB-MSC group	<i>p-value</i>																						
N	42명	32명																							
성별(남/여)	6/36명	6/26명	0.53																						
나이(평균 \pm 표준편차)	60.7 \pm 4.1	58.1 \pm 3.6	0.19																						
BMI(평균 \pm 표준편차)	26.1 \pm 2.8 kg/m ²	26.6 \pm 3.0 kg/m ²	0.122																						
추적관찰기간(평균 \pm 표준편차)	20.7 \pm 6.1 개월	15.6 \pm 2.8 개월	0.08																						
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 중재시술: HTO + MFX + BMAC <ol style="list-style-type: none"> 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 척추마취 후 반대측 장골능에서 40 mL 골수 채취 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - centrifuged for 4 min at 2500 rpm 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 피브린 실란트 패치에 담근 BMAC를 연골 결함 부위에 이식 후 피브린 글루로 고정함 비교시술: HTO + MFX + hUCB-MSC <ul style="list-style-type: none"> - 카티스텨(Cartistem) 사용 - hUCB-MSC와 HA 하이드로겔 복합체를 연골 결함의 드릴 구멍에 이식함 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 - 방사선 평가: 시술 전, 시술 후(HTO 효과 측정) - 관절경 평가: 시술 전, 시술 후 1년(plate 제거 시점) 탈락률(탈락사유): 없음 군 간 차이: 인구통계학적 특성, 시술전 임상 데이터 상 유의한 차이 없음 																								
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> NR 																								
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> 통증감소(평균 \pm 표준편차) 																								

구분	내용			
	지표	BMAC group (N = 42)	hUCB-MSC group (N = 32)	p-value
	KSS pain			
	시술 전	30.8 ± 11.0	31.6 ± 10.4	0.993
	시술 후	40.6 ± 9.1	42.8 ± 7.9	0.380
	■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)			
	지표	BMAC group (N = 42)	hUCB-MSC group (N = 32)	p-value
	HSS			
	시술 전	57.9 ± 12.9	56.1 ± 10.6	0.826
	시술 후	79.2 ± 11.5	84.6 ± 15.5	0.041
	WOMAC			
	시술 전	43.9 ± 12.7	45.2 ± 8.8	0.697
	시술 후	23.4 ± 11.6	19.5 ± 15.8	0.080
	KSS function			
	시술 전	62.3 ± 11.9	63.1 ± 11.2	0.766
	시술 후	80.1 ± 15.0	82.4 ± 15.5	0.437
	■ 조직의 치유 및 재생정도			
	- 관절경 평가: 1년 후 plate 제거 시점(N%)			
	지표	BMAC group (N = 42)	hUCB-MSC group (N = 32)	p-value
	ICRS Medial Femoral Condyle			
	Grade 1	1(2.4%)	6 (18.8%)	0.001
	Grade 2	18 (42.6%)	20 (62.4%)	0.001
	Grade 3	12 (28.6%)	6 (18.8%)	0.001
	Grade 4	11 (26.4%)	-	0.001
	ICRS Medial Tibial Condyle			
	Grade 1	1 (2.4%)	2 (6.3%)	0.001
	Grade 2	16 (38.1%)	24 (75%)	0.001
	Grade 3	9 (21.4%)	5 (15.6%)	0.001
	Grade 4	16 (38.1%)	1 (3.1%)	0.001
기타	■ 질 평가 결과: 2+			
	■ 이해상충 등: 한국연구재단(NRF) Bio & Medical Development Program 지원			

BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; HA, hyaluronic acid; HSS, hospital for special surgery; HTO, high tibial osteotomy; hUCB-MS, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell; ICRS, international cartilage regeneration & joint preservation society; KSS, knee society score; MF, microfracture; NR, not reported; NRF, national research foundation of korea; WOMAC, western ontario and mcmaster universities arthritis inde

8. Mautner(2019)

구분	내용																																																													
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: 후향적 코호트 ■ 연구기간: NR ■ 연구국가: 미국 ■ 연구기관: Department of Orthopaedics, Emory University (Georgia) 																																																													
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 골수 흡인 농축액(BMAC)과 미세 조각 지방 조직(MFAT)의 관절강내 주사 효과 비교, 1년																																																													
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 76명, 106 knees - 대상자 특성: KL grade 1 ~ 4 																																																													
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BMAC-Treated Knees</th> <th>MFAT-Treated Knees</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>58</td> <td>48</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별(남/여)</td> <td>24/17명</td> <td>12/26명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>나이(평균 ± 표준편차)</td> <td>59 ± 1</td> <td>63 ± 11</td> <td></td> </tr> <tr> <td>추적관찰기간(평균 ± 표준편차)</td> <td>1.80 ± 0.88 년</td> <td>1.09 ± 0.49 년</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			BMAC-Treated Knees	MFAT-Treated Knees	<i>p-value</i>	N	58	48		성별(남/여)	24/17명	12/26명		나이(평균 ± 표준편차)	59 ± 1	63 ± 11		추적관찰기간(평균 ± 표준편차)	1.80 ± 0.88 년	1.09 ± 0.49 년																																									
	BMAC-Treated Knees	MFAT-Treated Knees	<i>p-value</i>																																																											
N	58	48																																																												
성별(남/여)	24/17명	12/26명																																																												
나이(평균 ± 표준편차)	59 ± 1	63 ± 11																																																												
추적관찰기간(평균 ± 표준편차)	1.80 ± 0.88 년	1.09 ± 0.49 년																																																												
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: NR ■ 배제기준: NR 																																																													
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 후상장골극에서 60 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: PureBMC; EmCyte - 원심분리기: PureBMC; EmCyte Corporation - 최종 자가 골수 흡인 농축물 8 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 초음파 유도하 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교시술: MFAT 관절강내 주사 (1회) - 국소마취 후 하복부에서 지방 채취 30 mL - 최종 MFAT 용량 9 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 																																																												
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰 - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 평균 1년 ■ 탈락률(탈락사유): NR ■ 군 간 차이: NR 																																																													
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ NR 																																																													
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증감소(평균 ± 표준편차) 																																																													
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BMAC-Treated Knees</th> <th colspan="2">MFAT-Treated Knees</th> <th><i>p-value</i>*</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N</th> <th></th> <th>N</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">VAS</td> </tr> <tr> <td>시술 전</td> <td>41</td> <td>3.9 ± 0.355</td> <td>35</td> <td>4.3 ± 0.385</td> <td></td> </tr> <tr> <td>최종 추적관찰</td> <td>40</td> <td>2.5 ± 0.351</td> <td>35</td> <td>2.8 ± 0.376</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td><i>p-value</i></td> <td></td> <td>< 0.01</td> <td></td> <td>< 0.01</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">KOOS pain</td> </tr> <tr> <td>시술 전</td> <td>39</td> <td>54.6 ± 2.674</td> <td>34</td> <td>51.4 ± 2.867</td> <td></td> </tr> <tr> <td>최종 추적관찰</td> <td>40</td> <td>70.6 ± 3.313</td> <td>32</td> <td>70.4 ± 3.692</td> <td>0.56</td> </tr> <tr> <td><i>p-value</i></td> <td></td> <td>< 0.01</td> <td></td> <td>< 0.01</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			BMAC-Treated Knees		MFAT-Treated Knees		<i>p-value</i> *		N		N			VAS						시술 전	41	3.9 ± 0.355	35	4.3 ± 0.385		최종 추적관찰	40	2.5 ± 0.351	35	2.8 ± 0.376	0.89	<i>p-value</i>		< 0.01		< 0.01		KOOS pain						시술 전	39	54.6 ± 2.674	34	51.4 ± 2.867		최종 추적관찰	40	70.6 ± 3.313	32	70.4 ± 3.692	0.56	<i>p-value</i>		< 0.01		< 0.01	
	BMAC-Treated Knees		MFAT-Treated Knees		<i>p-value</i> *																																																									
	N		N																																																											
VAS																																																														
시술 전	41	3.9 ± 0.355	35	4.3 ± 0.385																																																										
최종 추적관찰	40	2.5 ± 0.351	35	2.8 ± 0.376	0.89																																																									
<i>p-value</i>		< 0.01		< 0.01																																																										
KOOS pain																																																														
시술 전	39	54.6 ± 2.674	34	51.4 ± 2.867																																																										
최종 추적관찰	40	70.6 ± 3.313	32	70.4 ± 3.692	0.56																																																									
<i>p-value</i>		< 0.01		< 0.01																																																										
	*treat by time																																																													

구분	내용					
■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)						
		BMAC-Treated Knees		MFAT-Treated Knees		<i>p-value</i> *
		N		N		
KOOS symptom						
시술 전	39	53.7 ± 2.992		34		54.9 ± 3.209
최종 추적관찰	40	69.4 ± 3.702		32		67.6 ± 4.120
<i>p-value</i>		< 0.01				< 0.01
KOOS ADL						
시술 전	39	63.6 ± 2.946		33		57.2 ± 3.202
최종 추적관찰	40	79.2 ± 3.053		32		75.6 ± 3.401
<i>p-value</i>		< 0.01				< 0.01
KOOS SRA						
시술 전	29	28.6 ± 4.224		24		21.3 ± 4.634
최종 추적관찰	26	56.1 ± 5.831		22		46.3 ± 6.333
<i>p-value</i>		< 0.01				< 0.01
*treat by time						
■ 삶의 질(평균 ± 표준편차)						
		BMAC-Treated Knees		MFAT-Treated Knees		<i>p-value</i> *
		N		N		
KOOS QOL						
시술 전	39	28.6 ± 2.995		32		29.4 ± 3.302
최종 추적관찰	40	52.0 ± 3.858		32		48.0 ± 4.303
<i>p-value</i>		< 0.01				< 0.01
EQOL mobility						
시술 전	39	1.694 ± 0.074		32		1.732 ± 0.082
최종 추적관찰	39	1.407 ± 0.080		32		1.508 ± 0.088
<i>p-value</i>		< 0.01				0.03
EQOL self-care						
시술 전	39	1.187 ± 0.057		32		1.102 ± 0.062
최종 추적관찰	39	1.050 ± 0.037		32		1.061 ± 0.041
<i>p-value</i>		0.03				0.55
EQOL usual activities						
시술 전	39	1.646 ± 0.083		32		1.887 ± 0.091
최종 추적관찰	38	1.494 ± 0.094		32		1.659 ± 0.102
<i>p-value</i>		0.18				0.07
EQOL pain/discomfort						
시술 전	39	2.056 ± 0.079		32		2.215 ± 0.087
최종 추적관찰	38	1.735 ± 0.089		32		1.799 ± 0.097
<i>p-value</i>		< 0.01				< 0.01
EQOL anxiety						
시술 전	39	1.210 ± 0.070				1.314 ± 0.077
최종 추적관찰	37	1.164 ± 0.079				1.271 ± 0.085
<i>p-value</i>		0.60				0.65
EQOL composite						
시술 전	39	0.727 ± 0.027		32		0.667 ± 0.030
최종 추적관찰	37	0.835 ± 0.027		32		0.774 ± 0.029
<i>p-value</i>		< 0.01				< 0.01
*treat by time						
- BMAC 및 MFAT는 두 그룹 모두 통증과 기능이 개선되었으나 군 간 차이는 없음						

구분	내용
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 질 평가 결과: 2- ■ 이해상충 등: 저자는 Elsevier와 McGraw-Hill로부터 책 로열티를 받고 있으며 Tenex Health의 소액 투자자임

ADL, activities of daily living; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; EQOL, emory quality of life; KL, kelling-lawrence classification of osteoarthritis; KOOS, knee injury and osteoarthritis outcome score; MFAT, microfragmented adipose tissue; NR, not reported; QOL, quality of life; SRA, sport and recreation; VAS, visual analogue scale

9. Shapiro(2019) & Shapiro(2017)

구분	내용																		
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> 연구유형: RCT 연구기간: 2013.11. ~ 2015.2. 연구국가: 미국 연구기관: Mayo Clinic (Florida) 																		
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 골수 흡인 농축액(BMAC)과 생리식염수(placebo) 관절강내 주사 효과 비교, 1년																		
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 <ul style="list-style-type: none"> - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 25명 - 대상자 특성: KL grade 1 ~ 3, 동일 환자의 양측 무릎 대상 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>25명</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>성별, 남(N (%))</td> <td></td> <td>7 (28)</td> </tr> <tr> <td>나이 (중앙값 (최소, 최대))</td> <td></td> <td>60 (42, 68)</td> </tr> <tr> <td>BMI (중앙값 (최소, 최대))</td> <td></td> <td>27.1 (18.4, 37.5) kg/m²</td> </tr> <tr> <td>BMAC (right knee), placebo (left knee) (N (%))</td> <td></td> <td>13 (52)</td> </tr> <tr> <td>BMAC (left knee), placebo (right knee) (N (%))</td> <td></td> <td>12 (48)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 최소 6주 동안 활동조절, 체중 감소, 물리치료, 진통제, 비스테로이드성 항염증제 또는 주사요법과 같은 통상적인 치료에도 불구하고 양측성 무릎 통증이 장기간 지속되는 경도에서 중등도의 양측성 골관절염 환자 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - KL grade 4 - 류마티스 또는 기타 전신질환, 당뇨병, 악성 종양 또는 감염 기타사항 <ul style="list-style-type: none"> - Pocock 및 Simon의 동적 할당 방법을 통한 컴퓨터 기반 무작위 배정(한쪽 무릎에 BMAC 주사, 다른쪽에 식염수 위약 주사) 		N	25명	성별, 남(N (%))		7 (28)	나이 (중앙값 (최소, 최대))		60 (42, 68)	BMI (중앙값 (최소, 최대))		27.1 (18.4, 37.5) kg/m ²	BMAC (right knee), placebo (left knee) (N (%))		13 (52)	BMAC (left knee), placebo (right knee) (N (%))		12 (48)
	N	25명																	
성별, 남(N (%))		7 (28)																	
나이 (중앙값 (최소, 최대))		60 (42, 68)																	
BMI (중앙값 (최소, 최대))		27.1 (18.4, 37.5) kg/m ²																	
BMAC (right knee), placebo (left knee) (N (%))		13 (52)																	
BMAC (left knee), placebo (right knee) (N (%))		12 (48)																	
연구방법	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 각 장골능에서 52 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: NR - 원심분리기: Magellan Autologous Platelet Separator System (Arteriocyte) - 최종 자가 골수 흡인 농축물 5 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - BMAC 5 mL + platelet-poor bone marrow plasma 10 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> 비교시술: 멸균식염수 관절강내 주사 (1회) <ul style="list-style-type: none"> - 멸균식염수 용량 15 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> 추적관찰 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 평가: 시술 전, 시술 후 1주, 3, 6, 12개월 - 방사선 평가: 시술 전, 시술 후 12개월 - MRI 평가: 시술 전, 시술 후 6개월 탈락률(탈락사유): 없음 	<ul style="list-style-type: none"> 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 각 장골능에서 52 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: NR - 원심분리기: Magellan Autologous Platelet Separator System (Arteriocyte) - 최종 자가 골수 흡인 농축물 5 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - BMAC 5 mL + platelet-poor bone marrow plasma 10 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> 비교시술: 멸균식염수 관절강내 주사 (1회) <ul style="list-style-type: none"> - 멸균식염수 용량 15 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 																
<ul style="list-style-type: none"> 중재시술: BMAC 관절강내 주사 (1회) 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 국소마취 후 각 장골능에서 52 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - 골수처리용 기구: NR - 원심분리기: Magellan Autologous Platelet Separator System (Arteriocyte) - 최종 자가 골수 흡인 농축물 5 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - BMAC 5 mL + platelet-poor bone marrow plasma 10 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 	<ul style="list-style-type: none"> 비교시술: 멸균식염수 관절강내 주사 (1회) <ul style="list-style-type: none"> - 멸균식염수 용량 15 mL - 초음파 유도하 관절강내 주사 																		
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> 심각한 부작용 없음 삼출(Effusions)은 BMAC군의 58%, 위약대조군의 25%에서 발생했으나, 6개월 추적조사에서 각각 12%와 8%로 감소함. 이는 예상된 이상반응으로 BMAC군에서 관찰된 초기 삼출물의 대부분은 염증 반응 보다는 투입된 물질의 잔여일 가능성이 높음 																		

구분	내용				
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> 열감(Warmth)은 1개의 무릎에서 3일째 발생 후 일주일 뒤 소실되었으며, 어느 시점에서든 홍반(erythema)은 발생하지 않음 통증감소(중앙값 (최소, 최대)) 				
	지표	BMAC-Treated Knees (N = 25)		Placebo-Treated Knees (N = 25)	<i>p-value</i> (change baseline)
		<i>p-value</i> (vs baseline)		<i>p-value</i> (vs baseline)	
ICOAP constant pain					
시술 전	25 (0, 80)		25 (0, 70)		
1주일	15 (0, 70)	0.012	10 (0, 50)	0.009	0.67
3개월	5 (0, 70)	0.005	0 (0, 65)	0.002	0.53
6개월	0 (0, 65)	0.003	0 (0, 65)	0.001	0.89
12개월	5 (0, 50)	0.01	0 (0, 50)	0.001	0.97
ICOAP intermittent pain					
시술 전	42 (21, 100)		42 (0, 75)		
1주일	25 (0, 75)	<0.001	21 (0, 58)	0.004	0.41
3개월	21 (0, 75)	<0.001	17 (0, 75)	0.001	0.09
6개월	21 (0, 83)	0.004	17 (0, 67)	0.001	0.49
12개월	25 (0, 54)	<0.001	17 (0, 58)	<0.001	0.54
ICOAP total pain					
시술 전	32 (18, 91)		32 (0, 73)		
1주일	16 (0, 73)	0.001	18 (0, 55)	0.003	0.57
3개월	18 (0, 73)	<0.001	11 (0, 70)	0.001	0.24
6개월	16 (0, 75)	0.005	9 (0, 66)	0.003	0.54
12개월	18 (0, 50)	0.001	9 (0, 55)	<0.001	0.68
VAS					
시술 전	3.1 (0, 8.1)		2.9 (0, 7.0)		
1주일	1.3 (0, 7.4)	0.019	0.9 (0, 7.7)	0.004	0.47
3개월	0.9 (0, 8.3)	0.001	1.0 (0, 8.2)	0.001	0.88
6개월	1.5 (0, 6.8)	0.001	0.8 (0, 9.2)	0.001	0.44
12개월	1.2 (0, 5.5)	0.001	0.7 (0, 5.6)	0.001	0.98
Algometer-Medial joint line measurement					
시술전	4.0 (1.7, 6.3)		4.5 (1.8, 7.4)		
12개월	3.5 (1.7, 5.7)	0.01	3.4 (1.4, 5.8)	0.005	0.26
Algometer-1cm above Medial joint line measurement					
시술전	3.7 (2.2, 6.3)		4.3 (1.3, 5.7)		
12개월	3.1 (0.9, 6.5)	0.006	3.0 (1.3, 6.5)	0.02	0.98
Algometer-1cm below Medial joint line measurement					
시술전	3.6 (2.4, 7.0)		3.9 (1.8, 7.0)		
12개월	3.1 (1.7, 7.4)	0.004	3.0 (1.4, 7.1)	0.009	0.70
<ul style="list-style-type: none"> 슬관절 기능 개선(N (%)) 					
Does Your Knee Pain Limit Your Activity Level?	BMAC-Treated Knees (N = 25)		Placebo-Treated Knees (N = 25)		<i>p-value</i> (change baseline)
시술 전					
Not at all/mildly	6 (24)		8 (32)		
Moderately	13 (52)		11 (44)		
Severely/extremely	6 (24)		6 (24)		
1주일					
Not at all/mildly	15 (60)		18 (72)		> 0.99
Moderately	9 (36)		5 (20)		

