



뇌혈관 질환, 뇌대사 개선제 글리아티린

■ 직접적인 콜린 공급 ¹⁾

BBB를 45% 통과하여 아세틸콜린 합성에 필요한 콜린을 직접 공급합니다.

■ 손상된 신경세포 복구 ²⁾

투여 된 후 Choline과 Glycerophosphate로 분리되어 신경전달은 물론 세포막 구조회복까지 도와줍니다.

■ 우수한 내약성 ³⁾

장기간(6개월)의 임상에서 내약성이 우수했습니다.



【성분·함량】 ■ Choline Alphoscerate 400mg, 1g / mL

【효능·효과】 ■ 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신 증후군

■ 감정 및 행동 변화 ■ 노인성 가성우울증

【용법·용량】 ■ 400mg : 1회 1캡슐, 1일 2~3회 경구투여 / 1g / mL : 1일 1회 1앰플, 근육 또는 정맥주사

뇌대사개선제 No.1⁴⁾

GLIATILIN[®] Soft Caps Inj.

대한뇌혈관외과학회 · 대한뇌혈관내수술학회 합동 연수강좌

대한뇌혈관외과학회 대한뇌혈관내수술학회 합동 연수강좌

Case presentations & Review for cerebrovascular diseases

2014 · 5 · 16

대한뇌혈관외과학회 · 대한뇌혈관내수술학회





Long term therapy for vascular disease!

Anti-atherogenic effect¹⁾

Anti-thrombotic effect²⁾

Less bleeding³⁾

프레탈은 항동맥경화 작용과 출혈에 대한 안전성으로
long term therapy에 적합한 **항혈전제**입니다.

PLETAAL[®]
(cilostazol)

PLETAAL[®] **SRcap.**
(cilostazol 100mg)

신속한 강압효과! 안정적인 혈압유지!



Injectable Ca²⁺-channel Blocker
Perdipine[®] Inj.
(Nifedipine HCl)



- 과도한 강압의 위험이 없습니다.
- 주요장기(뇌, 심장, 신장 등)로의 혈류량 증가작용을 가집니다.
- 강하고 지속적인 동맥확장작용을 가집니다.
- 심근수축력감소작용 및 심박동수감소작용은 최소화하였습니다.
- 혈관경련억제작용을 가집니다.
- 축적성 및 내약성이 없어 장기 사용에 적합합니다.

2014년도 대한뇌혈관외과학회 임원

■ 회장	허필우 가톨릭대
■ 부회장	오창완 서울대
■ 총무	임동준 고려대
■ 학술	정영균 인제대
■ 간행	오창완 서울대
■ 회칙개정	박익성 가톨릭대
■ 기획홍보	정진환 한양대
■ 정보통계	김대원 원광대
■ 보험	주성필 전남대
■ 재무	이관성 가톨릭대
■ 회원관리	성재훈 가톨릭대
■ 수련교육	안재성 울산대
■ 역사편찬	허원 침례병원
■ 교과서편찬	서의교 이화여대
■ 국제교류	이재환 연세대
■ 정도관리	김정은 서울대
■ 다기관임상시험	박재찬 경북대
■ 진료심의 및 법제	이형중 한양대
■ 정책	김용배 연세대
■ 관련학회 조정	최석근 경희대
■ 직능대표(혈관내수술)	유도성 가톨릭대
■ 직능대표(급성뇌경색)	고준석 경희대
■ 특별	이선일 인제대
■ 특별	이창영 계명대
■ 특별(illustrator)	양지호 가톨릭대
■ 감사	윤석만 순천향대
■ 감사	이상원 부산대
■ 간사	장경술 가톨릭대

■ 상임이사	강성돈 원광대
김재민 한양대	
허필우 가톨릭대	
오창완 서울대	
박현선 인하대	
김범태 순천향대	
박인성 경상대	
정영균 인제대	
김태선 전남대	
김종수 성균관대	
고현송 충남대	
문창택 건국대	

■ 전임회장단	권병덕 울산대
허승곤 연세대	
이동열 침례병원	
최병연 영남대	
김한규 관동대	
나형균 가톨릭대	
홍승철 성균관대	
주진양 연세대	

2014년도 대한뇌혈관내수술학회 임원

■ 회장

김범태 | 순천향대 부천병원

■ 총무

성재훈 | 가톨릭대 성빈센트병원

■ 학술

윤석만 | 순천향대 천안병원

■ 재무

신승훈 | 관동대 분당제생병원

■ 간행

김성림 | 가톨릭대 부천성모병원

■ 보험

박석규 | 순천향대 서울병원

■ 홍보

이형중 | 한양대학교병원

■ 분과전문의(인증의)

이호국 | 한림대 강남성심병원

■ 회원관리

조재훈 | 대구가톨릭대학교병원

■ 수련교육

권순찬 | 울산대학교병원

■ 연구(진료지침)

장철훈 | 영남대학교병원

■ 감사

정진영 | 동의의료원

■ 특별(상임)이사

백민우 | 가톨릭대학교 부천성모병원

김영준 | 단국대학교병원

권도훈 | 서울아산병원

안성기 | 한림대학교 성심병원

신용삼 | 가톨릭대학교 서울성모병원

권오기 | 분당서울대학교병원

강희인 | 을지외과대학 을지병원

고준석 | 경희대학교 강동병원

유도성 | 가톨릭대학교 의정부성모병원

유승훈 | 강릉아산병원

김태선 | 전남대학교병원

이창영 | 계명대학교 동산의료원

고현송 | 충남대학교병원

■ 운영위원

장인복 | 한림대학교 성심병원

정준호 | 연세대학교 강남세브란스병원

임동준 | 고려대학교 안산병원

강현승 | 서울대학교병원

장경술 | 가톨릭대학교 인천성모병원

이재일 | 부산대학교병원

황교준 | 분당서울대학교병원

손영제 | 서울대학교 보라매병원

강동훈 | 경북대학교병원

정영진 | 영남대학교의료원

신동성 | 순천향대학교 부천병원

INVITATION



대한뇌혈관외과역외
회장 허필우

존경하는 대한뇌혈관외과학회, 대한뇌혈관내수술학회 회원여러분 안녕하세요
5월은 계절의 여왕이라고 하는데 혹시 병원 안에서만 일하시느라 5월의 아름다움을 만끽하지 못하고 계시지는 않지요?

매년 두 학회가 합동으로 개최하는 이 연수강좌는 그 동안 해를 거듭할수록 더욱 알차고 교육적인 내용을 주제로 강의하고 열띤 토론을 하여 왔습니다. 같은 질환을 서로 다르게 치료하는 두 전문가가 협의하여 환자에게 가장 좋은 이상적인 치료를 하도록 서로의 지식을 공유하자는 것이 합동으로 연수강좌를 하는 큰 의의 입니다.

이번 연수강좌는 broad neck aneurysm, AVM, intracranial stenosis의 질환을 가지고 두 학회의 전문가 그룹의 열띤 토론이 예상됩니다. 이 기회를 통해 모든 회원들의 학문적 발전이 있기를 기대합니다. 그리고 대한뇌혈관외과학회를 만드시고 이끌어 오신 이규창 교수님의 특강이 있습니다. 교수님의 자전적인 강의를 통해 우리 스스로 뇌혈관외과 의사로서의 삶을 돌아 볼 수 있는 시간이 되었으면 하는 바램입니다. 또 다양한 주제의 특강과 패널 토의는 회원님들에게 매우 유익한 시간이 될 줄 확신합니다. 부디 참석하시어 빠르게 발전하고 있는 의료 환경을 선도하는 회원 여러분이 되시길 기원합니다. 연수강좌 강의실에서 뵙겠습니다. 감사합니다.



대한뇌혈관내수술학회
회장 김범태

회원 여러분 안녕하세요?

뇌혈관외과수술과 뇌혈관내수술은 뇌혈관질환의 치료뿐만 아니라 학문적 발전에 많은 기여를 함으로써 명실상부하게 상호 보완적 치료방법으로 그 입지를 굳건히 하게 되었습니다. 따라서 뇌혈관질환을 전공하는 젊은 의사 분들께서는 뇌혈관외과와 뇌혈관내수술 두 가지 분야 중 어느 한 쪽도 소홀함 없이 지식과 술기 습득에 혼신의 노력을 기울여야 할 것입니다. 이러한 관점에서 두 학회가 합동으로 프로그램을 구성하고 후학들을 위한 귀한 자리를 마련하였습니다.

금년도에는 “Case presentations & review for cerebrovascular diseases” 라는 주제로 Unruptured broad neck aneurysm과 Intracranial stenosis에 대해 흥미롭고도 실제적인 교육을 위해서 증례토론과 함께 최신지견에 대한 review를 다루게 되었습니다. 본 강좌가 고민스런 환자의 치료 적응을 결정하는데 좋은 지침이 되기를 바랍니다.

올해의 연수강좌를 주관해 주신 뇌혈관외과학회 회장님 및 두 학회의 실무이사님들의 노고에 경의를 표하며, 뇌혈관질환을 전공하시는 여러 회원님들의 무한한 학문적 발전과 함께 활발한 교류의 장을 기대합니다. 고맙습니다.

2014년 5월

대한뇌혈관외과학회 회장 허필우
대한뇌혈관내수술학회 회장 김범태

초청연자소개



Hidetoshi Kasuya MD

Position Title : Professor of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Professor of Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences (TIIMS), Visiting Professor of Neurosurgery, Tokushima University School of Medicine, Head of the Division of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567

TEL : +81-3-3810-1111

FAX : +81-3-3819-8680

E-mail : kasuyane@dnh.twmu.ac.jp

■ Education/Training

1982 MD Tokushima University, School of Medicine

1990 DMSc Tokyo Women's Medical University, Medical Science

■ Positions and Employment

1982~1987 Medical Residency, Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

1987~1989 Instructor, Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

1990~1992 Research Fellow, Department of Surgery, University of Alberta, Alberta, Canada

1992~1993 Research Fellow, Department of Neurosurgery, University of Chicago, Chicago, IL

1993~1997 Medical Staff, Department of Neurosurgery, Saitamaken Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama, Japan

1997~2002 Senior Instructor, Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

2002~2007 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

2007~ Professor, Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Head of the Division of Neurosurgery, Medical Center East

2010~ Professor, Tokyo Women's Medical University Institute for Integrated Medical Sciences (TIIMS), Visiting Professor, Tokushima University School of Medicine

■ Other Experience and Professional Memberships

1982~ Japan Neurosurgical Society
1984~ Japanese Congress of Neurological Surgeons
1993~ Japanese Society for Spasm Symposium
1995~ Japanese Society on Surgery for Cerebral Stroke
1996~ The Japan Stroke Society
1997~ The Japanese Society for Neuroendovascular Therapy
1998~ The Japan Society for Microvascular Decompression Surgery
2000~ International member, American Association of Neurological Surgeons
2000~ Japanese Society for Skull Base Surgery
2002~2003 International Scientific Committee of 8th International Conference on Cerebral Vasospasm (Chicago)
2004~2006 International Scientific Committee of 9th International Conference on Cerebral Vasospasm (Istanbul)
2007~2009 International Scientific Committee of 10th International Conference on Cerebral Vasospasm (Chongqing)
2010~2011 International Scientific Committee of 11th International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage Cerebral Vasospasm (Cincinnati)
2007~2011 Editorial Board, Stroke
2009~2011 Editorial Board, Translational Stroke Research

■ Honors

1994 Galenus Award (Japan Neurosurgical Society)

초청연자소개



Kyu Chang Lee

Professor Emeritus, Yonsei University College of Medicine

Professor Lee received his M.D. from Yonsei University College of Medicine (YUMC) in 1963 and his Ph.D. in Neurophysiology in 1975 from Yonsei University Graduate School, Seoul. He was a visiting scientist to Max-Planck Institute for Brain Research, Frankfurt am Main, Germany from 1972 to 1975. Since 1971, his academic appointments include Instructor, Assistant Professor, Associate Professor, Professor, Professor and Chairman, and Emeritus Professor of Neurosurgery at YUMC. As a neurosurgeon he specialized in the field of cerebrovascular surgery and operated on over 5,000 cases with cerebrovascular disease, participated in the numerous international and national meetings for invited lectures, and published over 100 articles.

Professor Lee also served as the Director of the Yonsei Brain Research Institute, Director of Planning, Chief of Emergency Center at Severance Hospital, and consultant to the President of Republic of Korea (ROK). He was the President of the International Conference on Cerebrovascular Surgery from 1997 to 2000, and is a member of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons (US). He is an honorary member of the Japan Neurosurgical Society, and is the Honorary President of the Korean Neurosurgical Society, and the Korean Society of Cerebrovascular Surgeons. As a Visiting Professor, he is an acting Neurosurgeon at Myongji Hospital. He is also an Editorial Board Member of the Clinical Neuroscience.

Over the 30 years, as the Consultant to the 65th Medical Brigade, the Eighth US Army, Prof. Lee is the person who has treated more than 200 patients, with critical neurosurgical condition, referred from the 121st Combat Support Hospital. Through his auspices, the 65th Medical Brigade utilizes Severance Hospital as its primary civilian referral source.

Professor Lee's awards include the Professor of the Year, Order of Military Merit Inheon (ROK), Order of Service Merit Aquamarine (ROK), Outstanding Civilian Service Medal (US), Order of Military Medical Merit (US), and Secretary of the US Army Public Service Award. He is also an Honorary Member of the US Army Medical Department Regiment and the Person of National Merit (ROK). Professor Lee is married to He Bok Lee. They have three sons, Jae Whan, a neurosurgeon; Young Whan, a chemical engineer; and Sung Whan, an architect. They also have three daughters in law and five grand children.

초청연자소개



EIN-SOON SHIN, Ph.D., M.P.H., Lic. Ac.

소 속 : 대한의학회 KAMS연구센터

직 위 : 연구실장

이메일 : shin2738@kams.or.kr

■ 학력사항

- 1988.3~1991.2 연세대 대학원 보건학과 보건학 박사
1991.8~1992.7 Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. 박사 후 과정
2004~2006 Southern California Trinity University, School of Oriental Medicine, CA, USA.
Oriental Medicine. Master(Lic. Ac.: AC11666, 2007. 3.)

■ 주요경력

- 1999.3~2001.2 연세대 보건대학원, 연구강사
2001.3~2004.12 차의과대학 보건복지대학원, 조교수, 대체의학대학원 겸임교수
2008~2009 Beverly Hills Aroma Acupuncture Clinic, CA, USA, 원장
2010.9~2012.2 이화여대 의학전문대학원, 특임교수, 예방의학교실
2012.3~2013.12. 아주대학교 의과대학, 연구조교수, 예방의학교실
2013.4~현재 대한의학회 KAMS연구센터, 연구실장, 임상진료지침 연구사업단
2011.8~현재 대한의학회 임상진료지침실행위원회, 위원, 임상진료지침 평가위원(2013~ 현재)
2011.8~현재 Guideline International Network, 회원, Member, GIN Adaptation Working Group (2013.1.~)

■ 임상진료지침관련 참고자료(매뉴얼): 공동 집필대표

1. 보건복지부·대한의학회(집필대표: 이선희, 신인순). 한국형 진료지침 수용개발 방법의 이해와 활용. 대한의학회 임상진료지침 전문위원회. December 2011.
2. 보건복지부·대한의학회(역자: 이선희, 이유경, 신인순). K-AGREE II 도구 활용 안내서. 대한의학회 임상진료지침 전문위원회. October 2010.

■ 체계적 문헌고찰(Systematic Review) 관련 Certificate of Attendance

1. UK Cochrane Centre. "Advanced topics in the analysis & reporting of systematic reviews". Royal College of Physicians, London. Reference number 60767, 16th December 2010.
2. The South Asian Cochrane Network & Centre. "Cochrane systematic review completion & review update workshop". Evidence-informed Healthcare, Christian Medical College, Vellore, India, November 8-12 2010.

CONTENTS

Scientific Session I

좌장 : 권병덕(울 산 대), 박익성(가톨릭대)

09:00~10:40 Unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms

- | | | |
|-----------------------------|------------------------|----|
| 1. Surgical cases | 김태선(전 남 대), 안재성(울 산 대) | 15 |
| 2. Endovascular cases | 장철훈(영 남 대), 김범태(순천향대) | 31 |
| 3. Review of the literature | 이재환(연 세 대) | 47 |

Special Lecture I

좌장 : 김한규(관 동 대)

- 11:00~11:40 Cerebral Vasospasm: Pathogenesis and Drug Therapy
Professor, Hidetoshi Kasuya(Tokyo Women's Medical University Medical Center East) 65

Special Lecture II

좌장 : 허필우(가톨릭대)

- 11:50~12:10 Flow diverter for treating large and giant intracranial aneurysm.
– Hope or Hype –
신용삼(가톨릭대) 69

Scientific Session II

좌장 : 허승곤(연 세 대), 정진환(한 양 대)

13:00~14:15 Arteriovenous Malformation (AVM)

- | | | |
|-----------------------------|------------|----|
| 1. Surgical cases | 김정은(서 울 대) | 73 |
| 2. Endovascular cases | 전영일(건 국 대) | 74 |
| 3. Combined cases | 박재찬(경 북 대) | 77 |
| 4. Radiosurgery cases | 최창화(부 산 대) | 78 |
| 5. Review of the literature | 정준호(연 세 대) | 79 |

대한뇌혈관외과학회, 대한뇌혈관내수술학회 합동 연수강좌

Special Lecture III

좌장 : 홍승철(성균관대)

14:20~14:50 The Role of a Cerebrovascular Surgeon 이규창(연세대 명예교수) 83

Special Lecture IV

좌장 : 주진양(연 세 대)

15:10~15:50 임상진료 지침의 개발과 평가 신인순 | 대한의학회 임상진료지침 연구사업단 87

Scientific Session III

좌장 : 나형균(가톨릭대), 주성필(전 남 대)

15:50~17:50 Intracranial stenosis

- | | | |
|-----------------------------|------------------------|-----|
| 1. Surgical cases | 허필우(가톨릭대), 오창완(서 울 대) | 111 |
| 2. Endovascular cases | 권오기(서 울 대), 유승훈(울 산 대) | 113 |
| 3. Medical treatment cases | 김응규(인제대 부산백병원 신경과) | 121 |
| 4. Review of the literature | 김대원 (원 광 대) | 128 |

■ Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery(JCEN) 논문 투고규정 134

■ 논문게재 신청 및 저작권 동의서 143

Scientific Session I



Unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms

좌장 : 권병덕(울 산 대), 박익성(가톨릭대)

1. Surgical cases 김태선(전 남 대), 안재성(울 산 대)
2. Endovascular cases 장철훈(영 남 대), 김병태(순천향대)
3. Review of the literature 이재환(연 세 대)



Unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms

김 태 선

전남대학교 의과대학 신경외과

The treatment of unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms has been long been considered one of the most challenging areas in cerebrovascular neurosurgery. These lesions are frequently not suitable to selective clipping or coiling or other endovascular procedure, but surgery with bypass has a dominant role.

The best strategy is decided on the basis of pre-operative neuroradiological and intraoperative main determinants such as nature of aneurysm, anatomical location, peri-aneurysmal angioanatomy (branch vessels, critical perforators), broad neck, intra-luminal thrombosis, aneurysmal wall atherosclerotic plaques, and calcifications, absence of collateral circulation, and previous treatment including coil or clip.

The surgical strategy encompasses one of the following treatment possibilities: 1) Direct clip reconstruction with bypass or not 2) trapping with bypass 3) partial trapping with bypass. Partial trapping means proximal inflow or distal outflow occlusion in order to treat complex. This partial trapping with bypass may be useful when perforating vessels arise from the aneurysm segment or when the inspection of all the angioanatomy of the aneurysm is considered inadvisable and risky.

I discuss the rationale behind these treatment modalities and illustrate it with a case series successfully treated for broadneck and/or complicated cerebral aneurysms. At this time, I will mainly present broad neck and or complicated aneurysms treated with direct clipping with or without bypass and partial trapping with bypass.

Surgical Tactics for the Treatment of Intracranial Aneurysms with Broad Neck

안재성

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 신경외과



MEMO

Introduction

Steps of aneurysm surgery, broad neck aneurysm

Surgical planning	}	Uncertainty – expandable
Position		
Craniotomy		
Arachnoid dissection	—	as wide as possible
Vascular control	—	essential
Aneurysm neck clipping		
Other combined treatment		

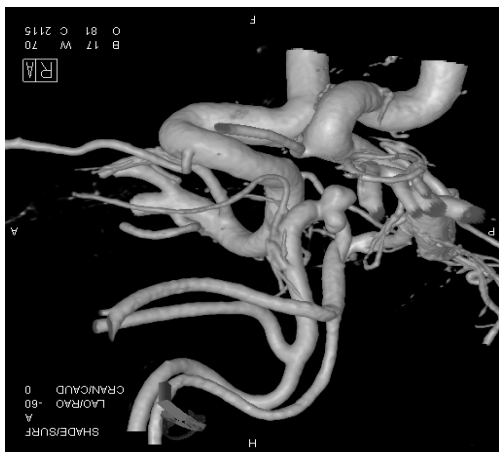
Surgical planning

Neuroimaging
MR
CT
TFCA

Aneurysm clips – various types, sufficient number

Plan B

3D angiography



Surgical planning

Aneurysm clips – various type, sufficient number



일본 북해도대학병원 수술실



MEMO

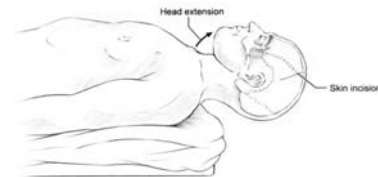


MEMO

Surgical position

Flexion

- skull base lesion
- paraclinoid aneurysm



Extension

- high position a com a aneurysm
- basilar tip
- ICA bifurcation aneurysm

Craniotomy

STA preparation

- radial artery prep

Interfascial approach

Cervical ICA preparation

ACP resection

Craniotomy

Microvascular doppler

ICG video angiography

Intraoperative monitoring

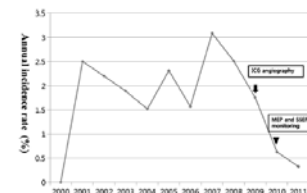


Fig. 4 Annual incidence rates of re-exploration of the craniotomy after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms from 2000 to 2011. Indocyanine green (ICG) angiography during aneurysm surgery has been used since 2009 (black arrow). Intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials (SSEP) and motor evoked potentials (MEP) has been used during aneurysm surgery since 2010 (black arrow head).

Acta Neurochir (2014) 156:869–877
DOI 10.1007/s00701-014-2659-z

CLINICAL ARTICLE - VASCULAR

Re-exploration of the craniotomy after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms

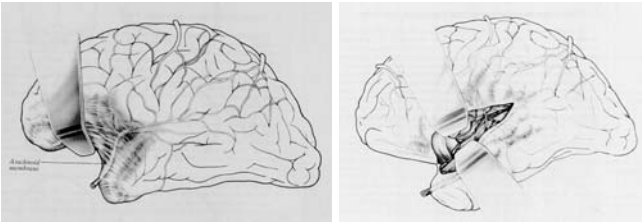
Wonhyoung Park · Jae Sung Ahn · Jung Cheol Park ·
Do Hoon Kwon · Byung Duk Kwun · Chang Jin Kim



MEMO

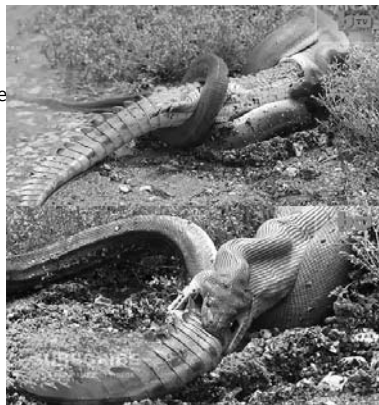
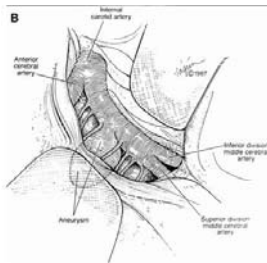
Arachnoid dissection

- More deeper, more wider
- M1 aneurysm (lenticulostriate a)
 - ICA bifurcation



Arachnoid dissection

- ICA bifurcation aneurysm
- M1 aneurysm, superior direction



Aneurysm neck clipping

Steps of aneurysm surgery, broad neck aneurysm

- Surgical planning
- Position
- Craniotomy
- Arachnoid dissection
- Vascular control**
- Permanent clipping**
- Other combined treatment



MEMO

My rules in aneurysm clipping surgery

Don't be frugal with clips

- Use aneurysm clips as many as you need

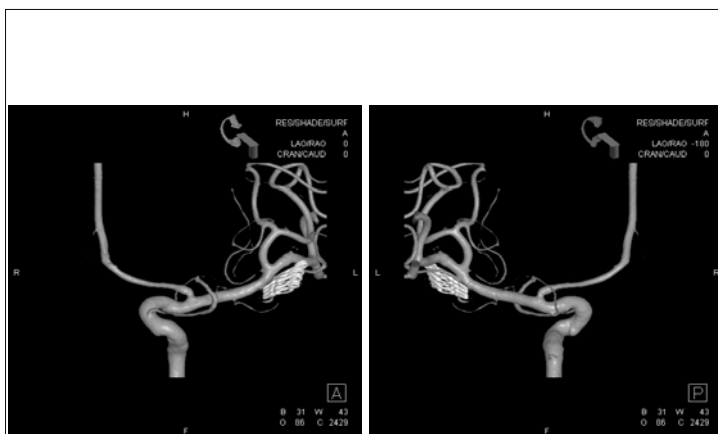
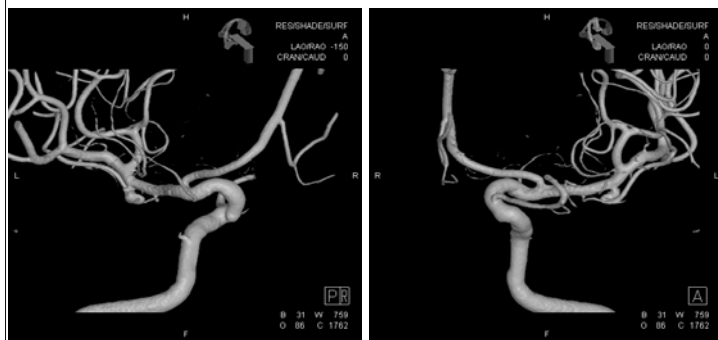
Use aneurysm clips with simple design

Simulation before clipping (dissector)

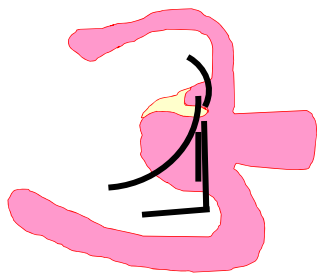
Tentative clip

Closure line of aneurysm neck

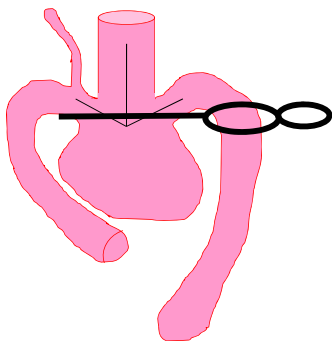
Anatomical neck / surgical neck



Don't be frugal with clips
- aneurysm neck with calcification



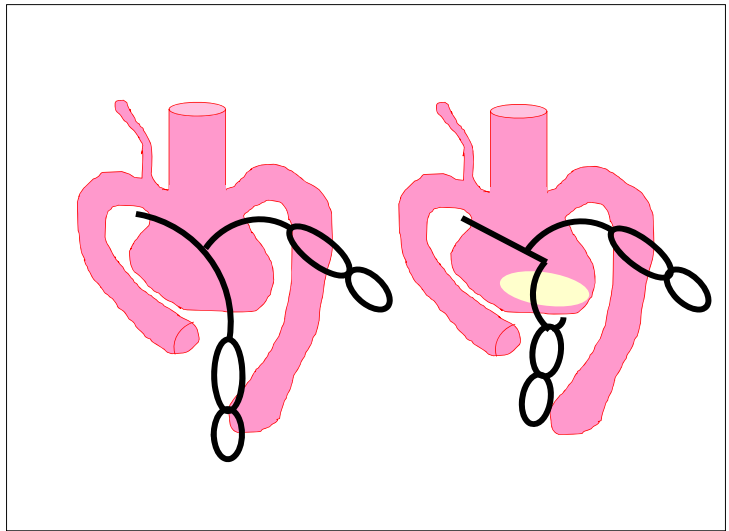
Don't be frugal with clips
- aneurysm with wide neck



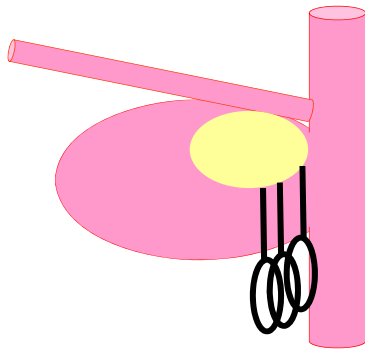
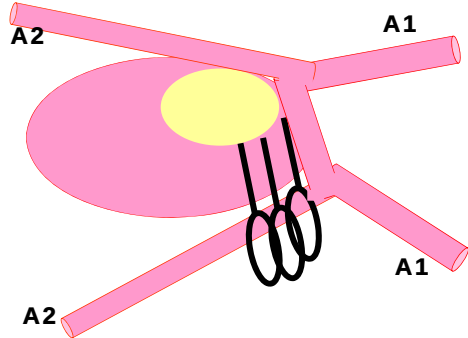
MEMO



MEMO



Don't be frugal with clips
- aneurysm neck with calcification



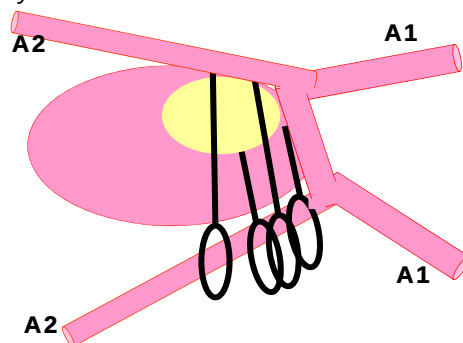
MEMO



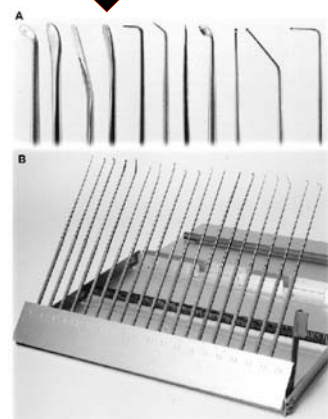
MEMO



Don't be frugal with clips
- aneurysm neck with calcification



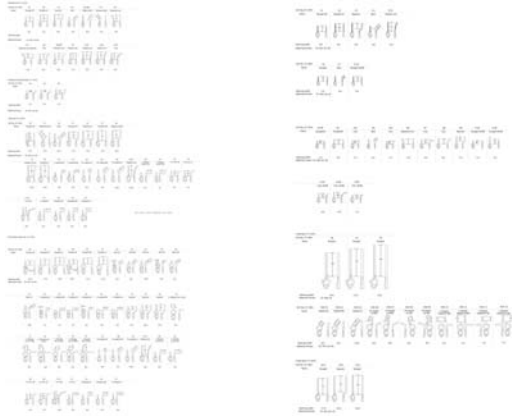
Simulation before clipping



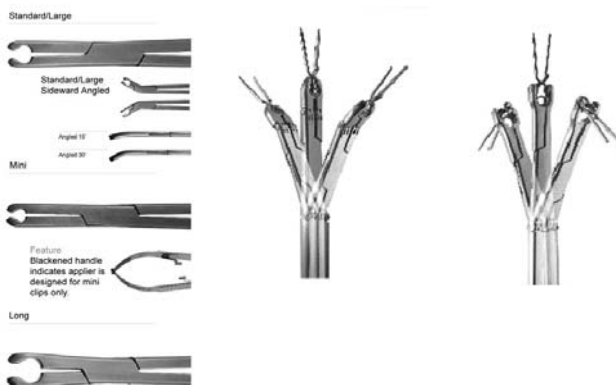


MEMO

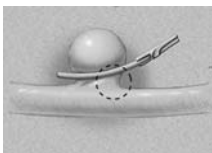
Simulation before clipping



Simulation before clipping



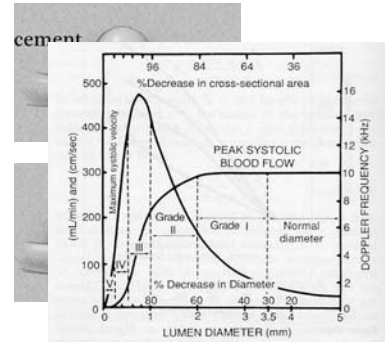
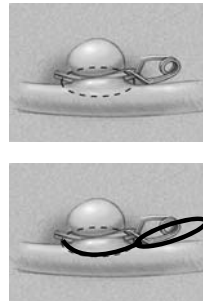
Simulation before clipping



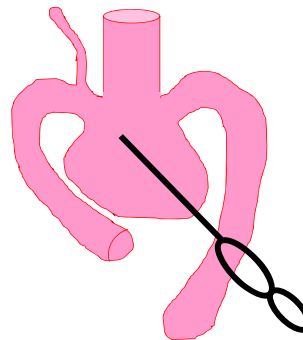


MEMO

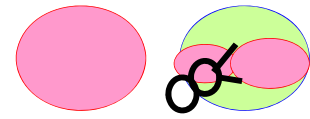
Simulation before clipping



Tentative clip

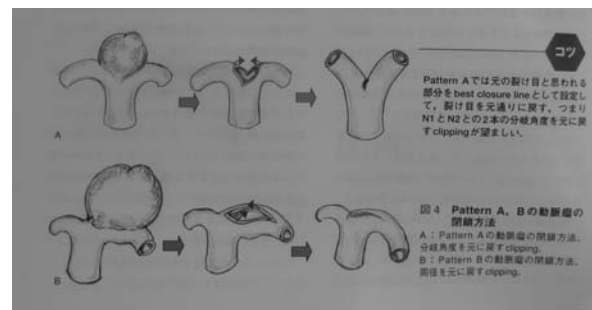


- Decrease volume of the aneurysm
- better surgical field
- widened surgical corridor
- decrease rupture risk
- easier application of the clip



Permanent clipping

Closure line

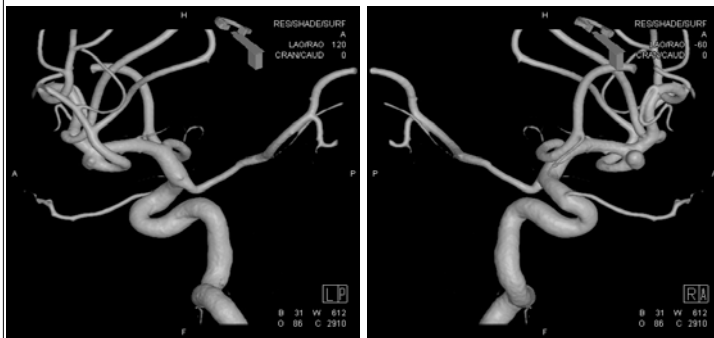
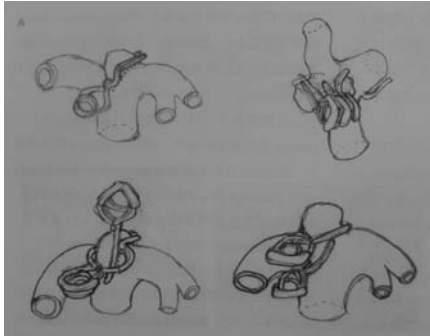




MEMO

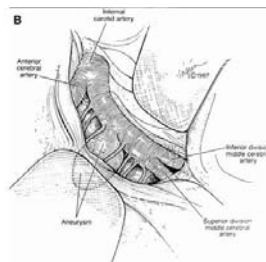
Permanent clipping

Closure line



Permanent clipping

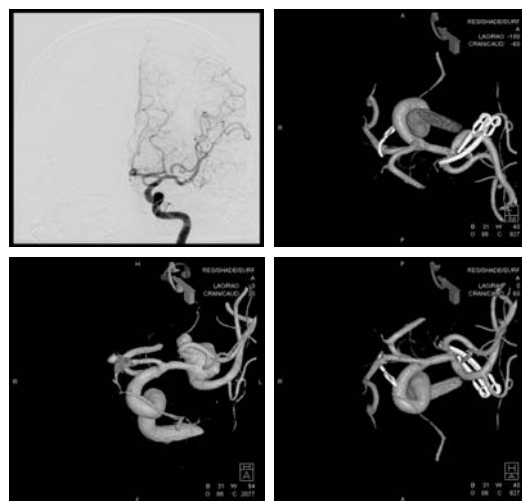
Multiple clips



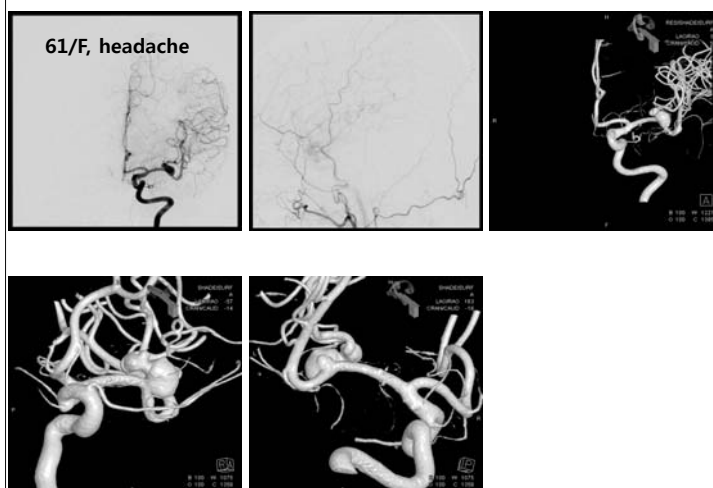


MEMO

53/M, headache

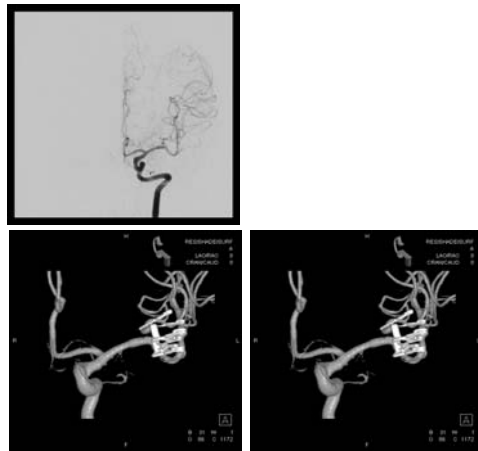


61/F, headache





MEMO



Surgical neck / anatomical neck

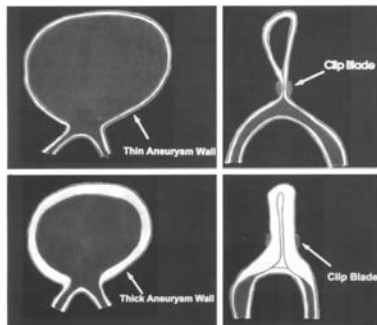


Fig. 1.3 Atheroma. Special clip strategies must be used when significant atheroma is encountered during aneurysm surgery because standard clipping techniques will often lead to parent vessel stenosis or occlusion related to the thickened atheromatous wall, as depicted.

ICG angiography
Microvascular doppler
Intraoperative MEP
Endoscope

Intraoperative angiography



MEMO

Surgical tactics

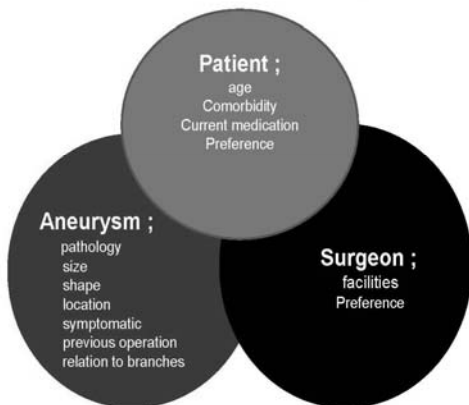
- **Always prepare Plan B –**
bypass surgery – STA, OA, RA, SV, contralateral PICA
cervical ICA exposure,
partial clipping followed by coiling
- Careful preoperative planning with
CT angiography, MRI,
TFCA, balloon test occlusion,
ECA angiogram, brachial angiography
- Intraoperative
save **ant choroidal artery**
ICG angiography, MEP, microvascular doppler, endoscope
intraoperative DSA
- 다양한 모양과 길이의 클립을 많이 준비
- If you face problems during surgery, use proven, efficient and secure
method among what is available

Unruptured Complicated Aneurysm; Endovascular Cases

장 철 훈, 정 영 진, 최 병 연

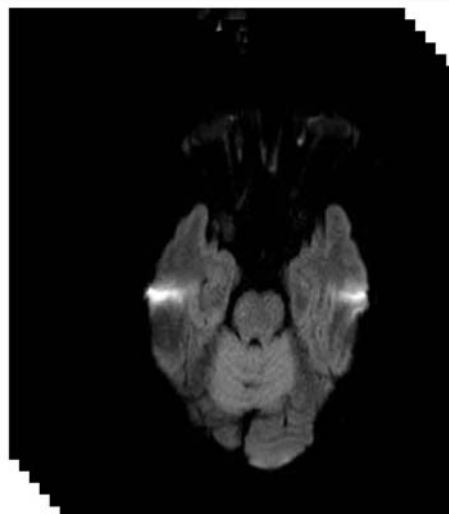
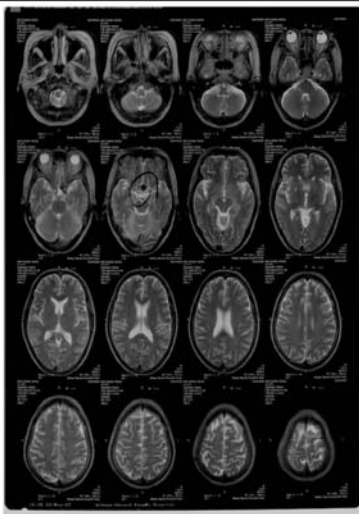
영남의대 신경외과학교실

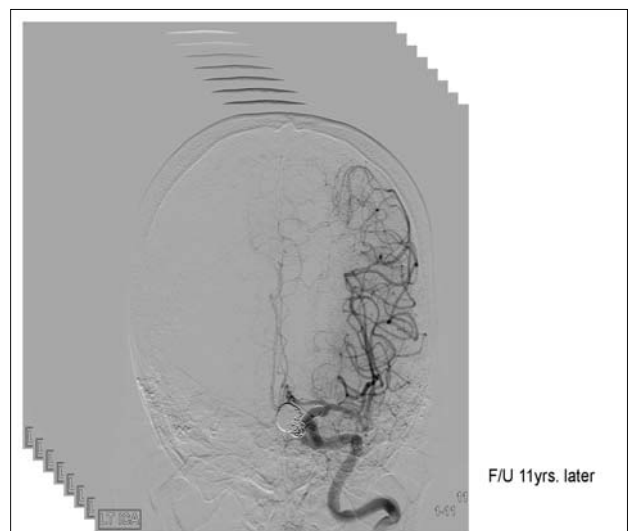
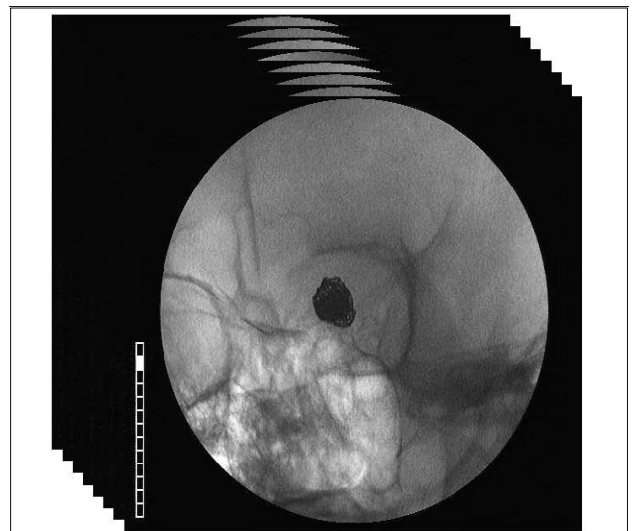
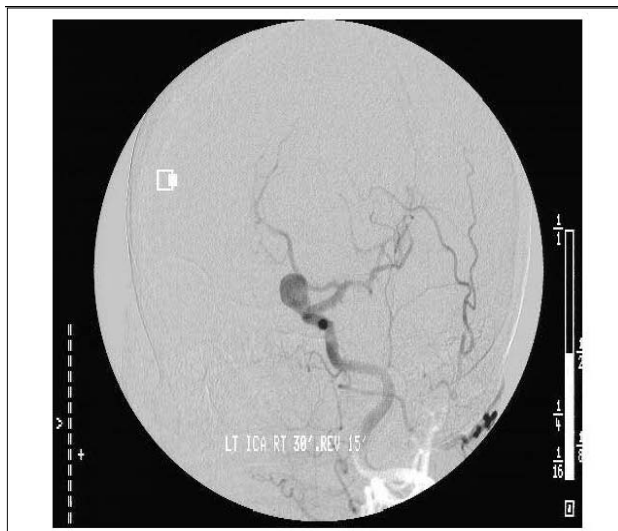
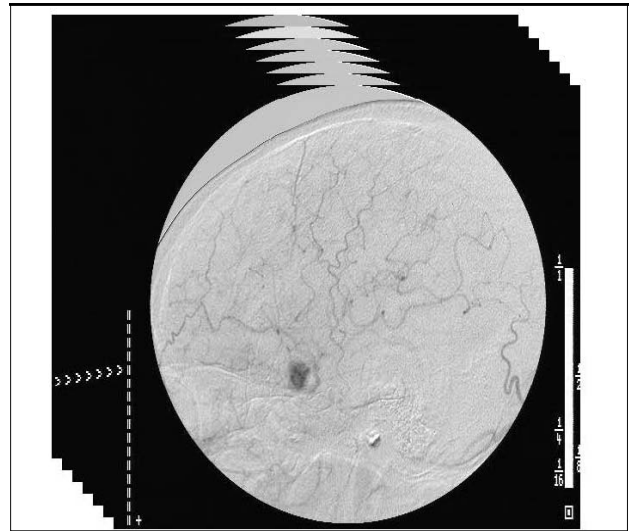
Treatment of Intracranial aneurysms

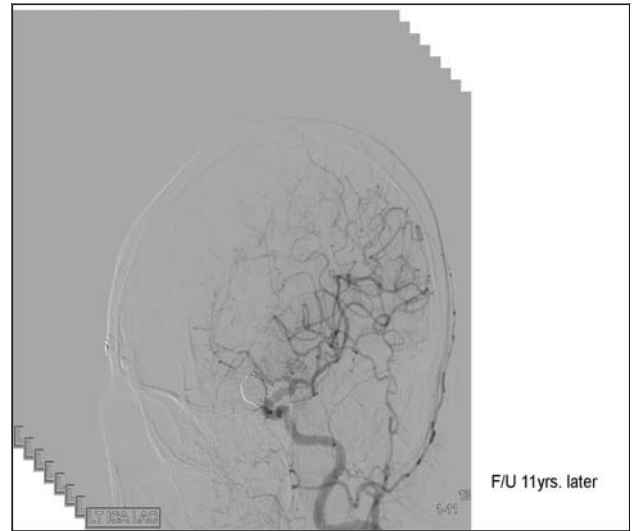
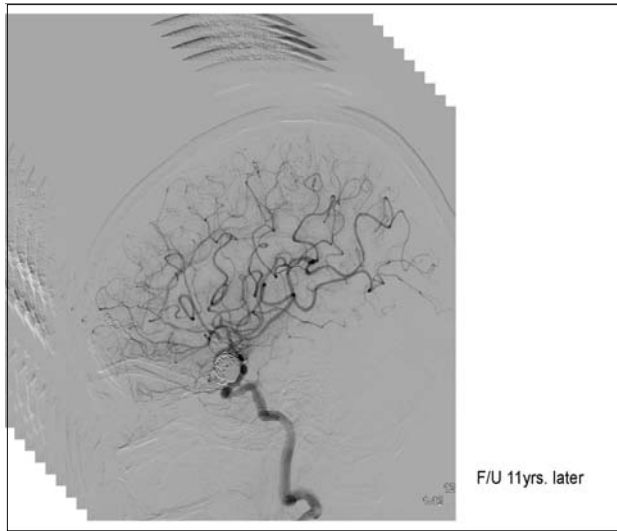


Dual antiplatelets

- F/53
- Cerebellar infarction, recently
- Dual antiplatelets
- Two unruptured aneurysms, one is large size (Opht. Seg. of ICA, Lt.)
- First Unruptured aneurysm treated by endovascular method, personally in 2003

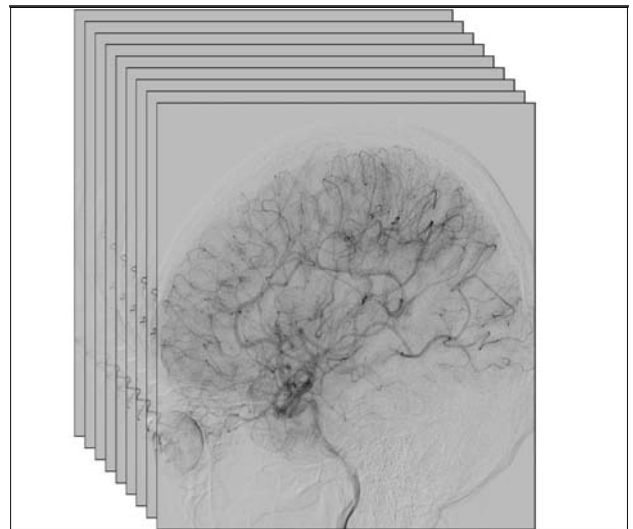
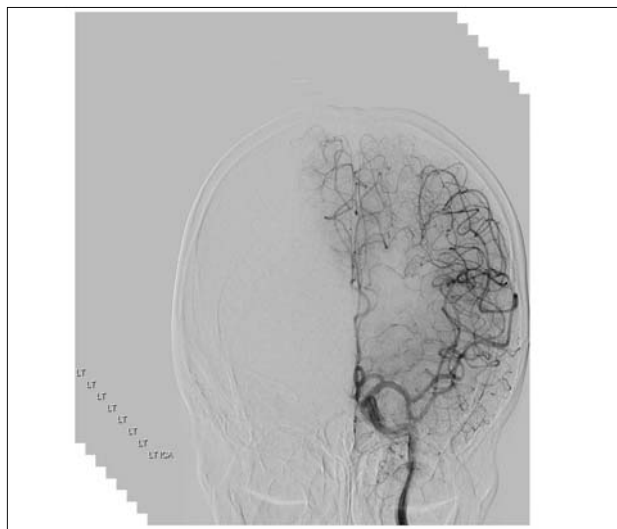
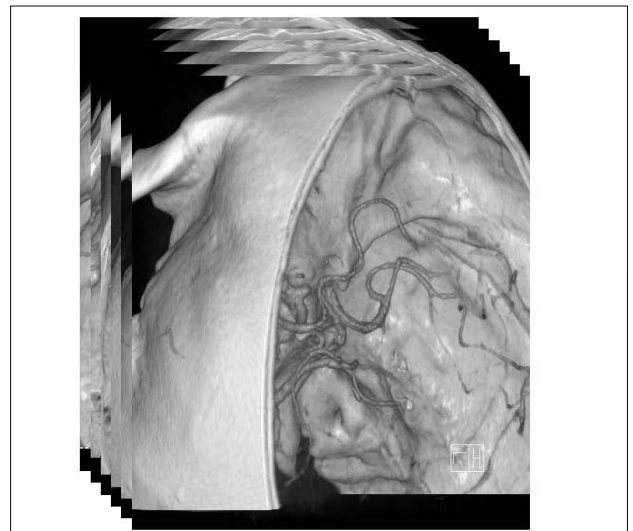


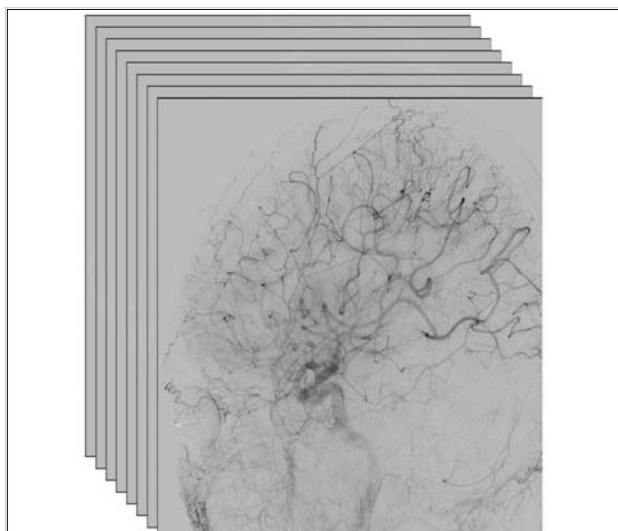
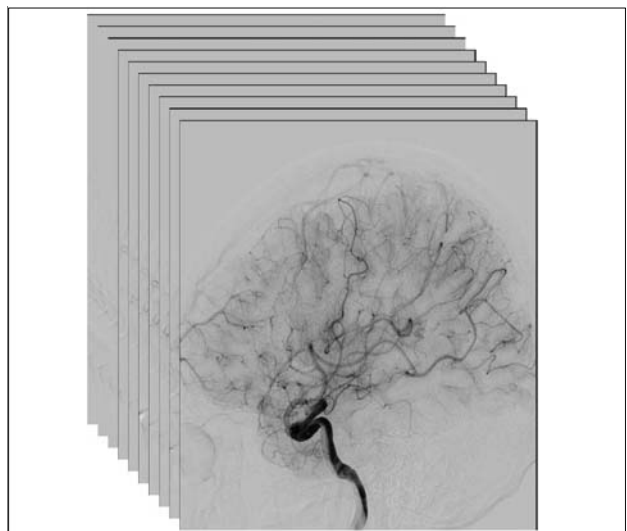
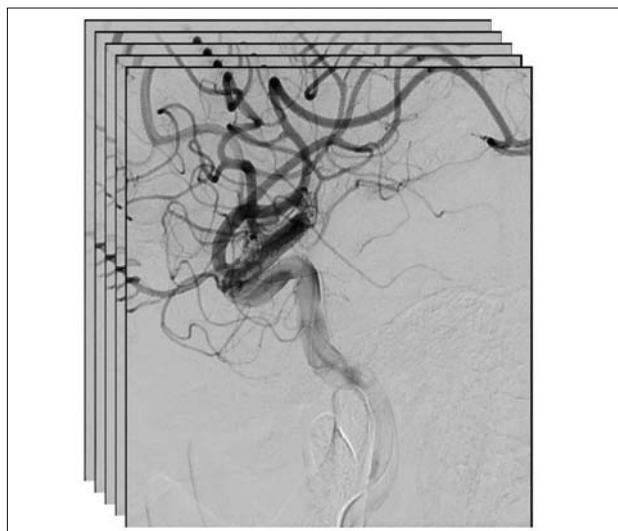
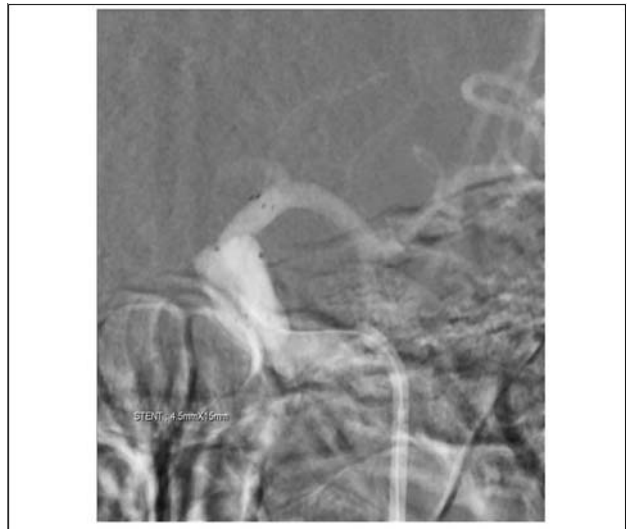




Patient's wish

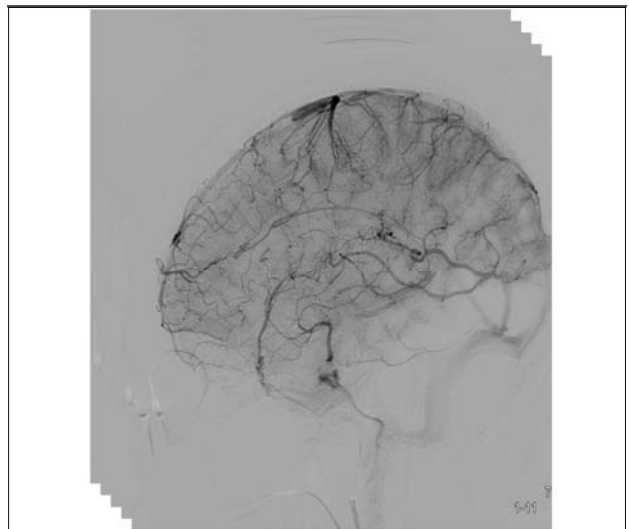
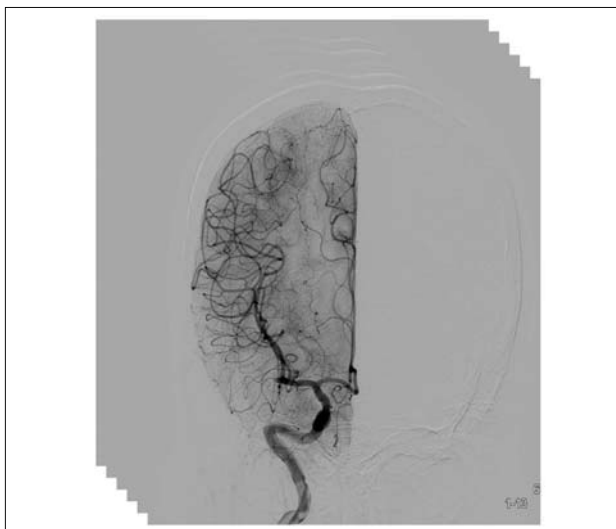
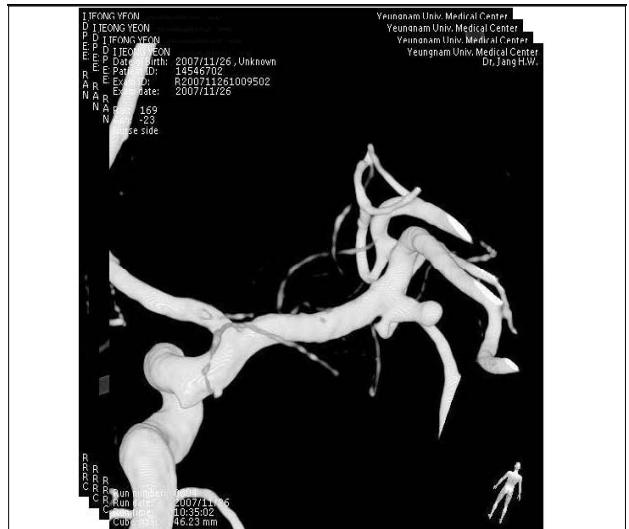
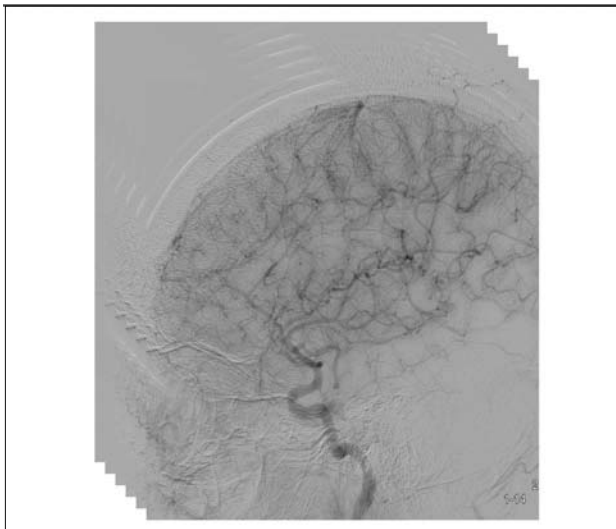
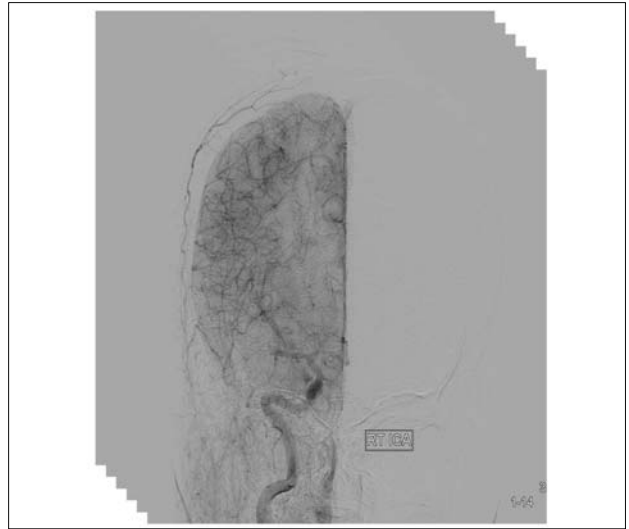
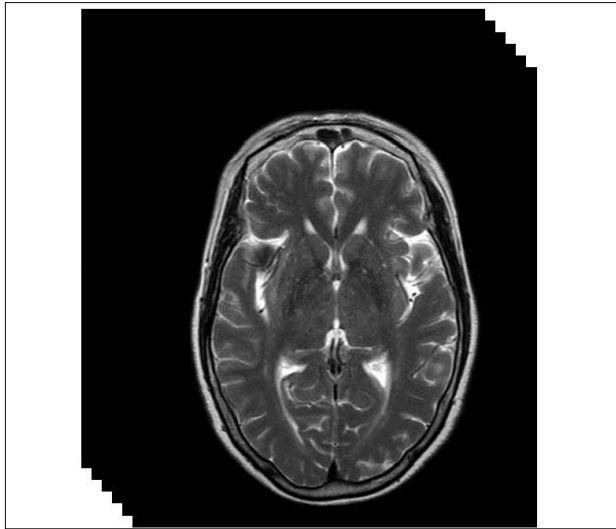
- M/46
- Incidental aneurysm
- Very anxious
- Wide neck
- Ophthalmic artery from the neck of aneurysm
- Decide to coil by himself

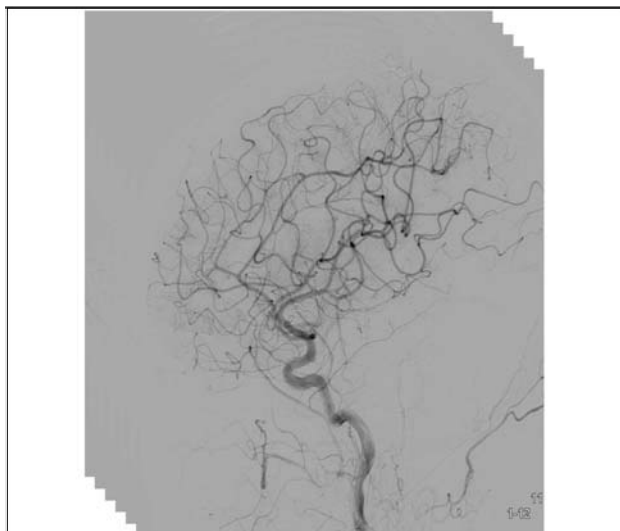
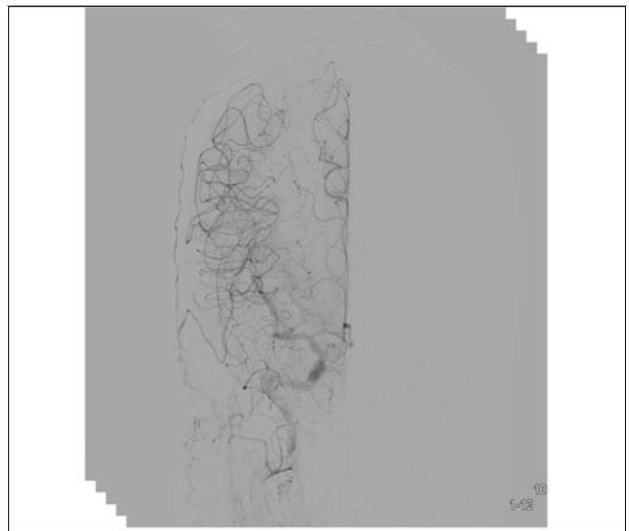
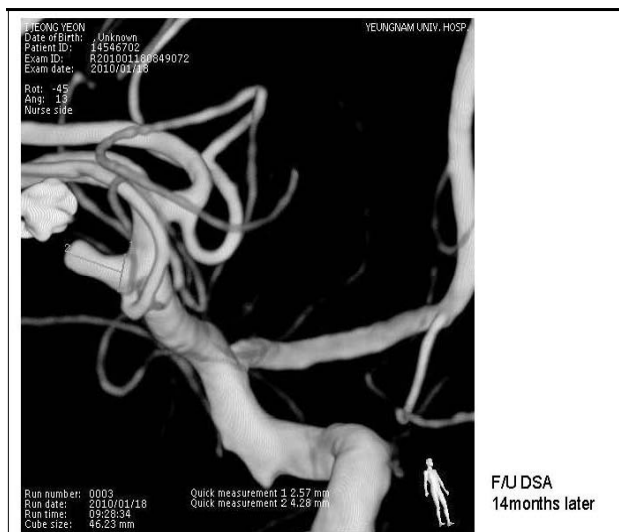




Symptomatic aneurysm(seizure)

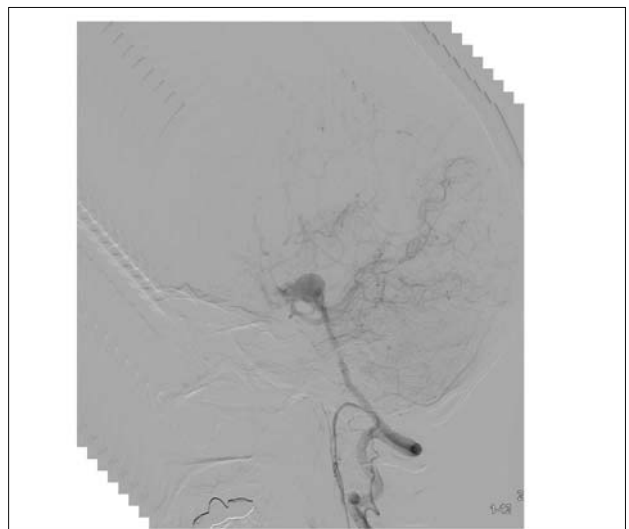
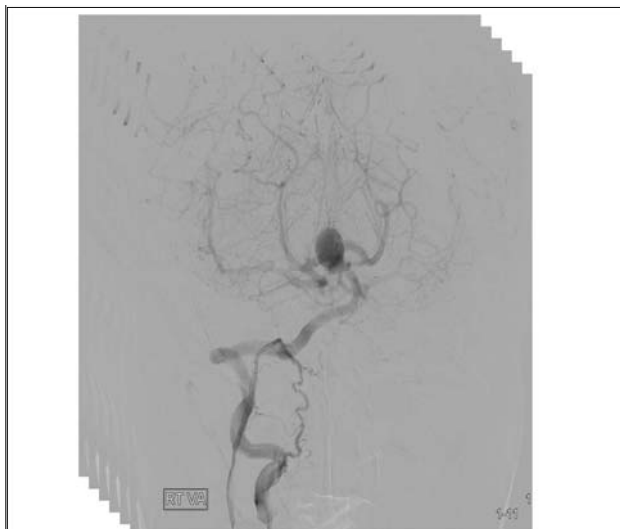
- F/65
- Complex-partial seizure
- Partially thrombosed giant aneurysm
- Pharmacist (her brother is MD)
- Decide to coil by referred Dr.
- Retreatment d/t recurrence
- Sz. attack x2 times, postoperatively
- Sz. Free last 3years under use of AED

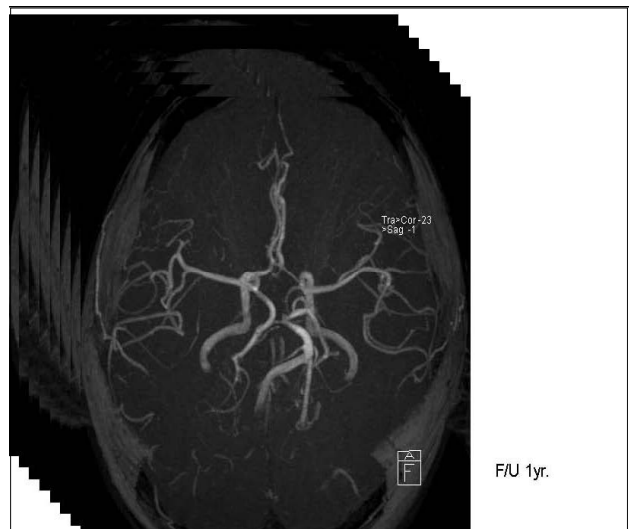
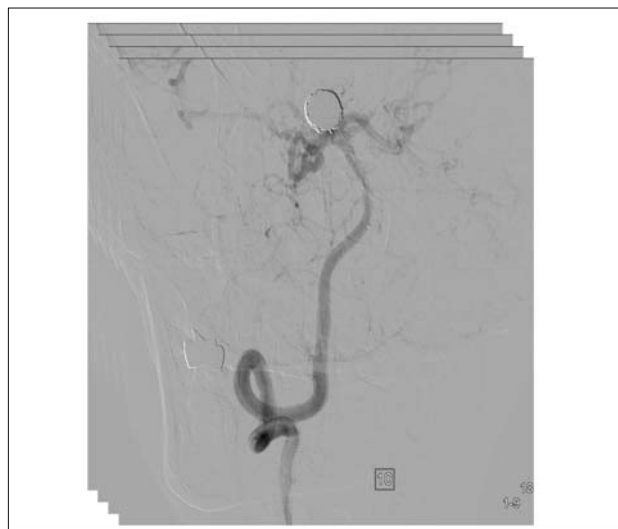
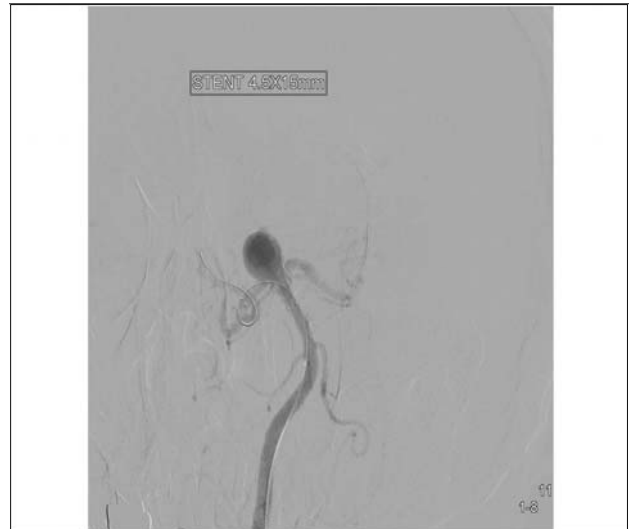




Severe headache

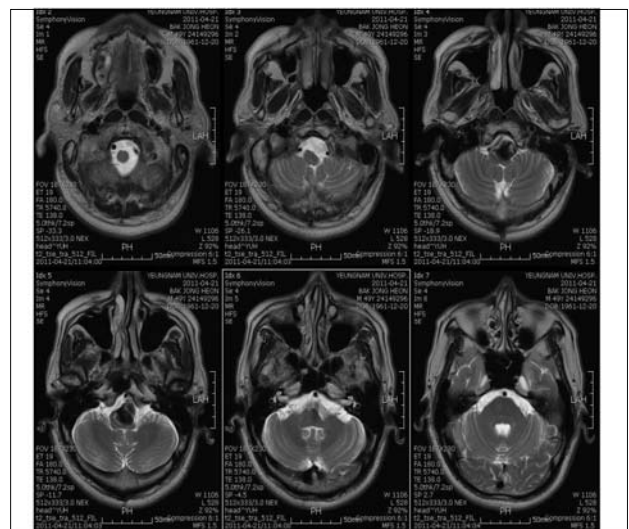
- F/45
- No definite SAH on CT & MRI
- Neck stiffness (±)
- No focal neurological deficit
- Large size with bleb
- Wide neck, both P1 from the neck
- Basilar tip location

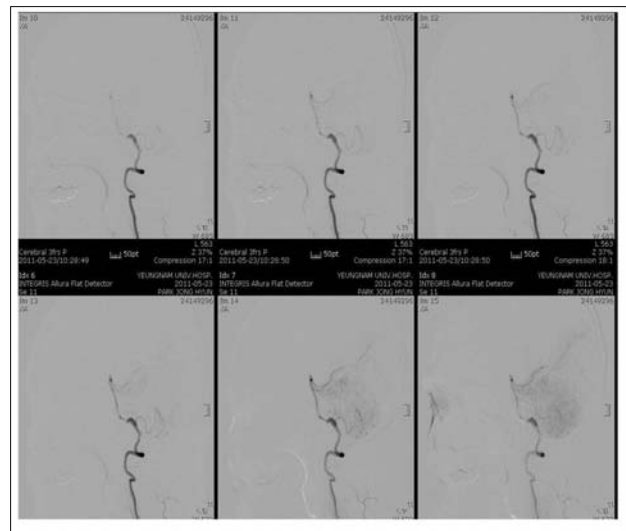
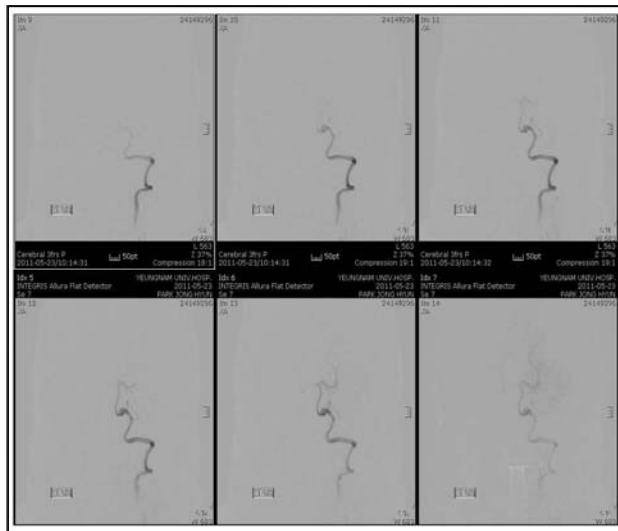




Symptomatic aneurysm (progression of neurological Sx.)