구분	내용			
Does Your Knee Pain Limit Your Activity Level?	BMAC-Treated Knees (N = 25)	Placebo-Treated Knees (N = 25)	<i>p-value</i> (change baseline)	
Severely/extremely	1 (40)	2 (8)		
<i>p-value</i> (vs baseline)	0.004	0.024		
3개월				> 0.99
Not at all/mildly	15 (60)	19 (76)		
Moderately	8 (32)	4 (16)		
Severely/extremely	2 (8)	2 (8)		
<i>p-value</i> (vs baseline)	0.003	0.005		
6개월				0.51
Not at all/mildly	15 (60)	17 (68)		
Moderately	9 (36)	5 (20)		
Severely/extremely	1 (4)	3 (12)		
<i>p-value</i> (vs baseline)	0.003	0.003		
12개월				0.52
Not at all/mildly	15 (60)	16 (64)		
Moderately	7 (28)	7 (28)		
Severely/extremely	3 (12)	2 (8)		
<i>p-value</i> (vs baseline)	0.002	0.002		
■ 삶의 질(N (%))				
지표	BMAC-Treated Knees (N = 25)	Placebo-Treated Knees (N = 25)	<i>p-value</i> (change baseline)	
	<i>p-value</i> (vs baseline)	<i>p-value</i> (vs baseline)		
ICOAP How much has constant knee pain affected quality of life-moderately or worse				
시술 전	9 (36)	11 (44)		
12개월	4 (16)	6 (24)	0.04	0.02
ICOAP How much has intermittent knee pain affected quality of life-moderately or worse				
시술 전	16 (64)	14 (56)		
12개월	7 (28)	7 (28)	0.001	0.002
■ 조직의 치유 및 재생정도				
- 방사선 평가: KL grade(N (%))				
지표	BMAC-Treated Knees (N = 25)	Placebo-Treated Knees (N = 25)	<i>p-value</i> (change baseline)	
시술 전				
Grade 1	2 (8)	2 (8)		
Grade 2	11 (44)	16 (64)		
Grade 3	12 (48)	7 (28)		
12개월				1.00
Grade 1	2 (8)	2 (8)		
Grade 2	10 (40)	16 (64)		
Grade 3	13 (52)	7 (28)		
<i>p-value</i> (vs baseline)	> 0.99	> 0.99		

구분	내용			
- MRI 평가: T2 Values(증양값 (최소, 최대))				
	지표	BMAC-Treated Knees (N = 25)	Placebo-Treated Knees (N = 25)	<i>p-value</i> (change baseline)
	Medial femoral condyle			
	시술전	76.3 (53.1, 297.6)	69.6 (41.9, 110.2)	
	6개월	82.6 (48.9, 327.4)	74.2 (49.8, 102.3)	0.27
	<i>p-value</i> (vs baseline)	0.07	0.56	
	Lateral femoral condyle			
	시술전	69.6 (52.8, 103.5)	76.2 (44.8, 102.0)	
	6개월	72.1 (56.5, 98.6)	78.6 (51.0, 107.3)	0.95
	<i>p-value</i> (vs baseline)	0.11	0.08	
	Medial tibial plateau			
	시술전	43.8 (29.5, 66.5)	43.4 (35.1, 64.6)	
	6개월	42.3 (30.1, 83.0)	43.3 (31.0, 87.3)	0.70
	<i>p-value</i> (vs baseline)	0.39	0.56	
	Lateral tibial plateau			
	시술전	38.9 (30.9, 52.9)	37.9 (31.3, 62.0)	
	6개월	39.9 (30.7, 68.8)	39.3 (23.6, 57.3)	0.10
	<i>p-value</i> (vs baseline)	0.15	0.63	
	Patella			
	시술전	61.8 (49.0, 83.5)	63.5 (50.9, 103.0)	
	6개월	63.5 (40.2, 87.5)	69.7 (48.4, 87.0)	0.78
	<i>p-value</i> (vs baseline)	0.27	0.22	
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 질 평가 결과: 1+ ■ 이해상충 등: Mayo Clinic 재생의학센터 보조금 지원 			

BMAC, bone marrow aspirate concentrate; BMI, body mass index; ICOAP, intermittent and constant osteoarthritis pain; KL, kellgren-lawrence classification of osteoarthritis; MRI, magnetic resonance imaging; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; VAS, visual analogue scale

10. Varma(2010)

구분	내용																																
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: RCT ■ 연구기간: NR ■ 연구국가: 인도 ■ 연구기관: Netaji Subhash Chandra Bose Medical College Jabalpur 																																
연구목적	무릎 골관절염 환자에서 BM-SC 관절내 주사의 안정성과 효능 평가, 6개월																																
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 - 대상자 수: 무릎 골관절염 환자 50명 - 대상자 특성: 경증 ~ 중등도의 골관절염 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>BM-SC group</th> <th>control group</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>25명</td> <td>25명</td> <td></td> </tr> <tr> <td>나이(평균 ± 표준편차)</td> <td>50.7 ± 5.4</td> <td>48.2 ± 5.1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택기준: <ul style="list-style-type: none"> - 경증 ~ 중등도의 골관절염 환자 ■ 배제기준: <ul style="list-style-type: none"> - 중증 골관절염 - 일반화된 퇴행성 변화 - axial malalignment of varus > 5% - 염증성 관절병증 - 선행 감염이 있는 경우 		BM-SC group	control group	<i>p-value</i>	N	25명	25명		나이(평균 ± 표준편차)	50.7 ± 5.4	48.2 ± 5.1																					
	BM-SC group	control group	<i>p-value</i>																														
N	25명	25명																															
나이(평균 ± 표준편차)	50.7 ± 5.4	48.2 ± 5.1																															
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재시술: 관절경하 변연절제술 + BMSC 관절내 주사 (1회) ■ 비교시술: 관절경하 변연절제술 주사 (1회) <ol style="list-style-type: none"> 1) 자가 골수 채취 <ul style="list-style-type: none"> - 장골능에서 4 mL 골수 채취 2) 원심분리 및 농축 <ul style="list-style-type: none"> - centrifuged at 2000 rev/minute, for 10 min - 최종 자가 골수 흡인 농축물 2 mL 3) 자가 골수 흡인 농축물 적용 <ul style="list-style-type: none"> - 관절경하 변연절제술 시행 후 관절내 주사 <ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰: 시술 전, 시술 후 1,2,3,6개월 ■ 탈락률(탈락사유): NR ■ 군 간 차이: 평균 연령만 보고(군간 평균 연령은 유의한 차이 없음) 																																
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ NR 																																
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 통증감소(평균 ± 표준편차) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>지표</th> <th>BM-SC group (N = 25)</th> <th>control group (N = 25)</th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>시술 전</td> <td>5.7 ± 0.9</td> <td>5.4 ± 1.1</td> <td>0.324</td> </tr> <tr> <td>1개월</td> <td>4.6 ± 1.0</td> <td>3.2 ± 0.8</td> <td>0.000</td> </tr> <tr> <td>2개월</td> <td>3.3 ± 1.0</td> <td>2.7 ± 0.5</td> <td>0.013</td> </tr> <tr> <td>3개월</td> <td>2.3 ± 0.9</td> <td>3.8 ± 0.8</td> <td>0.000</td> </tr> <tr> <td>6개월</td> <td>2.1 ± 0.6</td> <td>5.2 ± 0.9</td> <td>0.000</td> </tr> <tr> <td>OAOS pain</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	지표	BM-SC group (N = 25)	control group (N = 25)	<i>p-value</i>	VAS				시술 전	5.7 ± 0.9	5.4 ± 1.1	0.324	1개월	4.6 ± 1.0	3.2 ± 0.8	0.000	2개월	3.3 ± 1.0	2.7 ± 0.5	0.013	3개월	2.3 ± 0.9	3.8 ± 0.8	0.000	6개월	2.1 ± 0.6	5.2 ± 0.9	0.000	OAOS pain			
지표	BM-SC group (N = 25)	control group (N = 25)	<i>p-value</i>																														
VAS																																	
시술 전	5.7 ± 0.9	5.4 ± 1.1	0.324																														
1개월	4.6 ± 1.0	3.2 ± 0.8	0.000																														
2개월	3.3 ± 1.0	2.7 ± 0.5	0.013																														
3개월	2.3 ± 0.9	3.8 ± 0.8	0.000																														
6개월	2.1 ± 0.6	5.2 ± 0.9	0.000																														
OAOS pain																																	

구분	내용			
	지표	BM-SC group (N = 25)	control group (N = 25)	<i>p-value</i>
	시술 전	47.4 ± 5.7	45.4 ± 4.9	0.2
	1개월	69.0 ± 3.5	68.4 ± 4.9	0.6
	2개월	71.3 ± 3.2	63.8 ± 5.3	0.000
	3개월	74.2 ± 5.3	58.8 ± 5.3	0.000
	6개월	78.8 ± 4.1	56.4 ± 4.9	0.000
	■ 슬관절 기능 개선(평균 ± 표준편차)			
	지표	BM-SC group (N = 25)	control group (N = 25)	<i>p-value</i>
	OAOS symptoms			
	시술 전	49.7 ± 7.5	46.8 ± 6.9	0.155
	1개월	69.7 ± 2.8	71.6 ± 5.1	0.122
	2개월	72.4 ± 2.4	66.6 ± 5.1	0.000
	3개월	73.4 ± 2.1	61.6 ± 5.1	0.000
	6개월	79.3 ± 2.3	56.6 ± 5.2	0.000
	OAOS ADL			
	시술 전	46.1 ± 6.9	47.9 ± 4.7	0.287
	1개월	70.2 ± 3.8	71.8 ± 4.0	0.151
	2개월	73.9 ± 2.5	67.3 ± 4.7	0.000
	3개월	77.3 ± 2.6	61.8 ± 4.3	0.000
	6개월	81.1 ± 1.8	71.8 ± 4.0	0.000
	■ 삶의 질(평균 ± 표준편차)			
	지표	BM-SC group (N = 25)	control group (N = 25)	<i>p-value</i>
	OAOS QOL			
	시술 전	43.5 ± 4.6	49.2 ± 3.8	0.000
	1개월	69.1 ± 3.4	67.9 ± 5.5	0.107
	2개월	72.3 ± 2.2	65.2 ± 5.8	0.000
	3개월	76.9 ± 2.5	64.1 ± 5.7	0.000
	6개월	76.7 ± 2.6	63.9 ± 4.2	0.000
기타	■ 질 평가 결과: 1- ■ 이해상충 등: 없음			

ADL, activities of daily living; BM-SC, bone marrow stem cells; NR, not reported; OAOS, osteo-arthritis outcome score; QOL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; VAS, visual analogue scale

부록 6 배제된 문헌의 목록과 사유

6.1 개요

평가에 포함되지 않은 문헌들과 그 배제 사유는 다음과 같다. 각 문헌은 제1저자를 기준으로 알파벳 순으로 나열하였다. 실제 중복 검색된 문헌을 제외하고, 배제기준에 의해 제외된 문헌은 총 441편(국외 441편)으로 해당 문헌목록과 사유를 기술하였다.

6.2 배제된 문헌목록과 사유

6.2.1 국외문헌

1. Abe SN, H. Comparing the allogeneic inflammatory reaction between mesenchymal-lineage cells derived from different origins. *Journal of Orthopaedic Research Conference*. 2016;34(Supplement 1).
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
2. Adachi NO, M.Deie, M.Ito, Y. Transplant of mesenchymal stem cells and hydroxyapatite ceramics to treat severe osteochondral damage after septic arthritis of the knee. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(8):1615-8.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
3. Agarwal NM, C.Bojanic, C.To, K.Khan, W. Meta-analysis of adipose tissue derived cell-based therapy for the treatment of knee osteoarthritis. *Cells*. 2021;10(6).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
4. Aghdami NGL, M.Emadedin, M.Mohseni, F.Fazeli, R.Moghadasali, R.Mardpour, S.Hosseini, E.Niknejadi, M.Azimian, V.Jaroughi, N.Labibzadeh, N.Mirazimi Bafghi, A. Repeated intra articular injection of bone marrow derived mesenchymal stem cell in knee osteoarthritis: Double blind randomized clinical trial. *Cytotherapy*. 2014;4):S14.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
5. Al Faqeh HNH, B. M. Y.Chen, H. C.Aminuddin, B. S.Ruszymah, B. H. I. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Experimental Gerontology*. 2012;47(6):458-64.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
6. Alegre-Aguaron ED, P.Garcia-Alvarez, F.Castiella, T.Larrad, L.Martinez-Lorenzo, M. J. Differences in surface marker expression and chondrogenic potential among various tissue-derived mesenchymal cells from elderly patients with osteoarthritis. *Cells Tissues Organs*. 2012;196(3):231-40.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
7. Aletto CF, O.Maffulli, N. Knee intra-articular administration of stromal vascular fraction obtained from adipose tissue: A systematic review. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2022;25.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
8. Al-Najar MK, H.Al-Ajlouni, J.Al-Antary, E.Hamdan, M.Rahmeh, R.Alhattab, D.Samara, O.Yasin, M.Abdullah, A. A.Al-Jabbari, E.Hmaid, D.Jafar, H.Awidi, A. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase

- I/II study. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2017;12(1):190.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
9. Alnajjar FA. The expression and function of metastases associated lung adenocarcinoma transcript-1 long non-coding RNA in subchondral bone and osteoblasts in osteoarthritis patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29(Supplement 1):S304.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
 10. Alsalameh SA, R.Gemba, T.Lotz, M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(5):1522-32.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
 11. Andia IA, L.Maffulli, N. Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 12. Andia IM, N. Mesenchymal stromal cell products for intra-articular knee injections for conservative management of osteoarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13:1759720X21996953.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 13. Aneja AA, S. B.Foster, J. A.Pezold, R. AAOS Technology Overview Summary: Concentrated Bone Marrow Aspirate for Knee Osteoarthritis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2023;31(1):e9-e13.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 14. Angele PB, T.Zellner, J. Orthobiologics in der klinischen Anwendung. *Sports Orthopaedics and Traumatology*. 2022;38(4):424-30.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
 15. Anil UM, D. H.Hurley, E. T.Manjunath, A. K.Alaia, M. J.Campbell, K. A.Jazrawi, L. M.Strauss, E. J. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee*. 2021;32:173-82.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 16. Ankem HKD, S. C.Maldonado, D. R.Ortiz-Declet, V.Rosinsky, P. J.Meghpara, M. B.Shapira, J.Lall, A. C.Domb, B. G. Arthroscopic-Assisted Intraosseous Bioplasty of the Acetabulum. *Arthroscopy Techniques*. 2020;9(10):e1531-e9.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
 17. Anonymous. Corrigendum to: Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial: IA Injection of MSCs for Knee Osteoarthritis (STEM CELLS, (2014), 32, 5, (1254-1266), 10.1002/stem.1634). *Stem Cells*. 2017;35(6):1651-2.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 18. Anz AWH, J. G. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to PRP for the Treatment of Knee OA at 1 Year: Response. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2020;8(10).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 19. Anzillotti GC, P.Di Matteo, B.Bertolino, E. M.Marcacci, M.Kon, E. Injection of biologic agents for treating severe knee osteoarthritis: is there a chance for a good outcome? A systematic review of clinical evidence. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2022;26(15):5447-59.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 20. Arshi AP, F. A.Williams, R. J.Jones, K. J. Stem Cell Treatment for Knee Articular Cartilage Defects and

- Osteoarthritis. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2020;13(1):20-7.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
21. Ashizawa NT, Y.Kawago, K.Higashi, Y.Tashiro, M.Nogami, M.Gejo, R.Narukawa, M.Kimura, T.Yamamoto, Y. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis with combination therapy using linezolid and rifampicin under therapeutic drug monitoring. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016;22(5):331-4.
 배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
 22. Baboolal TAH, S.Jones, E.Reckless, J.Foster, M.Doyle, R.Af Forselles, K.Westbrook, S.McGonagle, D. Convergence of joint repair and pain pathways via nerve growth factor and p75 expressing mesenchymal stem cells in established osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatology Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP*. 2017;69(Supplement 10).
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
 23. Bai RJL, Y. S.Zhang, F. J. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 24. Bar-Or DT, G.Rael, L. T.Frederick, E.Hausburg, M.Bar-Or, R.Brody, E. On the Mechanisms of Action of the Low Molecular Weight Fraction of Commercial Human Serum Albumin in Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*. 2019;15(3):189-200.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 25. Barter MJA, B.Cheung, K.Skelton, A. J.Xu, Y.Deehan, D.Clark, I. M.Young, D. A. Identification and characterisation of long non-coding RNAs expressed and dysregulated in knee and hip osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(Supplement 1):S28.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
 26. Bastos RM, M.Andrade, R.Bastos, R.Balduino, A.Schott, V.Rodeo, S.Espregueira-Mendes, J. Intra-articular injections of expanded mesenchymal stem cells with and without addition of platelet-rich plasma are safe and effective for knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2018;26(11):3342-50.
 배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
 27. Bastos RM, M.Andrade, R.Amaral, RjfcSchott, V.Balduino, A.Bastos, R.Miguel Oliveira, J.Reis, R. L.Rodeo, S.Espregueira-Mendes, J. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2020;28(6):1989-99.
 배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
 28. Beckmann NMV, E. E. Interventional Therapies for Osteoarthritis: An Update. *American Journal of Roentgenology*. 2022;219(6):929-39.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 29. Belk JWJ, J. J.Keeter, C.McCulloch, P. C.Houck, D. A.McCarty, E. C.Frank, R. M.Kraeutler, M. J. Patients With Knee Osteoarthritis Who Receive Platelet-Rich Plasma or Bone-Marrow Aspirate Concentrate Injections Have Better Outcomes Than Patients Who Receive Hyaluronic Acid: Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2023;11:11.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
 30. Bernstein PS, C.Jacobi, A.Liebers, C.Manthey, S.Stiehler, M. Expression pattern differences between osteoarthritic chondrocytes and mesenchymal stem cells during chondrogenic differentiation. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2010;18(12):1596-607.