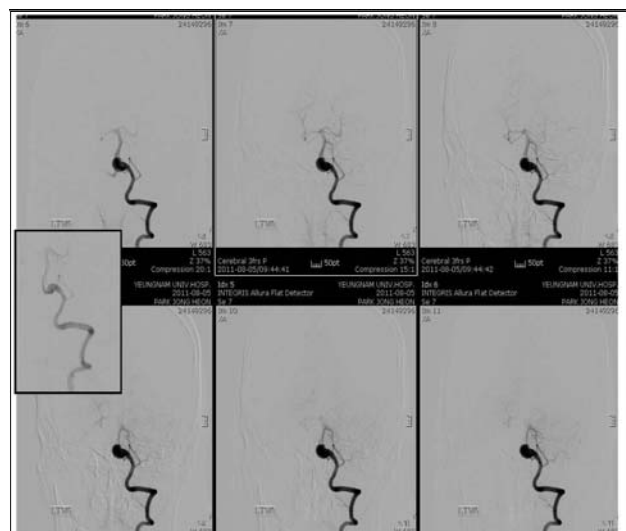
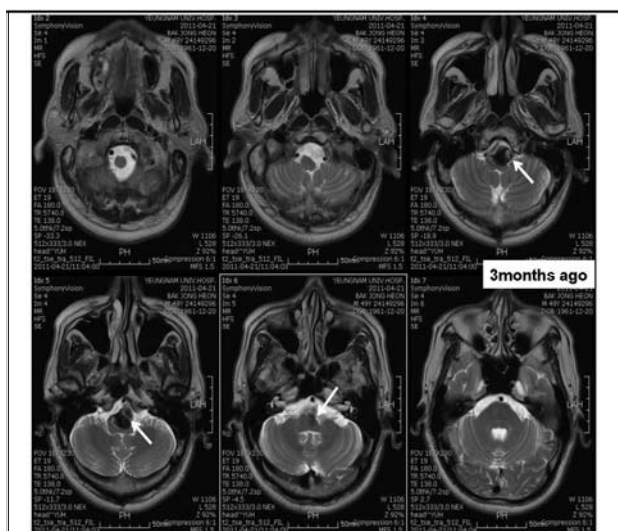
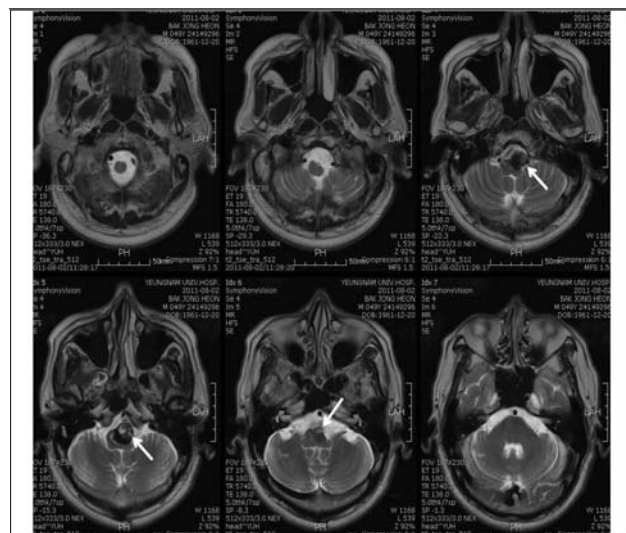
- M/50
- Memory disturbance (bank clerk)
- Rt.-side hemiparesis, mild
- Dissecting aneurysm, Lt. vertebral artery, symptomatic(?)
- Disgren & F/U MRA 6months later
- Sx. progression, 3months later

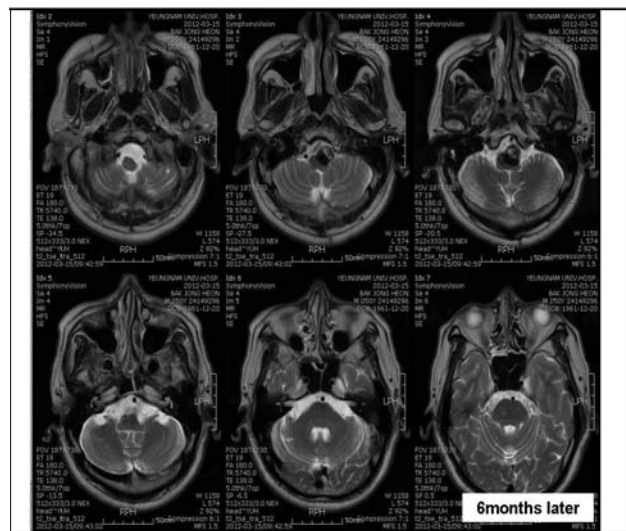
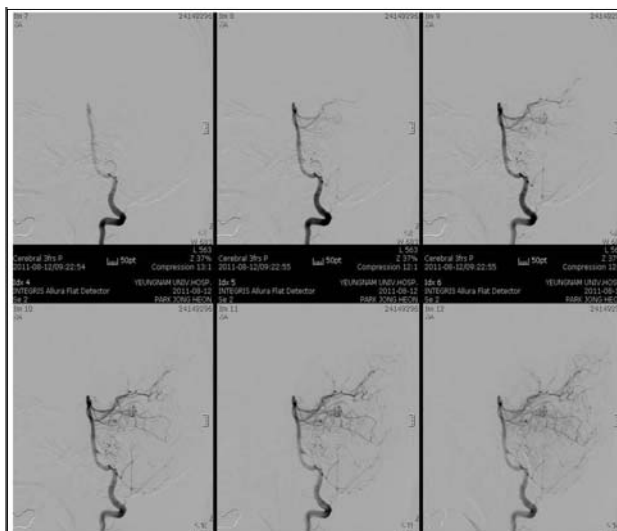
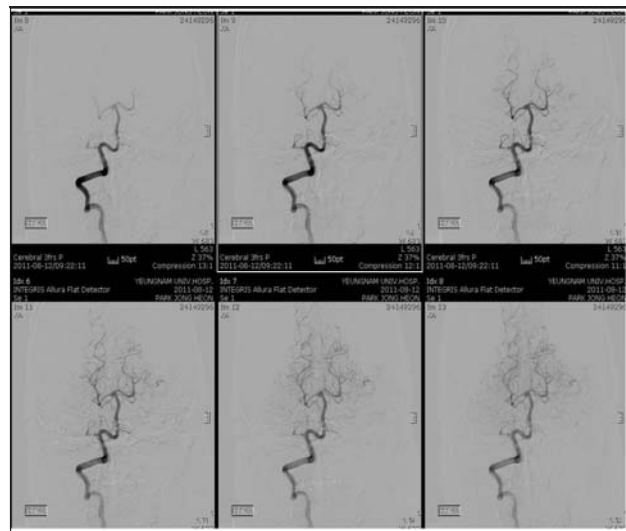
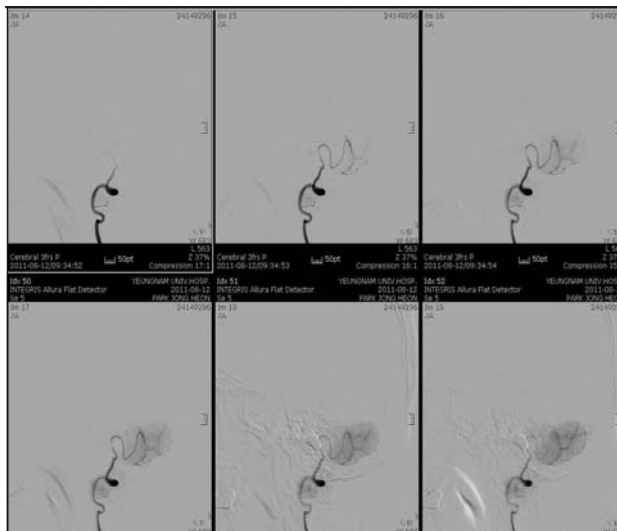
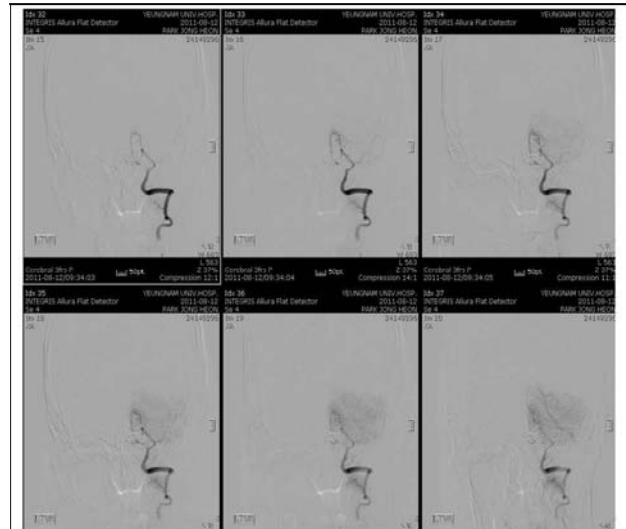
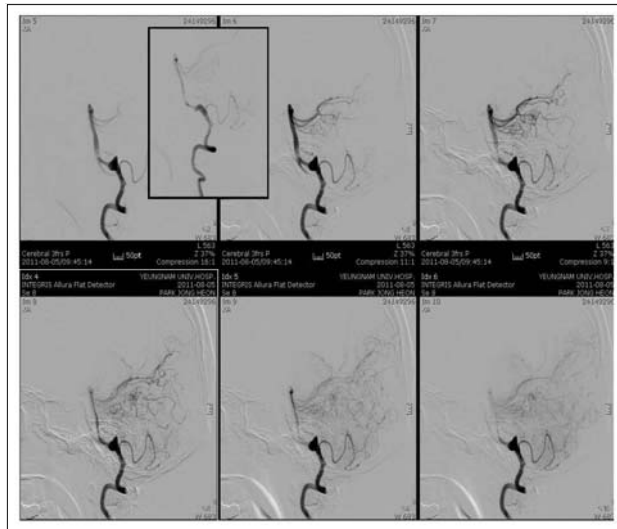




M / 50, 3months later

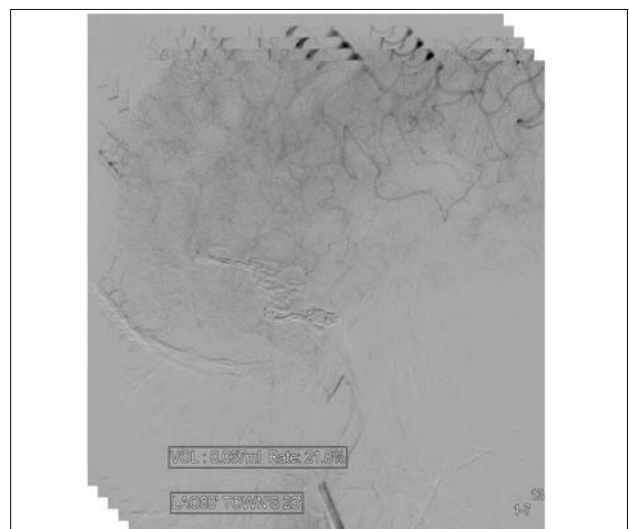
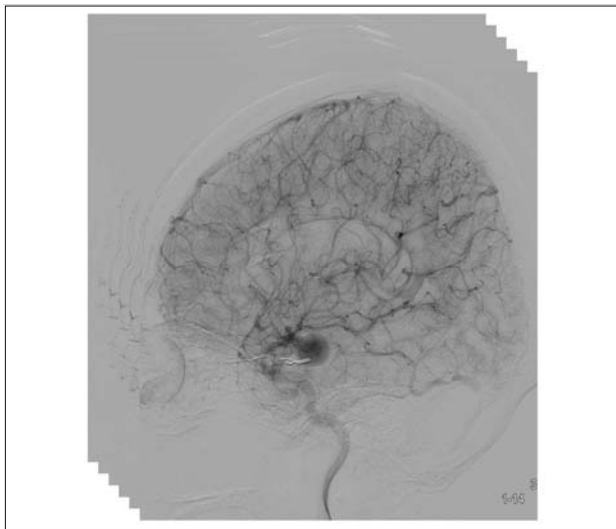
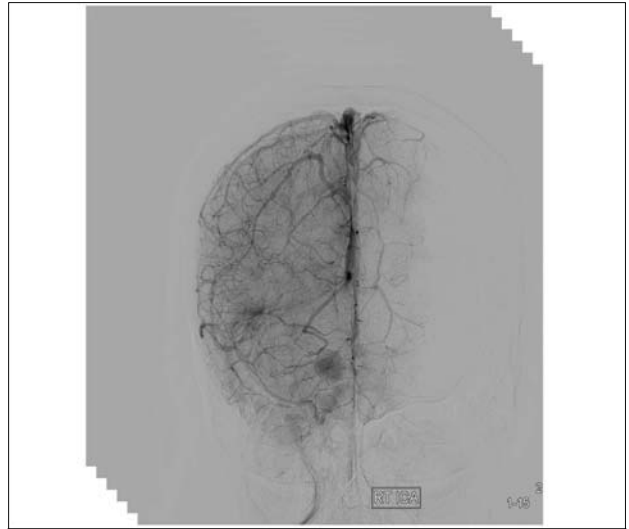
- Rt.-side hemiparesthesia↑
- Dysarthria
- Lt.-side facial palsy





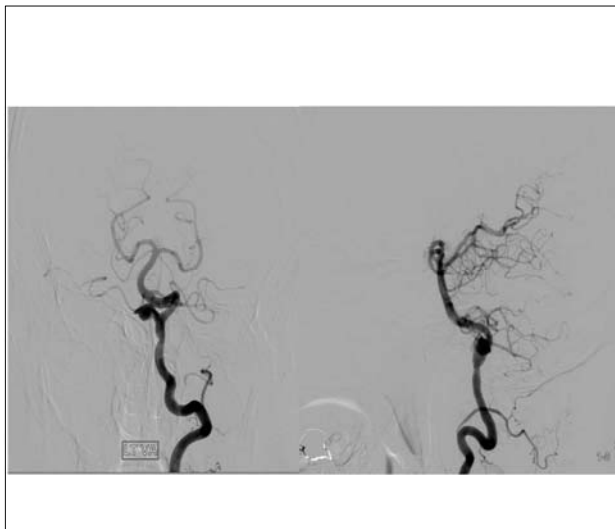
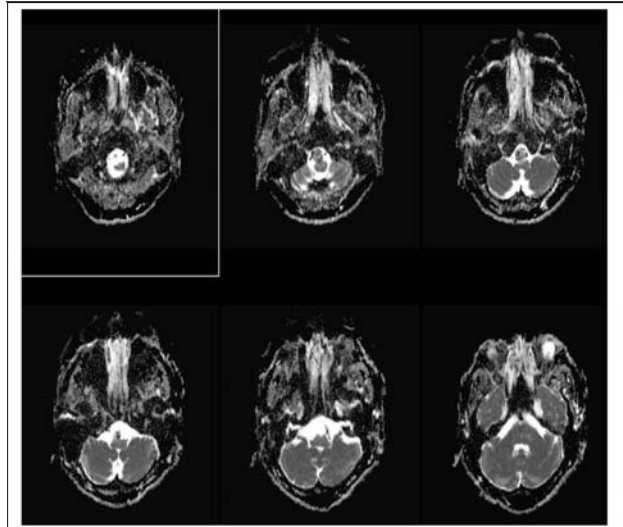
Recurred aneurysm

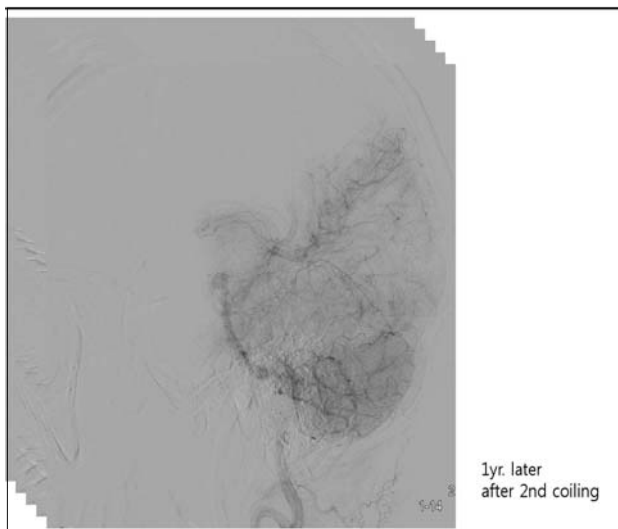
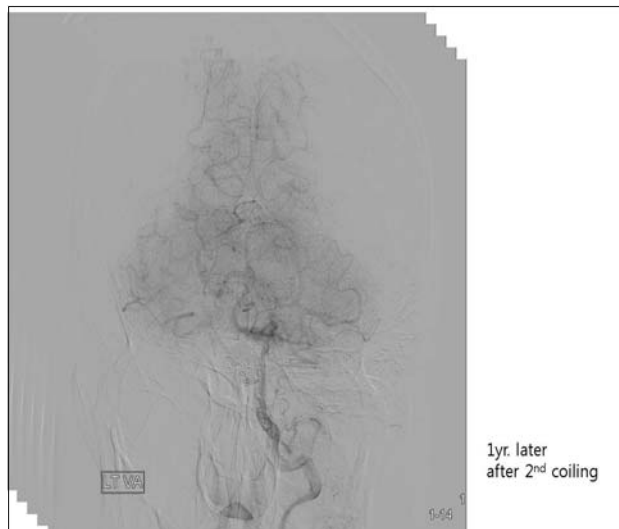
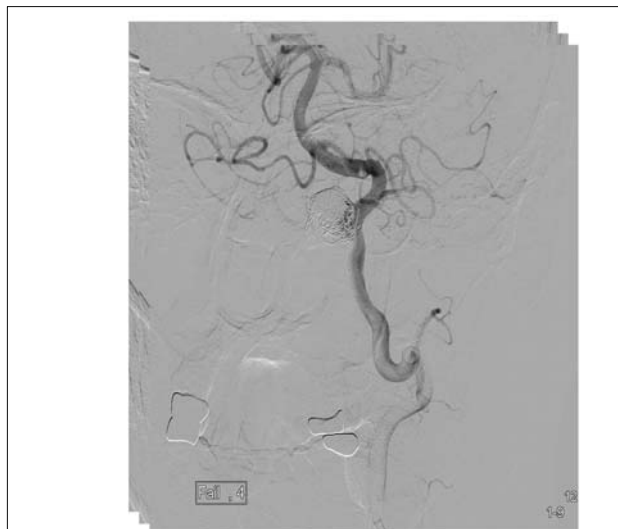
- F/54
- S/P clipping of ruptured aneurysm, more than 10years ago
- F/U 3DCTAG
- No focal neurological deficit
- Recurred aneurysm
- P-Com location, large size
- Fetal P-Com artery from the sac



Recurred aneurysm

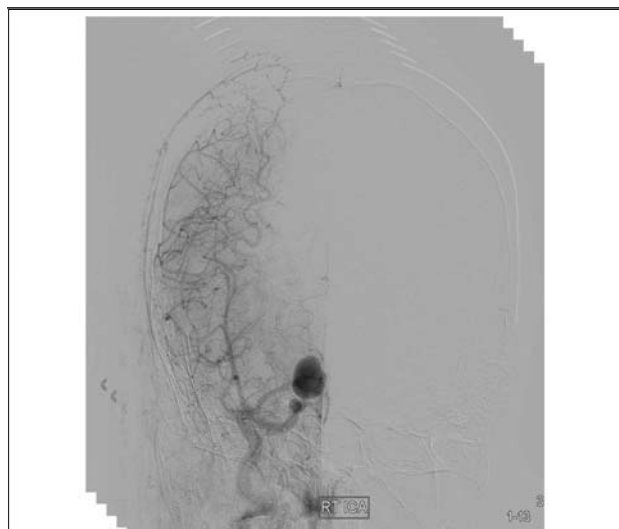
- M57
- S/P coiling of partially thrombosed unruptured aneurysm, 8months ago
- Posterior circulation
- No focal neurological deficit

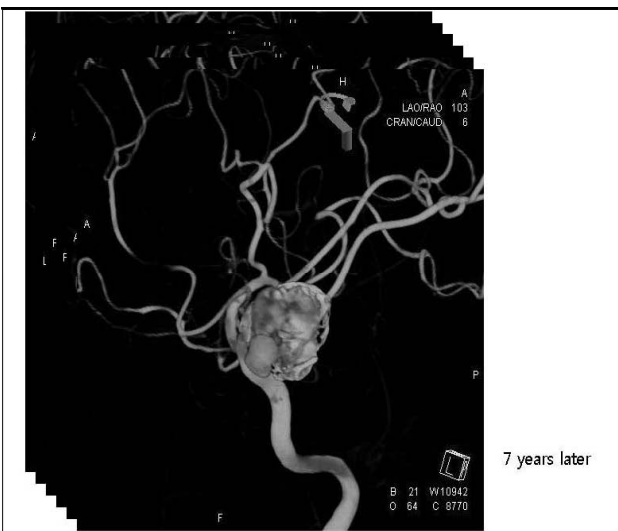
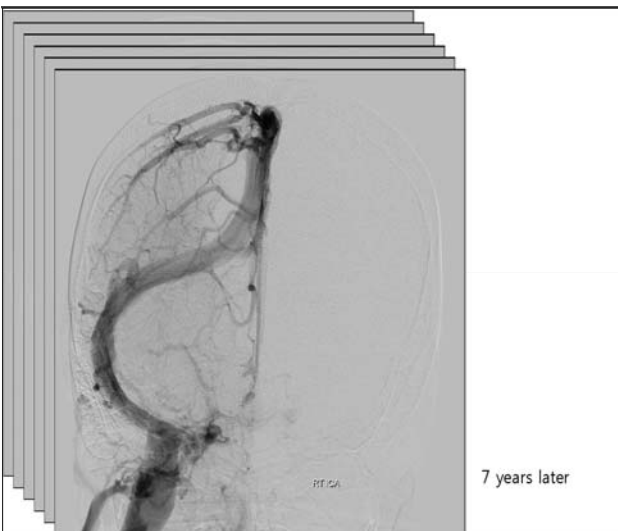
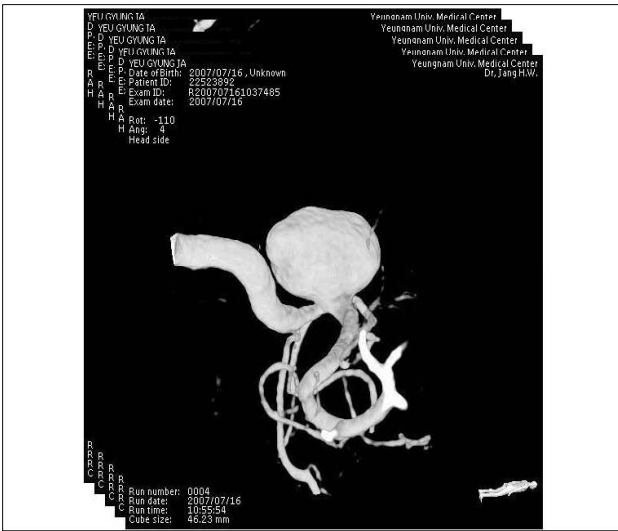


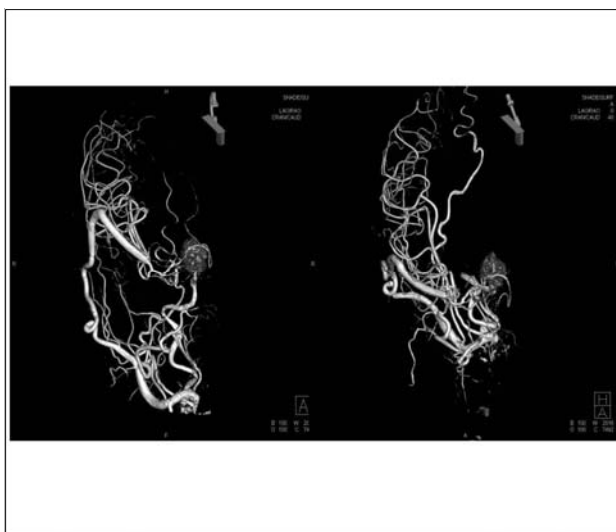
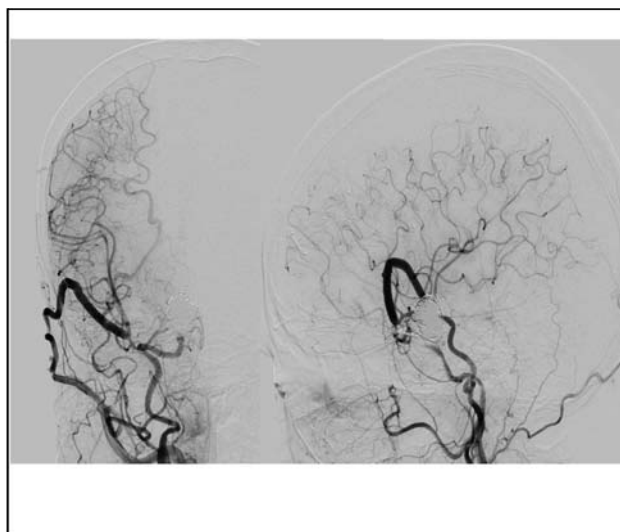


Recurred symptomatic aneurysm

- F/70
- S/P coiling of unruptured aneurysm, 7years ago
- V/F deficit recently
- Recurred aneurysm
- P-Com. segment location, large size

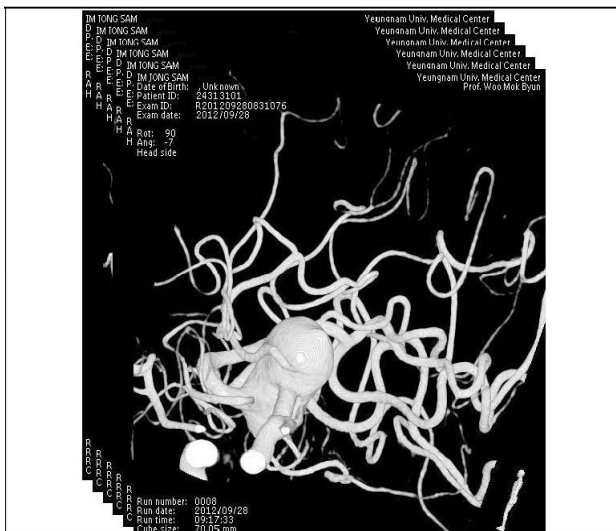
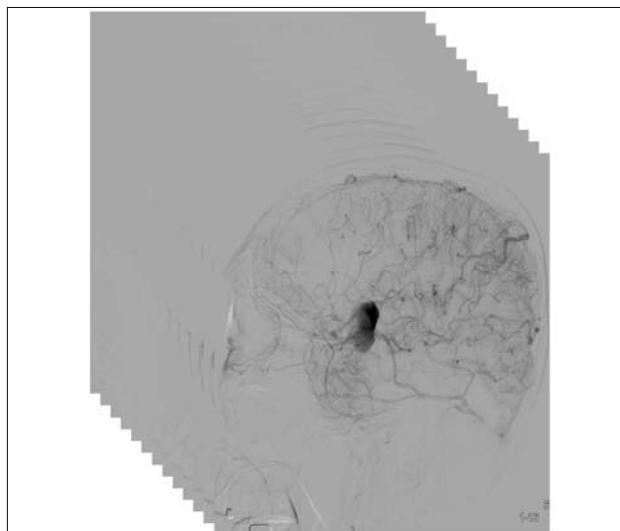
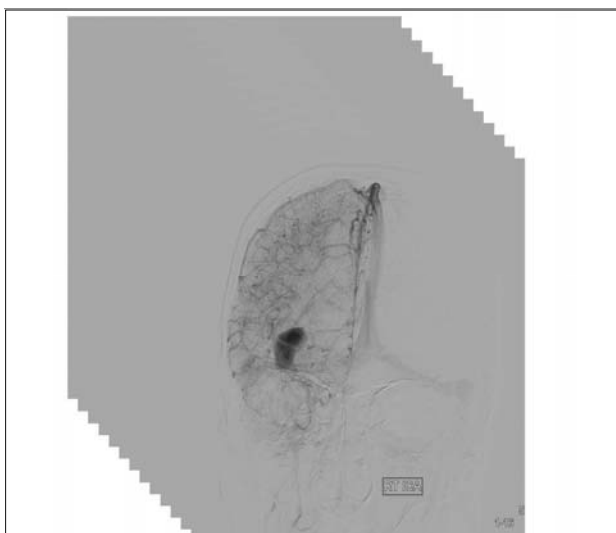




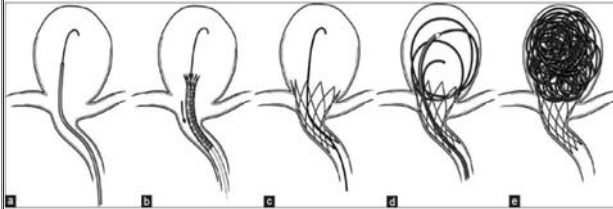


Increased size of aneurysm

- M/57
- Cerebral infarction, more than 2years ago
- Dual antiplatelets
- MCA aneurysm, Giant size
- Wide neck, both M2 from the sac



Waffle cone technique



Conclusion

		coil	Clip
Patient	age	±	±
	comorbidity	±	↓
	current medication	±	↓ in antithrombotics
Aneurysm	pathology	↑ in dissection	↑ in blister-like
	size	↓ in extreme case	↑ in extreme case
	shape	↓ in wide neck	±
	location	↑ in posterior	
	symptomatic	±	↑
	prev. operation	±	↓
	perforator	↓	↑
	need for bypass		↑
Surgeon	facilities	much influenced	less influenced

Conclusion



Unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms: Endovascular cases

Bum-Tae Kim^{1,2)}, Dong-Sung Shin^{1,2)}, Soo-Bin Im²⁾

¹Section of Cerebrovascular and Neurointerventional surgery,

²Dep. Neurosurgery, Soonchunhyang Univ. Bucheon hospital

Objects: To present the 4 cases of clinical/ radiological features, neurointerventional surgery (NIS) techniques and treatment results for the unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysm patients. Authors have pointed the NIS techniques with the videos and computer graphics.

Summary of case presentation

No	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age/sex	79/F	52/M	69/F	60/M
Type: location	Broad based: PcomA	Broad based: VA	Complicated in approach: AcomA	Complicated in AcomA with meningioma
Geometry/ size	"Snow man"/ 4mm x 8mm	Fusiform elongated/ 4mm x 12mm	Unaccessible aortic arch/ 4mm x 5mm	Multilobulated/ 6mm x 8mm
symptoms	ophthalmoplegia (OHP)	hemifacial spasm (HFS)	atypical headache	hemiparetic
NIS techniques	Modified double microcatheters	Stent assisted coiling (Jail)	Neck dissection & carotid access	coil+stent+coil (modified Jail)
Initial Angio- results	Neck remnant	Complete occlusion	Complete occlusion	Complete occlusion
F/U angio	Compaction of "snowman" (1yr DSA)	No change (1yr DSA)	No change (1yr DSA)	No change (1 mon. MRI,MRA)
Clinical results	Complete recovery of OHP at 6months	Disappeared HFS at 3months	No complications	Asymptomatic lacunar infarct

Conclusions: The unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms can be treated safely with the careful indications and the advanced NIS techniques.



Unruptured broad neck aneurysms and/or complicated aneurysms : Review of the literatures

이재환
연세대

Wide Neck and/or Complicated Aneurysms

- Calcified / atherosclerotic neck
- Perforators or arteries from aneurysm
- Large / giant sized
- Thrombosed
- Fusiform, serpentine shape
- Previously clipped / coiled

Surgery



MEMO



MEMO

Concept of ideal closure line for clipping of MCA aneurysms: technical note.
Ishikawa T, Neurol Med Chir (Tokyo) 2009;49:273-7

Abstract

- 51 MCA aneurysms in 41 patients
- 3 types of aneurysm based on origin of aneurysm
 - bifurcation type (n = 39)
 - trunk type (n = 9)
 - combined type (n = 3)
- Clipping along the optimum closure line should restore the vascular structure to the original configuration.
- The closure line concept is helpful to decide how to apply clips for particular aneurysms to avoid risks of ischemic complication and future recurrence.
- Combination clip techniques are often necessary and useful to

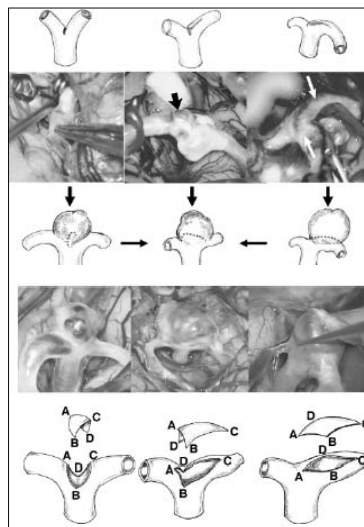


Fig. 1 Diagrams and photographs illustrating the different types of aneurysm configuration. Left column: The bifurcation type aneurysm seems to originate from a curved linear cleft at the bifurcation (upper) shown as an abnormal thin wall running perpendicular to the longitudinal axis of the efferent artery in the operative photograph (middle). Right column: The trunk type aneurysm has an orifice on the efferent artery and originates from loss of the tunica elastica on one of the efferent arteries (upper). The operative photograph shows a clipped trunk type aneurysm, and abnormal thin wall on the efferent arteries on both sides (middle, white arrows). Center column: The combined type aneurysm has components of both types (upper). Growth of the aneurysm may destroy the tunica elastica of the continuous vessels and the aneurysm eventually enlarges. The operative photograph shows a bifurcation type aneurysm with sclerotic wall associated with change in the vascular wall of one of the efferent arteries (middle, thick arrow). Lower row: Blue dotted lines show the ideal closure lines, appearing perpendicular, parallel, and oblique to the longitudinal axis of the efferent artery, respectively.

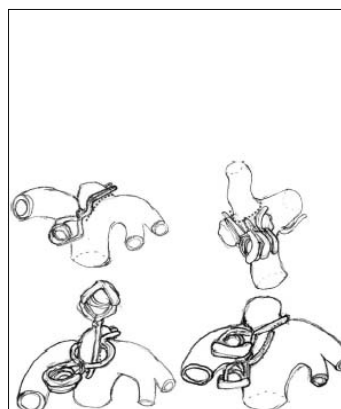


Fig. 3 Illustrations showing clipping of the entire neck of the bifurcation type aneurysm, in which the orifice has a deeply curved surface. Use of a crank-shaped clip (shank clipping, upper left), back-to-back placement (back-to-back clipping, upper right), a fenestrated clip across the primary clip (cross clipping, lower left), or a second clip placed under the primary clip (under clipping, lower right). Blue dotted lines represent the ideal closure lines.



MEMO

Fenestrated clips for unusual aneurysms of the carotid artery. **Sugita K, J Neurosurg 1982;57:240-6**

Abstract

- 24 different kinds of fenestrated clips.
- 8 aneurysms of the ICA and 10 aneurysms of the VA.
- All but one of the aneurysms were successfully obliterated



FIG. 1. Case 1. Left carotid aneurysm, preoperative anteroposterior view (A), preoperative lateral view (B), preoperative anteroposterior view (C), and postoperative lateral view (D). Lower schematic drawings of the operative views. Arrow = parent communicating artery, which appears as a diagonal line on the drawing.



FIG. 3. Case 3. Upper: Left carotid aneurysm, preoperative anteroposterior view (A), preoperative lateral view (B), preoperative anteroposterior view (C), and postoperative lateral view (D). Lower: Schematic drawings of the operative views. Number 1, 2, and 3 show sequential steps of clipping (see text). Open arrow = parent communicating artery, solid arrow = aneurysm (thoracic artery).



FIG. 2. Case 2. Upper: Right carotid aneurysm, preoperative lateral view (A), preoperative anteroposterior view (B), and postoperative anteroposterior view (C). Lower: Schematic drawings of the operative views. Arrow = parent communicating artery, solid arrow = aneurysm (thoracic artery).



FIG. 4. Case 4. Upper: Left carotid aneurysm, preoperative anteroposterior view (A), preoperative lateral view (B), postoperative anteroposterior view (C), and postoperative lateral view (D). Lower: Schematic drawings of the operative views.

Orthogonal interlocking tandem clipping technique for the reconstruction of complex MCA aneurysms. **Clatterbuck RE, Neurosurgery 2006;59:347-51**

Abstract

- Maximize the use of fenestrated aneurysm clips
- Reconstruction of the MCA bifurcation
- Morphologically complex multilobed MCA aneurysms can be effectively clipped with "reconstruction" of the normal vascular anatomy using a tandem interlocking clipping technique.
- A fenestrated clip is used to incorporate the blades of the initial clip, while obliterating the remainder of the aneurysm.

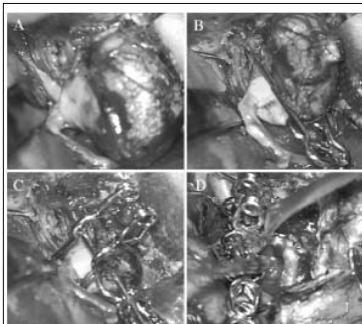


FIGURE 4. Patient 11. Intraoperative photographs demonstrating a variation of the orthogonal interlocking clip technique used for MCA bifurcation aneurysms incorporating the M2 ostia. A, a giant MCA bifurcation aneurysm is shown with yellow atheroma seen in the neck. The origins of both M2 vessels are incorporated into the fundus of the aneurysm. B, two straight clips were placed across the fundus above the atheromatous neck. Fenestrated clips were used to maximize blade tip closing strength. C, residual aneurysmal fundus and neck above and below the bifurcation were then obliterated using two straight fenestrated clips placed at right angles to the clips placed high on the fundus. The blades of the initial clips were incorporated into the fenestrations of the final clips. D, in this fashion, the ostia of both the frontal and temporal M2 vessels were maintained, reconstructing the bifurcation.

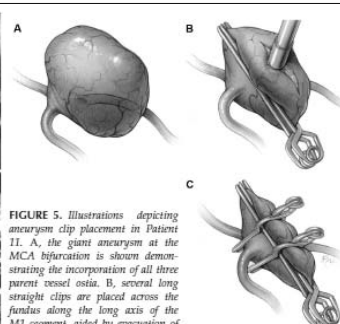


FIGURE 5. Illustrations depicting aneurysm clip placement in Patient 11. A, the giant aneurysm at the MCA bifurcation is shown demonstrating the incorporation of all three parent vessel ostia. B, several long straight clips are placed across the fundus along the long axis of the M1 segment, aided by coagulation of the obliterated segment of the aneurysm. C, finally, two fenestrated clips are placed at right angles to the initial clips to complete the clip reconstruction.



MEMO

Multiple clipping technique for large and giant internal carotid artery aneurysms and complications: angiographic analysis.
Tanaka Y, J Neurosurg 1994;80:635-42

Abstract

- 16 large and 9 giant intradural ICA aneurysms
- Reconstruction of parent artery with part of aneurysmal wall was necessary.
- Complications: occlusion and stenosis of the parent carotid artery in isolated cases.

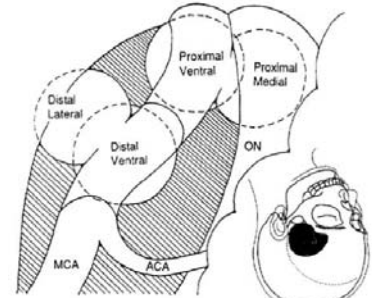


FIG. 1. Schematic representation of operative view of the left intradural internal carotid artery aneurysm through the left petriolar approach. Aneurysms were classified depending on the location of the aneurysm neck as proximal or distal, and also depending on the direction of the dome as medial, lateral, or ventral (see text). ON = optic nerve; ACA = anterior cerebral artery; MCA = middle cerebral artery.



FIG. 2. Schematic representations showing variation of multiple aneurysm clipping using two angled fenestrated clips to reconstruct the parent artery (tandem) (left, four cases), facing (center, one case), and crosswise (right, five cases).

Application of Clip

Crosswise clip application: the strongest pressure is applied at the center portion of the aneurysmal neck and less space is required for manipulation of the clip than in tandem clipping.

Duplication clipping (booster clips) is an alternative method to reinforce the closing pressure and prevent slippage of clips.

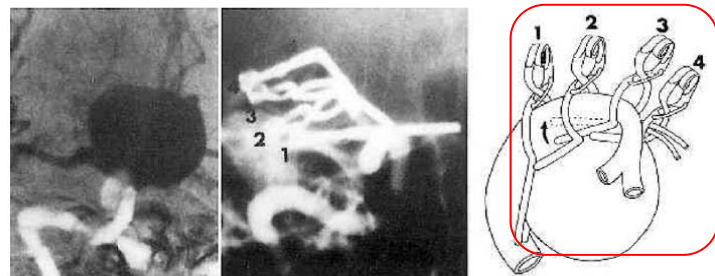


FIG. 4. Case 10. Left: Angiogram showing a right giant aneurysm (maximum diameter 34 mm) which was classified as a proximal ventral type. Four fenestrated clips were applied in tandem fashion. Center and Right: Postoperative angiogram (center) and schematic drawing (right) showing occlusion of the internal carotid artery at the tip of blade of the third clip (3). The shift of the blades was suspected as the cause of cerebral infarction.