배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

31. Bert JME, N. K.Tucker, C. J.Davey, A. P. The conservative treatment of osteoarthritis of the knee. *Orthopedics*. 2018;41(5):256-60.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
32. Betzler BKBMRC, A. H.Bin Abd Razak, H. R. Intra-articular injection of orthobiologics in patients undergoing high tibial osteotomy for knee osteoarthritis is safe and effective - a systematic review. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2021;8(1):83.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
33. Bolia IKB, S.Hill, W. J.Trasolini, N. A.Petrigliano, F. A.Lieberman, J. R.Weber, A. E. Clinical Efficacy of Bone Marrow Aspirate Concentrate Versus Stromal Vascular Fraction Injection in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Sports Medicine*. 2022;50(5):1451-61.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
34. Borick JJB, S.Lichtenberger, P.Bjork, L. Timely explantation of tobramycin-impregnated beads and bone cement to avoid haemodialysis in a patient with worsening renal failure. *BMJ Case Reports*. 2022;15(2).
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
35. Bowen AS, D.Santana, J.Porter, I.Feldman, E.Pownder, S. L.Koff, M. F.Hayashi, K.Hernandez, C. J. Animal Models of Bone Marrow Lesions in Osteoarthritis. *JBMR Plus*. 2022;6(3).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
36. Bowers RLM, K.Fausel, C.Robinson, R. Functional outcomes following micro-fragmented adipose tissue or bone marrow aspirate concentrate injections for symptomatic knee osteoarthritis. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2018;28(2):235.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
37. Bowes MAM, S. W.Wolstenholme, C. B.Vincent, G. R.Williams, S.Conaghan, P. G. Bone marrow lesions are spatially associated with denuded cartilage in osteoarthritic knees: Data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;1):S261.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
38. Bowles-Welch ACS, R.Stevens, H.Kippner, L.Jimenez, A.Doan, T.Nieves, E.Frey, D.Garcia, A. J.Drissi, H.Roy, K.Yeago, C. Process Development and Manufacturing: PREDICTIVE OUTCOMES USING POTENCY ASSAYS TO EVALUATE CELL THERAPIES FOR KNEE OSTEOARTHRITIS. *Cytotherapy*. 2022;24(5 Supplement):S165-S6.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
39. Branch EAM, A. M.Plummer, H. A.Harrison, R. M.Anz, A. W. Platelet Rich Plasma Devices Can Be Used to Isolate Stem Cells from Synovial Fluid at the Point of Care. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2020;30.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
40. Brenner REF, J. Migration of local progenitor cells as therapeutic target in knee osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*. 2008;4(3):171-4.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
41. Brittberg MG, A. H.Canseco, J. A.Far, J.Lind, M.Hui, J. Cartilage repair in the degenerative ageing knee: A narrative review and analysis. *Acta Orthopaedica*. 2016;87(Supplement 363):26-38.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
42. Buda RV, F.Cavallo, M.Grigolo, B.Cenacchi, A.Giannini, S. Osteochondral lesions of the knee: A new

- one-step repair technique with bone-marrow-derived cells. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2010;92(SUPPL. 2):2-11.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
43. Burnham RS, A.Hart, D. The safety and effectiveness of bone marrow concentrate injection for knee and hip osteoarthritis: a Canadian cohort. *Regenerative medicine*. 2021;30.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
44. Buzaboon NA, S. Clinical Applicability of Adult Human Mesenchymal Stem Cell Therapy in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Stem Cells & Cloning*. 2020;13:117-36.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
45. Camilleri ETG, M. P.Dudakovic, A.Riester, S. M.Garces, C. G.Paradise, C. R.Takai, H.Karperien, M.Cool, S.Sampen, H. J.Larson, A. N.Qu, W.Smith, J.Dietz, A. B.van Wijnen, A. J. Identification and validation of multiple cell surface markers of clinical-grade adipose-derived mesenchymal stromal cells as novel release criteria for good manufacturing practice-compliant production. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):107.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
46. Cavallo CB, A.Andriolo, L.Silva, S.Grigolo, B.Zaffagnini, S.Filardo, G. Bone marrow concentrate injections for the treatment of osteoarthritis: evidence from preclinical findings to the clinical application. *International Orthopaedics*. 2021;45(2):525-38.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
47. Cavallo MS-H, S. H.Parma, A.Buda, R.Mosca, M.Giannin, S. Combination of high tibial osteotomy and autologous bone marrow derived cell implantation in early osteoarthritis of knee: A preliminary study. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2018;6(2):112-8.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
48. Cengiz IFP, H.Espregueira-Mendes, J.Reis, R. L.Oliveira, J. M. The Clinical Use of Biologics in the Knee Lesions: Does the Patient Benefit? *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2019;12(3):406-14.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
49. Centeno CC, C.Stemper, I.Dodson, E.Freeman, M.Azuike, U.Williams, C.Hyzy, M.Silva, O.Steinmetz, N. The Treatment of Bone Marrow Lesions Associated with Advanced Knee Osteoarthritis: Comparing Intraosseous and Intraarticular Injections with Bone Marrow Concentrate and Platelet Products. *Pain Physician*. 2021;24(3):E279-E88.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
50. Centeno CJA-S, H.Bashir, J.Goodyear, S.Freeman, M. D. A dose response analysis of a specific bone marrow concentrate treatment protocol for knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16:258.
배제사유 : 적절한 비교시술과 비교되지 않은 문헌
51. Centeno CJB, D.Kisiday, J.Keohan, C.Freeman, M.Karli, D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician*. 2008;11(3):343-53.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
52. Centeno CJB, D.Kisiday, J.Keohan, C.Freeman, M.Karli, D. Regeneration of meniscus cartilage in a knee treated with percutaneously implanted autologous mesenchymal stem cells. *Medical Hypotheses*. 2008;71(6):900-8.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
53. Centeno CJB, D. R.Money, B. T.Dodson, E.Urbaneck, C. W.Steinmetz, N. J. Percutaneous autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis: patient-reported outcomes and progenitor cell content.

- International Orthopaedics. 2022;46(10):2219-28.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
54. Centeno CJF, M. D.Schultz, J. R.Cheever, M.Faulkner, S.Hanson, R.Kohles, S. S. A prospective case series of patients treated with adult autologous, culture-expanded mesenchymal stem cells for symptomatic osteoarthritic hip and knee joints compared to an untreated comparison group. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2012;22(2):177.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
55. Centeno CJHJ, R. W.Schultz, J. R.Newton, B. J.Reischling, P. Treatment of knee osteoarthritis with autologous marrow concentrate. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2014;24(2):181-2.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
56. Centeno CJM, B. T.Dodson, E.Stemper, I.Steinmetz, N. J. The rate of venous thromboembolism after knee bone marrow concentrate procedures: should we anticoagulate? *International Orthopaedics*. 2022;46(10):2213-8.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
57. Centeno CJW, C. J.Hyzy, M. Interventional orthopedics in pain medicine practice. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2015;19(1-2):26-31.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
58. Centeno CP, J.Al-Sayegh, H.Freeman, M. Efficacy of autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis with and without adipose graft. *BioMed Research International*. 2014;2014:370621.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
59. Centeno CS, M.Dodson, E.Stemper, I.Williams, C.Hyzy, M.Ichim, T.Freeman, M. A specific protocol of autologous bone marrow concentrate and platelet products versus exercise therapy for symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial with 2 year follow-up. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):355.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
60. Chahal JG-A, A.Shestopaloff, K.Bhatt, S.Chaboureau, A.Fazio, A.Chisholm, J.Weston, A.Chiovitti, J.Keating, A.Kapoor, M.Ogilvie-Harris, D. J.Syed, K. A.Gandhi, R.Mahomed, N. N.Marshall, K. W.Sussman, M. S.Naraghi, A. M.Viswanathan, S. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Patients with Osteoarthritis Results in Overall Improvement in Pain and Symptoms and Reduces Synovial Inflammation. *Stem Cells Translational Medicine*. 2019;8(8):746-57.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
61. Chahla JD, C. S.Moatshe, G.Pascual-Garrido, C.Serra Cruz, R.LaPrade, R. F. Concentrated Bone Marrow Aspirate for the Treatment of Chondral Injuries and Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Outcomes. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2016;4(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
62. Chahla JM, S.Cinque, M. E.Geeslin, A. G.Codina, D.LaPrade, R. F. Bone Marrow Aspirate Concentrate Harvesting and Processing Technique. *Arthroscopy Techniques*. 2017;6(2):e441-e5.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
63. Chahla JM, B. R. Biological Treatment for Osteoarthritis of the Knee: Moving from Bench to Bedside-Current Practical Concepts. *Arthroscopy*. 2018;34(5):1719-29.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
64. Chalmers BPL, C. K.Perry, K. I.Mabry, T. M.Hanssen, A. D.Abdel, M. P. Outcomes of primary total knee arthroplasty in patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Orthopedics*. 2017;40(5):e774-e8.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구

65. Chan DDL, W.Gorski, D. J.Li, J.Abbadi, A.Hascall, V.Plaas, A. Hyaluronan synthase 1 regulates macrophage activation during joint tissue responses to cartilage injury. *Journal of Orthopaedic Research Conference*. 2016;34(Supplement 1).
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
66. Charlesworth JF, J.Perera, N. K. P.Orchard, J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019;20(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
67. Chatterjee PS, H.Bowles-Welch, A. C.Kippner, L.Marmon, A.Drissi, H.Gibson, G.Yeago, C.Roy, K. Mesenchymal Stem/Stromal Cells: HIGH-DIMENSIONAL MULTI-OMICS COMPARISON OF CELLS IN BONE MARROW REVEALED ALTERATIONS TO IMMUNE CELLS IN OSTEOARTHRITIS. *Cytotherapy*. 2022;24(5 Supplement):S46.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
68. Chen YCC, C. H. Anti-Inflammation Effect of Infrapatellar Fat Pad Mesenchymal Stem Cell for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Engineering - Part A*. 2022;28(SUPPL 1):S464.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
69. Cheng HYL, C. W.Chu, C. L.Hsu, H. W.Hou, S. M.Shih, K. S. Using multivariate nonlinear mixed-effects model to investigate factors influencing symptom improvement after high tibial osteotomy in combination with bone marrow concentrate injection for medial compartment knee osteoarthritis: a prospective, open-label study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2023;24(1):208.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
70. Chuang CHK, C. C.Chiang, Y. F.Lee, P. Y.Wang, F. H.Hsieh, C. Y.Shen, C. I.Chung, Y. H.Lee, K. D.Wu, S. F.Su, H. L.Lin, C. L. Enriched Peripheral Blood-Derived Mononuclear Cells for Treating Knee Osteoarthritis. *Cell Transplantation*. 2023;32:9636897221149445.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
71. Crane DMO, K. S.Bayes, M. C. Orthobiologics and Knee Osteoarthritis: A Recent Literature Review, Treatment Algorithm, and Pathophysiology Discussion. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2016;27(4):985-1002.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
72. Credille KD, D.Yanke, A. Editorial Commentary: Intraoperative Platelet-Rich Plasma Injections for Open-Wedge High Tibial Osteotomies Effectively Improve Clinical Outcomes and Minimal Medial Joint Space Width: An Orthobiologic Application. *Arthroscopy*. 2022;38(2):486-8.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
73. Cui GHW, Y. Y.Li, C. J.Shi, C. H.Wang, W. S. Efficacy of mesenchymal stem cells in treating patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(5):3390-400.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
74. Dall'Oca CC, M.Costanzo, A.Giannini, N.Vacchiano, A.Magnan, B. Current concepts in treatment of early knee osteoarthritis and osteochondral lesions; The role of biological augmentations. *Acta Biomedica*. 2017;88(Supplement 4):5-10.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
75. Davatchi FA, B. S.Mohyeddin, M.Shahram, F.Nikbin, B. Mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010;1):160-1.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)

76. Davatchi FA, B. S.Mohyeddin, M.Shahram, F.Nikbin, B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2011;14(2):211-5.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
77. Davatchi FSA, B.Mohyeddin, M.Nikbin, B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19(3):219-25.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
78. Davidson PAB, D. S.Henderson, M. A systematic review of the treatment of knee osteoarthritis with intraarticular injection of mesenchymal stem cells. *Current Orthopaedic Practice*. 2018;29(6):590-6.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
79. Davies-Tuck MLH, F.Davis, S. R.Bell, R. J.Davison, S. L.Wluka, A. E.Adams, J.Cicuttini, F. M. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study. *Arthritis Research and Therapy*. 2009;11(6).
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
80. De Bari CR, A. J. Stem cell-based therapeutic strategies for cartilage defects and osteoarthritis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;40:74-80.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
81. De Girolamo LS, H.Vigano, M.Bait, C.Quaglia, A.Thiebat, G.Volpi Piero, P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC enhanced by autologous concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for stable clinical and functional improvements at up to 9 years follow-up: Results from a Randomized controlled study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(3).
배제사유 : 대상이 적절하지 않은 문헌
82. Delanois REE, J. I.Sodhi, N.Henn, R. F., 3rdGwam, C. U.George, N. E.Mont, M. A. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Journal of Arthroplasty*. 2019;34(4):801-13.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
83. Delanois RES, O. C.Chen, Z.Cohen, J. M.Callahan, D. M.Mont, M. A. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review. *Journal of Arthroplasty*. 2022;37(12):2480-506.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
84. Deshmukh VH, H.Barroga, C.Bossard, C.Kc, S.Dellamary, L.Stewart, J.Chiu, K.Ibanez, M.Pedraza, M.Seo, T.Do, L.Cho, S.Cahiwat, J.Tam, B.Tambiah, J. R. S.Hood, J.Lane, N. E.Yazici, Y. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2018;26(1):18-27.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
85. Deveza LK, V.Collins, J. E.Guermazi, A.Roemer, F.Bowes, M.Nevitt, M.Hunter, D. J. Association between biochemical markers and bone abnormalities on imaging in knees with osteoarthritis-data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;1):S55.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
86. Di Matteo BP, A.Onorato, F.La Porta, A.Iacono, F.Bonanzinga, T.Raspugli, G.Marcacci, M.Kon, E. Knee Intraosseous Injections: A Systematic Review of Clinical Evidence of Different Treatment Alternatives. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):1165S-77S.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
87. Di Matteo BV, F.Kon, E. Comment Regarding Article "Quantitative T2 MRI Mapping and 12-Month

- Follow-up in a Randomized, Blinded, Placebo Controlled Trial of Bone Marrow Aspiration and Concentration for Osteoarthritis of the Knees". *Cartilage*. 2019;10(4):504-5.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
88. Di Matteo BV, F.Vitale, N. D.Iacono, F.Ashmore, K.Marcacci, M.Kon, E. Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence. *Stem Cells International*. 2019;2019:1735242.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
89. Dias IEC, D. F.Souares, C. S.Barros, L. C.Viegas, C. A.Carvalho, P. P.Dias, I. R. Clinical application of mesenchymal stem cells therapy in musculoskeletal injuries in dogs-a review of the scientific literature. *Open Veterinary Journal*. 2021;11(2):188-202.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
90. Dong FH. Precise application of Traditional Chinese Medicine in minimally-invasive techniques. [Chinese]. *Zhongguo gu shang = China journal of orthopaedics and traumatology*. 2018;31(6):493-6.
 배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
91. Doyle ECW, N. M.Wilson, S. L. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2020;28(12):3827-42.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
92. Dulic OL, I.Kecojevic, V.Gavrilovic, G.Abazovic, D.Miskulin, M.Maric, D.Bumbasirevic, M. Do knee injection portals affect clinical results of bone marrow aspirate concentrate injection in the treatment of osteoarthritis? A prospective randomized controlled study. *Regenerative Medicine*. 2020;15(8):1987-2000.
 배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
93. Dwyer TC, J. Editorial Commentary: Injections for Knee Osteoarthritis: Doc, You Gotta Help Me! *Arthroscopy*. 2021;37(4):1288-9.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
94. Edd SNF, J.Blazek, K.Omoumi, P.Asay, J. L.Andriacchi, T. P. Altered gait mechanics and elevated serum pro-inflammatory cytokines in asymptomatic patients with MRI evidence of knee cartilage loss. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2017;25(6):899-906.
 배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
95. Egan LJ. Drug interactions in gastroenterology: Mechanisms, consequences, and how to avoid. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(9):725-30.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
96. Eliasberg CDN, D. A.Mandelbaum, B. R.Pearle, A. D.Tokish, J. M.Baria, M. R.Millett, P. J.Shapiro, S. A.Rodeo, S. A. Complications Following Biologic Therapeutic Injections: A Multicenter Case Series. *Arthroscopy*. 2021;37(8):2600-5.
 배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
97. El-Kadiry AEL, C.Salame, N.Rafei, M.Shammaa, R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: a one-year non-randomized retrospective comparative study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):23.
 배제사유 : 적절한 의료결과를 보고하지 않은 문헌
98. Elkhenany HAS, A. R. A.Mulet-Sierra, A.Liang, Y.Kunze, M.Lan, X.Sommerfeldt, M.Jomha, N. M.Adesida, A. B. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Tissues are Mechanically Superior to Meniscus Cells. *Tissue Engineering - Part A*. 2021;27(13-14):914-28.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

99. Ellithi MA, H. M.Omar, M. Anaplastic multiple myeloma with complete response to bortezomib-based triplet regimen. *Anticancer Research*. 2019;39(10):5848-9.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
100. Emadedin MA, N.Taghiyar, L.Fazeli, R.Moghadasali, R.Jahangir, S.Farjad, R.Baghaban Eslaminejad, M. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine*. 2012;15(7):422-8.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
101. Emadedin MGL, M.Fazeli, R.Mohseni, F.Moghadasali, R.Mardpour, S.Hosseini, S. E.Niknejadi, M.Moeininia, F.Aghahosseini Fanni, A.Baghban Eslaminejhad, R.Vosough Dizaji, A.Labibzadeh, N.Mirazimi Bafghi, A.Baharvand, H.Aghdami, N. Long-Term Follow-up of Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Patients with Knee, Ankle, or Hip Osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine*. 2015;18(6):336-44.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
102. Emadedin ML, N.Liastani, M. G.Karimi, A.Jaroughi, N.Bolurieh, T.Hosseini, S. E.Baharvand, H.Aghdami, N. Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2018;20(10):1238-46.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
103. English AJ, E. A.Corscadden, D.Henshaw, K.Chapman, T.Emery, P.McGonagle, D. A comparative assessment of cartilage and joint fat pad as a potential source of cells for autologous therapy development in knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 2007;46(11):1676-83.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
104. Estrada ED, J. L.Rodriguez, M.Di Tomaso, M.Roberti, J. Patient-Reported Outcomes After Platelet-Rich Plasma, Bone Marrow Aspirate, and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders*. 2020;13:1179544120931086.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
105. Evenbratt HA, L.Bicknell, V.Brittberg, M.Mobini, R.Simonsson, S. Insights into the present and future of cartilage regeneration and joint repair. *Cell Regeneration*. 2022;11(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
106. Falster CP, S. S.Storaas, A. M.Schroeder, H. M.Vinther, J. H.Kassem, M.Joergensen, U. Mesenchymal stem cells isolated from both distal femurs of patients with unilateral trauma or osteoarthritis of the knee exhibit similar in-vitro ability of bone formation. *Journal of Orthopaedic Science*. 2019;24(5):918-24.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
107. Fang WS, Z.Chen, X.Han, B.Vangness, C. T. Synovial Fluid Mesenchymal Stem Cells for Knee Arthritis and Cartilage Defects: A Review of the Literature. *Journal of Knee Surgery*. 2021;34(13):1476-85.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
108. Feng LY, Z. M.Li, Y. C.Wang, H. X.Lo, J. H. T.Zhang, X. T.Li, G. Linc-ROR promotes mesenchymal stem cells chondrogenesis and cartilage formation via regulating SOX9 expression. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2021;29(4):568-78.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
109. Fickert SF, J.Brenner, R. E. Identification, quantification and isolation of mesenchymal progenitor cell from osteoarthritic synovium by fluorescence automated cell sorting. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003;11(11):790-800.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

110. Fortier LAH, C. H.Cole, B. J. The Effects of Platelet-Rich Plasma on Cartilage: Basic Science and Clinical Application. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2011;19(3):154-9.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
111. Fortier LAS, E. J.Shepard, D. O.Becktell, L.Kennedy, J. G. Biological Effects of Bone Marrow Concentrate in Knee Pathologies. *The Journal of Knee Surgery*. 2019;32(1):2-8.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
112. Frank RMB, H.Thompson, S. R. What's New in Sports Medicine. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2022;104(8):667-74.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
113. Freitag JF, J.Bates, D.Boyd, R.Hahne, A. Wang, Y.Cicuttini, F.Huguenin, L.Norsworthy, C.Shah, K. Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009332.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
114. Gabrion CMM, H. W. Effects Of Hyaluronic Acid And Collagen Type I On Osteogenic Differentiation Of MSCs In GAGchitosan Microcapsules. *Tissue Engineering - Part A*. 2022;28(Supplement 2):274-5.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
115. Galderisi UP, G.Di Bernardo, G. Clinical Trials Based on Mesenchymal Stromal Cells are Exponentially Increasing: Where are We in Recent Years? *Stem Cell Reviews and Reports*. 2022;18(1):23-36.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
116. Garay-Mendoza DV-M, L.Garza-Bedolla, A.Perez-Garza, D. M.Acosta-Olivo, C.Vilchez-Cavazos, F.Diaz-Hutchinson, C.Gomez-Almaguer, D.Jaime-Perez, J. C.Mancias-Guerra, C. The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(1):140-7.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
117. Garcia-Alvarez FA-A, E.Desportes, P.Royo-Canas, M.Castiella, T.Larrad, L.Martinez-Lorenzo, M. J. Chondrogenic differentiation in femoral bone marrow-derived mesenchymal cells (MSC) from elderly patients suffering osteoarthritis or femoral fracture. *Archives of Gerontology & Geriatrics*. 2011;52(2):239-42.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
118. Gardner JEW, C. W.Bowers, R. L. Subchondral versus intra-articular orthobiologic injections for the treatment of knee osteoarthritis: a review. *Regenerative Medicine*. 2022;17(6):389-400.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
119. Gentile PS, A.Pizzicannella, J.Dionisi, L.De Fazio, D.Calabrese, C.Garcovich, S. Systematic review: Allogenic use of stromal vascular fraction (SVF) and decellularized extracellular matrices (ECM) as advanced therapy medicinal products (ATMP) in tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):1-14.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
120. Ghasemi AY, M.Shariati-Sarabi, Z.Zargaran, B.Monzavi, S. M.Afshari, J. T. Clinical improvement of patients with knee osteoarthritis after intra-articular injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A case series. *Iranian Journal of Biotechnology*. 2017;ISSUE):237-8.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
121. Gobbi AW, G. P. One-Stage Cartilage Repair Using a Hyaluronic Acid-Based Scaffold With Activated

- Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Compared With Microfracture: Five-Year Follow-up. *American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(11):2846-54.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
122. Goncars VK, K.Jakobsons, E.Engele, I.Briede, I.Blums, K.Erglis, K.Erglis, M.Patetko, L.Muiznieks, I.Erglis, A. Treatment of Knee Osteoarthritis with Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Injection: 12-Month Follow-up. *Cartilage*. 2019;10(1):26-35.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
123. Gong JC, F.Hussain, S.Fairley, J.Vashishtha, R.Chou, L.Wluka, A.Wang, Y. Effect of mesenchymal stem cell injections on structural outcomes of the knee - a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(Supplement 1):S512.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
124. Gong JF, J.Cicuttini, F. M.Hussain, S. M.Vashishtha, R.Chou, L.Wluka, A. E.Wang, Y. Effect of Stem Cell Injections on Osteoarthritis-related Structural Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Rheumatology*. 2021;48(4):585-97.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
125. Grassel SM, D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Research*. 2020;9.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
126. Griffin XLW, D.Parsons, N.Costa, M. L. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(7).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
127. Gu XL, C.Yin, F.Yang, G. Adipose-derived stem cells in articular cartilage regeneration: current concepts and optimization strategies. *Histology & Histopathology*. 2018;33(7):639-53.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
128. Gupta PKC, A.Rengasamy, M.Shetty, N.Pandey, V.Agarwal, V.Wagh, S. Y.Vellotare, P. K.Damodaran, D.Viswanathan, P.Thej, C.Balasubramanian, S.Majumdar, A. S. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel R): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):301.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
129. Gupta PKT, C. Mesenchymal stromal cells for the treatment of osteoarthritis of knee joint: Context and perspective. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
130. Ha CWP, Y. B.Kim, S. H.Lee, H. J. Intra-articular Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Evidence of Cartilage Repair. *Arthroscopy*. 2019;35(1):277-88.e2.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
131. Hall MM, J.Agarwalla, A.Nwachuku, I.Liu, J. N.Amin, N. H. Safety and Efficacy of Cultured/Noncultured Mesenchymal Stromal Cells without Concurrent Surgery for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2020;30(1):31-47.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
132. Hamdalla HMA, R. R.Galaly, S. R.Ahmed, O. M.Naguib, I. A.Alghamdi, B. S.Abdul-Hamid, M. Assessment of the Efficacy of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells against a Monoiodoacetate-Induced Osteoarthritis Model in Wistar Rats. *Stem Cells International*. 2022;2022.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

133. Hamilton MW, J.Harrington, S.Stehno-Bittel, L. An Injectable Intra-Articular Delivery Vehicle for Multipotent Stromal Cells in the Treatment of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2022;30(Supplement 1):S421-S2.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
134. Han XY, B.Zou, F.Sun, J. Clinical therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived from adipose or bone marrow for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2020;9(5):361-74.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
135. Hasegawa AY, T.Taniguchi, N.Otobe, K.Akasaki, Y.Matsukawa, T.Saito, M.Neo, M.Marmorstein, L. Y.Lotz, M. K. Role of Fibulin 3 in Aging-Related Joint Changes and Osteoarthritis Pathogenesis in Human and Mouse Knee Cartilage. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(3):576-85.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
136. Hauser RAO, A. Regenerative injection therapy with whole bone marrow aspirate for degenerative joint disease: A case series. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2013;6.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
137. He LH, T.Xing, J.Zhou, Q.Fan, L.Liu, C.Chen, Y.Wu, D.Tian, Z.Liu, B.Rong, L. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11(1):276.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
138. He ML, B.Opoku, M.Zhang, L.Xie, W.Jin, H.Chen, S.Li, Y.Deng, Z. Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells*. 2022;11(19).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
139. Hedderich JEB, K.Angele, P.Grassel, S.Meurer, A.Straub, R. H.Zaucke, F.Jenei-Lanzl, Z. Norepinephrine inhibits the proliferation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells via beta2-adrenoceptor-mediated ERK1/2 and PKA phosphorylation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11).
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
140. Herman KW, G. P.Montagna, A.Bizzoco, L.Shabshin, N.Szwedowski, D.Gobbi, A. Osteo-core plasty: minimally invasive approach for subchondral pathologies. *Journal of Cartilage and Joint Preservation*. 2023;3(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
141. Hernigou JV, P.Rasschaert, J.Hernigou, P. Role of Scaffolds, Subchondral, Intra-Articular Injections of Fresh Autologous Bone Marrow Concentrate Regenerative Cells in Treating Human Knee Cartilage Lesions: Different Approaches and Different Results. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):08.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
142. Hernigou PA, J. C.Dubory, A.Flouzat-Lachaniette, C. H.Chevallier, N.Rouard, H. Subchondral stem cell therapy versus contralateral total knee arthroplasty for osteoarthritis following secondary osteonecrosis of the knee. *International Orthopaedics*. 2018;42(11):2563-71.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
143. Hernigou PB, C.Bastard, C.Flouzat Lachaniette, C. H.Rouard, H.Dubory, A. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *International Orthopaedics*. 2021;45(2):391-9.

배제사유 : 적절한 비교시술과 비교되지 않은 문헌

144. Hernigou PD, J.Quiennec, S.Poignard, A. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up. *International Orthopaedics*. 2021;45(2):365-73.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
145. Higuchi JY, R.Matsumoto, T.Terao, T.Inoue, K.Tsuji, S.Maenohara, Y.Matsuzaki, T.Chijimatsu, R.Omata, Y.Yano, F.Tanaka, S.Saito, T. Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Regenerative Therapy*. 2020;14:332-40.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
146. Hiraoka KG, S.Olee, T.Lotz, M. Mesenchymal progenitor cells in adult human articular cartilage. *Biorheology*. 2006;43(3,4):447-54.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
147. Ho KKL, W. Y.Griffith, J. F.Ong, M. T.Li, G. Randomized control trial of mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis - A Hong Kong pilot study. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2022;37:69-77.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
148. Hohmann E. Editorial Commentary: Injection of Platelet-Rich Plasma Appears Superior to Hyaluronic Acid and Adipose- or Bone-Derived Marrow Stem Cells for Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2021;37(7):2315-7.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
149. Hohmann E. Editorial Commentary: Stem Cells. They Are in the Fat Tissue, Bone Marrow, and Even in the Synovial Fluid of the Knee Joint. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2021;37(3):901-2.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
150. Hopkins TW, K. T.Kuiper, N. J.Roberts, S.Jermin, P.Gallacher, P.Kuiper, J. H. An In Vitro System to Study the Effect of Subchondral Bone Health on Articular Cartilage Repair in Humans. *Cells*. 2021;10(8):27.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
151. Hsieh TH. Benzo(a)pyrene induce the inflammation, nitrosative stress and matrix degradation in articular cartilage. *Acta Cytologica*. 2016;60(Supplement 1):245-6.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
152. Huang HZ, P.Xiang, C.Zeng, C.Du, Q.Huang, W. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation combined with lugua polypeptide injection on osteoarthritis in rabbit knee joint. *Connective Tissue Research*. 2022;63(4):370-81.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
153. Huang JL, Y.Huang, Z.Zhao, P.Liang, Q.Liu, Y.Duan, L.Liu, W.Zhu, F.Bian, L.Xia, J.Xiong, J.Wang, D. Magnetic Enhancement of Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Acs Biomaterials Science & Engineering*. 2019;5(5):2200-7.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
154. Huang JL, Q.Xia, J.Chen, X.Xiong, J.Yang, L.Liang, Y. Modification of mesenchymal stem cells for cartilage-targeted therapy. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
155. Huanqui CY, Y.Paucar, K.Huichi, T.Valencia, I.Calle, R.Flores, F.Arenas, C. Clinical and

- ultrasonographic efficacy of autologous mesenchymal stem cell therapy in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(3 Supplement 1):S136.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
156. Huddleston HPM, B.Wong, S. E.Chahla, J.Cole, B. J.Yanke, A. B. An Update on the Use of Orthobiologics: Use of Biologics for Osteoarthritis. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2020;28(3).
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
157. Ikpeama UEM, G. A.Jayaram, P.Igbini, S. N.Yeh, P. C.Joshi, M. M. Bone marrow derived vs adipose derived mesenchymal stem/stromal cell therapy in primary knee osteoarthritis: A comprehensive review. *PM and R*. 2018;10(9 Supplement):S10.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
158. Ilic DA, S. Y. Latest developments in the field of stem cell research and regenerative medicine compiled from publicly available information and press releases from nonacademic institutions in November 2018. *Regenerative Medicine*. 2019;14(3):139-44.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
159. Ip HLN, D. K.Sawleh, S. H.Kabir, M. H.Jahan, N. Regenerative Medicine for Knee Osteoarthritis - The Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells Injections: A Literature Review. *Cureus*. 2020;12(9):e10575.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
160. Ishibashi KS, E.Ota, S.Oyama, T.Chiba, D.Yamamoto, Y.Tsuda, E.Ishibashi, Y. Tibial plateau inclination is associated with bone marrow lesions in early knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29(Supplement 1):S294-S6.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
161. Jayaram PI, U.Rothenberg, J. B.Malanga, G. A. Bone Marrow-Derived and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Primary Knee Osteoarthritis: A Narrative Review. *Pm & R*. 2019;11(2):177-91.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
162. Jeyaraman MM, S.Ganie, P. A. Does the Source of Mesenchymal Stem Cell Have an Effect in the Management of Osteoarthritis of the Knee? Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):1532S-47S.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
163. Jeyaraman MS, B.Bingi, S. K.Ranjan, R.Muthu, S.Khanna, M. Does vehicle-based delivery of mesenchymal stromal cells give superior results in knee osteoarthritis? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Orthopaedics & Trauma*. 2022;25:101772.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
164. Jiang BF, X.Yan, L.Li, S.Zhao, D.Wang, X.Duan, Y.Yan, Y.Li, E.Wu, K.Inglis, B. M.Ji, W.Xu, R. H.Si, W. Transplantation of human ESC-derived mesenchymal stem cell spheroids ameliorates spontaneous osteoarthritis in rhesus macaques. *Theranostics*. 2019;9(22):6587-600.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
165. Jin XW, B.Wang, X.Antony, B.Zhu, Z.Han, W.Cicuttini, F.Wluka, A.Winzenberg, T.Blizzard, L.Jones, G.Ding, C. Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;1):S358-S9.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
166. Jirong ZT, Y.Jiancheng, X.Ning, Z.Xu, X.Tong, M. Action and mechanism of autologous bone marrow aspiration concentrate in the treatment of knee osteoarthritis. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue*

- Engineering Research. 2022;26(18):2938-44.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
167. Johnson KAW, A. K.Joseph, S. B.Chatterjee, A. K.Zhu, S.Wisler, J.Klyushnichenko, V.Li, J.Lotz, M. K.Tremblay, M.Schultz, P. G. Development of KA34 as a cartilage regenerative therapy for Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(Supplement 1):S518.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
168. Jones EAC, A.English, A.Henshaw, K.Mundy, J.Corscadden, D.Chapman, T.Emery, P.Hatton, P.McGonagle, D. Synovial fluid mesenchymal stem cells in health and early osteoarthritis: detection and functional evaluation at the single-cell level. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(6):1731-40.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
169. Jones IAT, R.Wilson, M. L.Heckmann, N.Vangsness, C. T., Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(2):77-90.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
170. Juneja SCV, S.Ganguly, M.Veillette, C. A Simplified Method for the Aspiration of Bone Marrow from Patients Undergoing Hip and Knee Joint Replacement for Isolating Mesenchymal Stem Cells and In Vitro Chondrogenesis. *Bone Marrow Research*. 2016;2016.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
171. Kachroo UL, A.Vinod, E.Sathishkumar, S.Boopalan, P. R. J. V. C. Comparison of Electrophysiological Properties and Gene Expression between Human Chondrocytes and Chondroprogenitors Derived from Normal and Osteoarthritic Cartilage. *Cartilage*. 2020;11(3):374-84.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
172. Kader NA, V.Baryeh, K.Sochart, D.Maffulli, N.Kader, D. Cell-based therapy in soft tissue sports injuries of the knee: a systematic review. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021;21(8):1035-47.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
173. Kanbe KT, T.Takeuchi, K.Chen, Q.Takagishi, K.Inoue, K. Synovectomy reduces stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1) which is involved in the destruction of cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume*. 2004;86(2):296-300.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
174. Kang MLK, J. E.Im, G. I. Thermally responsive nanocapsules with dual drug release profiles for combined cryotherapy of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research Conference*. 2016;34(Supplement 1).
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
175. Karppinen JK, K.Ketola, J.Haapea, M.Paananen, M.Herzig, K. H.Alini, M.Lotz, J.Dudli, S.Samartzis, D.Risteli, J.Majuri, M. L.Alenius, H.Kyllonen, E.Jarvinen, J.Niinimaki, J.Grad, S. Serum biomarkers for Modic changes in patients with chronic low back pain. *European Spine Journal*. 2021;30(4):1018-27.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
176. Keeling LEB, J. W.Kraeutler, M. J.Kallner, A. C.Lindsay, A.McCarty, E. C.Postma, W. F. Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *American Journal of Sports Medicine*. 2022;50(8):2315-23.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
177. Kemmochi M. Consecutive injections of leukocyte-rich platelet-rich plasma are effective in not only mild but also severe knee degeneration. *Journal of Orthopaedics*. 2022;29:31-7.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
178. Kerzner BF, L. M.Swindell, H. W.McCormick, J. R.Kasson, L. B.Hevesi, M.LaPrade, R. F.Mandelbaum, B. R.Chahla, J. An Update on the Use of Orthobiologics Combined with Corrective Osteotomies for