MEMO

Straightening of the ICA

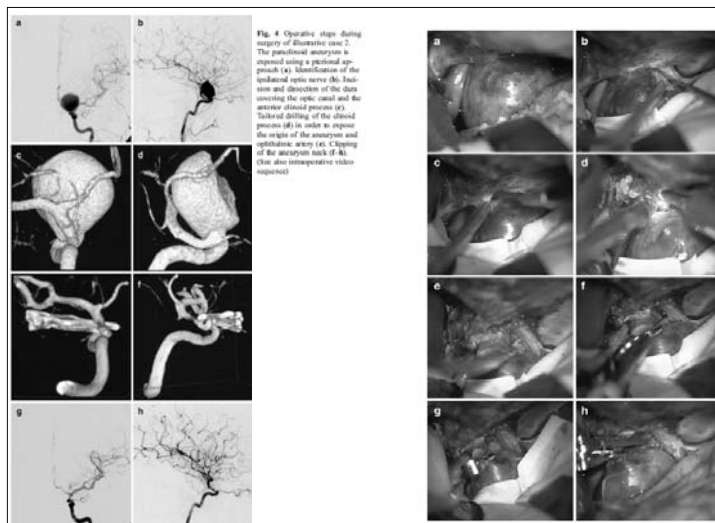
- Reconstruction of the carotid siphon in its original configuration appears to be important to minimize the risk of hemodynamic change.
- An excessive change in the direction of the ICA can cause cerebral infarction.
- Extensive removal of the anterior clinoid process to increase the flexibility of the carotid siphon.
- Straightening of the parent ICA with consequent kinking of MCA was seen in 3 cases of an aneurysm with a dome directed ventrally in the proximal segment of the ICA.

Exclusively intradural exposure and clip reconstruction in complex paraclinoid aneurysms.

Seifert V, Acta Neurochir (Wien) 2011;153:2103-9

Abstract

- Under continuous electrophysiological monitoring, a standard pterional approach is used to access the paraclinoid region exclusively intradurally.
- After optic nerve unroofing and tailored clinoidectomy, the aneurysm neck is visualized and clipped using the tandem clipping technique and suction decompression if necessary.
- An excellent surgical corridor for the treatment of these challenging lesions.





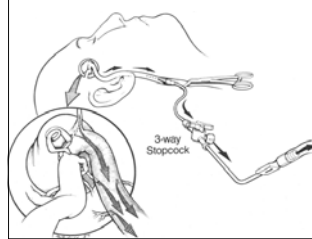
MEMO

Retrograde suction decompression of giant paraclinoidal aneurysms. Technical note

Batjer HH, J Neurosurg 1990;73:305-6.

Abstract

- Giant paraclinoidal carotid artery aneurysms frequently require temporary interruption of local circulation to facilitate safe occlusion.
- Due to brisk retrograde flow through the ophthalmic artery and cavernous branches, simple trapping of the aneurysm by cervical ICA clamping and intracranial distal clipping may not adequately soften the lesion.

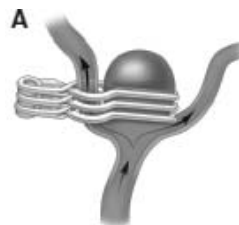


- Fig. 1. the malar eminence is elevated by 8 to 10 cm, maximizing access to the distal cervical internal carotid artery.
- Temporary trapping is instituted with a vascular clamp proximally, and a temporary clip is applied proximal to the pcom; a No. 18 angiocatheter is then inserted antegrade into the ICA.
- An extension set and stopcock are applied and a No. 7 fr surgical suction tube is inserted into the stopcock to aspirate retrograde collateral flow, thereby deflating the aneurysm.

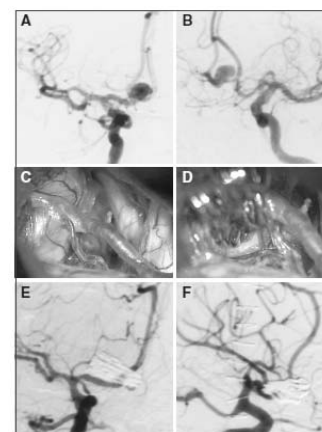
Clipping of complex aneurysms with fenestration tubes: application and assessment of three types of clip techniques.
Yang I, Lawton MT, Neurosurgery 2008;62(5 Suppl 2):71-8

Abstract

- Straight fenestrated clips can be stacked to create tubes that reconstruct origins of branch arteries at the necks of complex aneurysms.
- 3 variations
 - antegrade fenestration tube
 - retrograde fenestration tube
 - dome fenestration tube
- Named either for the direction of blood flow in the reconstructed efferent artery in the tube (antegrade or retrograde) or the part of the occluded aneurysm in the tube (dome).
- Clip reconstruction with fenestration tubes to treat aneurysms with large or giant-sized efferent arteries that adhere to the aneurysm and/or unusual branch anatomy.

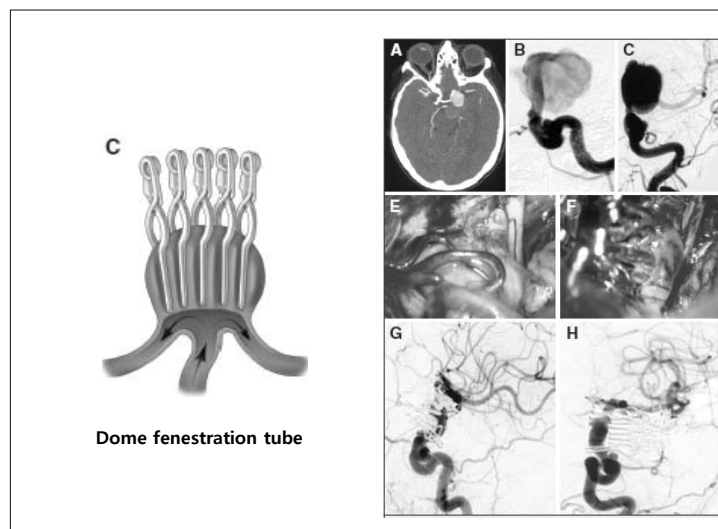
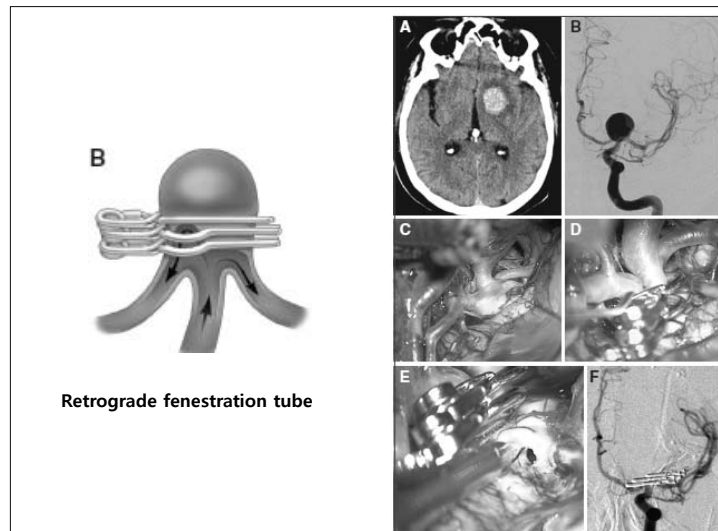


Antegrade fenestration tube





MEMO



High-flow bypass grafts in the management of complex intracranial aneurysms.
Mohit AA, Neurosurgery 2007;60(2 Suppl 1):105-22

Abstract

- A variety of vascular reconstruction techniques are available, including direct suture, patch grafting, local reimplantations, side to side anastomosis, and bypass grafts.
- Bypass grafts may include low-flow (superficial temporal to middle cerebral) and high-flow bypass grafts using either the radial artery or saphenous vein.

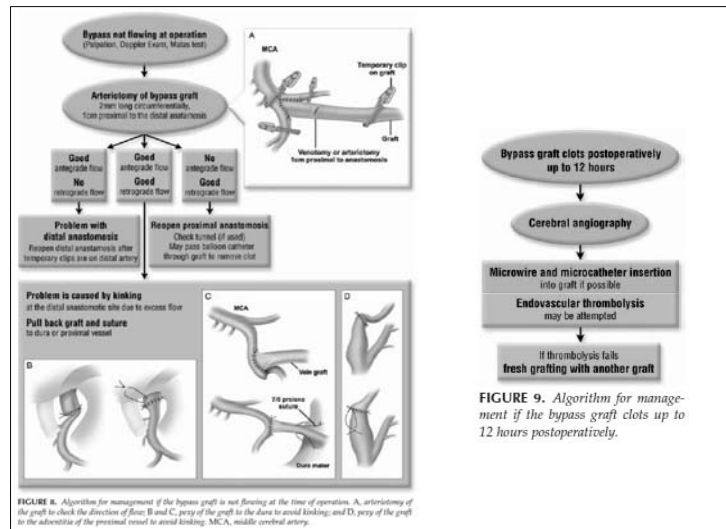
TABLE 2. Radial Artery Graft and Saphenous Vein Graft Results^a

	No. of Cases		
	RAG		SVG
	Before PDT	After PDT	
Anterior circulation	3	11	13
Posterior circulation	2	1	3
Primary patency	4	11	12
Secondary patency	0	1	3
Patency after salvage	80%	100%	93.75%
Complications			
Vasospasm	3	0	0
Graft-related stroke	0	0	1
Graft occlusions			
Early (<1 mo)	1	0	1
Delayed (1–12 mo)	0	0	0
Late (>12 mo)	0	0	0
Local wound infection	0	0	3
Death	2	0	0

^a PDT, pressure distension technique; RAG, radial artery graft; SVG, saphenous vein graft.



MEMO



In situ bypass in the management of complex intracranial aneurysms: technique application in 13 patients. Quinones-Hinojosa A, Neurosurgery 2005;57:140-5

Abstract

- In situ bypass brings together intracranial donor and recipient arteries that lie parallel and in close proximity to one another rather than using an extracranial donor artery.
- Side-to-side anastomosis of intracranial arteries in 8 patients and aneurysm excision with end-to-end reanastomosis of the parent artery in 5 patients.
- Although in situ bypasses are more demanding technically, they do not require harvesting a donor artery, can be accomplished with one anastomosis, and are less vulnerable to injury or occlusion.

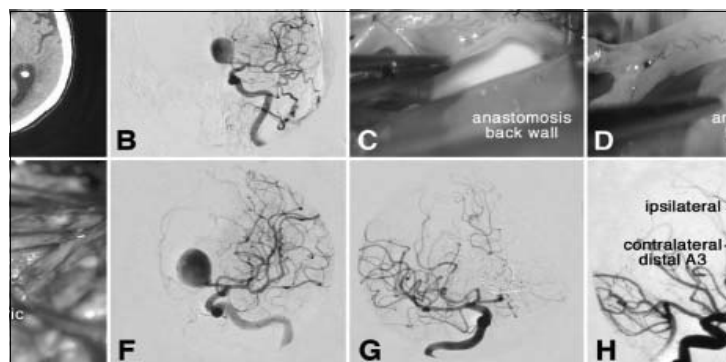


Figure 10. Intraoperative photographs showing an A3-A3 anastomosis. A, multi-interhemispheric approach. B, A3-A3 ACA side-to-side anastomosis. C, the anastomosis back wall. D, the front walls were sutured from within the arterial lumen. E, depth of this anastomosis. F, postoperative left carotid artery angiography showing patent bypass with good distal flow in bilateral ACA. G, H, patient then underwent coil occlusion of the aneurysm. I, postoperative left A1 ACA, with right carotid artery angiography showing obliteration of the aneurysm and blood flow in bilateral ACA.

interhemispheric approach and A3-A3 ACA side-to-side anastomosis. The anastomosis was sutured from within the arterial lumen, the front walls were sutured (D). E, depth of this anastomosis. F, postoperative left carotid artery angiography showing patent bypass with good distal flow in bilateral ACA. G, H, patient then underwent coil occlusion of the aneurysm. I, postoperative left A1 ACA, with right carotid artery angiography showing obliteration of the aneurysm and blood flow in bilateral ACA.

Thrombotic intracranial aneurysms: classification scheme and management strategies in 68 patients.
Lawton MT, Neurosurgery 2005;56:441-54

Abstract

- Treatment often requires thrombectomy with clip reconstruction or bypass with parent artery occlusion.
- Classification based on aneurysm, thrombus, and lumen morphology
- 6 types: concentric (n = 17, 25%), eccentric (n = 14, 21%), lobulated (n = 2, 3%), complete (n = 2, 3%), canalized (n = 17, 25%), and coiled (n = 16, 24%).
- Management: direct clipping (n = 22, 32%), thrombectomy-clip reconstruction (n = 18, 26%), bypass-occlusion (n = 20, 29%), other (n = 6, 9%), or observation (n = 2, 3%).
- 1/3 of aneurysms can be treated with conventional clipping.
- Direct clipping is associated with the best surgical results.
- Patients with unclippable thrombotic aneurysms had more favorable results when treated with bypass and aneurysm occlusion than with thrombectomy and clip reconstruction.

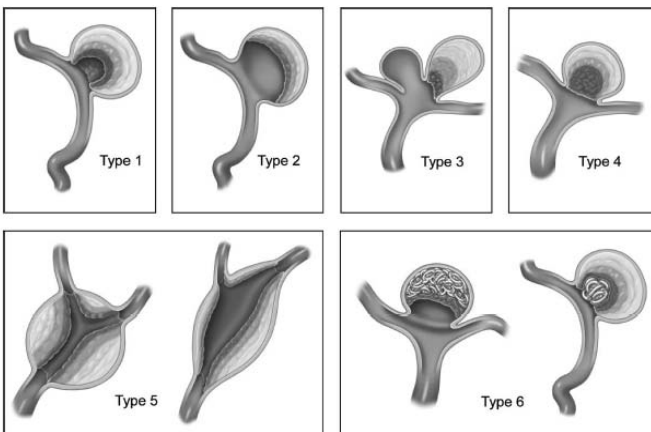


FIGURE 1. Drawings showing classification scheme for thrombotic aneurysms: Type 1, concentric; Type 2, eccentric; Type 3, lobulated; Type 4, complete; Type 5, canalized; and Type 6, coiled.

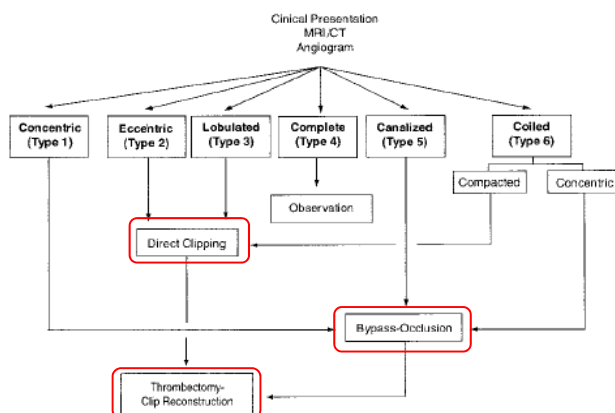


FIGURE 10. Algorithm showing treatment recommendations for patients presenting with thrombotic aneurysms.



MEMO



MEMO

Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization.
 Hoh BL, J Neurosurg 2001;95:24-35

Abstract

- Critical perforating or branch vessels.
- In lesions that cannot be trapped, alteration in blood flow to the "inflow zone," the site most vulnerable to aneurysm growth and rupture, is used.
- 48 aneurysms
- GOS score of 5 or 4 was achieved in 77.1% of the patients.
- Procedure-related complications occurred in 27.1% of cases; the major morbidity rate was 6.3% and the mortality rate was 10.4%.
- Despite a high incidence of transient complications, intracranial aneurysms that cannot be clipped or occluded require alternative surgical and endovascular treatment strategies.

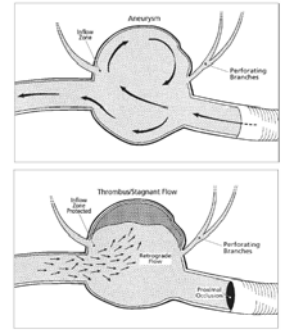


Fig. 1. Schematic drawings depicting the normal flow pattern and inflow zone of an aneurysm and a treatment strategy of flow alteration. Upper: The inflow zone is the site of maximal shear stress and, thus, the site most vulnerable to aneurysm growth and rupture. It resides at the distal neck of the aneurysm. Lower: Flow alteration (in this instance, proximal occlusion with associated retrograde flow into the aneurysm) protects the inflow zone to the aneurysm but still preserves flow to vital perforating arteries incorporated into the aneurysm.

Successful obliteration and shrinkage of giant partially thrombosed basilar artery aneurysms through a tailored flow reduction strategy with bypass surgery.
 Miyamoto S, J neurosurg 2011;114:1028-36

Abstract

- New flow reduction strategy for giant partially thrombosed upper BA aneurysms, for which proximal parent artery occlusion is not always effective.
- Isolation of several branches from the upper BA at their origins with bypasses in addition to parent artery occlusion.
- Mean decrease in residual blood lumen was -10.7 mm
- Mean decrease in diameter of the aneurysms was -11.5 mm.
- Complete or virtually complete thrombosis was in all but 1 aneurysm (83%) and shrinkage was observed in 4 (67%).
- Improvement or stabilization of symptoms occurred in 67%.
- Both patients who received conservative treatment had unfavorable outcomes.

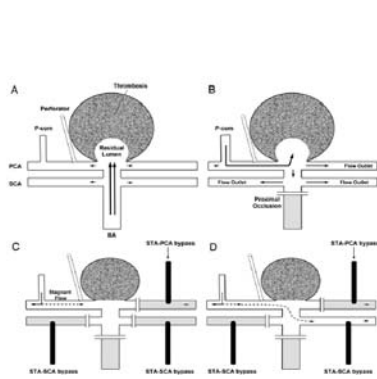


Fig. 1.

- A: A partially thrombosed giant upper BA aneurysm.
- B: Proximal artery (hunterian) occlusion. The residual flow to the aneurysm sac via the PCoA (P-com) persists, and bilateral SCAs and a PCA act as outlets of blood flow.
- C: Maximum flow reduction strategy. The direction of the blood flow around the lesions was altered into a "blind-alley" configuration by isolating all but 1 branch from the upper BA and the inflow hemodynamic stress on the aneurysm stagnates.
- D: Moderate flow reduction strategy. The inflow hemodynamic stress to the aneurysm is reduced by transforming the lesion from a "terminal-type" aneurysm to a "slow-flow, sidewall-type" aneurysm, in which the reduced flow hardly passes beside the neck of the aneurysm by obliterating 2 upper BA branches, in addition to hunterian ligation.



MEMO

Treatment Protocol

- Tailored strategy consisting of occlusion of some terminal branches of the BA, the SCAs, and the PCAs at their origins in addition to hunterian occlusion.

Thrombosis and Size Reduction

- High successful thrombosis rate (70%–98%) after hunterian occlusion for aneurysms at sites with less branching arteries than the upper BA, such as carotid cavernous, VA, or carotid paraclinoid aneurysms.
- The flow reduction strategy can reduce the outflow as well as inflow to the aneurysm, which results in stagnating the blood flow into the aneurysm.
- Prevent enlargement or shrinkage of the giant partially thrombosed aneurysm.
- The organization of the thrombus in the aneurysm resulting from flow reduction strategy can block the blood flow to intrathrombotic vascular channels, which can prevent enlargement or even promote shrinkage of the aneurysm through absorption of the organized thrombus.

Endovascular Treatment

Endovascular treatment of wide-necked aneurysms by using two microcatheters: techniques and outcomes in 25 patients. Kwon OK, AJNR 2005;26:894-900

Abstract

- 25 aneurysms
- In 16 aneurysms (64%), the width was the same or longer than the height.
- In 19 (76%), important branches arose from the aneurysm base, and some were even incorporated with the aneurysm fundus.
- Immediate postembolization angiography showed no residual contrast filling in 8 aneurysms (32%), and some residual contrast filling in 16.
- The aneurysm remnants were intentionally left to preserve important branches in 12 of the 16 aneurysms with incomplete occlusion.
- 2 complications occurred, including one thromboembolic and one coil protrusion, but they were successfully resolved and produced no clinical symptoms.
- All patients except one showed excellent clinical outcomes.
- During the follow-up period, no new bleeding occurred.



MEMO

Balloon-assisted coil embolization of wide-necked aneurysms of the internal carotid artery: medium-term angiographic and clinical follow-up in 22 patients.
Nelson PK, AJNR 2001;22:19-26

Abstract

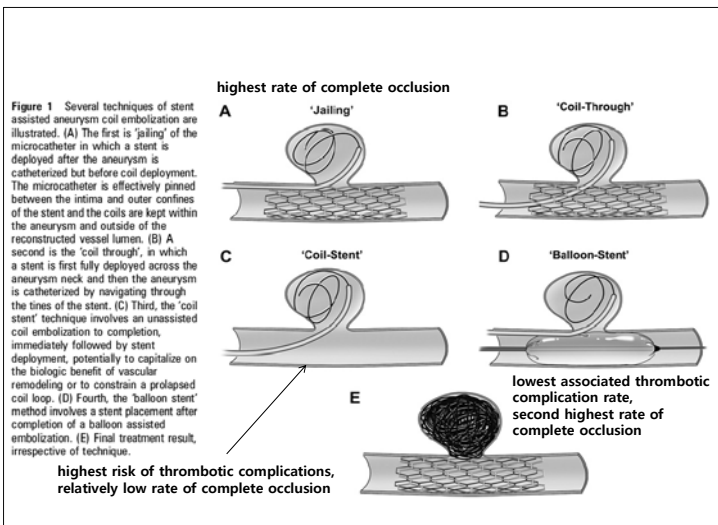
- 22 saccular aneurysms of the ICA.
- All aneurysms were wide necks or were small with unfavorable neck/fundus ratios .
- Use of microcatheter-mounted nondetachable balloon to provide a temporary barrier across the aneurysmal neck.
- Thromboembolic events occurred in 4 of 22 patients, resulting in 1 permanent deficit.
- Requires manipulation of a second microcatheter and an inflatable balloon, increasing its technical complexity.
- Useful in treating broad-necked aneurysms and small aneurysms that are otherwise suboptimally managed by conventional GDC deployment.

Comparison of techniques for stent assisted coil embolization of aneurysms.

Spiotta AM, J Neurointerv Surg 2012;4:339-44

Abstract

- Overall rate of adverse events was higher with the 'coil stent' and 'jailing' techniques compared with the 'balloon stent' technique.
- The 'coil through' technique was associated with a significantly lower packing density ($31.4 \pm 20\%$) than all other techniques.
- Among 'coil stent' patients, an initial Raymond class 1 was achieved in 40%, compared with 57% of 'jailing', 28% of 'coil through' and 63% of 'balloon stent' cases.
- Balloon assisted coil embolization followed by adjunctive stent deployment across the aneurysm neck appears to be the superior technique among stent assisted coiling methods at our institution.
- It combines a lower rate of thrombotic and coil related complications with a high rate of complete occlusion on initial and follow-up imaging.





MEMO

Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: A systematic review.
McLaughlin N, Surg Neurol Int 2013 Mar 30;4:43

Abstract

- A computerized database search on Pubmed
- 2000-2011, 17 studies, 656 patients/702 aneurysms
- The immediate rate of complete occlusion was 46.3% (19.3-98.1%).
- The intra- and postprocedural rate of intrastent thrombosis or thromboembolic event was 4.6% and 4.3%, respectively.
- Complete occlusion in 71.9% at last angiographic follow-up.
- The rate of recanalization was 13.2% of aneurysms (0-28.8%).
- Delayed in-stent stenosis occurred in 5.3% cases (0-20.6%).
- The use of intracranial stents should take into consideration the risk of ischemic complications, recanalization, delayed in-stent stenosis; and the currently unknown lifetime risks for stenosis, vascular injury, device failure, and aneurysm recurrence related to intracranial stenting.

Table 1: Self-expanding neurovascular stents

Type of Stent	Structure	Properties	Advantage	Disadvantage
Neuroform (NF, NF2, NF2 Treo (NF2T), NF3)	Nitinol Open cell design 4 radiopaque markers on each end (more radiopaque and rounded as of NF2)	Radial force: 0.006 N/mm Vessel wall coverage: 9.5%	Stent stabilizer as of NF2 Decreased friction as of NF2 Can be used in small arteries (<2.5 mm)	Not retrievable Inadequate support with NF Difficult delivery with NF
Leo	Nitinol, braided wires Closed cell design 2 highly radiopaque wires that ensure visibility of both the diameter and length	Partially retrievable stent (1") Radial force: 0.004 N/mm (but described as high?) Vessel wall coverage: 12.8%	Good visibility Retrievable up to 90% is deployed Can be used safely in small arteries (<2.5 mm)	Unfixed gaps between the struts, potential of sliding of struts Need progressively larger and stiffer delivery catheters to place larger stents
Enterprise	Nitinol Closed cell design Small cell size Coated with Parylene C (smooth surface) Flared distal ends 4 radiopaque markers on each end	Partially retrievable stent (2") Radial force: 0.008 N/mm Vessel wall coverage: 8.9%	Retrievable up to 70% is deployed	Relative poor visibility
Solitaire (SOLO first version)	Closed cell design Larger cell size 1 Proximal and 3 distal radiopaque markers	Completely retrievable stent Radial force: 0.011 N/mm Vessel wall coverage: 5.4%	Fully retrievable after complete deployment Coiling facilitated by larger cell design	Relative poor visibility Caution in arteries <2 mm (potential vasospasm)

NF-Neuroform

Endovascular treatment of unruptured wide-necked intracranial aneurysms: comparison of dual microcatheter technique and stent-assisted coil embolization.
Starke RM, J Neurointerv Surg 2014 Mar [Epub]

Abstract

- 60 patients treated with DMT
- 120 patients treated with SAC
- No significant differences in patient or aneurysm characteristics
- Overall packing density and coil volume was not different.
- Higher rates of overall complications in SAC group (19.2%), but no significant difference in major complications (8.3% vs 1.7%, respectively; $p=0.103$).
- At a mean follow-up of 27.0 months, rates of retreatment did not differ.
- Delayed in-stent stenosis occurred in 5 patients and in-stent thrombosis in 4 patients treated with SAC.
- No difference in favorable functional outcome.
- DMT and SAC are effective endovascular approaches for unruptured, wide-necked aneurysms; however, DMT may result in less morbidity.



MEMO

Double waffle-cone technique using twin Solitaire detachable stents for treatment of an ultra-wide necked aneurysm.
Rahal JP, J Clin Neurosci 2013 Nov [Epub]

Abstract

- The Y-stent technique is not technically possible with obtusely oriented daughter vessels, and the waffle-cone method is inadequate for aneurysms with necks exceeding the stent's maximal expansion diameter.
- This method enabled the doubling of the neck coverage.
- The technique relies on the intra-cell crossing of the first stent using the second stent delivery microcatheter and fine tuning the relative position with the aid of cross-sectional cone-beam CTA to achieve optimal coverage of the neck prior to detachment of the stents in position.
- A retrievable stent with large cells such as the Solitaire device.
- No post-procedural ischemic events
- Stable complete embolization and no residual filling or in-stent stenosis at 6 month f/u

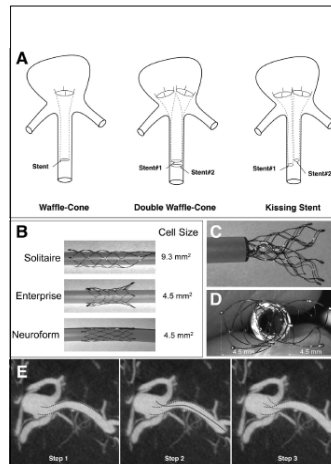


Fig. 2

- (A) 3 possible stent configurations with distal end of stents within dome.
- The double waffle-cone allows for protecting a much wider neck than the single waffle-cone technique.
- As opposed to the kissing-stent configuration, the double waffle-cone maintains a strut-free intraluminal space.
- (C, D) Effective doubling of the cone size by using 2 stents, with the stent crossing point theoretically within the aneurysm.
- (E) Cone-beam CTA axial reconstructions denoting the steps of creating the construct.
- In step 1, a stent is placed with the distal end within the dome of the aneurysm.
- In step 2, a microcatheter is navigated through a distal cell of the first stent chosen to cover the contralateral obtuse daughter branch.
- In step 3, the second stent is deployed in crossing fashion, resulting in the double waffle-cone, with the stent crossing point inside the dome of the aneurysm.

The Pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms.

Eller JL, Expert Rev Med Devices 2014;11:137-50

Abstract

- Stent-induced modification of blood flow within and around an aneurysm inflow zone, leading to gradual intra-aneurysmal thrombosis and subsequent atrophy, while preserving flow into the parent vessel and perforating branches.
- For treatment of large, giant, wide-necked, and fusiform intracranial aneurysms
- Strategy of placing a stent across the aneurysm "neck" or across the diseased segment of a vessel in case of a fusiform aneurysm.
- Over time, neointimal endothelium covers the flow diverter such that it becomes incorporated into the parent vessel wall and occludes the aneurysm from the circulation, effectively repairing the diseased parent vessel segment.



MEMO

***Flow-Diversion Panacea or Poison?*
Zanaty M, Front Neurol 2014 Feb 28;5:21**

Table 2 | Morbidity, mortality, and occlusion rates for FDDs as reported from case series, systemic reviews, and meta-analysis.

	FDD used	Morbidity rate (%)	Mortality rate (%)	Complete occlusion at follow-up (%)
Leung et al. (systemic review)	PED (11-3.2/patient)	Ruptured and unruptured aneurysms: 6.3 Ruptured only: 18.8 Unruptured only: 6.1	Ruptured and unruptured aneurysms: 2.2 Ruptured only: 12.5 Unruptured only: 0.8	82.8
Saatci et al.	PED (13/patient)	1	0.5	91.2
Brinjikji et al. (meta-analysis)	PED and SFD	5	4	76
Pistocchi et al.	PED and SFD	3.7	0	78.9
Briganti et al. (meta-analysis)	PED and SFD	3.7	5.9	85

Table 3 | Mortality, morbidity, and complete occlusion rate as reported from case series.

Device	Mortality rate (%)	Morbidity rate (%)	Complete occlusion (%)
PED	0-6	0-9	76-91.2
SILK	0-8	3.9-15	69

Summary

- **1. Surgery**
 - Clipping (neck reconstruction, thrombectomy): fenestrated clip, multiple clips
 - Wrapping
 - Aneurysmorrhaphy
 - Aneurysmectomy (bypass)
 - Complete Trapping (bypass)
 - Partial Trapping (flow diversion, bypass)
 - Hunterian ligation (bypass)
- **2. Endovascular Treatment**
 - Double / multiple catheters-guided coiling
 - Balloon-assisted coiling
 - Stent-assisted coiling
 - Flow diverter
- **3. Combined**

Special Lecture I



좌장 : 김한규(관 동 대)

Cerebral Vasospasm: Pathogenesis and Drug Therapy

Hidetoshi Kasuya(Tokyo Women's Medical University Medical Center East)

CEREBRAL VASOSPASM: PATHOGENESIS AND DRUG THERAPY

Hidetoshi Kasuya

Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Despite extensive investigative efforts, the pathogenesis and pathophysiology of delayed cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage (SAH) remain far from clear. Vasospasm continues to be one of the primary causes of mortality and neurological morbidity and an important cause of cerebral ischemia and stroke. Although there have been numerous reports describing the prevention of DIND such as intrathecal administration of urokinase, cisternal irrigation with drainage, endovascular treatment, head shaking, arterial injection of vasodilatory drug, most of them are complicated even if they are effective.

The current report presents how we have been developing the drug delivery system from laboratory to clinical trial. We have developed a drug-delivery system using a vasodilating drug that can be implanted intracranially at the time of surgery for aneurysm clipping, without systemic side effects or side effects associated with long-term intrathecal drug administration. We started our project on 1994 for making slowly-releasing drug-delivery system *in vitro*, because cerebral vasospasm occurs 4-14 days following SAH. A rod-shaped pellet containing 1 mg of nicardipine for animal study was prepared by heat compression. We presented the efficacy and safety of this drug delivery system using both canine double hemorrhage and clot placement model. Since October 1999, nicardipine prolonged-release implants (NPRIs) containing 4 mg of nicardipine have been used to prevent vasospasm in patients with SAH. NPRIs were placed in the cistern of the cerebral arteries, where thick clots existed, and, therefore, vasospasm related to delayed cerebral ischemia (DCI) was highly probable. Vasospasm was completely prevented in the arteries by placing NPRIs adjacent to the arteries during surgery. No complications were experienced. We have performed three studies: single center consecutive patients, a single center randomized double-blind trial, and a multicenter cooperative study, and have proved that implantation of NPRIs reduces the incidence of cerebral vasospasm and DCI and improves clinical outcome after SAH.

Key words

cerebral vasospasm, drug-delivery system, nicardipine, subarachnoid hemorrhage

References

1. Kawashima A, Kasuya H, Sasahara A, Miyajima M, Izawa M, Hori T (2000) Prevention of cerebral vasospasm by nicardipine prolonged-release implants in dogs. *Neurol Res* 22:634-641.
2. Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Okada Y, Hori T (2002) Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for

preventing vasospasm in humans. *Stroke* 33: 1011-1015.

3. Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Takeshita M, Hori T (2005) Application of nicardipine prolonged-release implants: Analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 56:895-905.
4. Kirschek B, Kasuya H, Onda H, Hori H (2007) Clinical trial of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm: Analysis of 100 consecutive patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47:389-396.
5. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thomé C, Luecke T, Schmiedek P, Kasuya H, Vajkoczy P (2007) Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a prospective, randomized, double-blinded phase IIa study. *Stroke* 38:330-336.

Special Lecture II



좌장 : 허필우(가톨릭대)

Flow diverter for treating large and giant intracranial aneurysm. - Hope or Hype -

신용삼(가톨릭대)

Flow diverter for treating large and giant intracranial aneurysms. -Hope or Hype-

Yong Sam Shin

Professor, Director, Department of neurosurgery, Seoul St Mary's Hospital, Catholic University of Korea

The pipeline embolization device (PED) has emerged an efficient treatment for complex intracranial aneurysms, especially wide-necked, large or giant, fusiform shaped aneurysms. The PED is a self-expanding, microcatheter-delivered, cylindrical mesh device composed of 48 braided cobalt chromium and platinum strands. This low-porosity stent has main two mechanisms. It redirects blood flow along the normal course of the parent artery, favoring blood stasis and thrombosis inside the aneurysm, and it allows neointimal growth along the stented segment, resulting in endoluminal reconstruction.

Current case series have suggested that flow diverter is a safe and effective treatment. Over 90% total obliteration rate at 12 months have been consistently confirmed among studies. However uncertainty still exists in predicting the risk of delayed rupture and thrombotic occlusion which is not completely explained. To prevent PED-procedure related complications, a complete understanding of the properties of the flow-diverter and sufficient experiences in endovascular procedure is mandatory.

The PED has not yet been widely used in Korea. In this presentation, I would like to present initial and early follow-up results of five cases treated using PEDs and propose for open discussions for its future applications in treating complex aneurysms in Korea.

Scientific Session II



Arteriovenous Malformation (AVM)

좌장 : 허승곤(연 세 대), 정진환(한 양 대)

1. Surgical cases 김정은(서 울 대)
2. Endovascular cases 전영일(건 국 대)
3. Combined cases 박재찬(경 북 대)
4. Radiosurgery cases 최창화(부 산 대)
5. Review of the literature 정준호(연 세 대)

Case presentation for surgical cases of unruptured arteriovenous malformation

Jeong Eun Kim

Seoul National University College of Medicine

A cerebral arteriovenous malformation (AVM) is an abnormal connection between the arteries and veins of the brain, usually showing a tangle of vessels that is called nidus. Cerebral AVMs can sometimes cause serious neurological deficits or death. Cerebral AVMs are relatively uncommon but increasingly detected lesions in the clinical field. Although AVMs can be symptomatic with hemorrhage or seizure, due to the advent of brain imaging techniques, many of them are found asymptotically. AVMs can be treated with surgery, endovascular embolization, radiosurgery or combination of these treatment modalities. By virtue of the significant developments in the management of cerebral AVMs over the last decade, there has been an evolution of new microsurgical as well as endovascular and radiosurgical techniques to treat these lesions. Recently, a large clinical trial called ARUBA published in Lancet showed the results of the management of asymptomatic AVM in 223 patients. This trial did not prove the advantage of procedural treatment including surgery, embolization, and radiosurgery over conservative management. The trial was held early after an average of 33 months due to the clear superiority of conservative management alone. Even in the subgroups with asymptomatic AVM was also reported that no particular group did better with procedural interventions. Although these results are limited by many critiques including the studies mandated premature closure, the indication and role of surgical resection in the management of unruptured cerebral AVM, the classical treatment method, remains more important issues.

The review and discussion regarding the indication and role of surgical resection in the management of unruptured cerebral AVM are beyond the scope of this presentation, because another speaker will present this issue. Five cases of surgically treated unruptured cerebral AVMs will be demonstrated with surgical movie clips. The surgical outcome of unruptured cerebral AVMs in author's series will be also discussed with pertinent literature review.

Embolization Cerebral Arteriovenous Malformations

전 영 일
건국대



MEMO

Advances

20

21

nBCA

Onyx

Microcatheter

Microcatheter, **DETACHABLE**

2024.10.10

Advances

Aneurysms

AVMs

Detachable Coils
(> 5 companies, > 10 product lines, > 20 coil types)

Particles
(PVA, Trisacryl Gelatin, etc)

Coil Supporting Stents
(> 5 companies)

Liquids
(nBCA, Onyx)

Coil Supporting Balloons
(> 4 companies)

Detachable Catheter

Flow Diversion Device
(> 2 companies)

2024.10.10

Expectations **vs** Reality

Onyx

from Adjunctive Tool to Definitive Solution

Copyright © 2010



Current Technical Achievements
Discrepancy
Individual Ability in using them

Copyright © 2010

Embolization of Unruptured AVMs

PERSONAL GUIDELINES

Copyright © 2010



MEMO



MEMO

Pre-Radiosurgical

Pre-Microsurgical

Embolization-only

YOUNG IL CHOI

Microsurgery is more comfortable when the pre-surgical embolisation achieved better occlusion.

YOUNG IL CHOI

Sometimes complete occlusion comes after continuous efforts to achieve better pre-surgical embolisation.

YOUNG IL CHOI

Multimodality treatment of cerebral AVM with surgery after embolization with onyx

박재찬
경북대

Superselective intranidal or perinidal catheterization and slow, controlled injections of onyx protecting the draining veins make the procedure safe in AVM treatment. Preoperative embolization with onyx facilitates the surgical management of cerebral AVMs. 1) It helps to localize the AVM and identify the brain-AVM interface better. 2) It also reduces intraoperative time and bleeding. 3) In cases of gradual reduction of the AVM nidus, embolization is considered to reduce the risk of normal pressure perfusion breakthrough. 4) Embolization of surgically difficult areas of the AVM allows the surgical results better.

비파열성 뇌동정맥기형에 있어 감마나이프 치료

최 창 화

부산대학교병원 신경외과

뇌동정맥기형 치료에 있어 감마나이프는 비침습적이면서 아주 효과적인 치료방법으로 널리 사용되고 있다.

뇌동정맥기형에 있어 감마나이프시술의 적응증으로는 크기가 3cm 미만, 고령, 수술시 신경학적 결손이 예상되거나 위치상 eloquent일 때 사용한다. 특히 크기와 위치가 치료의 중요한 결정요인이다.

일반적인 감마나이프의 dose는 16~25Gy로서 이는 nidus의 위치와 크기에 따라 차이가 있다. 감마나이프 시술은 방사선이 nidus의 혈관벽에 자극을 주어 두꺼워지면서 막혀 뇌동정맥기형을 사라지게 하는 원리로서 진행이 느려 일반적으로 치료 후 막힐 때까지 3년 이상의 기간이 걸린다. 때문에 감마나이프의 재치료의 결정은 3년의 유보기간을 가진 다음에 결정을 해야 한다.

감마나이프에 있어 3cm 미만의 작은 크기의 뇌동정맥기형은 치료효과가 우수함 (70~94%)이 여러 연구에서 증명이 되어 있다. 하지만 큰 크기의 뇌동정맥기형에 있어 치료방법 및 효과는 아직까지 논란중이며 연구중이다. 감마나이프에 있어서 큰 크기의 뇌동정맥기형 치료는 GKRS with neoadjuvant embolization, staged GKRS, hypofractioned GKRS 이렇게 3 가지가 사용되고 있다. 각각에 있어 장단점이 있어 어느 것이 명확히 좋다고 결정하기는 힘들다.

GKRS with neoadjuvant embolization는 nidus 자체의 크기를 줄일 수 있어 가장 널리 사용하고 있으나 embolization으로 인해 nidus의 모양이 변하고 의미있게 파열의 위험성을 낮추지는 못한다고 보고되고 있다.

Staged GKRS는 nidus의 구역을 나누어서 3~6개월의 기간을 두고 각각을 치료하는 것으로서 부작용이 적고 효과적이나 적어도 5년 이상의 긴 유보기간이 필요하다.

Hypofractioned GKRS는 낮은 Gy로 fraction을 나누어서 치료하는 것으로 obliteration rate는 다른 치료에 비해 낮다(36%).

시술로 인한 합병증 중 방사선으로 인한 부작용으로 뇌부종, 피부부종, 방사선 괴사 등이 있는데 이중 방사선 괴사가 가장 후유증이 심하고 치료하기가 쉽지 않은 경우이다. 하지만 다양한 치료방법이 연구중으로서 치료효과도 점점 나아지고 있는 중이다.

감마나이프 치료 후 결과를 알기위해 일반적으로 6개월후 MR을 촬영하여 효과 및 부작용 유무를 확인하고 1년 뒤 MR을 재촬영하여 nidus의 변화를 관찰한다. 이때 nidus가 사라졌다면 확진하기 위해 DSA를 실시한다. nidus가 남아있다면 시술자의 판단에 따라 DSA로서 남은 nidus를 평가할 수 있으나 3년까지는 재치료하지 않고 추적 관찰해야 한다.

AVM GKRS의 다양한 치료 증례를 literature review와 함께 소개하고자 한다.

Review of the Literature

Joonho Chung

Assistant Professor, Cerebrovascular & Endovascular Surgery,
Department of Neurosurgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

Special Lecture III



좌장 : 홍승철(성균관대)

The Role of a Cerebrovascular Surgeon 이규창(연세대 명예교수)

The Role of a Cerebrovascular Surgeon

Kyu Chang Lee

Professor Emeritus, Yonsei University College of Medicine,
Honorary president, Korean Society of Cerebrovascular Surgeons

Over the past 50 years, more advancement has been made in cerebrovascular surgery (CVS) than in any other field of medicine. The author was to describe development of CVS in Korea by reviewing his own personal experience as a neurosurgeon.

In the 1960s, several passionate neurosurgeons made attempts to treat ruptured cerebral aneurysms by carotid ligation in the neck or by a direct approach. However, the outcomes were less than optimal. Aneurysm clips with springs were not available until late in that decade. In the 1970s, great strides were made in aneurysm surgery, thanks to the revolutionary introduction of the surgical microscope and refined microsurgical techniques. Microvascular anastomosis also became possible for cerebral blood flow augmentation. In the late 1970s, CT scan and 4-vessel angiography were introduced to improve the diagnosis of cerebrovascular disease. Also at this time, there was great interest in the treatment of arteriovenous malformations (AVMs) and intracerebral hemorrhage. By the 1980s, major health care centers in the country had the resources to perform both aneurysm and AVMs surgery. Surgery of the posterior circulation aneurysms became commonplace. In addition, radiosurgery became available for the treatment of AVMs.

In 1986, neurosurgeons organized a study group on cerebrovascular disease, which eventually developed into the Korean Society of CVS. A partnership was formed with Japanese neurosurgeons to create a biannual Korean-Japanese Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke. In the 1990s, a new era in CVS was opened with advanced neuro-imaging technology, skull base surgery, endovascular surgery, neuro-navigation, and reappraisal of carotid surgery. The International Workshop on CVS was proudly hosted in Seoul in 2000.

The present advanced state of CVS in this country was made possible only by the selfless efforts of devoted neurosurgeons, neurologists, and neuroradiologists who had limited resources to work with. Long recognized as possibly the most technically challenging medical field requiring the most precision, CVS has come of age in the struggle to improve the outcome of patients with cerebrovascular disease.

Special Lecture IV



좌장 : 주진양(연 세 대)

임상진료 지침의 개발과 평가 신인순(대한의학회 임상진료지침 연구사업단)

임상진료 지침의 개발과 평가

신 인 순

임상진료지침 연구사업단, 대한의학회 KAMS연구센터

임상진료지침 개발개요

1. 개요
2. 진료지침 개발방법
3. 진료지침 개발과정(개발의 단계)
4. 지침개발 계획단계에서의 기획 및 합의
5. 지침개발 준비/시작단계
 - 1) 개발범위 선정 및 임상질문(PICO/H) 도출(AGREE 세부항목 2)
 - 2) 체계적 문헌검색: 검색 자료 및 검색전략(AGREE 세부항목 7)
 - 3) 포함 및 배제기준의 적용 및 스크리닝 결과 흐름도(PRISMA flowchart) 작성 (AGREE 세부항목 8)
 - 4) 문헌의 질 평가표(Risk of bias table) 작성(AGREE 세부항목 9)
 - 5) 문헌 요약표(PICO summary) 작성(AGREE 세부항목 12)
 - 6) 근거의 합성(Meta-analysis) 및 분석 결과의 제시(Forest plot) (AGREE 세부항목 10/12)
 - 7) 근거표(Summary of Findings table) 작성(AGREE 세부항목 12)
6. 권고안 도출 및 확정단계
 - 1) 권고안 도출 방법(AGREE 세부항목 10/11)
 - 2) 권고안 확정방법
7. 지침 집필단계
8. 내외부 검토 및 보급(AGREE 세부항목 13)

1. 임상진료지침 개발 개요 정의 및 중요성

➤ 진료지침의 정의

"최신의 과학적 근거를 분석하고 이를 토대로 특정한 상황에서 임상 의사와 환자의 의사 결정을 돕기 위해 체계적으로 개발된 진술"
(Hurdowar A 등, 2007; Field MJ & Lohr KN, 1990)

➤ 중요성

- 1) 임상진료지침은 진료지침 사용자(의사)들에게 양질의 근거 기반 정보/권고를 제공함으로써 환자 치료 및 관리에 있어서 **근거기반의 보다 안전하고 효과적인 의사결정을 할 수 있도록 도움을 주는 중요한 자료원**. 따라서 비효과적이고 위험하며, 낭비적인 치료에 대해 신중한 접근을 할 수 있도록 함으로써 장기적으로 의료의 질 향상 및 의료비 절감에 기여할 수 있음.
- 2) 진료지침 개발자 및 사용자와의 합의 하에 급여, 심사기준 설정을 위한 기초자료로 활용될 수 있음. 일방적이고 부적절한 정책의 적용은 진료환경에 부정적인 영향을 미칠 수 있음.

1. 개요 분류_독일의학회

CPG Classification of AWMF			
CPG type	methodological characteristics	time and monetary investment	methodological legitimation
Statements from medical experts CPG S1	No systematic development, selected board	Low	Low
Consensus-based CPG S2k	Representative board, formal consensus method	Medium	Low
Evidence based CPG S2e	selected board, systematic development, recommendations evidence based	High	medium
Evidence- and consensus-based CPG S3	Representative board, systematic development, recommendations evidence based, formal consensus method	High	High

1. 개요 양질의 임상진료지침이 갖추어야 하는 요소(AGREE II 6개 영역/23개 세부항목)

➢ **지침의 질 평가 도구(AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) - 진료지침 개발 단계부터 완성하여 출판하는 단계까지 전체 과정에서 진료지침이 갖추어야 하는 주요 요소들을 제시하고 이를 평가하는 도구**

평가영역 1. 범위와 목적 (3개 항목)	
	1. 진료지침의 전반적인 목적이 구체적으로 서술되어 있다.
	2. 진료지침에서 다루고자 하는 건강 관련 질문들이 구체적으로 서술되어 있다.
	3. 진료지침을 적용할 인구집단(환자, 일반인 등)이 구체적으로 서술되어 있다.
평가영역 2. 이해당사자의 참여 (3개 항목)	
	4. 진료지침 개발 그룹은 모든 관련 전문가 집단을 포함하고 있다.
	5. 진료지침을 적용할 인구집단(환자, 일반인 등)의 관점과 선호도를 고려했고, 그 내용을 포함하고 있다.
	6. 진료지침을 주로 활용할 사용자 집단이 분명하게 규정되어 있다.
평가영역 3. 개발의 엄격성 (8개 항목)	
	7. 근거의 검색에 체계적인 방법이 사용되었다.
	8. 근거 선택의 기준이 분명하게 서술되어 있다.
	9. 근거 자료의 강도와 한계가 분명하게 서술되어 있다.
	10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.
	11. 건강상의 편익, 부작용, 위험 요인이 권고안 도출 시 고려되었다.
	12. 권고안과 이를 뒷받침하는 근거를 명확하게 연결 지을 수 있다.
	13. 진료지침은 출판 전에 외부 전문가들에 의한 검토 과정이 있었다.
	14. 진료지침의 결산 절차가 제시되어 있다.

1. 개요 양질의 임상진료지침이 갖추어야 하는 요소(AGREE II 6개 영역/23개 세부항목)

평가영역 4. 표현의 명확성 (3개 항목)	
	15. 권고안은 구체적이며 모호하지 않다.
	16. 임상 상태나 건강 이슈를 관리하기 위한 다양한 대안이 분명하게 표현되어 있다.
	17. 주요 권고안은 쉽게 확인할 수 있다.
평가영역 5. 적용성 (4개 항목)	
	18. 진료지침은 이를 실행하는데 있어 장애요인과 촉진요인을 서술하고 있다.
	19. 진료지침은 권고안이 의료현장에서 실제 사용될 수 있도록 도와주는 조건과 도구를 제시하고 있다.
	20. 권고안 적용시 필요로 할 수 있는 잠재적인 자원의 영향과 의미가 고려되어야 한다.
	21. 진료지침은 수행 정도에 대한 감독 및 평가 기준을 제시하고 있다.
평가영역 6. 편견의 독립성 (2개 항목)	
	22. 재정후원단체의 의견이 진료지침의 내용에 영향을 주지 않았다.
	23. 진료지침 개발에 참여한 구성원들의 이해관계가 기록되어 있고 그 내용이 언급되어 있다.

2. 진료지침 개발방법 신규개발 및 수용개발

1. 신규개발(De Novo process)

임상질문(research question)에 대하여 기존에 개발되어 있는 진료지침이 없으면서 RCT 혹은 SR 과 같은 양질의 문헌이 있는 경우에 체계적 문헌고찰 방법론에 따라서 선별된 근거(문헌)의 질을 평가한 후 근거의 분석(예, Meta-analysis 등), 합성, 요약의 절차를 거쳐서 이 결과를 토대로 지침(권고안)을 개발하는 방법.

2. 수용개발(Adaptation process)

- 진료지침 수용개발은 같은 주제 혹은 질문에 대하여 양질의 근거중심 진료지침들이 이미 개발되어 있을 경우 이들 진료지침의 정보를 활용하고 요약하여 새로운 진료지침을 만드는 방법(Wise 및 Billi, 1995; Tomlinson 등 2000; Grabam 등, 2002).

- 수용개발 방법은 근거연구들을 정리하여 진료지침을 만드는 전통적인 방법에 비해 기존의 진료지침 정보를 최대한 활용할 수 있기 때문에 신규 진료지침을 개발하는데 소요되는 노력과 비용을 절감하는 효과를 기대할 수 있음.

수용개발 방법의 제한점과 극복방안

- 기 개발된 양질의 진료지침에서 권고와 연계된 근거를 발췌하고 취합한 후 이를 기반으로 권고 초안을 도출하는 진료지침 수용개발 방법은 **진료지침 개발기간을 감안해 볼 때 최근 2~3년 동안의 근거들을 반영하지 못한 권고 초안을 도출할 수밖에 없기 때문에** 이와 같은 제한점을 극복하기 위하여 **최신(예, 2010~2013년까지) 근거를 추가검색** 한 후 스크리닝 과정을 통해 RCT, Meta-analysis, SR과 같은 양질의 근거를 선정하여 권고 도출시에 일부 반영하고, 경우에 따라서는 추가 검색 근거에 기반하여 **권고의 등급을 상향 혹은 하향조정** 하기도 함.
- 국외에서 개발된 권고를 국내 다른 연구집단, 다른 진료환경에 적용하고 개별화하는 과정에서 발생되는 격차를 최소화하고 최적화시키기 위하여 **근거를 기반으로 하는 권고 초안 도출과정에서 국내 개발자(임상의)의 전문성을 반영**하는 과정이 꼭 필요하며, 급여기 준 적용여부와 같은 국내의 제도적인 측면도 검토해야 함. 또한 **지침 주 사용자들의 가치와 선호도, 권고항목별 활용도를 조사하여 권고를 등급화 하는데 중요한 요소로 반영**하는 방법으로 국내 진료현장에서의 활용도와 수용성을 향상시키는 것이 가능함.

2. 진료지침 개발방법 공식적 합의개발

3. 합의개발(Formal Consensus process)

■ 델파이기법 : Delphi method(1950)

- 1950년대 미국 RAND연구소에서 개발
- 전문가의 경험적 지식을 통한 문제해결 및 미래예측을 위해 개발 → 전문가 합의법

■ 명목집단기법 : Nominal Group Technique(NGT)

- 1971년 Delbecq & Van de Ven에 의해
- 아이디어 창출과 집단의 공감대 형성을 위한 효과적이고 효율적인 방법 개발

■ 합의개발회의 : Consensus Development Conference

- 1977년부터 미국 NIH(National Institute of Health)에서 다양한 주제에 대해 100개 이상의 주요 컨퍼런스를 개최해왔음

합의개발의 기본구성요소

질문 구성(question), 참가자 선정(participants), 정보 제공(information) 상호작용의 구축(method of structuring the interaction) 개인판단의 통합(method of synthesizing individual judgment)

2. 진료지침 개발방법 합의과정의 필요성

근거중심 진료지침 개발과정에서 합의과정의 필요성

- 1) 근거가 전혀 없을 경우
- 2) 관심 분야와 정확히 일치하지 않는 근거를 갖고 있는 경우
- 3) 근거에 기반하여 작성된 권고 항목에 대해 이견/논쟁이 초래될 수 있는 경우(그러나 합의가 강력한 근거를 대신할 수 없음)

근거의 부재 혹은 불일치의 경우 진료지침개발그룹(GDG)의 선택 대안

- 1) 구체적인 권고 항목 혹은 지침을 개발하지 않음
- 2) 현재 진료 현장에 대한 조사, 감독, 평가를 통하여 권고 항목 혹은 지침을 개발
- 3) 전문가 의견(expert's opinion)을 반영하여 권고 항목 혹은 지침을 개발
- 4) 전문가 집단의 합의(consensus)를 활용하여 권고 항목 혹은 지침을 개발: collective judgement, more credibility

2. 진료지침 개발방법 합의에 대한 정의/예시

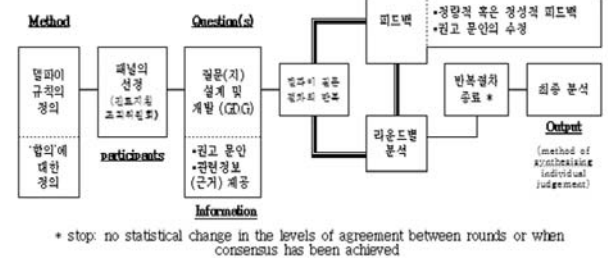
Recommendation statements (5 domains and 34 recommendations)

Statement	GRADE			Vote (%) *					
	Agree (%)	Level	Recommend status	a	b	c	d	e	f
A1									
A2	97	Low/1C	"do it"	56	35	6	3	-	-
A3									
A4	100	Low/1C	"do it"	59	35	6	-	-	-
A5	97	Low/2C	"probably do it"	38	44	15	3	-	-
A6+	82	Moderate/2B	"probably don't do it"	35	35	12	6	3	9
A7	97	High/1A	"do it"	53	35	9	3	-	-
A8	94	Moderate/1B	"do it"	32	38	24	3	3	-

* a: agree strongly, b: agree moderately, c: just agree, d: just disagree, e: disagree moderately, f: disagree strongly
+: Promotility agents should not be used routinely before endoscopy to increase the diagnostic yield.

2. 진료지침 개발방법 Delphi 델파이 합의과정

그림. 델파이 합의과정



[자료: Bowker R et al. How to write a guideline. From start to finish. A handbook for healthcare professionals. Chuechill Livingstone, 2008.]

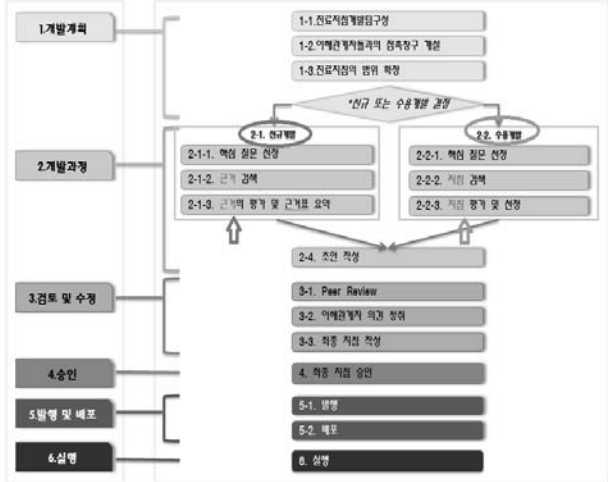
2. 진료지침 개발방법 명목집단기법(Nominal Group Technique) 합의과정

Modified NGT의 적용

1 단계	2 단계	3 단계	4 단계	5 단계
- 전문가 패널을 선정(다학제): 10-20명 - 이슈별로 패널들의 의견(혹은 권고문 안)을 개방형 설문 을 통하여 진행자가 수집	- 진행자가 참가 패널 들의 의견을 취합한 후 배포 (* 정리한 권고안 Matrix를 배포)	- 패널들이 대면, 의견 통합조정 (권고안 초안의 도출) - 토론 및 질문과 설명이 허용됨	조정된 의견(권고문 안 초안)에 대한 투표 및 분석	- 투표 결과로 합의도출 (권고안최종본) 을 위한 최종토의 - 합의된 경우 권고안 최종본으로 채택

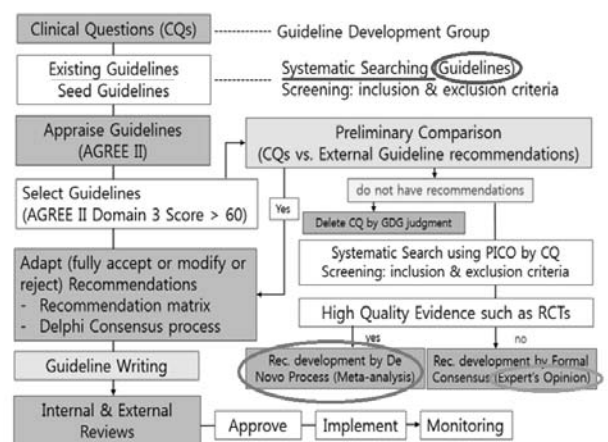
* 권고안 초안에 대한 합의 과정에 modified NGT 적용

3. 진료지침 개발과정:개발의 단계



진료지침 수용개발 과정		
Phases/ Modules	ADAPTE process	Alberta Ambassador Program(Canada)
1. Set-up		
1.1 Preparation	1. Prepare for ADAPTE framework	1.1 Identify and recruit GDG participants 1.2 Formulate research question and according to local need
2. Adaptation		
2.1 Scope and Purpose	2. Determine the health (clinical/policy) questions	
2.2 Search and Screen	3. Search for guidelines and other relevant documents 4. Screen retrieved guidelines and Reduce a large number of retrieved guidelines 5. Assess guidelines	2.1 Identify and screen seed guidelines
2.3 Assessment	6. Assess acceptability/applicability of the recommendations	2.2 Appraise seed guidelines
2.4 Decision and Selection	7. Review assessments 8. Select among guidelines and recommendations to create an adapted guideline	2.3 Extract data into evidence inventory tables
2.5 Customization	9. Prepare draft adapted guideline	2.4 Draft the guideline document
3. Finalization		
3.1 External Review and Acknowledgement	10. External review 11. Acknowledge source documents 12. Official endorsement	3.1 Review and refine the draft guideline 3.2 Finalize and endorse the guideline
3.2 Aftercare planning	13. Plan scheduled review and update of adapted guideline	3.3 Disseminate guideline 3.4 Plan update
3.3 Final Production	14. Produce final guidance document	3.5 Next steps

3. 진료지침 개발과정 수용개발에서 신규개발 및 합의개발 방법의 활용



한국형 진료지침 수용개발의 단계별 개발내용	
지침개발 계획단계	진료지침 개발 관련 위원회의 구성 개발계획단계에서의 기획 및 합의
지침개발 준비단계	건강관련 임상질문 초안의 작성 및 질문확정 진료지침의 검색 및 평가 수용개발에 사용될 양질의 진료지침을 선정
지침개발단계 I (권고안 개발단계)	권고안 초안의 작성 사용자 의견의 조사 (활용도, 수용 가능성, 사용의 용이성 등) 및 권고안에 결과를 반영 권고안 채택을 위한 합의
지침개발단계 II (진료지침 집필단계)	진료지침 초안의 작성 1. 확정된 권고안 요약표 제시 2. 개발 과정 및 방법에 대한 서술 3. 근거 혹은 배경(background)에 대한 서술 4. 근거 요약표 및 알고리즘 등 별첨자료의 제시
검토 및 지침 확정단계	내부, 외부 검토 진료지침 최종안의 확정
인증 및 보급단계	의학회 및 개발 관련학회의 인증 및 출판 보급 및 활용과 관련된 장애요인의 고려 개발된 진료지침의 보급 및 실행의 모니터

3. 진료지침 개발과정 개발단계별 개발내용 소개

1) 지침개발 준비단계

- 개발범위의 선정, 임상질문(PICO)의 도출 및 채택, 체계적 문헌(지침) 검색 및 스크리닝, 문헌(지침)의 질 평가 및 선정, PICO 요약, 근거의 합성(Meta-analysis), 근거표(SoF table) 작성

2) 지침개발단계 I(권고안 개발)

- 근거수준의 등급화 및 권고의 등급화, 권고안 초안의 작성,
- 사용자(end user) 의견의 조사 및 반영, 최종 권고안 채택

3) 지침개발단계 II(지침의 집필)

- 지침 초안의 작성
- 개발과정 및 방법의 서술, 근거 혹은 배경의 서술, 권고안 요약표 제시,
권고와 근거의 연계 및 근거의 제시, 근거표(SoF)의 제시

4) 검토 및 지침의 확정단계

- 내· 외부 검토, 지침 최종안의 확정

5) 인증 및 보급단계

4. 지침개발 계획단계 위원회 구성

- 진료지침 제정(운영)위원회
- 진료지침 개발위원회
- 진료지침 집필위원회
- 진료지침 (내부)검토위원회(혹은 감수위원회)
 - 개발방법의 검토
 - 근거수준에 대한 검토
 - 근거표 및 각종 요약표의 검토
 - 권고등급에 대한 검토
 - 권고안에 대한 검토
 - 진료지침 초안 검토 후 총괄적인 의견서 작성
- 기술지원팀
- 자문(위원)단

4. 지침개발 계획단계 지침개발 팀 구성의 고려사항

➢ 다학제성, 전문성, 대표성, 지속성을 고려함.

평가영역 2. 이해당사자의 참여

4. 진료지침 개발 그룹은 모든 관련 전문가 집단을 포함하고 있다.

7점	지침개발그룹의 개개인에 대하여 이름, 전문학문분야, 소속기관, 지역, 지침개발그룹 내에서의 역할이 명시되어 있고, 주제와 영역에 적합한 전문가들이 모두 포함되어 있으면서, 적어도 한명의 지침개발방법론 전문가(예, 체계적 문헌고찰전문가, 역학자, 통계학자, 문헌정보학자)를 포함하고 있는 경우
5점	지침개발그룹의 개개인에 대하여 지침개발그룹 내에서의 역할이 명시되어 있고, 주제와 영역에 적합한 전문가들이 포함되어 있으나, 지침개발방법론 전문가를 포함하고 있지 않은 경우
3점	지침개발그룹의 개개인에 대하여 지침개발그룹 내에서의 역할은 명시되어 있으나, 주제와 영역에 적합한 전문가들이 포함되어 있지 않으며, 지침개발방법론 전문가도 포함하고 있지 않은 경우
1점	지침개발그룹의 개개인에 대한 정보가 없는 경우

4. 지침개발 계획단계 기획 및 합의

- 필요한 인적, 물적 자원과 기술의 확인
- 진료지침 개발비(자금)의 출처 및 예산 수립
- 운영 약관의 작성
- 이해관계(Conflict of Interest)의 선언
- 개발일정의 설계: 개발 단계별로 구체적인 일정을 설계
(신규개발은 약 15-18개월, 수용개발은 약 12-15개월)
- 승인기구의 선정 및 진료지침의 저자 결정
- 보급 및 실행 전략의 수립: 구체적인 보급 방법의 논의

• 진료지침의 개발 및 집필과 관련된 기획 및 합의

- ① 개발의 범위 결정 ② 진료지침 적용대상 및 사용자 집단의 정의
- ③ 진료지침 개발방법의 결정(신규개발, 수용개발, 공식적 합의개발)
- ④ 근거수준의 기준 및 권고수준의 등급화에 대한 합의
- ⑤ 델파이 패널의 선정 및 합의 ⑦ 집필 방식에 대한 합의
- ⑧ 외부 검토방법의 논의 및 결정 ⑨ 개정절차 및 방법에 대한 합의

4. 지침개발 계획단계 편집의 독립성(Conflict of Interest)

평가영역 6. 편집의 독립성

22. 재정후원단체의 의견이 진료지침의 내용에 영향을 주지 않았다.

7점	재정지원자 이름(또는 재정 후원이 없다는 분명한 언급)이 있고, 재정지원자가 진료 지침 내용에 영향을 주지 않았다는 내용이 포함되어 있으며, 재정지원자로부터 받을 수 있는 잠재적 영향에 대한 서술이 있는 경우
5점	재정지원자 이름(또는 재정후원이 없다는 분명한 언급)이 있고, 재정지원자가 진료지침 내용에 영향을 주지 않았다는 내용이 포함되어 있으나, 재정지원자로부터 받을 수 있는 잠재적 영향에 대한 서술이 없는 경우
3점	재정지원자 이름(또는 재정 후원이 없다는 분명한 언급)이 있으나, 재정지원자가 진료 지침 내용에 영향을 주지 않았다는 내용에 대한 서술이 없는 경우
1점	재정지원 여부에 대한 서술이 없는 경우

23. 진료지침 개발에 참여한 구성원들의 이해관계가 기록되어 있고 그 내용이 언급되었다.

7점	지침개발그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계(예, 구성원이 지침관련 주제로 제약회사 후원을 받은 경우 이름 명시) 유무에 대한 언급이 있고, 잠재적인 이해상충관계 확인 방법이 서술되어 있으면서, 진료지침이나 권고안 개발에 미친 영향을 최소화하는 방법까지 제시된 경우
5점	지침개발그룹 구성원들의 이해상충관계 유무에 대한 언급이 있고, 확인 방법이 서술되어 있으나, 진료지침 개발에 미친 영향에 대한 서술이 없는 경우
3점	지침개발그룹 구성원들의 이해상충관계 유무에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	지침개발그룹 구성원들의 이해상충관계 유무에 대한 서술이 없는 경우

4. 지침개발 계획단계 개정/갱신 계획 및 방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

14. 진료지침의 갱신 절차가 제시되어 있다.

7점	지침 개정 일정과 방법론이 제시되어 있고, 개정을 결정하는 판단기준이 명시되어 있는 경우
5점	지침 개정 일정과 개정을 결정하는 판단기준이 간략히 또는 일부만 서술되어 있는 경우
3점	지침 개정에 대한 계획은 있으나, 일정과 방법론이 없는 경우
1점	지침 개정 계획에 관한 언급이 없는 경우

Decision	Update Criteria	Action
Full update	• 지침의 주요 분야에 개정이 필요한 경우 • 원고사항의 대부분에서 더 이상 필요성이 상업적 경우 • 새로운 핵심 문제가 발견된 경우	• 새로운 scope 준비 • Scope에 대한 토론 (consultation)
Partial update	• 지침 일부에 대한 개정이 필요한 경우 (대안으로 변경되거나 또는 원고사항들이 정확하지 않은 경우) • 지침에서 포함해야 할 새로운 핵심 분야를 발견한 경우	• 기존 scope 사용 • Scope에 대한 토론을 시행하지 않음 • 사후평가/검토가 지시 대안으로 선택
No update	• 기존 scope에 대한 새로운 증거가 없는 경우 • 지침이 필요한 원고사항이 없는 경우	• 새로운 scope 준비 • Scope에 대한 토론
Transfer to static list	• 원고사항이 충분한 변경될 것 같지 않음 (의견은 한 가지 정도는 변경되어 지침을 위한 정보가 필요함, 이후 다시 active list로 전환)	• 이 이상 지침을 검토하지 않음 • 새로운 증거가 나타나면, 더 정확한 필요성에 대한 검토
Withdraw the guideline	• 지침이 더 이상 적용되지 않음	• 이해관계자들의 의견을 후 처리

[자료: NICE, The Guidelines manual, 2006.]

5. 지침개발 준비/시작단계 개발범위 선정 및 임상질문(PICO/H) 도출

평가영역 1. 범위와 목적

2. 진료지침에서 다루고자 하는 건강 관련 질문들이 구체적으로 서술되어 있다.	
7점	진료지침에서 다루는 질문이 PICO요소를 포함하고 있고, 별도의 리스트로 되어 있어 찾기 쉽고 내용이 명확히 서술된 경우
5점	질문이 일목요연한 문장이지만, PICO의 요소가 없거나 부족하면서, 별도의 리스트로 되어 있지 않은 경우
3점	질문이 단어로만 이루어진 소제목과 같이 최소의 정보로 제시된 경우
1점	진료지침에서 다루는 질문이 제시되어 있지 않은 경우

PICO(H): 권고적용군, 중재/실행지표, 비교지표, 결과물, 진료환경

- 1) 임상질문 개발을 위한 핵심구성요소
- 2) 임상 질문별 문헌고찰을 위한 참고자료의 검색에 Key Ward로 사용
- 3) 지침 사용자에게 recommendation의 적용 혹은 활용에 대한 명확한 가이드의 제시

5. 지침개발 준비/시작단계 개발범위 선정 및 임상질문(PICO/H) 도출

임상질문 개발을 위한 전문가 집단 PICO(H) 조사표	
(A) 환자	
문헌 1인 문헌으로 제공된 진단을 가진 소아에서 14일간 항우울제 사용 시 우울증 증상을 완화하는 정도가 14일째에 유의하게 감소하는가?	
Population(Patients/Problem)	문헌 1인 문헌으로 제공된 진단을 받은 소아
Intervention(Indicator)	14일째에 유의하게
Comparator	14일째에 유의하게
Outcome	14일째에 유의하게
Healthcare setting	14일째에 유의하게
(B) 문제	
문헌 1인 문헌으로 제공된 진단을 가진 소아에서 14일간 항우울제 사용 시 우울증 증상을 완화하는 정도가 14일째에 유의하게 감소하는가?	
Population(Patients/Problem)	문헌 1인 문헌으로 제공된 진단을 받은 소아
Intervention(Indicator)	14일째에 유의하게
Comparator	14일째에 유의하게
Outcome	14일째에 유의하게
Healthcare setting	14일째에 유의하게

5. 지침개발 준비/시작단계 임상질문(PICO/H) 적용의 예

2. 당뇨병성 신증 ①

연구/적용군 (Population)	제2형 당뇨병으로 진단된 모든 환자	진료환경 (Healthcare setting)	외래
중재/실행지표 (Intervention)	알부민노(소변 알부민/크레아티닌 비) 및 혈청 크레아티닌(사구체 여과율) 검사		
비교지표 (Comparator)	알부민노(소변 알부민/크레아티닌 비) 및 혈청 크레아티닌(사구체 여과율) 검사 미 시행		
결과물 (Outcome)	당뇨병성 신증 진단		

연구 내용	연구 등급	연구 수	참고 문헌
• 제2형 당뇨병 환자는 진단 당시부터 매년 당뇨병성 신증의 선별 검사를 고려해야 한다.	IIa	B	1, 3, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44
• 선별 검사는 알부민노(소변 알부민/크레아티닌 비)와 혈청 크레아티닌을 측정하여 계산한 사구체여과율(eGFR)을 고려해야 한다.	IIa	B	1, 3, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 89
• 3개월 이상 알부민노가 30 mg/g 이상이거나 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m ² 미만인 경우 당뇨병성 신증을 고려해야 한다.	IIa	B	1, 3, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 89

5. 지침개발 준비/시작단계 체계적 문헌검색

평가영역 3. 개발의 엄격성

7. 근거의 검색에 체계적인 방법이 사용되었다.

7점	검색의 요소(검색 데이터베이스, 검색기간, 검색어 등)들이 모두 서술되어 있고, 내용은 목적범위에 적합하며, 재검색이 가능할 정도로 상세한 경우(검색전략이 제시됨)
5점	검색의 요소들이 서술되어 있으나, 목적범위에 적합하지 않고, 재검색이 가능할 정도로 상세하지 않은 경우
3점	검색의 요소들 중 일부에 대해서만 간략히 서술된 경우
1점	검색의 요소들이 서술되어 있지 않은 경우

5. 지침개발 준비/시작단계 체계적 문헌검색_검색 자료원

의학 정보 유형별 대표 Database

- Journal article(학술논문): 아티클 타입으로 검색하여 출판유형 선택 가능
 - Pubmed(Medline): SR, RCT, meta-analysis, guideline, clinical query 검색
 - EMBASE: SR, RCT, meta-analysis 등으로 검색 또는 제한
 - CINAHL (간호학): Pubmed과 유사
- EBM 특화 (systematic review를 수행 한 review/guideline 형태)
 - UpToDate
 - Dynamed
 - Cochrane Library: Systematic reviews
- RCT/Controlled trials 검색
 - Cochrane Library: Controlled Trials (CENTRAL)
 - Pubmed, EMBASE, CINAHL 등의 종합 DB
- Guideline(practice guideline) 검색
 - Guideline(Practice guideline) 사이트: National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 등

5. 지침개발 준비/시작단계 체계적 문헌검색_검색 자료원(진료지침)

[주요 진료지침 검색 자료원]

진료지침 검색을 위한 자료원(Database)	홈페이지 주소	설명
G-I-N International Guideline Library	http://www.g-i-n.org/library/index.php	산 3000여의 임상진료지침을 수록한 체계화된 데이터베이스
GRADE Working group	http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm	임상진료지침 근거의 질과 권고용 등급, 평가법 데이터베이스
European Society of Cardiology-guidelines and scientific statements	http://www.esccard.org/guidelines-and-scientific-statements/Pages/GuidelinesList.aspx	European Society of Cardiology가 발행한 모든 임상진료지침을 검색할 수 있는 데이터베이스
Germany ADO/ADO Guideline Link Collection	http://www.ado-link.de/links/index.php?view=collection	German Agency for Quality in Medicine가 임상진료지침 수록 그해 내의 링크가 가능한 데이터베이스
UK National Library of Guidelines (NICE SIGN)	http://www.library.nice.org.uk/sign	영국 NICE 관련 임상진료지침을 수록한 데이터베이스 소로출판사도 임상진료지침을 수록한 데이터베이스
Canada CMA Evidence	http://evidence.ca	캐나다의 CMA Evidence에서 제작한 임상진료지침을 수록한 데이터베이스
USA National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/	미국 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)의 근거중심 임상진료지침을 수록한 데이터베이스
European Clinical Practice Guidelines	http://www.euroguidelines.org/	임상진료지침의 질, 평가, 적용, 소로출판사 관련 임상진료지침을 수록한 데이터베이스
Australia eGNA guidelines	http://www.eGNA.org.au/	호스트레퍼토리에서 eGNA에서 출판한 임상진료지침을 수록한 데이터베이스
Australia National Institute of Clinical Studies (NICE)	http://www.nicestudies.org.au/nice/niceresources	호스트레퍼토리에서 발행한 임상진료지침을 근거의 질, 평가, 적용을 통해 제작한 데이터베이스
New Zealand Ministry of Health	http://www.moh.govt.nz/nzguidelines/	뉴질랜드의 보건당국과 다른 기관에서 제작한 임상진료지침을 수록한 데이터베이스
Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.org	국제적인 보건진료지침을 소로출판사 출판하는 국제적인 데이터베이스

[자료: 김진경, 임상진료지침 개발 및 정보체계구축, 보건복지부 대한고령화, 2008.]

- 기타: 나라별(일본 등) 주요 관련학회 사이트에 탑재된 진료지침의 검색

검색어 선정 Boolean Operators & () parentheses

1) Boolean 연산자 사용: AND, OR, NOT

- 거의 모든 DB 또는 사이트에서 활용
- Pubmed는 대문자만 인식, DB별로 약간씩 다르나 대문자 권장**
- 'Not'은 사용에 유의: (COPD NOT Asthma) 하면 COPD가 포함된 모든 논문을 검색하되 Asthma가 포함된 모든 논문은 빠지게 된다.
- 이럴 경우 COPD를 중심으로 다루는 논문이라 할지라도 MeSH 색인, 초록 등에 Asthma가 포함되어 있는 경우 검색에서 배제되는 위험성이 있다.