- Osteoarthritis: Osteotomy Site and Intra-Articular Efficacy. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2022;30(3).
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
179. Khurana AN, H.Gawande, R.Lin, G.Lee, S.Messing, S.Castaneda, R.Derugin, N.Pisani, L.Lue, T. F.Daldrup-Link, H. E. Intravenous ferumoxytol allows noninvasive MR imaging monitoring of macrophage migration into stem cell transplants. *Radiology*. 2012;264(3):803-11.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
180. Kim CK, A. Cell therapy for knee osteoarthritis: Mesenchymal stromal cells. *Gerontology*. 2019;65(3):294-8.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
181. Kim JDL, G. W.Jung, G. H.Kim, C. K.Kim, T.Park, J. H.Cha, S. S.You, Y. B. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2014;24(8):1505-11.
 배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
182. Kim KIL, W. S.Kim, J. H.Bae, J. K.Jin, W. Safety and Efficacy of the Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritic Knee: A 5-Year Follow-up Study. *Stem Cells Translational Medicine*. 2022;11(6):586-96.
 배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
183. Kim MSK, I. J.In, Y. Porcine-Derived Collagen-Augmented Chondrogenesis Technique for Treating Knee Cartilage Defects. *Jbjs Essential Surgical Techniques*. 2021;11(3):Jul-Sep.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
184. Kingery MTM, A. K.Anil, U.Strauss, E. J. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Therapy and Related Bone Marrow-Derived Orthobiologic Therapeutics. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2019;12(4):451-9.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
185. Knapik DME, A.Frank, R. M.Steinwachs, M.Rodeo, S.Mumme, M.Cole, B. J. Nonoperative and Operative Soft-Tissue and Cartilage Regeneration and Orthopaedic Biologics of the Knee: An Orthoregeneration Network (ON) Foundation Review. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2021;37(8):2704-21.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
186. Koch MH, S.Fuellerer, J.Lang, S.Pfeifer, C. G.Pattappa, G.Weber, J.Loibl, M.Nerlich, M.Angele, P.Zellner, J. Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Avascular Meniscus Tears in a One-Step Procedure-Evaluation of an In Vivo Model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(5):05.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
187. Kon EB, A.Andriolo, L.Di Martino, A.Di Matteo, B.Magarelli, N.Marcacci, M.Onorato, F.Trenti, N.Zaffagnini, S.Filardo, G. Subchondral and intra-articular injections of bone marrow concentrate are a safe and effective treatment for knee osteoarthritis: a prospective, multi-center pilot study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2021;29(12):4232-40.
 배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
188. Kon EB, A.Andriolo, L.Di Martino, A.Di Matteo, B.Magarelli, N.Trenti, N.Zaffagnini, S.Filardo, G. Combined subchondral and intra-articular injections of bone marrow aspirate concentrate provide stable results up to 24 months. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2022;03:03.
 배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
189. Kon EE, L.Verdonk, P.Nehrer, S.Filardo, G. Clinical Outcomes of Knee Osteoarthritis Treated With

- an Autologous Protein Solution Injection: A 1-Year Pilot Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(1):171-80.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
190. Kondo MY, K.Sonomoto, K.Nakano, K.Tanaka, Y. IL-6-STAT3-signaling enhances chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Annals of the Rheumatic Diseases Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR*. 2014;73(SUPPL. 2).
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
191. Kraeutler MJC, J.LaPrade, R. F.Pascual-Garrido, C. Biologic Options for Articular Cartilage Wear (Platelet-Rich Plasma, Stem Cells, Bone Marrow Aspirate Concentrate). *Clinics in Sports Medicine*. 2017;36(3):457-68.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
192. Kraeutler MJM, J. J.Chahla, J.McCarty, E. C.Pascual-Garrido, C. Intra-articular Implantation of Mesenchymal Stem Cells, Part 1: A Review of the Literature for Prevention of Postmeniscectomy Osteoarthritis. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2017;5(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
193. Kraeutler MJM, J. J.Chahla, J.McCarty, E. C.Pascual-Garrido, C. Intra-articular Implantation of Mesenchymal Stem Cells, Part 2: A Review of the Literature for Meniscal Regeneration. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2017;5(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
194. Krawetz RJW, Y. E.Martin, L.Rattner, J. B.Matyas, J. R.Hart, D. A. Synovial Fluid Progenitors Expressing CD90+ from Normal but Not Osteoarthritic Joints Undergo Chondrogenic Differentiation without Micro-Mass Culture. *PLoS ONE*. 2012;7(8).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
195. Kristjansson BH, S. Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis. *Stem Cells International*. 2014;2014.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
196. Kubosch EJH, E.Niemeyer, P.Bernstein, A.Sudkamp, N. P.Schmal, H. In-vitro chondrogenic potential of synovial stem cells and chondrocytes allocated for autologous chondrocyte implantation - a comparison : Synovial stem cells as an alternative cell source for autologous chondrocyte implantation. *International Orthopaedics*. 2017;41(5):991-8.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
197. Kuebler DS, A.Moore, L.Kouri, J.McLaughlin, A.Hanson, R.Kuebler, P.Dallo, I.Gobbi, A. Short-Term Efficacy of Using a Novel Low-Volume Bone Marrow Aspiration Technique to Treat Knee Osteoarthritis: A Retrospective Cohort Study. *Stem Cells International*. 2022;2022:5394441.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
198. Kumagai KY, S.Nejima, S.Sotozawa, M.Inaba, Y. Biological Effects of High Tibial Osteotomy on Spontaneous Osteonecrosis of the Knee. *Cartilage*. 2022;13(3):19476035221118171.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
199. Kumar AK, A. G.Kadamb, K. G. Mesenchymal or maintenance stem cell & understanding their role in osteoarthritis of the knee joint: A review article. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2020;8(5):560-9.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
200. Kunze KNB, R. A.Wright-Chisem, J.Frank, R. M.Chahla, J. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Treatments and Available Formulations. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2020;13(3):264-80.

- 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
201. Kunze KNP, N. S.Chahla, J.Muschler, G. F. Autologous Bone Marrow Cell Therapy for the Knee: Are We There Yet? Operative Techniques in Sports Medicine. 2020;28(4).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
202. Labarre KWZ, G. Infiltration of the Hoffa's fat pad with stromal vascular fraction in patients with osteoarthritis of the knee -Results after one year of follow-up. Bone Reports. 2022;16.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
203. Lam KHSH, C. Y.Hung, A. Ultrasound-Assisted Intraosseous Injection of Platelet-Rich Plasma for a Patient With Tibial Plateau Subchondral Bone Marrow Lesion: A Case Presentation and Technical Illustration. Cureus. 2020;12(12):e12312.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
204. Lamo-Espinosa JMB, J. F.Sanchez, M.Moreno, V.Granero-Molto, F.Sanchez-Guijo, F.Crespo-Cullel, I.Mora, G.San Vicente, D. D.Pompei-Fernandez, O.Aquerreta, J. D.Nunez-Cordoba, J. M.Vitoria Sola, M.Valenti-Azcarate, A.Andreu, E. J.Del Consuelo Del Canizo, M.Valenti-Nin, J. R.Prosper, F. Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. Journal of Translational Medicine. 2020;18(1):356.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
205. Lamo-Espinosa JMM, G.Blanco, J. F.Granero-Molto, F.Nunez-Cordoba, J. M.Lopez-Elio, S.Andreu, E.Sanchez-Guijo, F.Aquerreta, J. D.Bondia, J. M.et al., Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). Journal of translational medicine. 2018;16(1):213.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
206. Lamo-Espinosa JMP, F.Blanco, J. F.Sanchez-Guijo, F.Alberca, M.Garcia, V.Gonzalez-Vallinas, M.Garcia-Sancho, J. Long-term efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for treatment of knee osteoarthritis. Journal of Translational Medicine. 2021;19(1):506.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
207. Lane NE. Obesity, Osteoarthritis, and Osteoporosis: Any Evidence for Shared Pathogenesis? Aging Clinical and Experimental Research. 2022;34(Supplement 1):S59.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
208. Law LH, C. L.van Wijnen, A. J.Nassr, A.Larson, A. N.Eldrige, J. S.Mauck, W. D.Pingree, M. J.Yang, J.Muir, C. W.Erwin, P. J.Bydon, M.Qu, W. Office-Based Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Musculoskeletal Disease: A Systematic Review of Recent Human Studies. Pain Medicine. 2019;20(8):1570-83.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
209. Lee DHK, S. A.Go, E. J.Yoon, C. Y.Cho, M. L.Shetty, A. A.Kim, S. J. Characterization of wild-type and STAT3 signaling-suppressed mesenchymal stem cells obtained from hemovac blood concentrates. Annals of Translational Medicine. 2021;9(16).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
210. Lee DHK, S. A.Song, J. S.Shetty, A. A.Kim, B. H.Kim, S. J. Cartilage Regeneration Using Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stem Cells: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina. 2022;58(12):06.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
211. Lee JSS, D. W.Kang, K. Y.Chae, D. S.Lee, W. S. Method Categorization of Stem Cell Therapy for

- Degenerative Osteoarthritis of the Knee: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):11.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
212. Lee YP, Y. S.Choi, N. Y.Kim, Y. I.Koh, Y. G. Proteomic Analysis Reveals Commonly Secreted Proteins of Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Synovial Membrane to Show Potential for Cartilage Regeneration in Knee Osteoarthritis. *Stem Cells International*. 2021;2021:6694299.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
213. Leiby BF, G. B.Hawley, J.Galloway, J.Willford, J.McGinley, J. C. CONSERVATIVE MANAGEMENT of KNEE OSTEOARTHRITIS UTILIZING BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE. *Journal of Investigative Medicine*. 2021;70:130.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
214. Li DG, P.Sgaglione, N. A.Grande, D. A. Exosomes derived from non-classic sources for treatment of post-traumatic osteoarthritis and cartilage injury of the knee: In vivo review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(9).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
215. Li JL, C. An In Vitro study to investigate the effects of stem cell therapy for treating Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(Supplement 1):S503-S4.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
216. Li JS, Q.Zhu, X.Sun, G. Efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis and their effects on the expression of serum TNF-alpha and IL-6. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2020;20(1):128-35.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
217. Li WX, C.Zhao, J. M.Lao, S. Intra-articular injection of bone marrow mesenchymal stem cells combined with ligustrazine in a rabbit knee osteoarthritis model. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2019;23(5):668-72.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
218. Li XD, L.Wang, Y. X.Li, Z. L.Wang, Q.Zhao, Z. D.Zhao, S.Wang, H.Wu, C. T.Mao, N.Zhu, H. Skeletal stem cell-mediated suppression on inflammatory osteoclastogenesis occurs via concerted action of cell adhesion molecules and osteoprotegerin. *Stem Cells Translational Medicine*. 2020;9(2):261-72.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
219. Lian WSW, R. W.Lee, M. S.Chen, Y. S.Sun, Y. C.Wu, S. L.Ke, H. J.Ko, J. Y.Wang, F. S. Subchondral mesenchymal stem cells from osteoarthritic knees display high osteogenic differentiation capacity through microRNA-29a regulation of HDAC4. *Journal of Molecular Medicine*. 2017;95(12):1327-40.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
220. Liang JJH, Z. Y.Liu, K.Li, X. L.Cheng, W. M.Yu, X. P.Chen, E. D. Intraarticular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for mild-to-moderate osteoarthritis. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2015;19(14):2216-23.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
221. Liang YI, E.Szojka, A. R. A.Andrews, S. H. J.Kunze, M.Mulet-Sierra, A.Jomha, N. M.Adesida, A. B. Chondrogenic differentiation of synovial fluid mesenchymal stem cells on human meniscus-derived decellularized matrix requires exogenous growth factors. *Acta Biomaterialia*. 2018;80:131-43.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
222. Liao QL, B.Li, Y.Xu, T.Zeng, J.Zhang, Z.Liu, G. Low-intensity pulsed ultrasound mediates bone marrow mesenchymal stem cells to promote osteoarthritis cartilage repair. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue*

- Engineering Research. 2021;25(31):4950-5.
 배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
223. Liu HL, Y.Gao, Y.Wang, Y.Wang, C.Zhang, X. Construction of OPEI vector for silencing TRAF6 to promote cartilage regeneration in inflammatory environment. [Chinese]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science). 2022;42(7):846-57.
 배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
224. Liu J. Correlation between functional status of bone marrow mesenchymal stem cells and disease progression in osteoarthritis patients. [Chinese]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2015;19(32):5129-33.
 배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
225. Liu JWW, Y. L.Wei, W.Zhang, Y. L.Liu, D.Ma, X. X.Li, C.Ma, Y. Y. Effect of Warm Acupuncture Combined with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplantation on Cartilage Tissue in Rabbit Knee Osteoarthritis. Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM. 2021;2021:5523726.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
226. Lopa SC, A.Moretti, M.de Girolamo, L. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2019;27(6):2003-20.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
227. Lu LJS, Y.Du, H.Bao, C. De. Treatment with human adipose-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: Evidences from China. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016;19(Supplement 1):16.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
228. Lubowitz JHP, M. T.Poehling, G. G. Cartilage treatment and biologics current research. Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 2013;29(10):1597-8.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
229. Lyons LPW, J. B.Wittstein, J. R.McNulty, A. L. Blood in the joint: effects of hemarthrosis on meniscus health and repair techniques. Osteoarthritis & Cartilage. 2021;29(4):471-9.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
230. Ma HL, C. M.Shao, S. Q.Song, Y. Y.Zhou, J.Cao, L. N.Yin, H. Q.Yin, S. L. Myriocin alleviates Oleic/Palmitate induced chondrocyte degeneration via the suppression of ceramide. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2021;24(24):12938-47.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
231. Maheswari SC, J.Goni, V.Sharma, A.Tripathy, S.Talari, K.Pandey, V.Sancheti, P.Singh, S.Bandyopadhyay, S.Shetty, N.Kamath, S.Prahaldhbai, P.Kumar, U.Gupta, P.Verma, N. Allogeneic, Off The Shelf, Bone Marrow derived, Pooled, Mesenchymal Stromal Cells - A Potential Break through Therapy for Grade II & III Osteoarthritis Knee Management. Orthopaedic Journal of Sports Medicine Conference. 2022;10(7 Supplement 5).
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
232. Mahmoud EEA, N.Mawas, A. S.Deie, M.Ochi, M. Multiple intra-articular injections of allogeneic bone marrow-derived stem cells potentially improve knee lesions resulting from surgically induced osteoarthritis: an animal study. Bone & Joint Journal. 2019;101-B(7):824-31.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
233. Majdic G. Stem cells in veterinary medicine - From biology to clinic. Slovenian Veterinary Research. 2018;55(Supplement 20):465-9.

배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

234. Malanga GA, D.Jayaram, P. Orthobiologic Interventions Using Ultrasound Guidance. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2016;27(3):717-31.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
235. Malanga GAB, D.Murrell, W. D.Shiple, B. J. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to PRP for the Treatment of Knee OA at 1 Year: Letter to the Editor. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2020;8(10).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
236. Malanga GAD, S.Borg-Stein, J.Auriemma, M.Singh, J. R. Refractory Knee Osteoarthritis: Adipose-Derived Stromal Cells Versus Bone Marrow Aspiration Concentrate. *Pm & R*. 2018;10(5):524-32.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
237. Manappallil RGP, D.Peringat, J.Biju, I. K. Severe bone marrow suppression due to methotrexate toxicity following aceclofenac-induced acute kidney injury. *BMJ Case Reports*. 2018;2018.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
238. Manchikanti LC, C. J.Atluri, S.Albers, S. L.Shapiro, S.Malanga, G. A.Abd-Elsayed, A.Jerome, M.Hirsch, J. A.Kaye, A. D.Aydin, S. M.Beall, D.Buford, D.Borg-Stein, J.Buenaventura, R.Cabaret, J. A.Calodney, A. K.Candido, K. D.Cartier, C.Latchaw, R.Diwan, S.Dodson, E.Fausel, Z.Fredericson, M.Gharibo, C. G.Gupta, M.Kaye, A. M.Knezevic, N. N.Kosanovic, R.Lucas, M.Manchikanti, M. V.Amadeus Mason, R.Mautner, K.Murala, S.Navani, A.Pampati, V.Pastoriza, S.Pasupuleti, R.Philip, C.Sanapati, M.Sand, T.Shah, R.Soin, A.Stemper, I.Wargo, B. W.Hernigou, P. Bone marrow concentrate (BMC) therapy in musculoskeletal disorders: Evidence-based policy position statement of american society of interventional pain physicians (ASIPP). *Pain Physician*. 2020;23(2):E85-E131.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
239. Mancuso PB, A. J.Raman, S.Ryan, A. E.Ritter, T.Barry, F.Murphy, M. J. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: How apoptotic cells modulate inflammation. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(Supplement 1):S297.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
240. Mancuso PM, M. J.Barry, F. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells following intra-articular injection in a model of osteoarthritis: A potential role for apoptosis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(Supplement 1):S86-S387.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
241. Manferdini CG, E.Grassi, F.Piacentini, A.Cattini, L.Zini, N.Filardo, G.Facchini, A.Lisignoli, G. Evidence of specific characteristics and osteogenic potentiality in bone cells from tibia. *Journal of Cellular Physiology*. 2011;226(10):2675-82.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
242. Mao GW, P.Zhang, Z.Zhang, Z.Liao, W.Li, Y.Kang, Y. MicroRNA-92a-3p Regulates Aggrecanase-1 and Aggrecanase-2 Expression in Chondrogenesis and IL-1beta-Induced Catabolism in Human Articular Chondrocytes. *Cellular Physiology & Biochemistry*. 2017;44(1):38-52.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
243. Mareddy SC, R.Brooke, G.Xiao, Y. Clonal isolation and characterization of bone marrow stromal cells from patients with osteoarthritis. *Tissue Engineering*. 2007;13(4):819-29.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
244. Mariani CM, E.Zambon, D.Elena, N.Agueci, A.Melchior, C. Use of bone marrow derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis: A retrospective long-term follow-up study. *Journal of*

- Clinical Orthopaedics & Trauma. 2023;36:102084.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
245. Marmotti AC, F.Rossi, R.Marenco, S.Risso, A.Ruella, M.Trone, A.Borre, A.Blonna, D.Tarella, C. Bone marrow-derived cell mobilization by G-CSF to enhance osseointegration of bone substitute in high tibial osteotomy. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2013;21(1):237-48.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
246. Martincic DL, J.Filardo, G.Busacca, M.Barlic, A.Veber, M.Drobic, M. Autologous chondrocytes versus filtered bone marrow mesenchymal stem/stromal cells for knee cartilage repair-a prospective study. *International Orthopaedics*. 2021;45(4):931-9.
배제사유 : 대상이 적절하지 않은 문헌
247. Mastbergen S. Intrinsic joint regeneration using knee joint distraction. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017;56(Supplement 2):ii11.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
248. Matas JO, M.Amenabar, D.Infante, C.Tapia-Limonchi, R.Cadiz, M. I.Alcayaga-Miranda, F.Gonzalez, P. L.Muse, E.Khoury, M.et al., Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis: repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial. *Stem cells translational medicine*. 2019;8(3):215-24.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
249. Matta CB, D. J.Fellows, C. R.Miosge, N.Dixon, J. E.Liddell, S.Smith, J.Mobasher, A. Molecular phenotyping of the surfaceome of migratory chondroprogenitors and mesenchymal stem cells using biotinylation, glyco-capture and quantitative LC-MS/MS proteomic analysis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):9018.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
250. Matthews GL. Disease Modification. Promising Targets and Impediments to Success. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2013;39(1):177-87.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
251. Mautner KC, D.Whitley, J.Bowers, R. Allogeneic Versus Autologous Injectable Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis: Review and Current Status. *Techniques in Orthopaedics*. 2019;34(4):244-56.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
252. McAlindon T. Emerging treatments for the management of osteoarthritis. *Osteoporosis International*. 2017;28(1 Supplement 1):S44-S5.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
253. McAlindon TL, M.Schneider, E.Nuite, M.Lee, J. Y.Price, L. L.Lo, G.Dawson-Hughes, B. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(2):155-62.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
254. McIntyre JAJ, I. A.Han, B.Vangsness, C. T., Jr. Intra-articular Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Human Joint: A Systematic Review. *American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(14):3550-63.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
255. Mehrabani DMJ, F.Zakerinia, M.Hadianfard, M. J.Jalli, R.Tanideh, N.Zare, S. The Healing Effect of Bone Marrow-Derived Stem Cells in Knee Osteoarthritis: A Case Report. *World Journal of Plastic Surgery*. 2016;5(2):168-74.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구

256. Migliorini FR, B.Colarossi, G.Driessen, A.Tingart, M.Niewiera, M.Eschweiler, J. Improved outcomes after mesenchymal stem cells injections for knee osteoarthritis: results at 12-months follow-up: a systematic review of the literature. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery*. 2020;140(7):853-68.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
257. Min BHT, M. D.Song, H. K.Cho, J. H.Park, D. Y.Kweon, H. J.Chung, J. Y. Development and Efficacy Testing of a "Hollow Awl" That Leads to Patent Bone Marrow Channels and Greater Mesenchymal Stem Cell Mobilization During Bone Marrow Stimulation Cartilage Repair Surgery. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2017;33(11):2045-51.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
258. Moatshe GM, E. R.Cinque, M. E.Pascual-Garrido, C.Chahla, J.Engebretsen, L.Laprade, R. F. Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates. *Acta Orthopaedica*. 2017;88(6):670-4.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
259. Morille MT, K.Montero-Menei, C. N.Jorgensen, C.Noel, D. PLGA-based microcarriers induce mesenchymal stem cell chondrogenesis and stimulate cartilage repair in osteoarthritis. *Biomaterials*. 2016;88:60-9.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
260. Muir PH, E. C.Racette, M.Volstad, N.Sample, S. J.Schaefer, S. L.Bleedorn, J. A.Hao, Z.Suresh, M.Hematti, P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells elicit an anti-inflammatory response in a canine ACL rupture model. *Journal of Orthopaedic Research Conference*. 2016;34(Supplement 1).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
261. Muratovic DF, D.Lee, R. Y.Quarrington, R.Kuliwaba, J. Elevated levels of active transforming growth factor B1 in the subchondral bone relate spatially to the severity of human knee osteoarthritis. *Internal Medicine Journal*. 2021;51(SUPPL 2):29.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
262. Murphy JMF, D. J.Hunziker, E. B.Barry, F. P. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(12):3464-74.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
263. Muthu SJ, M.Jain, R.Gulati, A.Jeyaraman, N.Prajwal, G. S.Mishra, P. C. Accentuating the sources of mesenchymal stem cells as cellular therapy for osteoarthritis knees-a panoramic review. *Stem Cell Investigation*. 2021;8.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
264. Muthu SM, A. A.Kumar, R.Yadav, V.Jeyaraman, M.Khanna, M. What is the clinically significant ideal mesenchymal stromal cell count in the management of osteoarthritis of the knee? - Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Orthopaedics & Trauma*. 2022;25:101744.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
265. Muthu SS, T. P.Ganie, P. A.Yadav, V.Baghel, P. K.Jeyaraman, M. Thematic trend mapping and hotspot analysis in bone marrow aspirate concentrate therapy: A scientometric literature analysis and advances in osteoarthritis. *Cytotherapy*. 2022;24(5):445-55.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
266. Na SMC, I. S.Seon, J. K.Song, E. K. Comparison of bone marrow aspirate concentrate and allogeneic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in patients with kissing lesion on initial arthroscopy after high tibial osteotomy in medial unicompartmental osteoarthritis of knee. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine Conference: 6th Annual Scientific Meeting of Indonesian Hip and Knee*

- Society, IHKS combined Meeting with Asia Pacific Knee Society, APKS and Asia Pacific Infection Society, APIS Yogyakarta Indonesia. 2020;8(5 SUPPL 5).
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
267. Nct. Autologous Stem Cells in Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485198>. 2011.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
268. Nct. Use of Autologous Bone Marrow Aspirate Concentrate in Painful Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01931007>. 2013.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
269. Nct. Treatment of Osteoarthritis by Intra-articular Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells With Platelet Rich Plasma. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02365142>. 2014.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
270. Nct. Investigation of Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02958267>. 2016.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
271. Nct. Bone Marrow Aspirate Compared to Platelet Rich Plasma for Treating Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03289416>. 2017.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
272. Nct. Conventional Platelet-Rich Plasma Versus Concentrated Bone Marrow Stem Cell Injections for Osteoarthritis of the Knee. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03271229>. 2017.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
273. Nct. Randomized Double-blind Study on the Treatment of Osteoarthritis of the Bilateral Knee: autologous Bone Marrow Concentrate vs. Hyaluronic Acid. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03110679>. 2017.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
274. Nct. Open Ended Trocar vs. Fenestrated Blunt Trocar in Bone Marrow Aspirate for Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579407>. 2018.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
275. Nct. Treatment of Osteoarthritis With Autologous, Microfragmented Adipose Tissue. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03771989>. 2018.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
276. Nct. Use of MRI Labeling Technique to Track Mesenchymal Stem Cell Survival in Orthopaedic Conditions. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03648463>. 2018.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
277. Nct. BMAC in Severe Hip or Knee Osteoarthritis Awaiting Arthroplasty. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03908827>. 2019.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
278. Nct. The Comparison of Knee Osteoarthritis Treatment With Bone Marrow Aspirate Concentrate, Leukocyte Rich Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03825133>. 2019.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
279. Nct. Evaluation of Effectiveness of Combined Intra-articular and Intra-osseus Injection VS a Single Intra-articular Injection of Bone Marrow Concentrate. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876795>. 2019.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)

280. Nct. Prospective Evaluation of PRP and BMC Treatment to Accelerate Healing After ACL Reconstruction. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205656>. 2019.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
281. Nct. Clinical Study of Intra Articular Injection of Catholic MASTER Cell (Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell) in Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04240873>. 2020.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
282. Nct. Early Regenerative Intervention for Post-Traumatic Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222140>. 2020.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
283. Nct. Effects of α MAT Versus Steroid Injection in Knee Osteoarthritis (ST α MAT-knee Study). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04230902>. 2020.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
284. Nct. RCT Mesenchymal Stem Cells Versus Hyaluronic Acid in OA Knee). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04326985>. 2020.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
285. Nct. Use of Senolytic and Anti-Fibrotic Agents to Improve the Beneficial Effect of Bone Marrow Stem Cells for OA. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04815902>. 2021.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
286. Nct. Autologous BMAC vs Saline and LAC + LP-PRP vs Saline Evaluations in Knee OA. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05517434>. 2022.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
287. Nct. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05288725>. 2022.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
288. Nct. Prediction AlgoriThm for regeneraTive Medicine Approach in knEe OA: new Decision-making Process Based on Patient pRofiliNg. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05447767>. 2022.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
289. Negishi YK, H.Aoki, T.Liu, L.Momoeda, M.Arepati, A.Tomura, J.Wakana, S.Kubota, M.Tamura, Y.Kawamori, R.Ishijima, M. The Larger Mri-Detected Medial Tibial Osteophyte Width, the Higher Risk for Unstable Meniscus Tear in Knee Oa -the Bunkyo Health Study (Bhs). Osteoarthritis and Cartilage. 2022;30(Supplement 1):S289-S90.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
290. Neybecker PH, C.Pape, E.Grossin, L.Mainard, D.Galois, L.Loeuille, D.Gillet, P.Pinzano, A. Respective stemness and chondrogenic potential of mesenchymal stem cells isolated from human bone marrow, synovial membrane, and synovial fluid. Stem Cell Research and Therapy. 2020;11(1).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
291. Nguyen PDT, T. D.Nguyen, H. T.Vu, H. T.Le, P. T.Phan, N. L.Vu, N. B.Phan, N. K.Van Pham, P. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis. Stem Cells Translational Medicine. 2017;6(1):187-95.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
292. O'Conor CJG, T. M.Liedtke, W.Guilak, F. Increased susceptibility of Trpv4-deficient mice to obesity and obesity-induced osteoarthritis with very high-fat diet. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(2):300-4.

배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

293. Olifirenko OS, S.Movchan, O. Knee Joint Structural Changes in Osteoarthritis and Injections of Platelet Rich Plasma and Bone Marrow Aspirate Concentrate. *Georgian Medical News*. 2020(303):184-8.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
294. Oliver KA, T.Bayes, M. Single- Versus Multiple-Site Harvesting Techniques for Bone Marrow Concentrate: Evaluation of Aspirate Quality and Pain. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2017;5(8):2325967117724398.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
295. Onuora S. Inhibit tankyrase to preserve OA cartilage? *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(1):3.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
296. Orozco LM, A.Soler, R.Alberca, M.Soler, F.Huguet, M.Sentis, J.Sanchez, A.Garcia-Sancho, J. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation*. 2013;95(12):1535-41.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
297. Ozeki NS, R.Krych, A. J.Koga, H. Surgical treatment of complex meniscus tear and disease: state of the art. *Journal of Isakos*. 2021;6(1):35-45.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
298. Palmer JSM, A. P.Hopewell, S.Bayliss, L. E.Jackson, W.Beard, D. J.Price, A. J. Surgical interventions for symptomatic mild to moderate knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
299. Pandey VM, S.Gupta, P. The promising role of autologous and allogeneic mesenchymal stromal cells in managing knee osteoarthritis. What is beyond Mesenchymal stromal cells? *Journal of Clinical Orthopaedics & Trauma*. 2022;26:101804.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
300. Park YH, C.Kim, M. Intra-articular mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis of the knee. *Cytotherapy*. 2020;22(5 Supplement):S30-S1.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
301. Pas HIW, M.Haisma, H. J.Koenis, M. J.Tol, J. L.Moen, M. H. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *British Journal of Sports Medicine*. 2017;51(15):1125-33.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
302. Pasculli RMK, C. D.Berrigan, W. A.Mautner, K.Hammond, K.Jayaram, P. Mesenchymal stem cells for subchondral bone marrow lesions: From bench to bedside. *Bone Report*. 2022;17:101630.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
303. Peng BYC, C. S.Dubey, N. K.Yu, S. H.Deng, Y. H.Tsai, F. C.Chiang, H. S.Shieh, Y. H.Chen, W. H.Deng, W. P. Non-invasive in vivo molecular imaging of intra-articularly transplanted immortalized bone marrow stem cells for osteoarthritis treatment. *Oncotarget*. 2017;8(57):97153-64.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
304. Peng CX, S.Yu, G.Xunyong, Q.Yan, W. Longbie capsule combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for knee osteoarthritis. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2019;23(5):797-802.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
305. Peng HCH, Z.Wang, J. W. MicroRNA-21 - An important regulator of bone regeneration and various bone diseases. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2021;25(26):4198-203.

배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌

306. Pereira HC, I. F.Vilela, C.Ripoll, P. L.Espregueira-Mendes, J.Oliveira, J. M.Reis, R. L.Niek van Dijk, C. Emerging Concepts in Treating Cartilage, Osteochondral Defects, and Osteoarthritis of the Knee and Ankle. *Advances in Experimental Medicine & Biology*. 2018;1059:25-62.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
307. Pers YMM, M.Jorgensen, C. Regenerative medicine of knee osteoarthritis: Myth or reality? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2016;83(3):162-5.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
308. Pippenger BED, R.Muraro, M. G.Pagenstert, G. I.Hugle, T.Geurts, J. Multicolor flow cytometry-based cellular phenotyping identifies osteoprogenitors and inflammatory cells in the osteoarthritic subchondral bone marrow compartment. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(11):1865-9.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
309. Pistorius KL, L.Souza, P. R.Gomez, E. A.Koenis, D. S.Rodriguez, A. R.Foster, J.Sosabowski, J.Hopkinson, M.Rajeeve, V.Spur, B. W.Pitsillides, A.Pitzalis, C.Dalli, J. MCTR3 reprograms arthritic monocytes to upregulate Arginase-1 and exert pro-resolving and tissue-protective functions in experimental arthritis. *eBioMedicine*. 2022;79.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
310. Piuzei NSK, A.Newman, J. M.Ng, M.Roche, M.Husni, M. E.Spindler, K. P.Mont, M. A.Muschler, G. Bone Marrow Cellular Therapies: Novel Therapy for Knee Osteoarthritis. *The Journal of Knee Surgery*. 2018;31(1):22-6.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
311. Prajwal GSJ, N.Krishna Kanth, V.Jeyaraman, M.Muthu, S.Rajendran, S. N. S.Rajendran, R. L.Khanna, M.Oh, E. J.Choi, K. Y.Chung, H. Y.Ahn, B. C.Gangadaran, P. Lineage Differentiation Potential of Different Sources of Mesenchymal Stem Cells for Osteoarthritis Knee. *Pharmaceuticals*. 2022;15(4).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
312. Prasadam IA, A.Friis, T. E.Fang, W.Mao, X.Crawford, R. W.Xiao, Y. Mixed cell therapy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and articular cartilage chondrocytes ameliorates osteoarthritis development. *Laboratory Investigation*. 2018;98(1):106-16.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
313. Pretzel DL, S.Rochler, S.Endres, M.Kaps, C.Alsalameh, S.Kinne, R. W. Relative percentage and zonal distribution of mesenchymal progenitor cells in human osteoarthritic and normal cartilage. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(2):R64.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
314. Primorac DM, V.Rod, E.Jelec, Z.Cukelj, F.Maticic, V.Vrdoljak, T.Hudetz, D.Hajsok, H.Boric, I. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes*. 2020;11(8):26.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
315. Prodromos CF, S.Rumschlag, T.Lotus, J. Autologous Mesenchymal Stem Cell Treatment is Consistently Effective for the Treatment of Knee Osteoarthritis: The Results of a Systematic Review of Treatment and Comparison to a Placebo Group. *Medicines*. 2020;7(8):24.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
316. Qadri MA, S.Jay, G. D.Elsaid, K. A. Role of CD44 in Regulating TLR2 Activation of Human Macrophages and Downstream Expression of Proinflammatory Cytokines. *Journal of Immunology*. 2018;200(2):758-67.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

317. Reisman MA, K. T. Stem cell therapy: A look at current research, regulations, and remaining hurdles. P and T. 2014;39(12):846-57.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
318. Rodriguez-Fontan FP, N. S.Kraeutler, M. J.Pascual-Garrido, C. Early Clinical Outcomes of Intra-Articular Injections of Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Early Osteoarthritis of the Hip and Knee: A Cohort Study. Pm & R. 2018;10(12):1353-9.
배제사유 : 대상이 적절하지 않은 문헌
319. Rohner EH, P.Gaber, T.Lang, A.Voros, P.Buttgereit, F.Perka, C.Windisch, C.Matziolis, G. Cytokine expression in human osteoblasts after antiseptic treatment: a comparative study between polyhexanide and chlorhexidine. Journal of Investigative Surgery. 2015;28(1):1-7.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
320. Rollin RA-L, R.Marco, F.Garcia-Asenjo, J. A.Jover, J. A.Rodriguez, L.Lopez-Duran, L.Fernandez-Gutierrez, B. Abnormal transforming growth factor-beta expression in mesenchymal stem cells from patients with osteoarthritis. Journal of Rheumatology. 2008;35(5):904-6.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
321. Ruane JJR, A.Zigmont, V.McClure, D.Gascon, G. A Single-Blinded Randomized Controlled Trial of Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Active Control. Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine. 2021;17(1):3-17.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
322. Ryu DJJ, Y. S.Park, J. S.Bae, G. C.Kim, J. S.Kim, M. K. Comparison of Bone Marrow Aspirate Concentrate and Allogenic Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation on Chondral Defect of Knee: Assessment of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes at 2-Year Follow-Up. Cell Transplantation. 2020;29:963689720943581.
배제사유 : 적절한 의료결과를 보고하지 않은 문헌
323. Sadat-Ali MA, A. S.Almoussa, S. A.Alsayed, H. N.Altabash, K. W.Azam, M. Q.Hegazi, T. M.Acharya, S. Autologous Bone Marrow-Derived Chondrocytes for Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Advances in Orthopedics. 2021;2021.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
324. Sahin ST, S. A.Salimi, K.Bilgic, E.Korkusuz, P.Korkusuz, F. Advanced Injectable Alternatives for Osteoarthritis. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1077:183-96.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
325. Saito TT, R.Mitsuhashi, S.Uesugi, M.Yoshida, T.Koshino, T. Use of joint fluid analysis for determining cartilage damage in osteonecrosis of the knee. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(7):1813-9.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
326. Salerno AB, K.Rikkers, M.Li, C.Caamano-Gutierrez, E.Falciani, F.Blom, A. W.Whitehouse, M. R.Hollander, A. P. MMP13 and TIMP1 are functional markers for two different potential modes of action by mesenchymal stem/stromal cells when treating osteoarthritis. Stem Cells. 2020;38(11):1438-53.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
327. Samara OJ, H.Hamdan, M.Al-Ta'mari, A.Rahmeh, R.Hourani, B.Mandalawi, N.Awidi, A. Ultrasound-guided intra-articular injection of expanded umbilical cord mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: a safety/efficacy study with MRI data. Regenerative Medicine. 2022;17(5):299-312.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
328. Sampson S, JayVincent, HunterAufiero, DanielleZall, MonaBotto-van-Bemden, Angie. Intra-articular bone marrow concentrate injection protocol: short-term efficacy in osteoarthritis. Regenerative