2) (parentheses)

- PICO에서 동의어에 해당되는 검색어는 ()안에 묶는다.
- ex: (AB OR (A AND B) OR BA) AND (CD OR (C AND D)) AND

서지 종합 DB: Pubmed

PICO (M/T) 정리
Blood pressure targets for hypertension in patients with diabetes mellitus (SR/RCT/Meta 등)

PICO	Mesh	타이틀/초록
P	diabetes mellitus[Mesh]	diabet*[TIAB]
I	hypertension[Mesh]	Hypertens*[TIAB]
O	strict* OR tight* OR target* OR value* OR intensified OR intensely OR below or lower*	
	AND	
	blood Pressure[Mesh]	"blood Pressure"[TIAB] OR "bloodPressure"[TIAB]
Methodology / Type / SIGN Filter 참조	"Randomized Controlled Trial"[ptyp]	Double-Blind OR triple-Blind
	"Randomized Controlled Trials as topic"[Mesh]	Randomized Controlled Trial
	"Controlled Clinical Trial"[ptyp]	Randomised Controlled Trial
	"Meta-Analysis"[ptyp]	Controlled trials
	Meta-Analysis as Topic	Meta-Anal*
	systematic[sb]	systematic review OR Systematic
	Multicenter Study[ptyp]	placebo* OR random*
		Multicenter*

5. 지침개발 준비/시작단계 체계적 문헌검색_검색전략의 예

1. The importance of hypertension		
Embase 검색 전략(Searching Strategy)		검색일: 2013년 7월 27일
Search	Query	Results
#1	hypertension/exp	464,129
#2	hypertens* OR (high AND blood AND pressure*)	756,959
#3	#1 OR #2	756,959
#4	importance	527,612
#5	#3 AND #4	19,926
#6	#5 AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [2010-2013]/py	4,555
#7	#6 AND ([randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)	156
#8	#7 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	134
#9	#8 NOT [medline]/lim	31
1. /it = Publication type (Embase는 컨퍼런스초록, 회의자료 등이 많이 실려있어 아티클/전자출판 아티클/리뷰로 제한함)		
2. Medline에 있는 아티클은 제외하였음		
완성 검색식	("hypertension/exp OR Hypertens* OR (High NEAR/2 ('blood pressure' OR 'blood pressures')) AND importance AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [2010-2013]/py AND ([randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) NOT [medline]/lim	31

5. 지침개발 준비/시작단계 근거의 선택기준

평가영역 3. 개발의 엄격성

8. 근거 선택의 기준이 분명하게 서술되어 있다.

7점	포함/배제의 기준이 잘 제시되어 있고, 이론적 근거가 명확하게 제시되어 있으면서 진료 지침의 목적범위에 부합하는 경우
5점	포함/배제의 기준이 잘 제시되어 있으나 근거가 불명확하거나 진료지침의 목적범위에 부적합한 경우
3점	포함/배제의 기준이 일부만 제시되어 있는 경우
1점	포함/배제의 기준이 제시되어 있지 않은 경우

항목의 내용은 다음과 같은 기준을 포함한다.

- 포함 기준의 서술
 - ① 대상집단 (환자, 일반인 등) 특성, 연구 설계, 비교방법 (해당되는 경우), 결과
 - ② 언어 (해당되는 경우), 연구 배경 및 상황 (해당되는 경우)
 - ③ 배제 기준에 관한 설명 (해당되는 경우: 예, 포함 기준에 오직 프랑스어로 출판된 것 만이라고 언급하였다면 논리적으로는 프랑스어 항목이 배제 기준에 포함되었다고 볼 수 있다.)

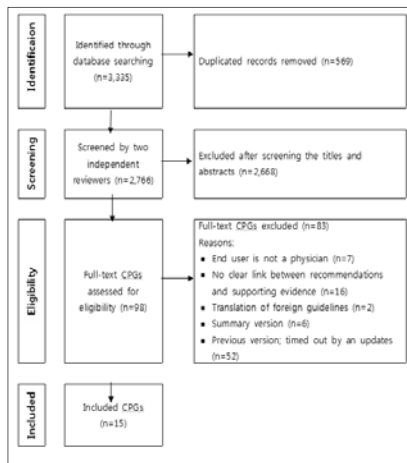
5. 지침개발 준비/시작단계 포함 및 배제기준의 적용

	진료지침 선택_포함기준	진료지침 선택_배제기준
1	검색조건 1. Human only 2. Adult & Aged child(2 to 12 years) & Adolescent(13 to 18 years) 3. Clinical specialty: Cardiology 4. Guideline category: All (Etiology, Prevention, Diagnosis, Therapy/Treatment, Follow-up, Evaluation, Management, Counseling, Prognosis) 5. Publication year: 2001.1. ~ 2013.6. 6. Language: Korean, English only	검색조건(1-6)과 포함기준을 만족하지 않는 지침은 배제
2	근거기반 진료지침은 포함	■ 참고문헌 없이 출판된 지침은 배제 ■ 권고와 연계된 근거가 명백히 표기되어 있지 않은 지침은 배제
3	공식적 합의개발 방법으로 개발된 Consensus-based guideline은 포함	수용개발 방법으로 개발된 지침은 배제
4	소계독별 혹은 임상결문별 권고사항 (recommendation statements)을 명백히 제시하고 있는 권고안 혹은 지침은 포함	교육 훈련용 매뉴얼, textbook 형태의 지침은 배제
5	1차 진료용 지침은 포함	입원환자용 지침은 배제
6	개정판이 있는 경우 최신판만 포함	지침 사용자가 의사가 아닌 일반인, 환자 혹은 의료종사자 등인 경우 배제
7	1개 지침을 번역한 번역본의 경우 원본만 포함	지침 원본을 확보하지 못한 경우 배제

5. 지침개발 준비/시작단계 스크리닝 결과요약표

구분	검색 자료원	검색		AGREE 평가		
		1차 검색	유사제거 후	1차 스크리닝 결과 (2 reviewers)	2차 스크리닝 결과 선택지침	최종 선정 (대상) 지침
국내 검색 (한글)	KorMed	17	5	0	0	0
	Kinbase	52		3		
	KDS	12		1		
	Google 학술검색	34		0		
	소계	115	110	4	0	0
국외 검색 (영어)	Cochrane	466	559	78	6	3
	Embase	518				
	PubMed(Medline)	435				
	Scopus	1,446				
	소계	1,865	2,469	78	6	3
국내 가이드라인 관련 기관(2)	대한고혈압학회	1	1	3	2	0
	대한당뇨병학회(제 3부 당뇨 병과 합병증)가 포함된	1				
	소계	4	3	3	2	0
국외 가이드라인 관련 기관(3)	G-I-N	128	4	8	6	5
	NICE	38				
	NICE	30				
	SSON	4				
	소계	188	184	12	6	5
유일학회 혹은 발문지침				1	1	1
계(37)		3,335	2,766	98	15	9

5. 지침개발 준비/시작단계 스크리닝 결과 PRISMA Flow Diagram 작성



5. 지침개발 준비/시작단계 문헌의 질 평가표(Risk of bias table) 작성

평가영역 3. 개발의 엄격성

9. 근거 자료의 강도와 한계가 분명하게 서술되어 있다.	
7점	사용한 근거의 질 평가 도구(예, Jadad척도, GRADE법)가 명시되어 있으며, 근거자료의 강도 및 한계에 대한 모든 요소(연구설계, 제한점, 결과의 일관성, 편익/위해의 규모, 적용가능성)가 서술된 경우
5점	사용한 근거의 질 평가 도구에 대한 명시는 있으나 근거자료의 강도 및 한계에 대한 요소 중 일부만 서술된 경우
3점	근거의 질 평가 도구의 사용에 대한 명시가 없으며, 근거자료의 강도 및 한계에 대한 요소 중 일부만 서술된 경우
1점	근거의 질 평가 도구의 사용에 대한 명시가 없으며, 근거자료의 강도 및 한계에 대한 요소에 대한 서술이 없는 경우

근거의 질 평가 - 수용개발 방법에서는 지침의 질을 평가 (진료지침 seed guidelines 평가 도구)

• AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation)

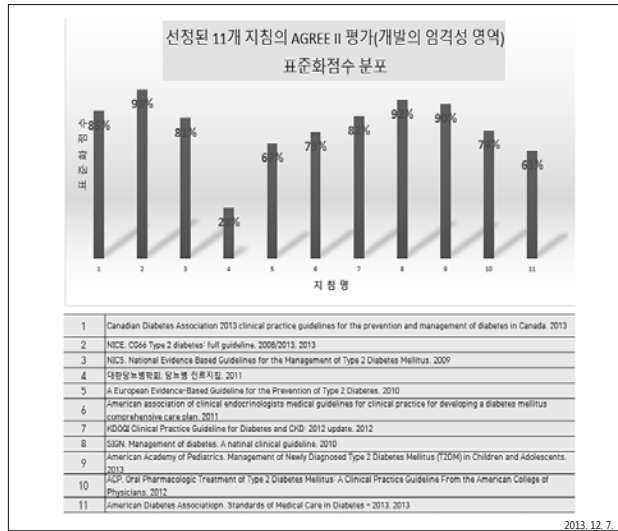
• AGREE II 이외의 진료지침 질 평가도구

- IOM(Institute of Medicine)'s "Provisional Instrument for Assessing Clinical Practice Guidelines"
: IOM Instrument
- "Method for Evaluating Research and Guideline Evidence"
: MERGE Instrument
- Cluzeau's "Appraisal Instrument for Clinical Guidelines"
: Cluzeau Instrument
- Shaneyfelt's Methodologic Appraisal Instrument
: Shaneyfelt Instrument

[자료: Cates JR, et al. Evaluating the Quality of Clinical Practice Guidelines. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics 2001;24(3):170-176.]

근거(진료지침)의 질 평가 및 선정과정

- 포함 및 배제기준을 적용하여 총 00개 지침을 최종적으로 발굴.
- 근거(진료지침)의 질 평가는 국제적으로 사용하고 있는 평가도구인 AGREE II 도구를 사용함.
- 00개 지침별로 각 2명(1명의 임상지사, 1명의 방법론전문가)을 배정하여 지침의 질 평가를 수행함.
- 2명 평가자 간 불일치는 유선 혹은 이 메일로 상호 의견을 조율하여 23개 세부항목별 점수 차이가 4점을 넘지 않도록 조정 후 6개 영역별로 표준화 점수를 산출하여 평가한 지침의 질을 비교함.
- 연구목적, 연구기간, 연구의 편리성 등을 감안하여 AGREE II 6개 평가영역 중에서 평가영역 3개발의 엄격성 영역 8개 세부항목에 대한 평가만을 수행하는 경우도 있음.
- 평가결과 표준화 점수가 60% 이상인 지침과 국내 현황을 감안하기 위한 목적으로 국내 지침 1개(개발의 엄격성 표준화점수가 낮은 경우에도 개발자그룹 합의하에 포함시킬 수 있음)을 포함하여 총 00개 지침을 최종 선정함.



✓ 신규개발의 경우 문헌의 질을 평가한 후 평가표(Risk of bias table)를 작성함

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Stated 'if consenting, they were randomized' but provided no further information
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Using sealed, opaque envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Stated 'Assessments: before and immediately after each of the five interventions, the patients scored nausea and anxiety on the VAS. This was done equally for both the massage and the visit group, and 'all patients recorded nausea and anxiety on the VAS before and after each intervention. They also completed the HADS'
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Analyzed the same number of allocation patients in both groups(see Fig. 1. Study participant flow chart: 19 patients were allocated to massage group and analysed 19, 20 patients were allocated to visit and analysed 20)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No selective outcome reporting. Stated 'the VAS was chosen because it is designed to gather information about internal, subjective feelings such as nausea and anxiety', and 'the HAD, a 14-item instrument comprising 7 items for anxiety and 7 items for depression, was used'
Other bias	High risk	No significant bias found. Stated 'there were no statistically significant differences between groups in demographics or baseline values'. Small sample (<50 participants per treatment arm).

<http://ims.cochrane.org/revman/download>

COCHRANE IMS

RevMan 5 download and installation

RevMan 5 is available for download (current version: 5.2.8). Read the instructions carefully before doing so.

Before downloading, please note:

- RevMan support and Archie accounts are only available to registered Cochrane authors.
- Your feedback is essential. Please report any problems you find using either 'Report a problem' in the Help menu of RevMan or the Problem Reporting Form on this site.

Step 1: Download the installation file

RevMan exists in two editions based on different versions of the Java platform. The two editions have identical functionality, but the Java 6 edition is somewhat faster and has a better 'look and feel'.

Download the file that matches your operating system:

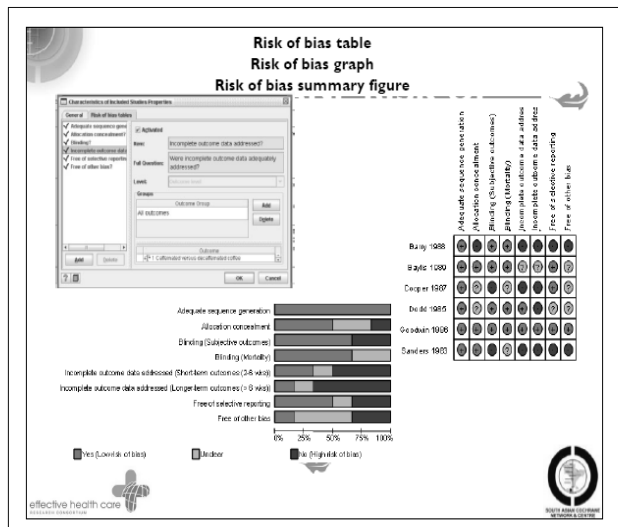
Windows	Linux	Mac OS X
Download	Download	Download

Java 6 version for 10.5 (Leopard) on Intel CPU, 10.6 (Snow Leopard) and later. For OS X 10.4 (Tiger) and 10.5 (Leopard) on a non-Intel CPU, you need to download the Java 5 version

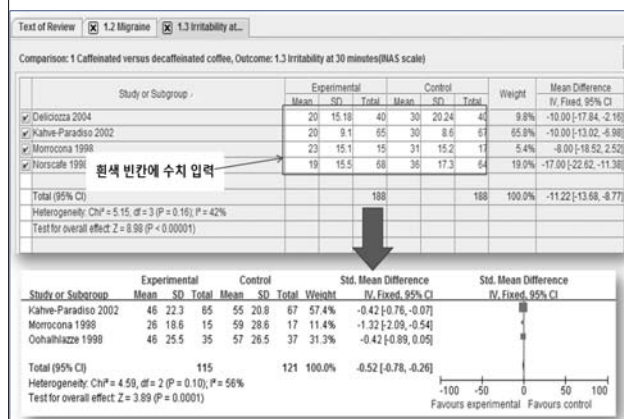
Step 2: Run the installer

Review Manager 5.1

Main text	Table	Data and Analysis	Figures	Studies and References
- Abstract - Background - Objectives - Methods - Results - Discussion - Authors' Conclusion	- Characteristics of studies, Risk of bias tables - Summary of Findings Tables (GRADEpro)	- Meta-analysis (effect estimate) - Sub-group & sensitivity analysis	- Forest plot - Funnel plot - Risk of bias graph - Methodological quality summary (Risk of bias)	RefWorks Or Endnote Appendices Search strategy



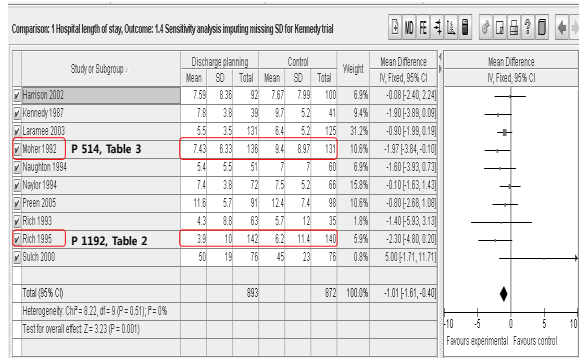
5. 지침개발 준비/시작단계 근거 합성(meta-analysis) 결과제시(Forest plot)



Study ID	Primary outcomes		Secondary outcomes			
	Pain	Psychological distress	Quality of life	Other Physical symptoms	Immune function	Biomarkers
Comparison 1: Massage versus no massage						
Adams 1999	Anxiety-STAI state Anxiety-STAI trait Depression-BDI					
Costello 2007	Anxiety-VAS Anxiety-HAD Depression-HAD			Nausea-VAS		
Fernandez-Lago 2012					gA concentration	Salivary Cortisol
Fernandez-Lago 2012a				Fatigue-POMS HRV index		
Heckendorff 2004	Anxiety-STAI Anxiety-SCL-90-R Depression-POMS Depression-SCL-90-R Anger-POMS Hostility-SCL-90-R			Lymphocytes NK cell numbers	Urinary-Acetylcholinesterase Urinary-Cortisol Urinary-Epinephrine Urinary-Clonidine	
John 2011	Pain-VAS	Mood-VAS Respiration-VAS				
Leung 2010	Tension-POMS Worries-POMS					
Comparison 2: Anemotherapy with massage versus no massage						
Leung 2009	Anxiety-STAI state Anxiety-STAI trait Facial emotion sc.	Leung pain-GSE Body pain-RP-R			Arm symptom-EORTC QLQ-BRC23 Breast symptom-EORTC QLQ-BRC23	
Leung 2007		Pain-EORTC	Anxiety-STAI state Depression-CD-D	Quality of life-EORTC		
Subtotal 2009			Anxiety-STAI state Depression-CD			
Comparison 3: Anemotherapy with massage versus massage without anemotherapy						
Leung 2009			Anxiety-STAI state Severe psychological symptom-RSCL	Quality of life-RSCL		

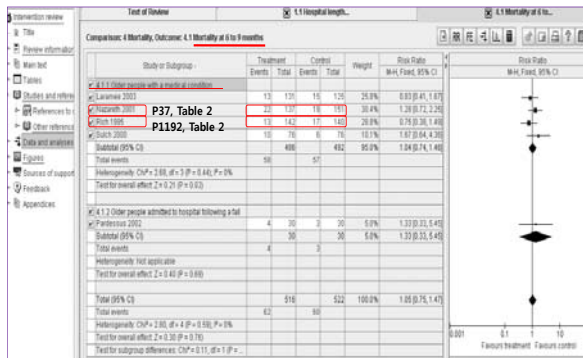
DATA and ANALYSIS (Meta-analysis)

- Data entered & analysis: continuous variables



DATA and ANALYSIS (Meta-analysis)

- Data entered & analysis: dichotomous variables



Risk

- 24 people drank an espresso, and 6 fell asleep
- **risk of falling asleep**
= 6 asleep/24 who could have fallen asleep
= 6/24 = 1/4 = 0.25 = 25%

risk = $\frac{\text{number of events of interest}}{\text{total number of observations}}$

Odds

- 24 people drank an espresso, and 6 fell asleep
- **odds of falling asleep**
= 6 asleep/18 did not fall asleep
= 6/18 = 1/3 = 0.33 (not usually expressed as %)

odds = $\frac{\text{number of events of interest}}{\text{number without the event}}$

Relative Risk:

	Disease	No Disease	Row Totals
Exposed	6 a	4 b	10 a + b
Not Exposed	3 c	7 d	10 c + d
Column Totals	9 a + c	11 b + d	20

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{6/(6+4)}{3/(3+7)} = \frac{6/10}{3/10} = 0.6/0.3 = 2$$

Odds Ratio:

	Disease	No Disease	Row Totals
Exposed	6 a	4 b	10 a + b
Not Exposed	3 c	7 d	10 c + d
Column Totals	9 a + c	11 b + d	20

$$OR = \frac{a/c}{b/d}$$

Expressing it in words

✓risk

- the chances of falling asleep were one in four, or 25%

✓odds

- the chances of falling asleep were one third of the chances of staying awake
- one person fell asleep for every three that stayed awake
- the chances of falling asleep were 3 to 1 against

Do risks and odds differ much?

✓2 examples from caffeine trials

- 130 people 'still awake' out of 164
- chance of still being awake
 $\text{risk} = 130/164 = 0.79$; $\text{odds} = 130/34 = 3.82$
- 4 people with 'headaches' out of 63
- chance of having a headache
 $\text{risk} = 4/63 = 0.063$; $\text{odds} = 4/59 = 0.068$

근거의 질 평가 요소 (GRADE pro)

Worksheet 2: Assessing the quality of evidence across studies for an outcome
(See criteria and definitions on page 5 of this handout.)

Quality criteria	Rating (circle one for each criterion)	Footnotes (explain reasons for downgrading)	Quality of the evidence (Circle one per outcome)
1st Outcome:			
Limitations in design	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ High
Inconsistency	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕○ Moderate
Indirectness	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕○○ Low
Imprecision	No serious (-1) very serious (-2)		⊕○○○ Very Low
Reporting Bias	Unlikely likely (-1) very likely (-2)		
2nd Outcome:			
Limitations in design	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ High

5. 지침개발 준비/시작단계 근거표(Summary of findings table) 작성

평가영역 3. 개발의 엄격성

12. 권고안이 이를 뒷받침하는 근거를 명확하게 연결 지을 수 있다.

7점	권고안이 근거와 연결되어 있으며, 권고안이 지침의 근거요약과 근거표에 연계되어 있는 경우
5점	권고안이 근거와 연결되어 있고, 핵심 근거의 요약이나 참고문헌 목록은 있으나, 근거표가 제시되지 않은 경우
3점	권고안의 일부만 근거와 연결된 경우
1점	권고안이 지침의 근거요약과 근거표에 연계되어 있지 않은 경우

5. 지침개발 준비/시작단계 문헌 요약표(PICO summary) 작성

Wilkinson 2007	
Methods	- Study design: RCT - Country: UK - Total number: 2555 - Sample size: 255
Participants	- Population: Cancer patients, referred to complementary therapy services with clinical anxiety and/or depression - Setting: Patients were recruited from four cancer centers and one hospice in England between September 1998 and May 2002 - Mean age: 52.1 years
Interventions	- Intervention: Patients in the aromatherapy massage arm received a 4-week course of weekly, 1-hour sessions of aromatherapy massage (aromatherapy massage) - Comparison: Psychological support services as part of cancer care (usual supportive care) - Country of training: Not reported - Years in practice: Not reported
Outcomes	- Outcome measures at randomisation, 6 weeks and 10 weeks post-randomisation 1. Primary outcome variable 1) Clinical anxiety and/or depression (%) 2. Secondary outcome variables 1) State Anxiety Inventory (SAI) 2) Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) 3) European Organization of Research and Treatment of Cancer QoL questionnaire (EORTC QLQ-C30)
Notes	

근거표란?

➤ Two tables by component

근거표를 구성하고 있는 정보 내용에 따라 크게 두 가지로 구분

1) Evidence table(Quality assessment)

- 문헌고찰 결과 각 연구들로부터 얻은 근거에 대한 질을 평가하는 세 부적인 요소 정보 구성

2) Summary of Findings(SoF) table

- 문헌고찰의 주요 결과를 요약한 정보 구성
- 근거의 질에 대한 최종 평가 점수, 중재효과 크기 및 메타분석정보

근거표 형태별 구성요소

Evidence table	Summary of Findings
- No. of studies - Study design - Limitations - Inconsistency - Indirectness - Imprecision - Other considerations	- Outcome - Assumed risk - Corresponding risk - Relative magnitude of effect - Number of participants and studies - Rating of the overall quality of evidence - Comments

주요 기관의 Evidence table 비교

① Cochrane	② SIGN	③ NICE	④ WHO
No of studies	Volume of evidence	No. of studies	No of studies(Ref)
Design		Design	Design
Limitations		Limitations	Limitations
Inconsistency	Consistency	Inconsistency	Consistency
Indirectness		Directness	Directness
Imprecision		Imprecision	
Other considerations	Other factors	Other considerations	Other considerations
	Applicability		
	Generalisability		
	Clinical impact		
	Evidence statement (&Evidence level)		
	Recommendation (&Grade of recommendation)		

주요 기관의 Summary of Findings 비교

① Cochrane	② SIGN	③ NICE	④ WHO
No of studies			No of studies
Outcomes			Outcome
Assumed risk			
Corresponding risk			Risk without treatment
Relative effect		Relative effect	Relative effect(95%CI)
Absolute effect(if needed)		Absolute effect	
No of participants (or studies)			
Quality of evidence	Evidence level	Quality(study quality)	Quality
Comments	General comments	Additional comments	Comments
	Bibliographic citation	Bibliographic reference	information sources
	Study type	Study type	
	Number of patients	Number of patients	Number of studies or participants
	Patient characteristics	Patient characteristics	patient or population
	Intervention	Intervention	
	Comparison	Comparison	
	Length of Follow-up	Length of Follow-up	
	Outcome measure	Outcome measures and effect size	
	Effect size		
	Source of funding	Source of funding	
			Importance

<http://ims.cochrane.org/revman/other-resources/gradepr/download>

Organizations that have endorsed or that are using GRADE*



Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation

GRADE Working Group

Education and debate

Grading quality of evidence and strength of recommendations
© 2004 Working Group
This publication is not subject to copyright and is available for free use in the public domain.

*Grade Working Group. CMAJ 2003, BMJ 2004, BMC 2004, BMC 2005

From GRADEpro

GRADEing the evidence

5 criteria

- Limitations of design (Risk of Bias Tables)
- Inconsistency (heterogeneity)
- Indirectness (PICO)
- Imprecision
- Reporting Bias/Publication Bias (Funnel plots)

Worksheet 2: Assessing the quality of evidence across studies for an outcome (See criteria and definitions on page 5 of this handout.)			
Quality criteria	Rating (circle one for each criterion)	Footnotes (explain reasons for downgrading)	Quality of the evidence (Circle one per outcome)
1st Outcome:			
Limitations in design	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ High
Inconsistency	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ Moderate
Indirectness	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ Low
Imprecision	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ Very Low
Reporting Bias	Unlikely likely (-1) very likely (-2)		
2nd Outcome:			
Limitations in design	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ High
Inconsistency	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ Moderate
Indirectness	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ Low
Imprecision	No serious (-1) very serious (-2)		⊕⊕⊕⊕ Very Low
Reporting Bias	Unlikely likely (-1) very likely (-2)		

GRADE quality assessment criteria

Downgrading is cumulative, but the lowest level of quality is: very low ⊕⊕⊕⊕

Limitations of design:

- lack of allocation concealment
- lack of blinding (particularly if outcomes are subjective and their assessment highly susceptible to bias)
- large loss to follow-up
- failure to adhere to an analysis according to intention-to-treat principle
- stopping a trial early for benefit
- Selective reporting of events: investigators neglect to report outcomes that they have measured (typically those for which they observed no effect).

Inconsistency:

Widely differing estimates of the treatment effect (i.e. heterogeneity or variability in results) across studies suggest true differences in underlying treatment effect. When heterogeneity exists, but investigators fail to identify a plausible explanation, the quality of evidence should be downgraded by one or two levels, depending on the magnitude of the inconsistency in the results.

Inconsistency may arise from differences in:

- populations (e.g. drugs may have larger relative effects in sicker populations)
- interventions (e.g. larger effects with higher drug doses)
- outcomes (e.g. diminishing treatment effect with time).

Imprecision:

Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect.

1. For dichotomous outcomes

- total (cumulative) sample size is lower than the calculated optimal information size (OIS)
- total number of events is less than 300
- 95% confidence interval (or alternative estimate of precision) around the pooled or best estimate of effect includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. GRADE suggests that threshold for "appreciable benefit" or "appreciable harm" that warrants downgrading is a relative risk reduction (RRR) or relative risk increase (RRI) greater than 25%.

Exception

When event rates are very low, 95% confidence intervals around relative effects can be very wide, but 95% confidence intervals around absolute effects may be narrow. Under such circumstances one may not downgrade the quality of evidence for imprecision.

2. For continuous outcomes

- 95% confidence interval includes no effect and the upper or lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID), either for benefit or harm
- if the MID is not known or use of different outcomes measures required calculation of an effect size (ES), we suggest downgrading if the upper or lower confidence limit crosses an effect size of 0.5 in either direction.

Indirectness:

There are two types of indirectness.

1. Indirect comparison – occurs when a comparisons of intervention A versus B is not available, but A was compared with C and B was compared with C. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of A versus B. Such evidence is of lower quality than head-to-head comparisons of A and B would provide.
2. Indirect population, intervention, comparator, or outcome – the question being addressed by the authors of a systematic review is different from the available evidence regarding the population, intervention, comparator, or an outcome.

Publication Bias

Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies (publication bias). That is, investigators fail to report studies they have undertaken (typically those that show no effect)

GRADE Quality of Evidence

Extent of confidence that estimate of effect is close to the quantity of interest

- high: considerable confidence in estimate of effect.
- moderate: further research likely to have impact on confidence in estimate, may change estimate.
- low: further research is very likely to impact on confidence, likely to change the estimate.
- very low: any estimate of effect is very uncertain

Determinants of quality

- RCTs start high
- observational studies start low
- what can lower quality?
 - detailed design and execution
 - inconsistency
 - indirectness
 - reporting bias
 - imprecision

What can raise quality?

- large magnitude can upgrade one level
 - very large two levels
- common criteria
 - everyone used to do badly
 - almost everyone does well
- Oral anticoagulation for mechanical heart valves
- dose response relation (higher INR – increased bleeding)

Selected Profile(s)

Comparison 1. Massage versus no massage - Primary...
 Comparison 1. Massage versus no massage-Primary vs...
 Comparison 1. Massage versus no massage-Primary vs...
 Comparison 1. Massage versus no massage-Secondary...
 Comparison 1. Massage versus no massage-Secondary...
 Comparison 2. Acupuncture with massage versus no...
 Comparison 2. Acupuncture with massage versus no...
 Comparison 2. Acupuncture with massage versus no...
 Comparison 3. Massage with acupuncture versus ma...
 Comparison 3. Massage with acupuncture versus ma...

Export evidence table
☐ Export recommendation
 Select format
☐ GRADE evidence profile
☒ Summary of Findings table
☐ Overview of Reviews table
☐ GRADE profile (ACCP)
☐ Summary of Findings table (ACCP)
 Options
☐ Exportable template
 No. of rows: 2 Select outcomes

Save as HTML file
 Save as Image
 Export to Word Document
 Close

Comparison 2. Acupuncture with massage versus no massage-Primary outcome (pain) for symptom relief in patients with cancer

Patient or population: patients with symptom relief in patients with cancer
 Settings: primary care, community, outpatient
 Intervention: self management
 Comparator: usual care

Outcome	Relative comparative risk* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Pain-EDRC	The mean pain score in the intervention group was 1.87 lower (0.55 lower to 3.17 higher)	0.55 lower (0.14 to 0.92 lower)	266 (5)	See comment	
Pain-EDRC - Short term (at random)	The mean pain score in the intervention group was 1.87 lower (0.55 lower to 3.17 higher)	0.55 lower (0.14 to 0.92 lower)	266 (5)	See comment	
Pain-EDRC - Medium term (after 6 weeks post random)	The mean pain score in the intervention group was 1.87 lower (0.55 lower to 3.17 higher)	0.55 lower (0.14 to 0.92 lower)	266 (5)	See comment	

5. 지침개발 준비/시작단계 근거표(Summary of findings table) 작성

Primary outcomes – up to 7

Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Patient or population: patients with chronic obstructive pulmonary disease
 Settings: primary care, community, outpatient
 Intervention: self management
 Comparator: usual care

Outcome	Relative comparative risk* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Quality of Life (St George's Respiratory Questionnaire, Scale from 0 to 100, follow-up 3 to 12 months)	The mean quality of life in the intervention group was 2.58 lower (0.16 lower to 4.99 lower)	2.58 lower (0.16 to 4.99 lower)	656 (7)	See comment	Lower score indicates better quality of life. A change of less than 4 points is not shown to be important to patients
Dyspnea (Borg Scale, Scale from 0 to 10, follow-up 3 to 6 months)	The mean dyspnea in the intervention group was 0.53 lower (0.16 lower to 0.90 lower)	0.53 lower (0.16 to 0.90 lower)	144 (2)	See comment	Lower score indicates improvement
Number and severity of exacerbations	See comment	See comment	See comment	See comment	Effect is uncertain
Respiratory-related hospital admissions (follow-up 3 to 12 months)	Low risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24) High risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	0.8 per 100 (0.47 to 1.24) 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	300 (8)	See comment	See comment
Emergency department visits for lung diseases (follow-up 3 to 12 months)	The mean emergency department visits for lung diseases in the intervention group was 0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	328 (4)	See comment	See comment

- primary outcomes
- patient important outcomes
- outcomes with or without results
- Better description of the outcomes – more meaning

Results – Relative effects

Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Patient or population: patients with chronic obstructive pulmonary disease
 Settings: primary care, community, outpatient
 Intervention: self management
 Comparator: usual care

Outcome	Relative comparative risk* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Quality of Life (St George's Respiratory Questionnaire, Scale from 0 to 100, follow-up 3 to 12 months)	The mean quality of life in the intervention group was 2.58 lower (0.16 lower to 4.99 lower)	2.58 lower (0.16 to 4.99 lower)	656 (7)	See comment	Lower score indicates better quality of life. A change of less than 4 points is not shown to be important to patients
Dyspnea (Borg Scale, Scale from 0 to 10, follow-up 3 to 6 months)	The mean dyspnea in the intervention group was 0.53 lower (0.16 lower to 0.90 lower)	0.53 lower (0.16 to 0.90 lower)	144 (2)	See comment	Lower score indicates improvement
Number and severity of exacerbations	See comment	See comment	See comment	See comment	Effect is uncertain
Respiratory-related hospital admissions (follow-up 3 to 12 months)	Low risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24) High risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	0.8 per 100 (0.47 to 1.24) 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	300 (8)	See comment	See comment
Emergency department visits for lung diseases (follow-up 3 to 12 months)	The mean emergency department visits for lung diseases in the intervention group was 0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	328 (4)	See comment	See comment

From meta-analysis

Relative Risks, Odds ratios, Hazard ratios, etc.

Results – Baseline risks (Assumed Risk)

Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Patient or population: patients with chronic obstructive pulmonary disease
 Settings: primary care, community, outpatient
 Intervention: self management
 Comparator: usual care

Outcome	Relative comparative risk* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Quality of Life (St George's Respiratory Questionnaire, Scale from 0 to 100, follow-up 3 to 12 months)	The mean quality of life in the intervention group was 2.58 lower (0.16 lower to 4.99 lower)	2.58 lower (0.16 to 4.99 lower)	656 (7)	See comment	Lower score indicates better quality of life. A change of less than 4 points is not shown to be important to patients
Dyspnea (Borg Scale, Scale from 0 to 10, follow-up 3 to 6 months)	The mean dyspnea in the intervention group was 0.53 lower (0.16 lower to 0.90 lower)	0.53 lower (0.16 to 0.90 lower)	144 (2)	See comment	Lower score indicates improvement
Number and severity of exacerbations	See comment	See comment	See comment	See comment	Effect is uncertain
Respiratory-related hospital admissions (follow-up 3 to 12 months)	Low risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24) High risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	0.8 per 100 (0.47 to 1.24) 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	300 (8)	See comment	See comment
Emergency department visits for lung diseases (follow-up 3 to 12 months)	The mean emergency department visits for lung diseases in the intervention group was 0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	328 (4)	See comment	See comment

Indication of what happens to people without intervention

Representative of population at different levels of risk

Results – Risk with intervention (Corresponding Risk)

Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Patient or population: patients with chronic obstructive pulmonary disease
 Settings: primary care, community, outpatient
 Intervention: self management
 Comparator: usual care

Outcome	Relative comparative risk* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Quality of Life (St George's Respiratory Questionnaire, Scale from 0 to 100, follow-up 3 to 12 months)	The mean quality of life in the intervention group was 2.58 lower (0.16 lower to 4.99 lower)	2.58 lower (0.16 to 4.99 lower)	656 (7)	See comment	Lower score indicates better quality of life. A change of less than 4 points is not shown to be important to patients
Dyspnea (Borg Scale, Scale from 0 to 10, follow-up 3 to 6 months)	The mean dyspnea in the intervention group was 0.53 lower (0.16 lower to 0.90 lower)	0.53 lower (0.16 to 0.90 lower)	144 (2)	See comment	Lower score indicates improvement
Number and severity of exacerbations	See comment	See comment	See comment	See comment	Effect is uncertain
Respiratory-related hospital admissions (follow-up 3 to 12 months)	Low risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24) High risk population: 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	0.8 per 100 (0.47 to 1.24) 0.8 per 100 (0.47 to 1.24)	300 (8)	See comment	See comment
Emergency department visits for lung diseases (follow-up 3 to 12 months)	The mean emergency department visits for lung diseases in the intervention group was 0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	0.2 lower (0.1 higher to 0.5 higher)	328 (4)	See comment	See comment

What happens to people with the intervention

Calculated using Relative Effects or Mean Differences

Confidence intervals provided

[illegible]

Based on the
GRADE
approach

- Evidence for each outcome is graded

Selected Profile(s)

Comparison 1. Message versus no message - Primary

Comparison 1. Message versus no message Primary-0

Comparison 1. Message versus no message Secondary

Comparison 1. Message versus no message Secondary-0

Comparison 2. Message versus no message Secondary

Comparison 2. Message versus no message Secondary-0

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-0

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-1

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-2

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-3

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-4

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-5

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-6

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-7

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-8

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-9

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-10

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-11

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-12

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-13

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-14

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-15

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-16

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-17

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-18

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-19

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-20

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-21

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-22

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-23

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-24

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-25

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-26

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-27

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-28

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-29

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-30

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-31

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-32

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-33

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-34

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-35

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-36

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-37

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-38

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-39

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-40

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-41

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-42

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-43

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-44

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-45

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-46

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-47

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-48

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-49

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-50

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-51

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-52

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-53

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-54

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-55

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-56

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-57

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-58

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-59

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-60

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-61

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-62

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-63

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-64

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-65

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-66

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-67

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-68

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-69

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-70

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-71

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-72

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-73

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-74

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-75

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-76

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-77

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-78

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-79

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-80

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-81

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-82

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-83

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-84

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-85

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-86

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-87

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-88

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-89

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-90

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-91

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-92

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-93

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-94

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-95

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-96

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-97

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-98

Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-99

Export evidence table

Export recommendation

Select format

GRADE evidence profile

Summary of Findings table

Overview of Findings table

GRADE profile (ACCP)

Summary of Findings table (ACCP)

Save as HTML file

Save as Image

Export to Invid Document

Close

Options

Export table template

No. of rows: 2

Select Outcomes

Info

Author(s) En-Suen Shih, Kyoung-Hwa Son, Sun-Jae Lee, Yu-Min Jung, Ji-Il Jung, Min-Jin Kim

Date 2014-03-12

Question/Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-Primary outcome (pain) for symptom relief in patients with cancer

Settings

Bibliography/ Shih S, Lee S, Kim S, Jung T, Jung J, Kim R. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 7 (2014), Issue 3(2)

Quality assessment				No of patients		Effect	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency/Indirectness/Imprecision	Other considerations	Comparison 2. Aromatherapy with message versus no message-Primary outcome (pain)	Confidence Interval	Relative Risk (95% CI)
Pass-EDRCT (better indicated by lower values)							
1	no methodology chosen	none			432	432	MD -1.7 (lower 95% CI: -3.6, upper 95% CI: 0.1)
Pass-EDRCT - Short-term (not random) (better indicated by lower values)							
1	no methodology chosen	none			168	168	MD -3.3 (lower 95% CI: -5.14, upper 95% CI: -1.46)
Pass-EDRCT - Mid-term (not random) (better indicated by lower values)							
1	no methodology chosen	none			168	168	MD -1.4 (lower 95% CI: -2.78, upper 95% CI: 0.0)

5. 지침개발 준비/시작단계 근거표(GRADE Evidence profile) 작성										
No of studies	Quality assessment					Summary of findings			Importance	
	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients TP chemo.	Effect Relative (95% CI) Absolute		Quality
death (follow up mean 60.3 months)										
7	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	833	876 HR 0.80(0.71,0.9)	HIGH	
4	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	538	527 HR 0.70(0.69,0.90)	HIGH	
neutropenia (follow up mean 60.3 months)										
7	randomised trials	no serious limitations	serious ^a	no serious inconsistency	serious ^a	none	569/586 ^b (29.5%)	65/92 (7.1%) RR 1.16 (0.33 to 4.06) 0.80%	11 more per 1000 (from 44 fewer to 218 more) 1 more per 1000 (from 5 fewer to 24 more)	LOW
leukopenia (follow up mean 60.3 months)										
7	randomised trials	no serious limitations	serious ^a	no serious inconsistency	serious ^a	none	477/586 ^b (35%)	482/612 (52.9%) RR 0.94 (0.75 to 1.19) 1.16%	32 fewer per 1000 (from 132 fewer to 150 more) 1 fewer per 1000 (from 3 fewer to 2 more)	LOW
fever (follow up mean 57.5 months)										
4	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^a	none	477/586 (0.4%)	26/767 (3.4%) RR 1.02 (1.20 to 3.06) 2.25%	31 more per 1000 (from 7 more to 70 more) 21 more per 1000	MODERATE

5. 지침개발 준비/시작단계 근거표(GRADE Evidence profile) 작성										
No of studies	Quality assessment					Summary of findings			Importance	
	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients TP chemo.	Effect Relative (95% CI) Absolute		Quality
death (follow up mean 60.3 months)										
7	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious inconsistency	no serious imprecision	none	833	876 HR 0.80(0.71,0.9)	HIGH	
4	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious inconsistency	no serious imprecision	none	538	527 HR 0.70(0.69,0.90)	HIGH	
neutropenia (follow up mean 60.3 months)										
7	randomised trials	no serious limitations	serious ^a	no serious inconsistency	serious ^a	none	569/586 ^b (29.5%)	65/92 (7.1%) RR 1.16 (0.33 to 4.06) 0.80%	11 more per 1000 (from 44 fewer to 218 more) 1 more per 1000 (from 5 fewer to 24 more)	LOW
leukopenia (follow up mean 60.3 months)										
7	randomised trials	no serious limitations	serious ^a	no serious inconsistency	serious ^a	none	477/586 ^b (35%)	482/612 (32.9%) RR 0.94 (0.75 to 1.19) 1.16%	32 fewer per 1000 (from 132 fewer to 150 more) 1 fewer per 1000 (from 3 fewer to 2 more)	LOW
fever (follow up mean 57.5 months)										
4	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious inconsistency	serious ^a	none	477/586 (0.4%)	26/767 (3.4%) RR 1.02 (1.20 to 3.06) 2.25%	31 more per 1000 (from 7 more to 70 more) 21 more per 1000	MODERATE

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 도출방법

평가영역 3. 개발의 엄격성

10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.