- medicine. 2016;11(6):511-20.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
329. Santilli VP, M.Mangone, M.Alviti, F.Bernetti, A. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Injection therapies innovations. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2016;13(2):131-4.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
330. Sawada HK, T.Nagaoka, Y.Arai, Y.Kano, K.Uei, H.Tokuhashi, Y.Nakanishi, K.Matsumoto, T. Bone marrow-derived dedifferentiated fat cells exhibit similar phenotype as bone marrow mesenchymal stem cells with high osteogenic differentiation and bone regeneration ability. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2023;18(1):191.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
331. Schneider UK, A.Murrell, W.Ezekwesili, A.Yurdi, N. A.Maffulli, N. Intra-articular gold induced cytokine (GOLDIC R) injection therapy in patients with osteoarthritis of knee joint: a clinical study. *International Orthopaedics*. 2021;45(2):497-507.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
332. Schwarzberg ABA, C. B.DeAngelo, D. J.Helfgott, S. M. A joint venture. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(23):2496.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
333. Sekiya IO, M.Suzuki, S.Yamaga, M.Horie, M.Koga, H.Tsuji, K.Miyaguchi, K.Ogishima, S.Tanaka, H.Muneta, T. Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2012;30(6):943-9.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
334. Shadmanfar SL, N.Emadedin, M.Jaroughi, N.Azimian, V.Mardpour, S.Kakroodi, F. A.Bolurieh, T.Hosseini, S. E.Chehrazi, M.et al.,. Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytherapy*. 2018;20(4):499-506.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
335. Shah SSM, K. Current Applications of Growth Factors for Knee Cartilage Repair and Osteoarthritis Treatment. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2020;13(6):641-50.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
336. Shanmugasundaram SV, A.Chavada, V.Murrell, W. D.Vaishya, R. Assessment of safety and efficacy of intra-articular injection of stromal vascular fraction for the treatment of knee osteoarthritis-a systematic review. *International Orthopaedics*. 2021;45(3):615-25.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
337. Shapiro SAA, J. R.Heckman, M. G.Bestic, J. M.Diehl, N. N.Zubair, A. C.O'Connor, M. I. Response to Letter to the Editor. *Cartilage*. 2019;10(4):506-7.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
338. Shariatzadeh MS, J.Wilson, S. L. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. *Cell & Tissue Research*. 2019;378(3):399-410.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
339. Shaw BD, M.Derian, A. Short-Term Outcomes in Treatment of Knee Osteoarthritis With 4 Bone Marrow Concentrate Injections. *Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders*. 2018;11:1179544118781080.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구

340. Shea MK, S. B.Hsu, F. C.Nevitt, M. C.Kwoh, C.Booth, S. L.Vermeer, C.Loesser, R. F. Vitamin k status and mri-based knee osteoarthritis characteristics in community-dwelling older adults: The health abc study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;1):S152-S3.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
341. Shetty A, Kim S, Ahmed S, Trattnig S, Kim S, Jang H. A cost-effective cell-and matrix-based minimally invasive single-stage chondroregenerative technique developed with validated vertical translation methodology. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2018;100(3):240-6.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
342. Sheykhhasan MW, J. K. L.Seifalian, A. M. Human adipose-derived stem cells with great therapeutic potential. *Current Stem Cell Research and Therapy*. 2019;14(7):532-48.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
343. Shimozono YF, L. A.Brown, D.Kennedy, J. G. Adipose-Based Therapies for Knee Pain-Fat or Fiction. *The Journal of Knee Surgery*. 2019;32(1):55-64.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
344. Shin YSY, J. R.Kim, H. S.Lee, S. H. Intra-Articular Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Leading to Better Clinical Outcomes without Difference in MRI Outcomes from Baseline in Patients with Knee Osteoarthritis. *Knee Surgery & Related Research*. 2018;30(3):206-14.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
345. Shoukrie SIV, S.Dhanoa, R. K.Selvaraj, R.Selvamani, T. Y.Zahra, A.Malla, J.Hamouda, R. K.Hamid, P. F. Safety and Efficacy of Injecting Mesenchymal Stem Cells Into a Human Knee Joint To Treat Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24823.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
346. Shu CCZ, S.Ravi, V.Schiavinato, A.Smith, M. M.Little, C. B. The relationship between synovial inflammation, structural pathology, and pain in post-traumatic osteoarthritis: Differential effect of stem cell and hyaluronan treatment. *Arthritis Research and Therapy*. 2020;22(1).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
347. Siddiq MABC, D.Jansen, T. L.Rasker, J. J. Emerging and New Treatment Options for Knee Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*. 2022;18(1):20-32.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
348. Silva SA, L.Boffa, A.Di Martino, A.Reale, D.Vara, G.Miceli, M.Cavallo, C.Grigolo, B.Zaffagnini, S.Filardo, G. Prospective double-blind randomised controlled trial protocol comparing bone marrow aspirate concentrate intra-articular injection combined with subchondral injection versus intra-articular injection alone for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *BMJ Open*. 2022;12(9):e062632.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
349. Silvestre AB, S.Delavigne, C.Merle, F.Caudron, S.Pesquer, L.Lintingre, P. F.Dallaudiere, B. Intra-articular Injection of Bone Marrow Concentrate for Treatment of Patellofemoral Osteoarthritis: Preliminary Results Utilizing an Ultrasound-Guided Marrow Harvesting Technique. *Journal of Vascular & Interventional Radiology*. 2023;34(1):71-8.e1.
배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
350. Singh SJ, B. J.Crawford, R.Xiao, Y. Characterization of a mesenchymal-like stem cell population from osteophyte tissue. *Stem Cells & Development*. 2008;17(2):245-54.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
351. Skowronski JS, R.Rutka, M. Large cartilage lesions of the knee treated with bone marrow concentrate and collagen membrane--results. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2013;15(1):69-76.

배제사유 : 증례 보고 및 증례연구

352. Smith SEB, S. M.Duryea, J. Quantitative bone marrow lesion, meniscus, and synovitis measurement: current status. *Skeletal Radiology*. 2023;16:16.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
353. Sofat NK, A. Future directions for the management of pain in osteoarthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2014;9(2):197-216.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
354. Soler RO, L.Munar, A.Huguet, M.Lopez, R.Vives, J.Coll, R.Codinach, M.Garcia-Lopez, J. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *Knee*. 2016;23(4):647-54.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
355. Song FT, J.Geng, R.Hu, H.Zhu, C.Cui, W.Fan, W. Comparison of the efficacy of bone marrow mononuclear cells and bone mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis in a sheep model. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*. 2014;7(4):1415-26.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
356. Song JSH, K. T.Kim, N. M.Jung, J. Y.Park, H. S.Lee, S. H.Cho, Y. J.Kim, S. J. Implantation of allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improves knee osteoarthritis outcomes: Two-year follow-up. *Regenerative Therapy*. 2020;14:32-9.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
357. Steiner MMC, J. H. Biologic Approaches to Problems of the Hand and Wrist. *Orthopedic Clinics of North America*. 2017;48(3):343-9.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
358. Stout AB, M.Eaton, C. B.Amin, M.Al Eid, F.Price, L. L.Lu, B.Lo, G. H.Zhang, M.McAlindon, T. E.Driban, J. Inflammation and glucose homeostasis are associated with specific structural features among adults without knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(Supplement 10):3050-2.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
359. Stout ACB, M. F.Eaton, C. B.Amin, M.Al-Eid, F.Price, L. L.Lu, B.Lo, G. H.Zhang, M.Pang, J.McAlindon, T. E.Driban, J. B. Inflammation and glucose homeostasis are associated with specific structural features among adults without knee osteoarthritis: a cross-sectional study from the osteoarthritis initiative. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018;19(1):1.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
360. Strebkova EA, L.Taskina, E.Kashevarova, N.Anikin, S.Sharapova, E.Telyshev, K.Bibulatova, F.Lila, A. The role of leptin in the metabolic phenotype of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29(Supplement 1):S158.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
361. Subasi VE, T. Bone marrow aspiration concentrate and platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A report of three cases. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2019;34:113-5.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
362. Sudarmono W, S.Sitam, S.Suherna, I.Fitri, A. D.Rachman, A. Comparison of bone regeneration in hadmsc versus hucbmsc with hbmmmsc as a reference: a literature review of potential bone regeneration. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021;14(4):1993-8.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
363. Suhaeb AMN, S.Mansor, A.Kamarul, T. Hyaluronic acid with or without bone marrow

- derived-mesenchymal stem cells improves osteoarthritic knee changes in rat model: a preliminary report. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2012;50(6):383-90.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
364. Sun XW, J.Wang, Y.Zhang, Q. Collagen-based porous scaffolds containing PLGA microspheres for controlled kartogenin release in cartilage tissue engineering. *Artificial Cells, Nanomedicine, & Biotechnology*. 2018;46(8):1957-66.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
365. Szwedowski DD, I.Irlandini, E.Gobbi, A. Osteo-core Plasty: A Minimally Invasive Approach for Subchondral Bone Marrow Lesions of the Knee. *Arthroscopy Techniques*. 2020;9(11):e1773-e7.
배제사유 : 증재 시술이 적절하지 않은 문헌
366. Tabacco JL, R. J.Hackel, J. G.Andrews, J. R.Milchtein, C. Outcomes of autologous stem cell therapy for knee osteoarthritis in national football league players. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2015;25(2):175-6.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
367. Talukdar BD, S.Dutta, S. Autologous bone marrow derived buffy coat enriched with platelet rich plasma for treatment of osteoarthritis of knee: A brief pilot study from Eastern India. *Vox Sanguinis*. 2019;114(SUPPL 2):131-2.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
368. Tan SHSK, Y. T.Neo, W. J.Chong, J. Y.Kuek, T. Y. J.See, J. Z. F.Wong, K. L.Toh, W. S.Hui, J. H. P. Intra-articular Injections of Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Therapies for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Sports Medicine*. 2021;49(11):3113-24.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
369. Themistocleous GSC, G. D.Kyrantzoulis, I. M.Georgokostas, I. A.Themistocleous, M. S.Papagelopoulos, P. J.Savvidou, O. D. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon*. 2018;4(10):e00871.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
370. Tkachuk PS, S.Strafun, S.Kuchmenko, O.Makarenko, O.Mkhitaryan, L.Drobotko, T. Correlation of Blood Biochemical Indicators with the Level of Knee Joint Damage in the Model of the Posttraumatic Osteoarthritis. *Georgian Medical News*. 2020(309):135-41.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
371. Toan DDB, N. T.Dung, T. T.Thuy, L. Q.Hoa, N. D.Long, N. H.Tung, P. S. The effectiveness of knee osteoarthritis treatment by arthroscopic microfracture technique in combination with autologous bone marrow stem cells transplantation. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2019;15.
배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
372. Tomita MM, S. Effects of air tourniquet on the antibiotics concentration, in bone marrow, injected just before the start of operation. *Modern Rheumatology*. 2007;17(5):409-12.
배제사유 : 증재 시술이 적절하지 않은 문헌
373. Tomura JK, H.Negishi, Y.Aoki, T.Liu, L.Momoeda, M.Li, A. A. D. I.Wakana, S.Kobayashi, K.Yoshida, K.Kubota, M.Tamura, Y.Kawamori, R.Ishijima, M. Irreversible Subchondral Bone Changes Are More Responsible Mri-Detected Oa-Structural Changes Than Cartilage Changes Associated with Knee Pain in Elderly Populations -the Bunkyo Health Study (Bhs). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2022;30(Supplement 1):S289.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)

374. Tran TDXW, C. M.Dubey, N. K.Deng, Y. H.Su, C. W.Pharm, T. T.Thi Le, P. B.Sestili, P.Deng, W. P. Time- and Kellgren-Lawrence Grade-Dependent Changes in Intra-Articularly Transplanted Stromal Vascular Fraction in Osteoarthritic Patients. *Cells*. 2019;8(4):03.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
375. Tsubosaka MM, T.Sobajima, S.Matsushita, T.Iwaguro, H.Kuroda, R. The influence of adipose-derived stromal vascular fraction cells on the treatment of knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21(1):207.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
376. Tsubosaka MM, T.Sobajima, S.Matsushita, T.Iwaguro, H.Kuroda, R. Comparison of Clinical and Imaging Outcomes of Different Doses of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cell Treatment for Knee Osteoarthritis. *Cell Transplantation*. 2021;30:9636897211067454.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
377. Twomey-Kozak JD, S.Liu, W.Li, N. Y.Lemme, N.Chen, Q.Owens, B. D.Jayasuriya, C. T. Distal-Less Homeobox 5 Is a Therapeutic Target for Attenuating Hypertrophy and Apoptosis of Mesenchymal Progenitor Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):08.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
378. Twomey-Kozak JJ, C. T. Meniscus Repair and Regeneration: A Systematic Review from a Basic and Translational Science Perspective. *Clinics in Sports Medicine*. 2020;39(1):125-63.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
379. Tyndall A. Mesenchymal stromal cells and rheumatic disorders. *Immunology Letters*. 2015;168(2):201-7.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
380. Tzeng WRH, S. W.Sun, J. S.Chen, C. Y.Fang, C. H.Tsai, P. I.Shen, H. H.Chen, S. Y.Lin, F. H. Bone marrow-mesenchymal stem cell embedded collagen-based chondroprogenitor scaffold for the treatment of early osteoarthritis in a porcine animal model. *Journal of Orthopaedic Research Conference*. 2017;35(Supplement 1).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
381. Ude CCN, M. H.Chen, C. H.Htwe, O.Amaramalar, N. S.Hassan, S.Djordjevic, I.Rani, R. A.Ahmad, J.Yahya, N. M.Saim, A. B.Hj Idrus, R. B. Improved functional assessment of osteoarthritic knee joint after chondrogenically induced cell treatment. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(8):1294-306.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
382. Ude CCS, B. S.Ng, M. H.Chen, H. C.Ohnmarr, H.Amaramalar, S. N.Rizal, A. R.Johan, A.Norhamdan, M. Y.Azizi, M.Aminuddin, B. S.Ruszymah, B. H. I. Long-term evaluation of osteoarthritis sheep knee, treated with TGF-beta3 and BMP-6 induced multipotent stem cells. *Experimental Gerontology*. 2018;104:43-51.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
383. van Buul GMS, M.Leijts, M. J.Bos, P. K.Waarsing, J. H.Kops, N.Weinans, H.Verhaar, J. A.Bernsen, M. R.van Osch, G. J. Mesenchymal stem cells reduce pain but not degenerative changes in a mono-iodoacetate rat model of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2014;32(9):1167-74.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
384. Vaquero-Picado AR-M, E. C. Arthroscopic repair of the meniscus: Surgical management and clinical outcomes. *EFORT Open Reviews*. 2018;3(11):584-94.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
385. Varady NHC, G.Barghi, A.Jobbe, N.Yakin, D.Ylanan, R. C.Arnold, C. A. Positive early clinical outcomes

- of bone marrow aspirate concentrate for osteoarthritis using a novel fenestrated trocar. *Knee*. 2020;27(5):1627-34.
 배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
386. Vega AM-F, M. A.Canto, F. D.Alberca, M.Garcia, V.Munar, A.Orozco, L.Soler, R.Fuertes, J. J.Huguet, M.Sanchez, A.Garcia-Sancho, J. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1681-90.
 배제사유 : 중재 기술이 적절하지 않은 문헌
387. Veronesi FG, G.Tschon, M.Borsari, V.Nicoli Aldini, N.Fini, M. Clinical use of bone marrow, bone marrow concentrate, and expanded bone marrow mesenchymal stem cells in cartilage disease. *Stem Cells and Development*. 2013;22(2):181-92.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
388. Vigano MR, E.Di Matteo, B.Gambaro, F. M.Perucca Orfei, C.Spinelli, G.Colombini, A.de Girolamo, L.Kon, E. A single step, centrifuge-free method to harvest bone marrow highly concentrated in mesenchymal stem cells: results of a pilot trial. *International Orthopaedics*. 2022;46(2):391-400.
 배제사유 : 증례 보고 및 증례연구
389. Vina MFC, L. B.Cipitria, J. A single dose of Bone Marrow Mononuclear Cells (BMMNCs)and Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC)for the treatment of Knee OA. First 6 months of follow up. *Cytotherapy*. 2019;21(5 Supplement):S76-S7.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
390. Vina MFC, L. B.Spitaleri, M. A single dose of Bone Marrow Mononuclear Cells (BMMNCs) and Bone Marrow Plasma Concentrate (BMPC) for the treatment of Knee OA. 12 months of follow up. *Cytotherapy*. 2020;22(5 Supplement):S82.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
391. Vinod EA, S. M.Kachroo, U. An assessment of bone marrow mesenchymal stem cell and human articular cartilage derived chondroprogenitor cocultures vs. monocultures. *Knee*. 2021;29:418-25.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
392. Vinod EP, R.Amirtham, S. M.Rebekah, G.Kachroo, U. Comparative analysis of human bone marrow mesenchymal stem cells, articular cartilage derived chondroprogenitors and chondrocytes to determine cell superiority for cartilage regeneration. *Acta Histochemica*. 2021;123(4):151713.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
393. Vitali MO, M.Pironti, P.Salvato, D.Sandrucci, A.Leone, O.Salini, V. Clinical and functional evaluation of bone marrow aspirate concentrate vs autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense*. 2022;93(5):e2022222.
 배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
394. Vives JO-V, I.Casamayor-Genesca, A.Codinach, M.Torrico, C.Coll, R.Lopez, J. R.Pla, A.Garcia, J. Advanced cell therapy for the treatment of osteochondral defects: From product development to the clinical trial. *Cytotherapy*. 2013;1):S17-S8.
 배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
395. Wakitani SY, T. Response of the donor and recipient cells in mesenchymal cell transplantation to cartilage defect. *Microscopy Research & Technique*. 2002;58(1):14-8.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
396. Walsh CJG, D.Caplan, A. I.Goldberg, V. M. Meniscus regeneration in a rabbit partial meniscectomy model. *Tissue Engineering*. 1999;5(4):327-37.
 배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

397. Wang BP, H. K.Cicuttini, F.Wluka, A.Hanna, F.Davis, S.Bell, R.Teichtahl, A.Wang, Y. Associations between levels of urinary c-telopeptide fragments of type ii collagen and knee structure in asymptomatic middle-aged women. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;10):S102.
배제사유 : 회색문헌(학위논문, conference 초록 등)
398. Wang JC, Z.Guan, Z. Vaspin deficiency failed to promote the proliferation of BMSCs in osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2021;24(1):90-5.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
399. Wang JZ, L.Zhang, Y.Huang, L.Shi, Q. Mesenchymal stem cells - a promising strategy for treating knee osteoarthritis. *Bone & Joint Research*. 2020;9(10):719-28.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
400. Wang MC, P.Liu, C.Hao, Y.Zhang, Y.Zhang, X. [Experimental study on CD105+/CD166+ cells and its chondrogenic potential in early osteoarthritis cartilage]. *Chung-Kuo Hsiu Fu Chung Chien Wai Ko Tsa Chih/Chinese Journal of Reparative & Reconstructive Surgery*. 2013;27(7):793-9.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
401. Wei ZJW, Q. Q.Cui, Z. G.Inadera, H.Jiang, X.Wu, C. A. Which is the most effective one in knee osteoarthritis treatment from mesenchymal stem cells obtained from different sources? - A systematic review with conventional and network meta-analyses of randomized controlled trials. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(6).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
402. Wei ZS, Y.Zhang, X.Huang, W.Xu, H.Liu, R. Role and mechanism by which long non-coding RNAs regulate subchondral bone homeostasis in knee osteoarthritis. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2023;27(29):4736-44.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
403. Weinberg MEK, D. J.Pham, H.Goodwin, D.Dold, A.Chiu, E.Jazrawi, L. M. Injectable Biological Treatments for Osteoarthritis of the Knee. *JBJS Reviews*. 2017;5(4).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
404. Wells KK, M.Hurwitz, N.Santiago, K.Cheng, J.Abutilib, Z.Beatty, N.Lutz, G. Cellular and clinical analyses of autologous bone marrow aspirate injectate for knee osteoarthritis: a pilot study. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2020;05.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
405. Wiggers TGW, M.Van den Boom, N. A.Haisma, H. J.Moen, M. H. Autologous stem cell therapy in knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. 2021;55(20):1161-9.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
406. Wong KLL, K. B.Tai, B. C.Law, P.Lee, E. H.Hui, J. H. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy*. 2013;29(12):2020-8.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
407. Woodell-May JS, K.King, W. Potential Mechanism of Action of Current Point-of-Care Autologous Therapy Treatments for Osteoarthritis of the Knee-A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):08.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
408. Xia PW, Q.Song, J.Wang, X.Wang, X.Lin, Q.Cheng, K.Chen, A.Li, X. Low-Intensity Pulsed Ultrasound

- Enhances the Efficacy of Bone Marrow-Derived MSCs in Osteoarthritis Cartilage Repair by Regulating Autophagy-Mediated Exosome Release. *Cartilage*. 2022;13(2):19476035221093060.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
409. Xia TY, F.Zhang, K.Wu, Z.Shi, D.Teng, H.Shen, J.Yang, X.Jiang, Q. The effectiveness of allogeneic mesenchymal stem cells therapy for knee osteoarthritis in pigs. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(20):404.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
410. Xiang XL, H.Wang, L.Zhu, B.Ma, L.Du, F.Li, L.Qiu, L. Ultrasound combined with SDF-1alpha chemotactic microbubbles promotes stem cell homing in an osteoarthritis model. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*. 2020;24(18):10816-29.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
411. Xiaoyu YH, X.Xiaolong, L.Lili, X.Zhuo, Y.Xinyu, Q. The mechanism of Danzikang Knee Granule in regulating the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells based on TGF-beta signaling pathway in cartilage repair in knee osteoarthritis. *Cellular and Molecular Biology*. 2021;67(5):164-73.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
412. Xie CC, Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(12):71.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
413. Xie JZ, D.Lin, Y.Yuan, Q.Zhou, X. Anterior Cruciate Ligament Transection-Induced Cellular and Extracellular Events in Menisci: Implications for Osteoarthritis. *American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(5):1185-98.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
414. Xu DX, G.Lin, J. Whether innate immune together with genetic factor are involved in leukemic arthritis? *Medicine (United States)*. 2018;97(7).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
415. Yamasaki SM, H.Itokazu, M.Hashimoto, Y.Wakitani, S. Cartilage Repair With Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation: Review of Preclinical and Clinical Studies. *Cartilage*. 2014;5(4):196-202.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
416. Yan BL, S.Tong, P.Yan, L.Chen, Z.Zhou, L.Yuan, Q.Guo, L.Shan, L. Intra-Articular Injection of Adipose-Derived Stem Cells Ameliorates Pain and Cartilage Anabolism/Catabolism in Osteoarthritis: Preclinical and Clinical Evidences. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
417. Yang CC, Y.Yuan, Y. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transfected with Distal-Less Homeobox 2 Gene Promote Articular Cartilage Repair after Injury. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;83:55-61.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
418. Yang XZ, T. Y.Wen, L. C.Cao, Y. P.Liu, C.Cui, Y. P.Meng, Z. C.Liu, H. Intraarticular Injection of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells has a Protective Role for the Osteoarthritis. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(18):2516-23.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
419. Yazici YM, T. E.Fleischmann, R.Gibofsky, A.Lane, N. E.Kivitz, A. J.Skrepnik, N.Armas, E.Swearingen, C. J.DiFrancesco, A.Tambiah, J. R. S.Hood, J.Hochberg, M. C. A novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, for the treatment of moderate to severe osteoarthritis of the knee: results of a 24-week, randomized, controlled, phase 1 study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(10):1598-606.

배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구

420. Ye CC, J.Qu, Y.Liu, H.Yan, J.Lu, Y.Yang, Z.Wang, F.Li, P. Naringin and bone marrow mesenchymal stem cells repair articular cartilage defects in rabbit knees through the transforming growth factor-beta superfamily signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(5).
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
421. Yeoh JCT, B. A. Osseous Healing in Foot and Ankle Surgery with Autograft, Allograft, and Other Orthobiologics. *Orthopedic Clinics of North America*. 2017;48(3):359-69.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
422. Yingqi GX, G.Yan, Z.Han, X.Ye, W.Wenguang, G. Meniscus extrusion and patellofemoral joint cartilage injury and bone marrow lesions: MRI semiquantitative score. [Chinese]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2023;27(4):600-5.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
423. Yu MW, D.Chen, X.Zhong, D.Luo, J. BMSCs-derived Mitochondria Improve Osteoarthritis by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction and Promoting Mitochondrial Biogenesis in Chondrocytes. *Stem Cell Reviews & Reports*. 2022;18(8):3092-111.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
424. Yu PZ, Z. Letter to the editor: "Percutaneous autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis: patient-reported outcomes and progenitor cell content". *International Orthopaedics*. 2023;47(1):283.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
425. Yue JJ, S.Gu, S.Sun, R.Liang, Q. High concentration magnesium inhibits extracellular matrix calcification and protects articular cartilage via Erk/autophagy pathway. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(12):23190-201.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
426. Zapata-Linares NE, F.Berenbaum, F.Houard, X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(1):84-93.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
427. Zellner JP, G.Koch, M.Lang, S.Weber, J.Pfeifer, C. G.Mueller, M. B.Kujat, R.Nerlich, M.Angele, P. Autologous mesenchymal stem cells or meniscal cells: what is the best cell source for regenerative meniscus treatment in an early osteoarthritis situation? *Stem Cell Research & Therapy*. 2017;8(1):225.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
428. Zeng JL, Z.Zhou, Q.Wang, X.Zhao, F.Zhang, Y.Wang, J.Liu, M.Du, R. Promising Strategies for Transdermal Delivery of Arthritis Drugs: Microneedle Systems. *Pharmaceutics*. 2022;14(8).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
429. Zeng WNZ, Y.Wang, D.Zeng, Y. P.Yang, H.Li, J.Zhou, C. P.Liu, J. L.Yang, Q. J.Deng, Z. L.Zhou, Z. K. Intra-articular Injection of Kartogenin-Enhanced Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Knee Osteoarthritis in a Rat Model. *American Journal of Sports Medicine*. 2021;49(10):2795-809.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
430. Zhai QC, X.Fei, D.Guo, X.He, X.Zhao, W.Shi, S.Gooding, J. J.Jin, F.Jin, Y.Li, B. Nanorepairers Rescue Inflammation-Induced Mitochondrial Dysfunction in Mesenchymal Stem Cells. *Advanced science*. 2022;9(4):e2103839.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
431. Zhang PC, X.Zou, Y.Wang, W.Feng, Y. Value of repeat renal biopsy in the evaluation of AL amyloidosis patients lacking renal response despite of complete hematologic remission: a case report and literature

- review. BMC Nephrology. 2022;23(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
432. Zhang SX, H.He, B.Fan, M.Xiao, M.Zhang, J.Chen, D.Tong, P.Mao, Q. Mid-term prognosis of the stromal vascular fraction for knee osteoarthritis: a minimum 5-year follow-up study. Stem Cell Research & Therapy. 2022;13(1):105.
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
433. Zhang XZ, W.Yang, M. Application of hydrogels in cartilage tissue engineering. Current Stem Cell Research and Therapy. 2018;13(7):497-516.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
434. Zhang YC, T.Luo, P.Li, S.Zhu, J.Xue, S.Cao, P.Zhu, Z.Li, J.Wang, X.Wluka, A. E.Cicuttini, F.Ruan, G.Ding, C. Associations of Dietary Macroelements with Knee Joint Structures, Symptoms, Quality of Life, and Comorbid Conditions in People with Symptomatic Knee Osteoarthritis. Nutrients. 2022;14(17).
배제사유 : 중재 시술이 적절하지 않은 문헌
435. Zhang ZL, X.Wang, Y.Cui, Z.Chen, Z.Zhang, H. EXPERIMENTAL STUDY ON LENTIVIRUS-MEDIATED MULTI-GENES CO-TRANSFECTION IN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS FOR TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN CYNOMOLGUS MONKEY. [Chinese]. Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery. 2016;30(9):1153-9.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
436. Zhang ZS, L. The Current Status of Clinical Trials on Biologics for Cartilage Repair and Osteoarthritis Treatment: An Analysis of ClinicalTrials.gov Data. Cartilage. 2022;13(2).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
437. Zhang ZZW, S. J.Zhang, J. Y.Jiang, W. B.Huang, A. B.Qi, Y. S.Ding, J. X.Chen, X. S.Jiang, D.Yu, J. K. 3D-Printed Poly(epsilon-caprolactone) Scaffold Augmented With Mesenchymal Stem Cells for Total Meniscal Substitution: A 12- and 24-Week Animal Study in a Rabbit Model. American Journal of Sports Medicine. 2017;45(7):1497-511.
배제사유 : 동물 실험 및 전임상연구
438. Zhao DP, J. K.Yang, W. Y.Han, Y. H.Zeng, L. F.Liang, G. H.Liu, J. Intra-Articular Injections of Platelet-rich plasma, Adipose mesenchymal stem cells and Bone marrow mesenchymal stem cells Associated With Better Outcomes than Hyaluronic acid and Saline in Knee Osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2021;10.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
439. Zhao Z. Bone regeneration therapy of atraumatic necrosis of femoral head. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;82:100-7.
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
440. Zhu XL, C. W.Xu, H.Wang, Y. F.Yung, P. S. H.Jiang, Y.Lee, O. K. Phenotypic alteration of macrophages during osteoarthritis: a systematic review. Arthritis Research and Therapy. 2021;23(1).
배제사유 : 원저가 아닌문헌(리뷰, SR, editorial, letter 등)
441. Zhuo QHZ, W. N.Li, J.Wang, H. W.Zheng, F.Ying, B. B. Intra-articular injection of Sox9-transfected bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of knee osteoarthritis. [Chinese]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2017;21(5):736-41.
배제사유 : 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌

부록 7 약어

ACS	Autologous Conditioned Serum
BMAC	Bone Marrow Aspirate Concentrate
HA	Hyaluronic Acid
HSS	Hospital for Special Surgery
HTO	High Tibial Osteotomy
hUCB-MSC	Human Umbilical Cord Blood-derived Mesenchymal Stromal Cell
ICOAP	Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain
ICRS	International Cartilage Regeneration & joint preservation Society
IKDC	International Knee Documentation Committee
KL	Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis
KOOS	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score
KSS	Knee Society Score
MFAT	MicroFragmented Adipose Tissue
MFx	Microfracture
OA	Osteoarthritis
OAOS	Osteoarthritis Outcome Score
PRP	Platelet-Rich Plasma
SF-36	Short-Form 36 Questionnaire
VAS	Visual Analogue Scale
WOMAC	Western Ontario and McMaster universities Arthritis index

참고문헌

1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2023년 2월판. 2023.
2. 건강보험심사평가원. 요양기관업무포털 심사기준 종합서비스(행위정의) 홈페이지. Available from URL: <https://biz.hira.or.kr>
3. 건강보험심사평가원. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침 2022년 8월판. 2022.
4. 김대훈, 장현정, 전재균, 김선엽. 슬관절 골관절염 환자의 방사선학적 소견의 심각성과 통증 및 기능장애수준 간에 상관성. 대한물리의학회지. 2016;11(1):23-34.
5. 김도경 & 박원하. 전방십자인대 재건술 전 대퇴신전근력이 일년 후 슬관절 기능 점수에 미치는 영향. 대한스포츠 의학회지, 2013;31(1):7-12.
6. 남봉현 & 이승욱. 건강수준 측정도구 SF-36 의 타당성 평가에 대한 연구. 한국보건통계학회지, 2003;28(2):3-24.
7. 대한정형외과학회 홈페이지. Available from URL: <https://m.koa.or.kr/>
8. 대한정형외과학회. 근골격의학. 최신의학사, 2022.
9. 대한정형외과학회. 정형외과학. 8판. 최신의학사, 2020.
10. 보건복지부 & 신의료기술평가위원회. 신의료기술평가보고서 HTA-2012-4 (근골격계 질환에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술). 2012.
11. 보건복지부 & 신의료기술평가위원회. 신의료기술평가보고서 HTA-2018-19 (연골 결손 환자에서의 자가 골수 줄기 세포 치료술). 2018.
12. 선종근; 최익선; 고지욱. 골관절염에서 줄기세포를 이용한 연골 재생의 최신 지견. Journal of the Korean Orthopaedic Association, 2019;54(6):478-489.
13. 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지. Available from UR: <https://emed.mfds.go.kr/>
14. 원영준. 성인 간엽줄기세포를 이용한 골조직공학. 대한내분비학회지, 2005;20(5)
15. 정경희. 관절염의 진단과 치료. 대한신경과학회지, 2017;35(4):25-30.
16. 허용준 & 김동욱. 줄기세포의 개요. 2011.
17. American Academy of Orthopaedic Surgeons Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline (3rd Edition). Available from URL: <https://www.aaos.org/oak3cpg> Published August 31, 2021.
18. Anz AW, Hubbard R, Rendos NK, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis at 1 Year: A Prospective, Randomized Trial. Orthop J Sports Med. 2020;8(2):2325967119900958.
19. Anz AW, Plummer HA, Cohen A, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis at 2 Years: A Prospective Randomized Trial. Am J Sports Med. 2022;50(3):618-29.
20. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(11):1578-89.

21. BELLAMY N. Outcome measurement in osteoarthritis clinical trials. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 1995;43:49-51.
22. Boffa A, Di Martino A, Andriolo L, De Filippis R, Poggi A, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G. Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(12):3958-67.
23. Briggs KK, Lysholm J, Tegner Y, Rodkey WG, Kocher MS, Steadman JR. The reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm score and Tegner activity scale for anterior cruciate ligament injuries of the knee: 25 years later. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):890-7.
24. Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B, Cenacchi A, Giannini S. Osteochondral Lesions of the Knee: A New One-Step Repair Technique with Bone-Marrow-Derived Cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(2):2-11.
25. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, Harris JD. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018;2(3):e088.
26. Dulic O, Rasovic P, Lalic I, Kecojevic V, Gavrilovic G, Abazovic D, Maric D, Miskulin M, Bumbasirevic M. Bone Marrow Aspirate Concentrate versus Platelet Rich Plasma or Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11):1193.
27. El-Kadiry AE, Lumbao C, Salame N, Rafei M, Shammaa R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: a one-year non-randomized retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):23.
28. Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):648-57.
29. Ha CW, Park YB, Kim SH, Lee HJ. Intra-articular Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Evidence of Cartilage Repair. *Arthroscopy.* 2019;35(1):277-88.
30. Jin QH, Chung YW, Na SM, Ahn HW, Jung DM, Seon JK. Bone marrow aspirate concentration provided better results in cartilage regeneration to microfracture in knee of osteoarthritic patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021 ;29(4):1090-7.
31. KHAZZAM, Michael; GEE, Albert O.; PEARL, Michael. Management of glenohumeral joint osteoarthritis. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2020;28(19):781-9.
32. Kim JD, Lee GW, Jung GH, Kim CK, Kim T, Park JH, Cha SS, You YB. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(8):1505-11.
33. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(8):1886-93.
34. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwok CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmigel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62.
35. KOLASINSKI, Sharon L., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline

- for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis & Rheumatology*, 2020;72(2):220-33.
36. Lee NH, Na SM, Ahn HW, Kang JK, Seon JK, Song EK. Allogenic Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Are More Effective Than Bone Marrow Aspiration Concentrate for Cartilage Regeneration After High Tibial Osteotomy in Medial Unicompartmental Osteoarthritis of Knee. *Arthroscopy*. 2021;37(8):2521-30.
 37. Martimbianco AL, Calabrese FR, Iha LA, Petrilli M, Lira Neto O, Carneiro Filho M. Reliability of the "American Knee Society Score" (AKSS). *Acta Ortop Bras*. 2012;20(1):34-8.
 38. Mautner K, Bowers R, Easley K, Fausel Z, Robinson R. Functional Outcomes Following Microfragmented Adipose Tissue Versus Bone Marrow Aspirate Concentrate Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(11):1149-56.
 39. Moreton BJ, Wheeler M, Walsh DA, Lincoln NB. Rasch analysis of the intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) scale. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(10):1109-15.
 40. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Oct 19.
 41. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Günther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Mola EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G, Zimmermann-Gorska I. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2000;59(12):936-44.
 42. Ryu DJ, Jeon YS, Park JS, Bae GC, Kim JS, Kim MK. Comparison of Bone Marrow Aspirate Concentrate and Allogenic Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation on Chondral Defect of Knee: Assessment of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes at 2-Year Follow-Up. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720943581.
 43. Shapiro SA, Arthurs JR, Heckman MG, Bestic JM, Kazmerchak SE, Diehl NN, Zubair AC, O'Connor MI. Quantitative T2 MRI Mapping and 12-Month Follow-up in a Randomized, Blinded, Placebo Controlled Trial of Bone Marrow Aspiration and Concentration for Osteoarthritis of the Knees. *Cartilage*. 2019;10(4):432-43.
 44. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017;45(1):82-90.
 45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 홈페이지. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
 46. Singh JA, Schleck C, Harmsen WS, Lewallen D. Validation of the Hospital for Special Surgery Knee questionnaire: Convergent validity, responsiveness and sensitivity to change. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting
 47. van der Meijden OA, Gaskill TR, Millett PJ. Glenohumeral joint preservation: a review of management options for young, active patients with osteoarthritis. *Adv Orthop*. 2012;2012:160923.
 48. Varma HS, Dadarya B, Vidyarthi A. The new avenues in the management of osteo-arthritis of knee--stem cells. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(9):583-5.
 49. Vitali M, Ometti M, Pironti P, Salvato D, Sandrucci A, Leone O, Salini V. Bone Marrow Aspirate Concentrate vs Autologous Conditioned Serum in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2022;93(5).
 50. Wiggers TG, Winters M, Van den Boom NA, Haisma HJ, Moen MH. Autologous stem cell therapy in knee

osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. 2021;55(20):1161-9.

51. Yamasaki S, Mera H, Itokazu M, Hashimoto Y, Wakitani S. Cartilage Repair With Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation: Review of Preclinical and Clinical Studies. *Cartilage*. 2014;5(4):196-202.
52. Yang HY, Song EK, Kang SJ, Kwak WK, Kang JK, Seon JK. Allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell implantation was superior to bone marrow aspirate concentrate augmentation for cartilage regeneration despite similar clinical outcomes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022;30(1):208-18.