7점	권고안의 도출 방법(Delphi 기법, 불일치 해결방법)과 결과가 자세히 서술되어 있고, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	권고안의 도출 방법과 결과가 자세히 서술되어 있으나, 공식적 합의과정이 최종 권고안 도출에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
3점	권고안의 도출 방법 또는 결과에 대한 간략한 서술이 있는 경우
1점	권고안의 도출방법과 결과에 대한 서술이 없는 경우

6. 권고안 도출 및 확정단계		AGREE II와의 연계 세부평가항목(#)
1. 권고수준 등급화의 기준 및 적용		개발의 엄격성 #9
2. 권고안 도출 및 초안의 작성		개발의 엄격성 #10
1) 수용개작용 권고안 수용의 기준 및 적용 2) 권고안 수용개작 도구(data extraction form)의 개발 • 권고안 취합용 도구(Recommendation matrix)의 설계 3) 수용개작용 권고안의 수집 및 분류 • 자료 추출용 권고안 매트릭스 작성(근거 지침(Source guideline)의 표기 및 근거자료의 수준까지 발췌해서 표기) 4) 진료지침개발그룹에서 임상질문별로 수집, 분류된 권고안을 토대로 1차 수용개작 과정을 거쳐 권고안 초안을 작성		
3. 권고안 채택을 위한 합의과정		
1) 공식적 합의과정(modified Delphi Technique)의 적용 • 합의방법(Delphi 규칙의 정의 및 Delphi 조사표 개발) • 권고안의 채택의 원칙(합의된 권고안들만 지침에 포함)		개발의 엄격성 #10

6. 권고안 도출 및 확정단계		AGREE II와의 연계 세부평가항목(#)
1. 권고수준 등급화의 기준 및 적용		개발의 엄격성 #9
2. 권고안 도출 및 초안의 작성		개발의 엄격성 #10
1) 수용개작용 권고안 수용의 기준 및 적용 2) 권고안 수용개작 도구(data extraction form)의 개발 • 권고안 취합용 도구(Recommendation matrix)의 설계 3) 수용개작용 권고안의 수집 및 분류 • 자료 추출용 권고안 매트릭스 작성(근거 지침(Source guideline)의 표기 및 근거자료의 수준까지 발췌해서 표기) 4) 진료지침개발그룹에서 임상질문별로 수집, 분류된 권고안을 토대로 1차 수용개작 과정을 거쳐 권고안 초안을 작성		
3. 권고안 채택을 위한 합의과정		
1) 공식적 합의과정(modified Delphi Technique)의 적용 • 합의방법(Delphi 규칙의 정의 및 Delphi 조사표 개발) • 권고안의 채택의 원칙(합의된 권고안들만 지침에 포함)		개발의 엄격성 #10

● 근거수준 및 권고의 등급화에 대한 합의	
근거수준의 등급화: 권고초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌(혹은 지침)은 다음의 기준을 적용하여 진료지침개발그룹에서 근거수준을 등급화하고 제시함.	
근거수준	정의
A	권고도출의 근거가 명백한 경우 1개 이상의 무작위임상연구(RCT) 혹은 메타분석(Meta-analysis) 혹은 체계적 문헌고찰(SR)
B	권고도출의 근거가 신뢰할 만한 경우 1개 이상의 잘 수행된 환자 대조군 연구 혹은 코호트 연구와 같은 비 무작위임상연구(Non-RCT)
C	권고도출의 근거가 있으나 신뢰할 수는 없는 경우 관찰연구, 증례보고와 같은 낮은 수준의 관련근거
D	권고도출의 근거가 전문가의 임상경험과 전문성을 기반으로 한 의견(expert opinion)인 경우
-	-

● 근거수준 및 권고의 등급화에 대한 합의	
근거수준의 등급화: 권고초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌(혹은 지침)은 다음의 기준을 적용하여 진료지침개발그룹에서 근거수준을 등급화하고 제시함.	
근거수준	정의
A	권고도출의 근거가 명백한 경우 1개 이상의 무작위임상연구(RCT) 혹은 메타분석(Meta-analysis) 혹은 체계적 문헌고찰(SR)
B	권고도출의 근거가 신뢰할 만한 경우 1개 이상의 잘 수행된 환자 대조군 연구 혹은 코호트 연구와 같은 비 무작위임상연구(Non-RCT)
C	권고도출의 근거가 있으나 신뢰할 수는 없는 경우 관찰연구, 증례보고와 같은 낮은 수준의 관련근거
D	권고도출의 근거가 전문가의 임상경험과 전문성을 기반으로 한 의견(expert opinion)인 경우
-	-

● 근거수준 및 권고의 등급화에 대한 합의	
근거수준의 등급화: 권고초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌(혹은 지침)은 다음의 기준을 적용하여 진료지침개발그룹에서 근거수준을 등급화하고 제시함.	
근거수준	정의
A	권고도출의 근거가 명백한 경우 1개 이상의 무작위임상연구(RCT) 혹은 메타분석(Meta-analysis) 혹은 체계적 문헌고찰(SR)
B	권고도출의 근거가 신뢰할 만한 경우 1개 이상의 잘 수행된 환자 대조군 연구 혹은 코호트 연구와 같은 비 무작위임상연구(Non-RCT)
C	권고도출의 근거가 있으나 신뢰할 수는 없는 경우 관찰연구, 증례보고와 같은 낮은 수준의 관련근거
D	권고도출의 근거가 전문가의 임상경험과 전문성을 기반으로 한 의견(expert opinion)인 경우
-	-

권고의 등급화: modified_GRADE(Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation) 방법을 사용하였으며, 진료지침개발그룹에서 근거 수준, 편익과 위해, 진료현장에서의 활용도와 같은 요소들을 반영하여 권고등급을 합의하여 제시함.

권고등급	정의	권고의 표기
Class I	근거수준(A)과 편익이 명백하고, 진료현장에서 활용도가 높은 권고의 경우	권고함 (Is recommended)
Class IIa	근거수준(B)과 편익이 신뢰할만하고, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려해야 함 (Should be considered)
Class IIb	근거수준(C, D 혹은 G)과 편익을 신뢰할 수 없으나, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려할 수 있음 (May be considered)
Class III	근거수준(C, D 혹은 G)을 신뢰할 수 없고, 위대한 결과를 초래할 수 있으면서, 진료현장에서 활용도도 낮은 권고의 경우	권고되지 않음 (Is not recommended)

권고안 도출방법 및 초안의 작성 - 수용개발 방법

근거자료 추출용 권고안 매트릭스(Recommendation Matrix)

	Recommendations	Supporting Evidence					
		SR	RCT	NRS	Consensus	Expert Opinion	Guideline as
G11	Patients with IGT(A), IFG(E), or an A1C of 5.7-6.4% (E) should be referred to an effective ongoing support program targeting weight loss of 7% of body weight and increasing physical activity to at least 150 min/week of moderate activity such as walking.	O	O		O		A, E, E
	Follow-up counseling appears to be important for success.			O			B
	Based on the cost-effectiveness of diabetes prevention, such programs should be covered by third-party payers.			O			B
	Metformin therapy for prevention of type 2 diabetes may be considered in those with IGT (A), IFG(E), or anA1C of 5.7-6.4% (E), especially for those with BMI .35 kg/m2, aged ,60 years, and women with prior GDM.	O	O				A
	At least annual monitoring for the development of diabetes in those with prediabetes is suggested.				O		E
	Screening for and treatment of modifiable risk factors for CVDs suggested.		O				B

GERD 지침 수용개발용 data extraction form 사례

Table 1. Data Extraction Form/ Evidence Inventory Form for Role of Helicobacter pylori in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease									
Item	Guideline/Country/Synopsis of recommendations	Supporting evidence							
		SR/MA	NR	RCT	NRS	CS	G	Other	
H. pylori G1 (Germal) (p. 511): Eradication of H. pylori infection does not heal or prevent relapse of reflux disease. (accepted A, evidence B)		0	1	1	2	0		0	
G5 (Canada) (p. 25): Testing for H. pylori infection is not necessary before starting treatment for typical symptoms of GERD. The presence of erosive esophagitis at endoscopy does not preclude testing for H. pylori. (level I, B)		0	5	7	4	0	1	0	
It is not necessary to test routinely for H. pylori in a patient taking long-term PPI therapy for GERD symptoms. Eradication of H. pylori has no clinically relevant, adverse effect on the long-term outcome of GERD. (level II-2, A)		0	1	2	1	0	1	0	
G7 (AHRQ)		0	0	0	0	0	0	0	
G8 (Montreal)		0	0	0	0	0	0	0	
G9 (AGA)		0	0	0	0	0	0	0	
G10 (AP consensus consensus) (p. 13-14): H. pylori testing should be considered in new patients presenting with GERD symptoms in regions with a high prevalence of gastric cancer or peptic ulcer disease. (agreement a: 21.4%, b: 21.4%, c: 50%, d:71%, evidence III)		0	1	1	0	0	1	0	
G12 (Vevey) (p. 81-82): H. pylori infection is not involved in the pathogenesis of NERD. (88% agree, evidence moderate)		0	0	0	1	0	1	0	

AGA, American Gastroenterology Association; AHRQ, Advancing Excellence in Healthcare Research and Quality; AP, Asia-Pacific consensus; CS, case series study; G, guideline; GERD, gastroesophageal reflux disease; NERD, non-erosive reflux disease; NR, nonsystematic, narrative review; NRS, non-randomized comparative study; PPI, proton pump inhibitor; RCT, randomized controlled trial; SR/MA, systematic review/meta-analysis.

권고초안 도출방법_수용개발

1	수용개발 방법으로 최종 선정된 기 개발된 임상진료지침의 권고내용들을 관련 영역별로 검토함. 소제목별(PICO관련 혹은 일반적인)로 권고 및 관련 지지근거(surporting evidence)를 발췌하여 취합한 권고안 매트릭스(Recommendation Matrix)를 작성하고 제시함.
2	작성한 권고안 매트릭스에서 근거수준이 가장 높은 권고 내용을 먼저 확인하고, 대부분의 진료지침에서 공통적으로 권고 하고 있는 내용을 추출하여 요약함.
3	권고안 매트릭스에 표기되어 있는 연계 지지근거(문헌)들을 발췌하고, 연계 지지근거가 명확하지 않은 경우 근거수준은 권고를 포함하고 있는 진료지침(G)으로 표기 함.
4	권고도출의 근거자료 로 꼭 필요하고 가장 중요한 문헌만을 선별하여, 연계 지지근거(문헌)로 사용함. 최신 근거자료를 추가 해야 할 경우 소제목별로 검색해 둔 근거자료들을 검토하여 일부 추가함.
5	근거수준이 높은 권고내용, 공통 권고내용, 국내 진료현황과 수가체계, 그리고 개발분야의 전문가로써의 경험과 전문성을 감안 하여 가능하면 간단, 명료한 1개 혹은 2개 이상의 권고 초안을 도출하여 작성함.

11. 건강상의 편익, 부작용, 위험 요인이 권고안 도출시 고려되었다.

7점	건강상의 편익, 부작용, 위험 요인 모두에 대한 근거문헌 및 데이터가 명확히 제시되어 있고, 권고안에 그 내용이 반영되어 있는 경우
5점	건강상의 편익, 부작용, 위험 요인에 대한 근거문헌 및 데이터가 부족하게 제시되어 있으면서, 권고안에 그 내용이 반영되어 있는 경우
3점	건강상의 편익, 부작용, 위험 요인에 대한 근거문헌 및 데이터도 제시되어 있지 않고, 권고안에 일부만 반영된 경우
1점	건강상의 편익, 부작용, 위험 요인이 권고안에 반영되지 않은 경우

❖ 권고안 도출시에 건강상의 편익, 부작용, 위해 요인 등을 고려하여 별도의 글상자에 표기할 수 있으며, 사례를 제시하면 다음과 같음.

권고 관련 편익(Benefits)	권고(미실행) 관련 부작용 및 합병증(Harms and/or Adverse effects)
- 당뇨병성 신경병증 발생의 지연 및 예방 - 당뇨병성 족부질환을 예방 및 절단 예방과 감소, 사망률 감소 - 당뇨병성 신경병증 환자의 삶의 질 향상	- 당뇨병성 신경병증 발생 증가 - 당뇨병성 족부질환 증가와 절단증가, 사망률 증가 - 당뇨병성 신경병증 환자의 삶의 질 감소

6. 권고안 도출 및 확정단계 권고안 확정방법_Delphi 합의기법

- 도출된 권고안을 최종적으로 채택하기 위하여 주 사용자를 대상으로 Delphi 조사표를 개발하여 사용함. 권고 항목별 동의정도는 9점 척도(9점: 매우 동의함)로 측정함.
- Delphi Panel은 30~50명으로 구성함. 동의수준이 5점 이상인 경우가(혹은 7/8/9 인 경우가) 전체 투표자의 50% 이상인 경우 합의된 것으로 판정함.
- 1차 Delphi round에서 합의 못한 권고에 대해서만 2차 Delphi round(1차 Delphi 합의 내용을 정보로 제공)에 포함시켜서 이 메일로 동의수준을 조사한 후 진료지침개발그룹에서 최종적으로 권고의 채택여부를 판정함.
- 따라서 권고 초안에 델파이 합의기법을 적용하여 주 사용자에게 의해 합의된 권고를 중심으로 진료지침개발그룹에서 최종적으로 권고안을 확정함.

Table 2: Statements accepted as mental health first aid guidelines	
Item:	Round:
Section 1: Identification of suicide risk	
If the first aider thinks someone might be having suicidal thoughts, they should ask that person directly.	1
The first aider should be aware that if a person is not suicidal, asking them will not be the idea of suicide in their head.	1
The first aider should not avoid using the word 'suicide'. It is important to discuss the issue directly, without dread or expressing negative judgement.	1
The first aider should understand that the threat of suicide may indicate that a person is trying to communicate to the first aider how badly he or she feels.	1
If the first aider appears confident in the face of a suicide crisis, it may have a reassuring effect for the suicidal person.	1
The first aider should allow the suicidal person to discuss their feelings. A suicidal person may feel relief at being able to do so.	1
If the first aider clearly states that thoughts of suicide may be associated with a treatable disorder, this may instil a sense of hope for the suicidal person.	2
The first aider should be able to recognise the warning signs of suicide.	2
Section 2: assessing seriousness of the suicide risk	
The first aider should establish whether the person has definite plans and intentions to take his life as opposed to vague suicidal notions such as "what's the point," or "I can't be bothered going on".	1
The first aider should ask the suicidal person if they have a plan for suicide.	1
The first aider should ask the suicidal person how they intend to suicide.	1
The first aider should find out if the suicidal person has already taken steps to secure the means to end their life.	1
The first aider should ask the suicidal person if they have decided when they will carry out their plan.	1
The first aider should ask the suicidal person if they have been using drugs or alcohol.	1
The first aider should ask the suicidal person if they have ever made a suicide attempt in the past.	1
The first aider should take all thoughts of suicide seriously. The lack of a plan for suicide is not sufficient to ensure safety.	3
Section 3: initial assistance.	
The first aider must not leave someone who is feeling suicidal on their own.	1
The first aider must keep in mind that they may not be successful in preventing suicide.	3

7. 지침 집필단계

집필 세부 항목	AGREE II와의 연계 세부평가 항목 (#)
1) 채택된 권고안의 요약(표)	표현의 명확성 #17
2) 개발 과정 및 방법에 대한 서술	#1~#10, #15, #17
3) 권고안 도출 배경 및 근거의 서술	-
▪ 확정된 권고안에 대하여 관련 근거를 토대로 서술	개발의 엄격성 #12 & 표현의 명확성 #15
▪ 권고사항 모니터링 기준지표의 제시 및 측정방법에 대한 서술	적용성 #21
▪ 대상군별 임상 상황별 다양한 대안의 제시(근거문헌/대안자의 제시)	표현의 명확성 #16
▪ (필요한 경우) 건강상의 편익, 부작용, 위험요인에 대한 서술	개발의 엄격성 #11
▪ (필요한 경우) 보조자료 활용방안의 서술	적용성 #19
▪ (필요한 경우) 비용관련 정보 및 분석에 관한 서술 및 데이터의 제시	적용성 #20
4) 근거의 제시	개발의 엄격성 #12
5) 요약 및 별첨자료의 제시	
▪ 근거표, 흐름도/알고리즘 등	개발의 엄격성 #12 & 표현의 명확성 #17

8. 내외부 검토 및 보급

평가영역 3. 개발의 엄격성

13. 진료지침은 출판 전에 외부 전문가들에 의한 검토 과정이 있었다.	
7점	외부검토자(인원수, 검토자의 유형, 소속), 검토목적, 시행방법(평가척도, 개방형질문), 수집 정보와 결과(핵심소견의 요약)가 모두 서술되어 있고, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
5점	외부검토자, 검토목적, 시행방법, 수집정보와 결과가 일부 서술되어 있으면서, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우
3점	외부검토자, 검토목적, 시행방법, 수집정보와 결과가 일부 서술되어 있으나, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우
1점	외부검토자, 검토 목적, 시행방법, 수집 정보와 결과에 대한 서술이 없으며, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지도 서술하지 않은 경우

표. 글로벌질서에서 도출된 의견 및 글로벌건의의 반영 결과에 대한 문서화 사례

THE GUIDELINES MANUAL UPDATE Comments and responses to consultation 2008				
Please note that the order of chapters 11-13 has changed in the final version of the manual compared with the consultation draft as follows: ● Chapter 11 in the consultation draft ('Implementation support for clinical guidelines') becomes chapter 13 in the final version. ● Chapter 12 in the consultation draft ('The consultation process and dealing with stakeholder comments') becomes chapter 11 in the final version. ● Chapter 13 in the consultation draft ('Finalising and publishing the guideline') becomes chapter 12 in the final version.				
Items, title & organisation	Chapter	Section/sub-section	Comments	Responses
Cancer Research UK	General		Cancer Research UK welcomes the opportunity to respond to this consultation. The overall value NICE's approach to management and its ability to involve stakeholders in the development of its processes. On a general note we are slightly concerned that the length of the document planned for consultation (241 pages including appendices) may discourage their stakeholders from responding. If NICE are really keen to get the views of experts and those implementing their recommendations on the ground, a more digestible and accessible consultation document is needed.	Thank you We appreciate the comments on length, but we believe it is important for the manual to be explicit and transparent about the methods that NICE uses to develop its guidelines. The have been produced as written documents specifically written for stakeholders, the public and the NHS. This is a key part of the manual and will be available in print.
NICE	General		Thank you for asking the NICE to submit their comments. I have asked the members of the guideline committee to submit their comments individually. This is an impressive document with 180 pages in the manual and 111 pages in the appendices.	Thank you
NICE	General		The manual and development of guidelines and the process is one of evidence and evidence-based decision-making. The document clearly covers and procedures in place when producing new guidelines and guideline updates. I feel that	Thank you

[자료: NICE. The Guidelines manual Update. Comments and responses to consultation, 2008.]

G-I-N(Guideline International Network)

<http://www.g-i-n.net/about-g-i-n>

Cochrane Collaboration

<http://www.cochrane.org/>

임상진료지침 정보센터

<http://www.guideline.or.kr/>

진료지침 정보센터 개편

- 지침 열람의 용이성, 지침 평가 및 인증 관련 정보 접근의 용이성을 감안함



한국형 진료지침의 개발 및 과제: GAP의 극복

➤ 한국형 진료지침의 개발을 위한 첫 걸음

- 약 50명의 환자진료 경험이 많은 대표성 있는 전문가 panels을 대상으로, recommendations 초안 확정을 위한 **Delphi** 조사를 수행하면서, **한국 진료 현장에서의 수용성에 대한 의견을 취합하고, 활용도 평가를** 수행하여 진료지침 제정위원회 및 지침개발 위원회에서 recommendations 최종안을 확정할 때, **취합된 의견 중 타당한 경우 합의하여 지침에 반영함으로써(혹은 권고의 등급에 반영)** 국내 진료현장에서 사용이 가능한 한국형 진료지침이 개발될 수 있는 여건을 조성

➤ GAP의 극복

- **현실**(진료실에서의 환자 진료) vs. **근거**(임상진료지침) vs. **수거**(급여기준 및 의사 혹은 전문인력의 Workload /상대가치점수)

상대가치점수산정의 예

➤ 24시간월압측정검사(1월당) 상대가치점수

- 자원기준 상대가치점수(Resource Based Relative Value Scale : RBRVS)

전체: 118.76점 (12,881원)

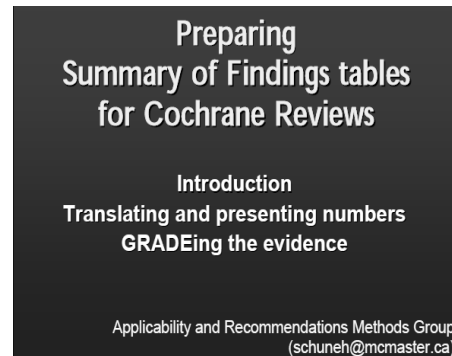
의사업무량: 23.07점 (2,433원)

진료비용: 92.46점 (10,224원) - 인건비, 재료비, 장비비, 간접비

위험도: 3.22점 (322원) - 의료사고비용



Reference:



Reference:

Relative risk, odds ratio and
How to report these effect measures

Canadian Colloquium
Quebec City
20th Sep 2013

Shayesteh Jahanfar, PhD
School of Population and Public Health
University of British Columbia

Q & A

Shin2738@kams.or.kr
010-5327-4073

임상진료지침 질 평가 Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II

● 진료지침의 질 평가도구 (AGREE II)

1. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation의 약자
2. 진료지침 개발 단계부터 완성하여 출판하는 단계까지 전체 과정에서 진료지침이 갖추어야 하는 주요 요소들을 제시하고 이를 평가하는 도구
3. EU와 Canada를 중심으로 한 연구진들로 구성된 'AGREE Next Consortium'에 의해 개발되어 2003년부터 사용, 현재 진료지침 평가의 국제 기준으로 자리매김
4. AGREE Next Consortium에서 2009년 GIN(Guideline International Network) 컨퍼런스에서 AGREE II를 소개
(근거자료의 질을 측정하고 평가하는 기능의 향상, 도구활용을 위한 보조자료·교육훈련 매뉴얼, 사용자 지침서·보완)

● AGREE II 도구의 체계 및 내용

- AGREE II 도구는 6개 영역으로 구분되고 있고 세부적으로는 구조화된 23개 핵심항목과 전반적인 평가를 위한 2개 항목으로 이루어져 있음
- 6개 영역은 각각 진료지침의 질과 연계된 고유한 범주로 구성되어 있으므로, 영역별 평가 표준화 점수를 합산하지 않음



임상진료지침 질 평가에 활용되는 유용한 보조자료/실용도구

핵심항목(23개항목)		평가영역 3. 개발의 적절성
3.1. 진료지침은 출판 전에 외부 전문가들에 의한 검토 과정을 거쳤다.		
7점	외부 검토자(전문가, 검토자의 유형, 소액, 검토목적, 시험방법)등이 적고, 개발방식(문헌, 수집 정보와 결과(핵심소견의 요약)가 모두 사용되어 있고, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우	
5점	외부 검토자, 검토목적, 시험방법, 수집정보와 결과가 모두 사용되어 있으나, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지를 서술한 경우	
3점	외부 검토자, 검토목적, 시험방법, 수집정보와 결과가 모두 사용되어 있으나, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지를 서술하지 않은 경우	
1점	외부 검토자, 검토 목적, 시험방법, 수집 정보와 결과에 대한 서술이 없으며, 수집 정보가 개발과정과 권고안에 어떻게 반영되었는지도 서술하지 않은 경우	

3.2. 진료지침은 출판 전에 외부 전문가들에 의한 검토 과정을 거쳤다.		5
(Score for table)	Comment (평가자가 서술, page, 표가)	Yes/No
외부 검토의 목적과 범위	진료지침의 개발과 관련된 모든 관련 전문가를 포함하여 검토를 실시하였는지, 목적과 범위가 명확한지	Y
외부 검토의 시험 방법	문헌을 Top-down, Bottom-up, Consensus 등 어떤 방법을 사용했는지	Y
외부 검토자의 시험 방법	이름을 일괄적으로 언급하거나 권고문과 관련된 전문가를 일괄적으로 언급하지 않았는지	Y
외부 검토자의 시험 방법	이름을 일괄적으로 언급하거나 권고문과 관련된 전문가를 일괄적으로 언급하지 않았는지	Y
외부 검토자의 시험 방법	이름을 일괄적으로 언급하거나 권고문과 관련된 전문가를 일괄적으로 언급하지 않았는지	Y
외부 검토자의 시험 방법	이름을 일괄적으로 언급하거나 권고문과 관련된 전문가를 일괄적으로 언급하지 않았는지	Y

- ✓ AGREE II User's Manual
- ✓ 7점 척도에 대한 평가/배점기준
- ✓ Excel Worksheet

1. 개요 양질의 임상진료지침이 갖추어야 하는 요소(AGREE II 6개 영역/23개 세부항목)

- 지침의 질 평가 도구(AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) - 진료지침 개발 단계부터 완성하여 출판하는 단계까지 전체 과정에서 진료지침이 갖추어야 하는 주요 요소들을 제시하고 이를 평가하는 도구

평가영역 1. 범위와 목적 (3개 항목)	
1. 진료지침의 전반적인 목적이 구체적으로 서술되어 있다.	
2. 진료지침에서 다루고자 하는 건강 관련 질문들이 구체적으로 서술되어 있다.	
3. 진료지침을 적용할 인구집단(환자, 일반인 등)이 구체적으로 서술되어 있다.	
평가영역 2. 이해당사자의 참여 (3개 항목)	
4. 진료지침 개발 그룹은 모든 관련 전문가를 포함하고 있다.	
5. 진료지침을 적용할 인구집단(환자, 일반인 등)의 관점과 선호도를 고려했고, 그 내용을 포함하고 있다.	
6. 진료지침을 주로 활용할 사용자 집단이 분명하게 규정되어 있다.	
평가영역 3. 개발의 엄격성 (8개 항목)	
7. 근거의 검색에 체계적인 방법이 사용되었다.	
8. 근거 선택의 기준이 분명하게 서술되어 있다.	
9. 근거 자료의 강도와 한계가 분명하게 서술되어 있다.	
10. 권고안 도출 방법이 분명하게 서술되어 있다.	
11. 건강상의 편익, 부작용, 위험 요인이 권고안 도출 시 고려되었다.	
12. 권고안과 이를 뒷받침하는 근거를 명확하게 연결 지을 수 있다.	
13. 진료지침은 출판 전에 외부 전문가들에 의한 검토 과정이 있었다.	
14. 진료지침의 갱신 절차가 제시되어 있다.	

1. 개요 양질의 임상진료지침이 갖추어야 하는 요소(AGREE II 6개 영역/23개 세부항목)

평가영역 4. 표현의 명확성 (3개 항목)	
15. 권고안은 구체적이며 모호하지 않다.	
16. 임상 상태나 건강 이슈를 관리하기 위한 다양한 대안이 분명하게 표현되어 있다.	
17. 주요 권고안은 쉽게 확인할 수 있다.	
평가영역 5. 적용성 (4개 항목)	
18. 진료지침은 이를 실행하는데 있어 장애요인과 촉진요인을 서술하고 있다.	
19. 진료지침은 권고안이 의료현장에서 실제 사용될 수 있도록 도와주는 조건과 도구를 제시하고 있다.	
20. 권고안 적용시 필요로 할 수 있는 잠재적인 자원의 영향과 의미가 고려되어야 한다.	
21. 진료지침은 수행 정도에 대한 감속 및 평가 기준을 제시하고 있다.	
평가영역 6. 편집의 독립성 (2개 항목)	
22. 재정후원단체의 의견이 진료지침의 내용에 영향을 주지 않았다.	
23. 진료지침 개발에 참여한 구성원들의 이해관계가 기록되어 있고 그 내용이 언급되어 있다.	

평가기준 및 척도 사용방법

1. 평가자 수

각 진료지침은 최소한 2명 이상의 평가자에 의해 평가되기를 권장하며, 4명의 평가자가 평가를 할 경우 평가의 신뢰도를 향상시킬 수 있다.

2. 배점 척도

모든 AGREE II 평가 항목들은 다음과 같이 7점 척도로 되어 있다.

1 전혀 동의안함	2	3	4	5	6	7 매우 동의함
● 1점 (전혀 동의안함) 항목별로 AGREE II 평가 도구와 관련된 정보가 전혀 없거나 또는 그 개념이 매우 부족하게 보고되고 있는 경우에는 1점이 주어지게 된다.			● 2점부터 6점까지 AGREE II 도구 항목별로 제시된 모든 기준이나 고려사항들을 충족하지 못하는 경우에 2점부터 6점 사이의 점수를 부여할 수 있다. 진료지침 내용의 질과 완성도에 따라서 점 수를 매기게 된다. 평가 기준에 더 부합되는 진료지침일수록 그리고 제시하고 있는 고려사항들을 충족하는 경우 일수록 높은 점수를 부여한다.			
● 7점 (매우 동의함) 보고서의 질이 매우 우수하면서, 사용자 매뉴얼에 명백하게 제시되어 있는 모든 기준과 고려사항들을 충족하는 경우에는 7점이 주어지게 된다.						

● 앵커 포인트별 평가기준의 적용 및 배점

1. 참고자료

사용자 매뉴얼
진료지침에서 건강관련 질문은 핵심권고사항의 범주에 적합하도록 자세히 서술되어야 하며(항목 17 참조), 반드시 질문의 형태를 취할 필요는 없다. 항목1에 제시된 주제에 의한 질문의 예를 들면 다음과 같다. • 자가측정방법이 제2형 당뇨병 환자들의 혈당조절에 효과적인가?
평가 방법
항목의 내용은 다음과 같은 기준을 포함한다. • 대상 집단 • 중재 혹은 노출 • 비교 (적절한 경우) • 결과 • 진료지침이 사용되는 진료 환경 또는 상황 추가고려사항 • 항목이 제대로 잘 쓰여 있는가? 서술이 명확하고 간략한가? • 항목의 각 내용을 지침에서 쉽게 찾을 수 있는가? • 결론의 내용은 이 주제에 대한 진료지침 개발을 시작하려는 경우 또는 진료지침에 명시되어 있는 환자군/인구집단의 특성이나 상황을 이해하려는 사람들에게 충분한 정보를 제공하는가?

자료: 이선희, 이유경, 신인순(역). K-AGREE II 도구 활용 안내서. 보건복지부 대한의학회, 2010.

◆ 앵커 포인트별 배점기준 개발 사례

- 매뉴얼 제시 내용(사용자 매뉴얼 내용 + 평가방법 + 추가고려사항)의 분석 및 앵커 포인트별 배점기준의 적용을 위한 전문가 패널의 합의 개발

배점기준(7점척도) 평가영역 1. 범위와 목적

2. 진료지침에서 다루고자 하는 건강 관련 질문들이 구체적으로 서술되어 있다.	
7점	진료지침에서 다루는 질문이 PICO요소를 포함하고 있고, 별도의 리스트로 되어 있어 찾기 쉽고 내용이 명확히 서술된 경우
5점	질문이 일목요연한 문장이지만, PICO의 요소가 없거나 부족하면서, 별도의 리스트로 되어 있지 않은 경우
3점	질문이 단어로만 이루어진 소재명과 같이 최소의 정보로 제시된 경우
1점	진료지침에서 다루는 질문이 제시되어 있지 않은 경우

자료: AGREE 2.0을 사용한 한국형 진료지침 질 평가기준 및 척도. 보건복지부 대한의학회, 2011.

● 개발된 한국형 평가기준의 적용

○ 1, 3, 5, 7점

개발된 한국형 평가 기준을 적용하여 점수를 부여한다.

○ 2, 4, 6점

다음과 같이 전문 평가위원의 주관적 판단에 의하여 개발된 1, 3, 5, 7 앵커 포인트별 평가기준을 토대로 ±1점을 줄 수 있다.

평가기준의 적용	평가위원의 주관적 판단	평가점수
1점	+1점	2점
3점	-1점 혹은 +1점	2점 혹은 4점
5점	-1점 혹은 +1점	4점 혹은 6점
7점	-1점	6점

(예) AGREE 평가 Worksheet의 활용

평가영역 5. 적용성

18. 진료지침은 이를 실행하는데 있어 장애요인과 촉진요인을 서술하고 있다.		
(How to rate)	comment	Y/ N
○ 고려해야 할 촉진요인과 장애요인의 유형에 대한 파악		
○ 권고안 수행에 있어서 촉진요인과 장애요인에 대한 정보를 발췌한 방법 (예. 주요 이해당사자로부터 피드백, 지침의 확산보급 전에 시행한 예비조사)		
○ 조사에서 나타난 촉진요인과 장애요인들의 유형에 대한 정보 및 서술 (예. 의사가 권고한 진료 행위를 수행할 수 있는 기술을 갖추었다. 대상 집단의 모든 대상자가 유방촬영술을 받을 만큼 장비가 충분하지 않다.)		
○ 진료지침 개발과정과 권고안의 작성에 관련 정보들이 어떻게 반영되었는지에 대한 설명		
19. 진료지침은 권고안이 의료현장에서 실제 사용될 수 있도록 도와주는 조건과 도구를 제시하고 있다.		
(How to rate)	comment	Y/ N
○ 진료지침에서 실행에 대한 소단원		
○ 진료지침 수행을 용이하게 만드는 도구와 자원		
○ 진료지침 요약문서		
○ 체크리스트, 알고리즘과의 연결		
○ 실행 매뉴얼과의 연결		

○ 장애요인 분석과 관련된 배경 설명(항목 18 참조)		
○ 진료지침 실행을 촉진하는 요소들을 정확히 서술하는 도구(항목 18 참조)		
○ 예비조사 결과와 고문		
○ 사용자들이 도구와 자원을 어떻게 사용할 것인지에 관한 방향 제시		
20. 권고안 적용시 필요로 할 수 있는 잠재적인 자원의 영향과 의미가 고려되어야 한다.		
(How to rate)	comment	Y/ N
○ 고려되는 비용정보의 유형에 대한 확인(예. 경제적 평가, 약물구입비용)		
○ 비용정보를 조사한 방법(예. 보건경제학자가 지침개발그룹에 속해있음, 특정 약물에 대한 보건기술평가의 사용 등)		
○ 조사를 통해 파악된 비용정보제시 또는 서술(예. 치료과정당 특정약품의 구입비용)		
○ 수집된 정보가 진료지침 개발과정과 권고안 작성에 어떻게 반영되었는지에 대한 설명		
21. 진료지침은 수행 정도에 대한 강도 및 평가 기준을 제시하고 있다.		
(How to rate)	comment	Y/ N
○ 진료지침 실행 정도 또는 권고사항에 대한 순도도를 평가하는 기준		
○ 권고사항의 실행에 따른 영향을 평가하는 기준		
○ 측정의 빈도와 간격에 대한 조건		
○ 기준 측정방법에 대한 서술 또는 운영상 정의		

평가영역 3. 개발의 엄격성		점수(1-7)
7. 근거의 검색에 체계적인 방법이 사용되었다.		7
(How to rate)	Comment (평가근거 서술, page 표기) (Yes/No)	
검색을 시행한 전자 데이터베이스 또는 출처(예. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	p.13-15에 서술, 부록 Table 1, Fig.1.에 요약되어 있음.	Y
검색기간(예. 2004년 1월 1일에서 2008년 3월 31일)	2011년 7월 21일부터 28일까지로 명시되어 있음.	Y
사용한 검색어(예. 본문 단어, 색인용어, 부제)	p.14에 서술, 부록 Table 2.에 요약되어 있음.	Y
전체적인 검색전략(예. 부록에 포함 가능) 부록 Table 2.에 요약되어 있음.		Y

* 7점: 검색의 요소(검색 데이터베이스, 검색기간, 검색어 등)들이 모두 서술되어 있고, 내용은 목적범위에 적합하며, 재검색이 가능할 정도로 상세한 경우(검색전략이 제시됨)

AGREE II 평가점수 합의조정 전과 후의 평가 영역별 불일치 항목

○ 조정 전 - 평가자간 불일치 항목의 수(2점 이상 차이나는 항목)

평가영역별 (6개)	항목 수	지침 #1	지침 #2	지침 #3	지침 #5	지침 #6	지침 #7	지침 #8	지침 #9	지침 #10	지침 #11	지침 #12
1. 범위와 목적	3	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	2
2. 이해당사자의 참여	3	0	0	0	1	1	1	0	3	1	2	2
3. 개발의 엄격성	8	0	0	0	3	2	1	3	3	4	2	3
4. 표현의 명확성	3	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
5. 적용성	4	0	0	0	3	0	3	3	2	2	2	3
6. 편집의 독립성	2	0	1	0	0	0	1	1	2	0	0	0
계	23	2	1	0	8	3	6	9	10	8	8	11

영역별 표준화 점수의 산출

영역별 점수는 해당 영역에 포함되어 있는 개별 평가 항목의 점수를 모두 합산하고, 이 총점을 해당 영역에서 받을 수 있는 최고점에 대한 백분율로 환산한 자료를 사용한다.

영역별 점수 산출의 예)

만일 4명의 평가자가 평가 영역 1 (목적과 범위)에 대해서 다음과 같은 점수를 부여하고 있다면:

	항목 1	항목 2	항목 3	계
평가자 1	5	6	6	17
평가자 2	6	6	7	19
평가자 3	2	4	3	9
평가자 4	3	3	2	8
계	16	19	18	53

영역별 가능한 최고 점수 = 7 (배우 용어법) x 3 (평가 항목) x 4 (평가자) = 84
영역별 가능한 최저 점수 = 1 (언어 용어법) x 3 (평가 항목) x 4 (평가자) = 12

영역별 점수를 가능한 최고점에 대한 백분율로 환산하면 다음과 같다:

$$\frac{\text{영역별 취득 총점} - \text{영역별 가능한 최저 점수}}{\text{영역별 가능한 최고 점수} - \text{영역별 가능한 최저 점수}} \times 100$$

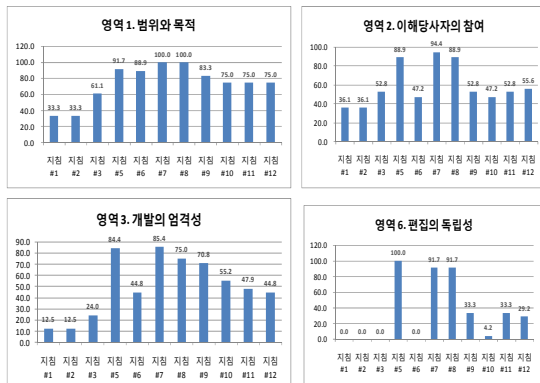
$$\frac{53-12}{84-12} \times 100 = \frac{41}{72} \times 100 = 0.5694 \times 100 = 57\%$$

Guideline A(4명 평가위원의 평가)						
	영역 1	영역 2	영역 3	영역 4	영역 5	영역 6
	(1-3)	(4-6)	(7-14)	(15-17)	(18-21)	(22-23)
maximum possible score	84	84	224	84	112	56
minimum possible score	12	12	32	12	16	8
영역점수합	76	66	198	76	54	44
영역환산점수	88.9%	75.0%	86.5%	88.9%	39.6%	75.0%

Guideline A(4명 평가위원의 평가)						
	영역 1	영역 2	영역 3	영역 4	영역 5	영역 6
	(1-3)	(4-6)	(7-14)	(15-17)	(18-21)	(22-23)
maximum possible score	84	84	224	84	112	56
minimum possible score	12	12	32	12	16	8
영역점수합	48	28	48	54	57	10
영역환산점수	50.0%	22.2%	8.3%	58.3%	42.7%	4.2%

Guideline A(4명 평가위원의 평가)						
	영역 1	영역 2	영역 3	영역 4	영역 5	영역 6
	(1-3)	(4-6)	(7-14)	(15-17)	(18-21)	(22-23)
maximum possible score	84	84	224	84	112	56
minimum possible score	12	12	32	12	16	8
영역점수합	79	61	187	94	42	51
영역환산점수	93.1%	68.1%	80.7%	113.9%	27.1%	89.6%

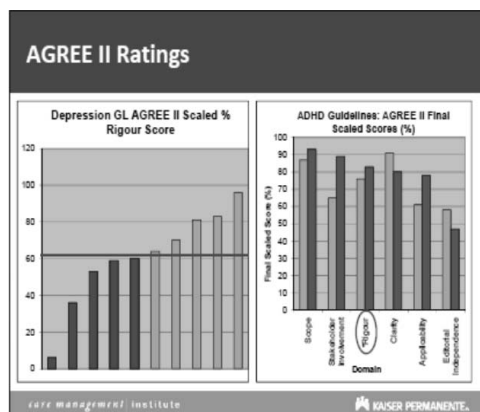
영역별 표준화 점수 분포 (불일치 평가 항목 합의 및 수정 후)



수용개발 방법에서 AGREE II 평가 후 최종 지침선정 사례

ADHD (Children & Adolescents) Depression (Adults, Primary Care)		
	ADHD	Depression
GLs Found	11	10
Eliminated on Preliminary Review	8	0
Eliminated <60% AGREE II Rigour	1	5
GLs used (in addition to existing KP GL)	NICE 2008 SIGN 2009	VA 2009 USPSTF 2009 NICE 2009 NICE 2010 SIGN 2010

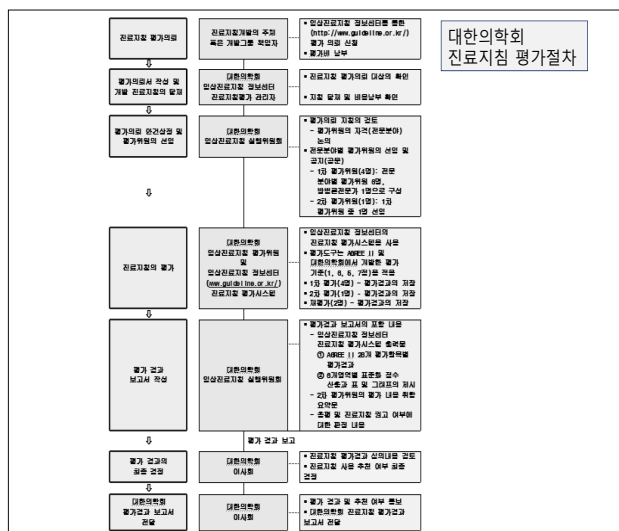
자료: Price DW et al. Diagnosis and treatment of depression in adults. 2012 Clinical Practice Guideline. Kaiser Permanente Medical Care Program, G-I-N Conference, 2012.



자료: Price DW et al. Diagnosis and treatment of depression in adults. 2012 Clinical Practice Guideline. Kaiser Permanente Medical Care Program. G-I-N Conference. 2012.

수용개발 방법에서 AGREE II 평가 후 최종 지침심정 사례						
	SCOPE	PART	RIGOR	CLAR	APPL	IND
NHMRC (AU) - National Health and Medical Research Council	89%	67%	81%	92%	56%	67%
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	93%	64%	71%	86%	41%	83%
U.S. Preventive Services Task Force	81%	44%	71%	78%	33%	72%
Task Force on DM and Cardiovascular Diseases (European Society of Cardiology & European Association for the Study of DM)	81%	28%	70%	89%	33%	67%
University of Michigan Health System	89%	50%	67%	75%	19%	78%
Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute	74%	50%	59%	67%	22%	6%
Canadian Diabetes Association	59%	33%	56%	92%	11%	56%
Prodiv	59%	64%	56%	92%	22%	6%

자료. De Luca et al. Guidelines adaptation in the context of LMIC: a locally adapted guideline for the management of diabetes mellitus 2 (DM2) in Argentina. G-I-N Conference. 2012.



6개 평가 영역별 표준화 점수의 산출 및 보고 웹 기반 지침평가

[illegible]

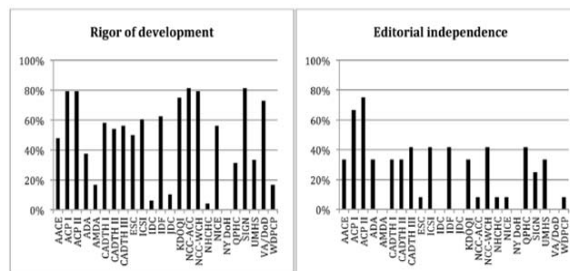
- WHO Guideline review Committee(GRC) 운영 전에 개발한 임상진료지침과 GRC 운영 후에 개발한 임상진료지침에 대한 AGREE II 평가 영역별 표준화 점수 비교

	Mean scores ^a (%)			Median change in domain score (%)	Range
	Pre GRC ²	Post GRC ²	Mean difference (%)		
AGREE II domain	(n = 10)	(n = 10)			
Scope and Purpose ⁴	62.2	80.4	+18.2	+12.5	-3 to +39
Stakeholder Involvement ⁵	49.8	61.2	+11.4	+18.0	-33 to +47
Rigour of Development ⁶	30.7	68.3	+37.6	+53.5	-26 to +76
Clarity of Presentation ⁷	60.9	78.2	+17.3	+23	-47 to +52
Applicability ⁸	49.1	61.6	+12.5	+16.5	-22 to +65
Editorial Independence ⁹	20.9	73.6	+52.7	+67	-21 to +92

[자료: Sinclair D, Isba R, Kredo T, Zani B, Smith H, et al. World Health Organization Guideline Development: An Evaluation. PLoS ONE. 2013;8(5):1-5.]

Sinclair D 등(2013)은 WHO에서 개발한 임상진료지침을 "Guideline review Committee(GRC)"를 구성하여 운영하기 전과 후로 구분하여 각각 10개씩을 AGREE II 도구를 평가한 결과, 개발의 엄격성 영역은 표준화 점수가 37.6%(전 30.7, 후 68.3) 향상되었고, 편집의 독립성 영역은 52.7%(전 20.9, 후 73.6)로 가장 많이 향상되었음을 알 수 있음.

- Holmer 등(2013)의 연구: 2형 당뇨병 혈당 조절에 관한 24개 임상진료지침의 질을 AGREE II 도구로 평가한 결과



개발의 엄격성, 편집의 독립성 영역의 AGREE II 평가 표준화 점수 비교

[자료: Holmer HK, Ogden LA, Burda BU, Norris SL (2013) Quality of Clinical Practice Guidelines for Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. PLoS ONE, 2013;8(4):1-6.]

개발의 엄격성 영역과 편집의 독립성 영역에서 표준화 점수가 매우 차이가 컸음을 보고하였으며, 임상진료지침의 질이 높은 지침의 사용을 권고하였음

Scientific Session III



Intracranial stenosis

좌장 : 나형균(가톨릭대), 주성필(전 남 대)

1. Surgical cases 허필우(가톨릭대), 오창완(서 울 대)
2. Endovascular cases 권오기(서 울 대), 유승훈(울 산 대)
3. Medical treatment cases 김응규(인제대 부산백병원 신경과)
4. Review of the literature 김대원(원 광 대)

뇌혈관 우회 문합 수술이 급하게 필요했던 중대뇌동맥 협착 급성 뇌경색 환자 증례

허 필 우

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원

두개강내 뇌동맥의 동맥경화성 협착은 급성뇌경색의 중요한 원인 중 하나이다. 두개강내 동맥경화성 뇌동맥 협착은 인종마다 조금씩 다르지만 아시아에서는 뇌경색 원인의 30%-50%까지 보고되고 있다. 한국에서는 ICA, MCA, ACA or VBA 같은 large artery atherosclerosis에 의한 ischemia가 전체 허혈성 뇌졸중의 원인 중 36%에 이른다. 그 중 중대뇌동맥의 협착이 가장 유병률이 높다. 중대뇌동맥의 협착환자가 1차 뇌졸중이 발병된 후 약을 복용하는 중에도 다시 뇌졸중이 재발되는 예가 많다. 또 중대뇌동맥은 약을 투여함에도 폐색으로 진행되는 경우도 있다. 따라서 이런 경우는 더욱 심각한 뇌졸중이 재발될 수 있다. 그리고 좁아지거나 막힌 중대뇌동맥 때문에 혈액 공급이 부족하여 MCA territory에 심각한 허혈 상태가 지속된다. 이 부분은 허혈상태에 있기 때문에 언제든지 뇌경색으로 빠져 버릴 수 도 있다. 반면 적당한 치료를 하면 의해 회복될 수도 있다.

이 환자들을 대상으로 Intracranial angioplasty, stenting, STA-MCA anastomosis가 적극적으로 시행되고 있다. 그러나 아직 이 치료법들의 유효성이 확보되지 못하고 있다. 약물치료 만 한 경우와 적극적인 치료를 한 경우와 비교하여 뇌졸중 재발을 예방하는 데 어느 방법이 유용한 지 비교하는 임상 시험이 매우 중요하다. NINDS(national institute of neurological deterioration and stroke) trial은 intracranial angioplasty and stent의 효과에 대한 임상시험이다. 그러나 시험 중 morbidity, mortality 가 매우 높아 2011년 4월부터 연구가 중지 되었다. 또, COSS trail은 ICA occlusion 환자에서 bypass 수술의 유용성에 대한 연구인데 STA-MCA anastomosis 환자에서 뇌졸중 재발률이 21%, 약물치료만 한 그룹에서 22.7%로 bypass 치료가 약물만 치료하는 것과 비교하여 benefit 이 없다고 보고하였다. 그럼에도 불구하고 그들의 보고에는 아쉬운 면이 많이 남아 있다.

뇌졸중 수술 전문가의 관점에서는 경험상 심정적으로는 bypass 수술이 꼭 필요한 경우가 있다. 본 연수강좌에서는 이런 환자들을 찾아 수술한 예들의 수술 결과와 수술이 필요했던 환자들의 뇌혈관, 뇌혈류, 신경학적 상태 등을 증례로 보고한다. 또 이 수술을 하면서 느낀 점을 공유하고자 한다.

Surgical Managements in Intracranial Stenosis

오 창 완

분당서울대학교병원 신경외과

모야모야병을 제외하고, 두개강내 동맥협착증 환자 중 수술적 치료의 고려 대상이 되는 경우는 매우 드물다. 특히 JET study의 모호한 결과로, 만성기의 보편적 치료 방법으로 시행되는 것은 적절하지 않은 것으로 사료된다. 최적의 약물치료에도 불구하고 뇌혈류 및 수반된 신경학적 증세가 지속적으로 악화되는 경우, 혹은 급성기 대뇌동맥 폐색시 표준적인 IV & IA thrombolysis가 실패하였고 perfusion/diffusion mismatch 및 수반된 신경학적 결손이 잔존 혹은 악화되는 경우 시행하여 볼 수 있는 치료방법이다. 본 발표에서는 이러한 증례들을 예시하고자 한다.

endovascular treatment for intracranial stenosis

권 오 기

Seoul National University Bundang Hospital

strategies from coronary field

- balloon angioplasty
- balloon angioplasty p.r.n. stenting
- primary stenting

the best option in coronary field

primary stenting

radiologically
clinically
technically

balloon angioplasty has limitations

- insufficient luminal gain – elastic recoil
- dissection
- high restenosis rate

led to stenting becoming the preferred tech.
in coronary/peripheral intervention

- adopting coronary strategies for cerebral vessels
- cerebral vessels are different
from coronary vessels
 - anatomically – size, histology, tortuosity
 - pathophysiologically – perforator / collaterals/ function
 - stroke and MI is not the same disease

insufficient luminal gain with balloon only

- undersized balloon for the safety
- recoil shortly after dilatation

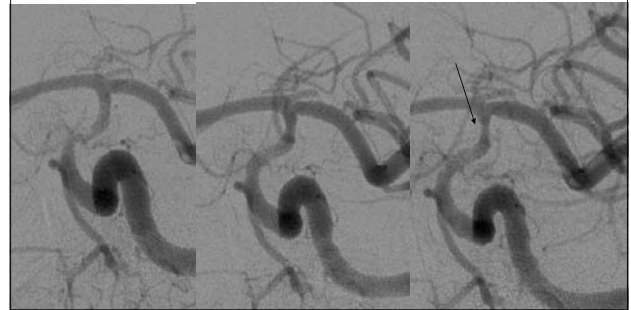
elastic recoil is not common in real practice.

- thin walls, no adventitia, weak muscle

pre

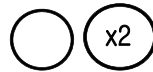
ballooning

30 min later



how much is enough to achieve clinical benefit ? – undersized balloon

- controversial
- flow is proportional to R^4
- 10% increase in diameter – doubled flow



if hemodynamic issues matter, no need to get 'normal' size

dissection matters ?

- 20% occurrence. (N=120, Marks. et al, 2006)
- in 20%, stenting is added. (5/25 dissection, Marks. et al, 2006)
- 5 dissection /120 (4%) resolved with stenting
 - flow is intact
 - no occlusion
 - no progression

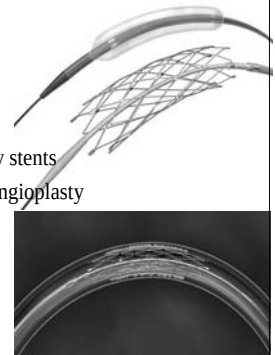
greater luminal gain is better ?

- vascular injury leads to late restenosis
 - intimal hyperplasia
- vessel injury should be minimized

undersized ballooning then self expandable stent

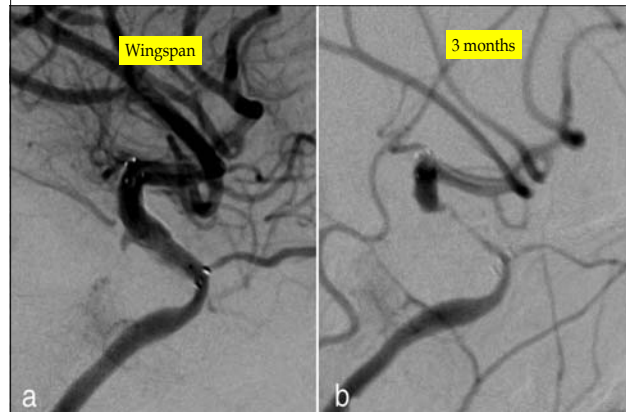
- Wingspan
 - balloon for dilatation
 - stent for maintaining

- easier than stenting with coronary stents
- more luminal gain than balloon angioplasty
- less restenosis



undersized ballooning then self expandable stenting

- Wingspan
 1. two traumatic procedures : 6-10% complication rates
 2. relatively minimal luminal gain
 3. still high restenosis rate : upto 40%
- questionable results
- presence of a stent may not be a critical factor for reducing restenosis



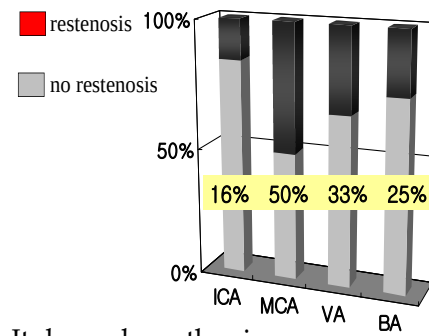
Fiorella et al. Stroke, 2009

are restenosis rates different ?

They are not.

- bare metal stent : 30-50%
- balloon angioplasty : 30-50%
- Wingspan : 30-40%

Lesion Location vs. Restenosis - stenting, N-158, from Baek MW, Cath Univ.



are clinical outcomes different ?

They are not either.

- 1 yr stroke rate
- 6-12 % with angioplasty
 - 11% with stenting (SSYLVIA)
 - 7% (6 months) with Wingspan

Is it necessary to leave a stent ?

- ICS deserve a foreign body for the life time ?

similar clinical outcomes
high complication rates
similar restenosis rate
follow-up - angiography
expensive

especially in MCA lesions

- high complication rates with stenting
 - 10-33% complication rates
 - 2.5-8.3% mortality
- high restenosis rates with stenting
 - upto 50% depending on size

DES in intracranial disease, N=90

from Baek MW, Cath Univ

- restenosis rate 8% , 16 months
- restenosis, 20% in the literature
- 10% complication
 - SAH 2, acute thrombosis 4,
 - 1 perforator infarction, 1 dissection



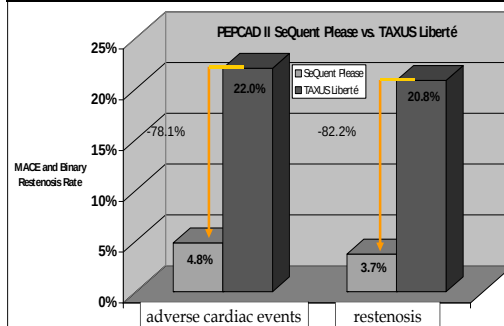
DEB in coronary intervention

- inflation once for 10"
- effective over 24 months
- clopidogrel for 1 month
- no stent is left behind



DEB vs. DES

in in-stent-restenosis



Is aggressive tx. really justified ?

- WASID – free tickets for endovascular tx ?

10% risks with/after endovascular treatment at 1 yr
symptomatic stenosis > 70% - 18%

- mild-mod. stenosis, 50-69 % - 6% risk at 1 yr
- asymptomatic lesion 3% risk

current best/optimal medical treatment

- ASA 1300 mg, warfarin in WASID are not all.
- risk factor control is critical.
- other available medications
clopidogrel, dipyridamol, cilostazol...

3% at 1 yr

another factors -
different mechanisms of stroke

1. perforator occlusion

basilar, M1

2. thromboembolism
3. hypoperfusion

endovascular tx. - mostly harzard

different mechanisms of stroke

1. perforator occlusion
2. hypoperfusion / hemodynamic stroke
- events occurred in 60% at 2 yrs in GESICA study
3. thromboembolism

- endovascular tx. – minimal luminal gain is enough.
- bypass surgery has a role.

different mechanisms of stroke

1. perforator occlusion - lacune
2. hypoperfusion
3. thromboembolism – surface matters.

- endovascular tx.
– aggravates surface thrombogenicity
– CAS with protection devices

temporal pattern of stroke risk

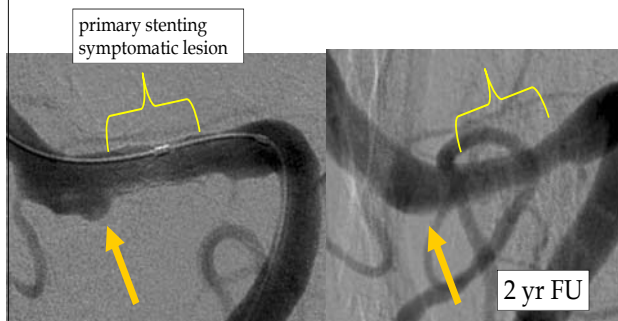
Risk is decreasing with time.

within the 1st year, 80% occurred (WASID)
within the 1st month, half occurred

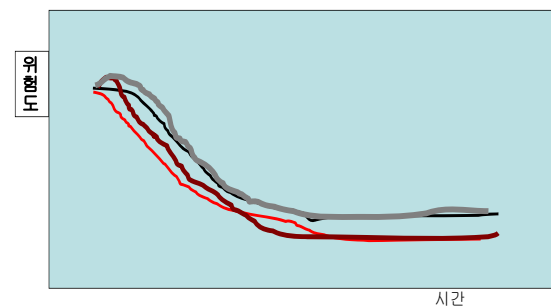
- most stroke mechanisms are resolving with time.
- benefit during early period.
- endovascular tx in acute period – high procedural risk

temporal pattern of stroke risk

- risk decreases with remodeling of the lumen

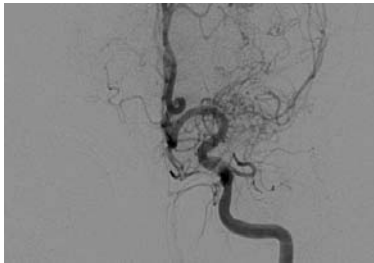


- endovascular treatment of intracranial stenosis -



different pathology in Korean people

idiopathic isolated M1 stenosis



conclusion.

Could endovascular treatment be validated currently ?

- WASID does not provide free tickets for all endovascular tx.
- Current techniques and devices are not perfect, they are not even satisfactory.

conclusion.

Could endovascular treatment be validated currently ?

- As the first option, conservative approach should be considered.
- Balloon angioplasty could be considered the first option in selected patients, especially with ≤ 3 mm arteries and with hemodynamic issues.

conclusion.

Could endovascular treatment be validated currently ?

- High risk patient groups
 - symptomatic stenosis $> 70\%$
 - low perfusion issue
 - concentric short lesion
 - infarction vs. TIA
 - nonatherosclerotic lesions

Endovascular treatment for symptomatic intracranial stenosis

유 승 훈

Department of Neurosurgery, Gangneung Asan Hospital, College of Medicine, Ulsan University, Gangneung, Korea

Case 1.

45 years old male patient presented with fluctuation of dysarthria until 3 months after Rt MCA borderzone infarct. Angiogram showed severe stenosis on Rt M1, and stent-angioplasty was done with bare coronary stent. Dysarthria was improved immediate after angioplasty and maintained until 5 years. FU angiogram was obtained until 15 months after treatment and showed no restenosis.

Case 2.

32 years old female presented with Lt hemiparesis and dysarthria after C/S delivery, and MR showed Rt MCA borderzone infarct and severe M1 stenosis. Stent-angioplasty was done with bare coronary stent and, her symptoms were improved after angioplasty. There have been no repeated infarct during 4 years FU period and no restenosis until 2 years angiographic FU.

Case 3.

65 years old female patient presented with sustained dizziness, drop attack, and intermittent visual anopsia. Even though there was no infarct on MRI but, severe stenotic lesion on Rt V4 segment. After angiographic confirmation, stent-angioplasty was done with drug-eluting coronary stent. All VBI symptoms were disappeared after angioplasty and there has been no recurrence of symptom during 6 years FU period. FU angiogram was obtained 15 months after treatment and showed no restenosis.

Case 4.

47 years old male patient presented with Rt MCA infarct and angiogram showed acute occlusion of Rt M1 segment. Emergency stent-angioplasty was done with bare coronary stent and Lt hemiplegic symptom was improved immediate after angioplasty. However, he complained decreased Lt hand grasping power and angiogram showed severe in-stent restenosis. Retreatment was done with drug-eluting balloon, and symptom was improved immediate after angioplasty. There have been no recurrence of symptom during 4 year FU period, and 2 years FU angiogram demonstrates a fully dilated M1 segment comparing with that of immediate after retreatment.

Case 5.

65 year old male patient presented with TIA of Lt arm hemiparesis, and MRA showed severe stenotic lesion on Rt

M1 segment. We performed stent-angioplasty with Wingspan stent system. There have been no repeated symptoms until 4 years after treatment, and no restenosis until 13 months FU angiography.

Case 6.

58 years old male patient presented with VBI symptoms sustained over 6 years ago. Angiogram showed chronic Rt ICA occlusion with collaterals from AComA from Lt side and leptomeningeal collaterals from Rt PCA, but severe stenotic lesion on Rt V4 segment. Stent-angioplasty was performed for Rt V4 stenosis with Wingspan stent system. VBI symptoms were improved after stent-angioplasty and maintained during 4 years FU period, and 2.5 years FU angiogram showed no restenosis.

Case 7.

47 years old male patient presented with Lt hemiparesis, and MRI & A showed Rt MCA borderzone infarct and stenotic lesion on Rt M1 segment. Catheter angiogram showed mild stenosis of Rt M1 segment and therefore we decided to observe with antiplatelet medication. However, TIA of Lt hemiparesis occurred 21 months after first attack, and angiogram showed a severely aggravated stenosis on Rt M1 segment. Therefore, stent-angioplasty was done with Wingspan stent system. Four months after treatment, his TIA recurred and FU angiogram showed newly developing stenotic lesion on M1 segment just proximal to primary lesion. Therefore, we performed stent-angioplasty for the stenotic lesion, and the stent was deployed partially overlapped with the proximal end of the existing stent. However, his symptoms were repeated 6 months after 2nd treatment and FU angiogram showed moderate-to-severe in-stent restenosis on 2nd lesion and newly developing moderate stenosis at proximal end of the 2nd stent. Therefore, we performed balloon angioplasty with drug-eluting balloon. There has been no repeated symptom after 3rd treatment during 2years FU period and 14 months FU angiogram showed fully dilated M1 segment comparing with that of immediate after balloon angioplasty.

두개강내 동맥경화증

김 응 규

인제대학교 부산백병원 신경과학교실

Atherosclerosis is a life long illness evolving slowly over many years. The course and maturation of atherosclerosis are influenced by cholesterol accumulation in the endothelial cells of the arterial wall. Atherosclerosis may affect major intracranial and extracranial arteries. In intracranial vessels, atherosclerosis occurs in the setting of widespread vascular disease.

Intracranial atherosclerosis is common in Asian people than white whether symptomatic or not. Age, hypertension, and type 2 diabetes mellitus are consistently identified as independent risk factors for intracranial atherosclerosis and metabolic syndrome also increased the risk. Recent major clinical trials with intracranial disease with or without devices did not show any benefit over control which was disappointing to us to manage our patients. But other ongoing trials will be anticipated.

서론

동맥경화증은 오랫동안 지속이 되는 질환으로 두개강 내혈관 뿐만 아니라 두개강외 혈관을 침범한다. 그리고 종종 심각한 결과를 초래한다. 수십 년을 걸쳐서 진행을 하지만 동맥경화증의 첫 증상은 fatty streak은 20대 초반에도 나타난다.¹⁾ 그이후에도 intimal necrosis와 비후가 나이가 많은 사람에서 나타난다.²⁾

1. 역학

동맥경화증, 특히 두개강을 침범한 죽상 경화증은 특히 흑인, 아시아인, 히스패닉에서 허혈성 뇌졸중의 중요한 위험인자이다.³⁾⁴⁾

미국에서는 약 50,000명의 허혈성 뇌졸중환자가 매년 생기며 일과성허혈증과 허혈성 뇌졸중을 합치면 약 900,000명의 환자가 발생하며 이중 두개강내 동맥경화증과 연관된 경우는 약 10%정도이며 이중 약 15% 정도가 재발을 한다⁵⁾

4 vessel angio를 시행한 3788명의 환자를 분석한 JSEAO연구결과에 의하면(84%가 백인) 두개강내 죽상경화증은 약 6.1%이었고, 동맥 별로는 기저동맥(7.7%), 척추동맥(4.4%), 두개강내 경동맥(6.7%), 중내동맥(3.8%), 전뇌동맥(3.2%), 후대뇌동맥(2.6%)순이었다.⁶⁾

국내 CRCS(Clinical Research Center for Stroke)에 등록된 뇌경색환자들의 이상있는 혈관분포는 중뇌동맥, 경동맥, 기저동맥순이었다(Fig. 1)

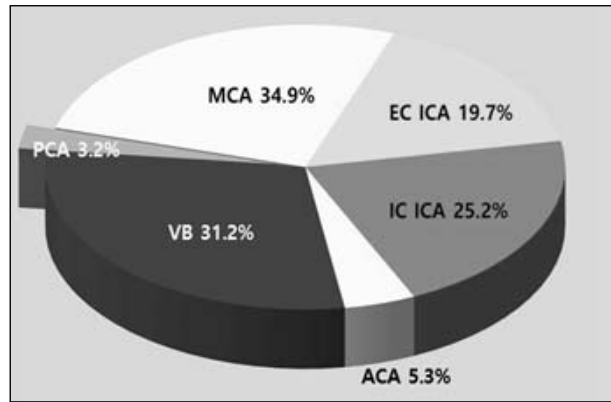


Fig. 1. Steno-occlusive lesions on angiography.

2. 위험인자

증상이 있는 두개강내 죽상경화증의 위험인자는 고혈압, 고지혈증, 흡연, 당뇨등이 있다.

1) 연령

고령의 나이는 두개강내 죽상경화증(ICAS)의 중요한 위험인자이며 extracranial ICA 보다 10년 늦게 발병한다.

2) 성별

ICAS와 성별은 아직도 정확한 연관성을 말하기 어렵다. 여자에서 발병이 많다고 하는 보고도 있고⁷⁾ 남자에서 발병이 많은 보고도 있다⁸⁾. 그러나 중국에서 무증상 환자를 대상으로 한 연구는 남자가 많다고 보고하였다.⁹⁾ ICAS의 진행 속도는 호르몬의 영향으로 인해 여자에서 더 빠르다⁵⁴

3) 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연, 대사증후군

고혈압과 제 2형 당뇨병도 잘 알려진 증상 및 무증상 ICAS의 잘 알려진 위험인자이다.¹⁰⁾

Barcelona Aymptomatic intracranial atherosclerosis연구에서는¹¹⁾ 당뇨와 대사증후군이 ICAS의 위험인자라고 하였다. 담배는 허혈성 뇌졸중과는 연관이 있지만 ICAS발병에는 영향력이 미미하며¹²⁾ BMI와는 상관관계가 없다. 그러나 신체활동은 ICAS의 위험을 줄여준다.¹³⁾

당뇨가 ICAS의 발병에 영향을 주는 것은 당뇨병환자에서 고혈압과 고지혈증이 많은것으로 일부분 설명할 수 있지만 여러 연구에서는 이런것들을 보정하더라도 여전히 의미가 있게 ICAS의 발병과 연관이 있었다.¹⁴⁾ 그러나 당화혈색소나 당뇨의 심한정도와 ICAS와는 상관이 없었고¹⁵⁾ 혈당을 잘 조절하더라도 뇌졸중의 발병을 줄이지는 못하였다.

고지혈증은 extracranial ICA의 죽상경화증의 잘 알려진 위험인자이지만 ICAS와의 상관관계는 아직 불분명하다

대사증후군도 ICAS의 발병에 주요한 역할을 한다. 방등의¹⁶⁾ 연구결과에 의하면 대사증후군의 위험인자가 많을수록 상관관계는 높은것으로 보고하였고 이러한 상관관계는 extracranial ICA에서는 없었다. WASID(Warfarin-Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease) subgroup에서도¹⁴⁾ ICAS 환자군에서 대사증후군의 빈도가 높았고 이후 주요 혈관사건이 많이 발생했다. 그러므로 생활습관 변화, 인슐린 저항성 개선 및 다른 대사증후군의 위험인자의 조절은 ICAS의 진행을 막을수 있고 뇌졸중의 발생을 줄일 가능성이 있다. 이와 관련된 연구가 진행중이다.

ICAS의 위험 인자에 대한 연구는 Table 1에 표시하였다.

Table 1. Risk factors for intracranial atherosclerosis.

Author	Country	Method	Risk factors
Yasaka(1993)	Japan	CA	HT, DM, HL, IHD
Uehara(1998)	Japan	MRA	Age, HT
Kim(1999)	Korea	CA, MRA	HT, DM
Bang(2005)	Korea	CA, MRA	MetS
Huang(2007)	Hong Kong	TCD	Age, Male, HT, DM

3. 진단

ICAS의 진단의 gold standard는 catheter angiography이지만 시술 자체로 인한 뇌졸중의위험은 1.2% 정도로 알려져 있다. 이외에도 MRA, CTA, TCD등이 진단에 이용이 되지만 심한 협착과 완전 막힘을 구별하기에는 한계가 있다. TFCA와 비교하여 TCD와 MRA의 negative predictive value는 각각 85%, 91%, positive predictive value는 36%, 59%였다.¹⁷⁾

TCD를 이용한 70% 이상 협착은 중뇌동맥에선 220cm/sec, 내경동맥에서는 120cm/sec이상이면 진단 가능하다.

내과적으로 치료한 경우 두개강내 협착이 50% 이상인 경우, 후향적인 연구결과에 의하면 협착이 있는 혈관에서의 뇌졸중 발생은 매년 2-11%, 협착과 상관없는 부위는 3-15%라고 알려져 있고 WASID연구 결과는 11-12%라고 보고하였다.

4. 예후

ICAS와 피질하 뇌경색이 있는 환자에서 발병 첫 2일 이내에 약 14%의 환자가 증상악화를 보이고 24시간과 7일 이내에 약 13%의 환자가 다른 허혈성 뇌졸중이 생긴다. 또한 중대한 뇌경색을 포함한다면 입원후 약 10%의 환자가 사망한다.

WASID 연구에 의하면 1.8 년 추적 조사중 약 19%의 환자가 재발하였고 이중 2/3에서 증상이 있는 혈관영역에서 생겼고 첫 증상 발병후 약 17일 이내에 등록된 환자에서 재발이 높았다.

또한 TCD를 이용한 microembolic signal은 협착이 심할수록 많이 나타났는데 microembolic signal이 보인 환자가 보이지 않은 환자 보다 1년째 뇌경색이 생길 가능성이 8배나 높았다.

이외에도 대사증후군, hs-CRP등이 뇌졸중 재발에 역할을 할것으로 생각하고 있다.

무증상 ICAS의 자연경과에 대하여는 잘 알려져 있지 않지만 WASID연구에 의하면 일년에 약 3.5%의 새로운 뇌경색이 발병한다고 하며 심한 협착이 있는 경우에 약 20%에서 진행이 된다.

또한 당뇨 혹은 LDL수치가 높은 경우에 모든 사망과 혈관계와 연관된 사망이 증가한다.

5. 치료

현재 ICAS의 치료는 항혈소판 약물, 지질 강하제, 적절한 혈압치료와 아울러 신체활동변화를 통한 위험인자의 조절이다. 아스피린과 와파린을 비교한 WASID와 ESPRIT 연구에서는 두 그룹간의 차이를 보이지 못하였고 주요 출혈과 심근경색 및 급사의 위험이 와파린 투여군에서 높았다. 이런 결과로 50% 이상 협착이 있는 ICAS환자에서는 와파린 사용이 추천되지 않는다.

ESPRIT연구에서¹⁸⁾ 아스피린과 디피리다몰을 사용한 군에서 아스피린 단독군보다 사망률, 뇌졸중, 심근경색, 그리고 주요 출혈이 적게 발생했다.

ProFESS¹⁹⁾ 연구는 아스피린과 디피리다몰 복합군과 클레피도그렐을 비교한 연구로 두그룹간에 뇌졸중, 심근경색, 혹은 사망은 차이를 보이지 않았고 두개강내 출혈은 아스피린 디피리다몰 복합군에서 높게 나왔다.

TOSS-220 연구는 아스피린과 디피리다몰을 복용한 환자군과 아스피린 클레피도그렐을 복용한 환자군을 비교한 연구로서 두그룹간 심혈관계 사고, 새로운 뇌혈관 사고, 주요 출혈등에서 차이를 보이지 않았다.

그러나 최근에 발표된 CHANCE연구에서는 아스피린 클레피도그렐 복합군이 아스피린 단독군보다 90일째 뇌졸중의 발생을 감소시켰고 출혈의 위험은 증가하지 않았다.

현재의 가이드 라인은 아스피린, 클레피도그렐의 복합제에 사용을 권장하지 않지만 최근 진행되는 연구결과를 기다려 봐야 하겠다.(Table 2, Fig. 2)

Table 2. Recent antiplatelet trial in ischemic stroke.

	Patients	Treatment group 1	Treatment group 2	Primary outcome	Rate of events in treatment group 1	Rate of events in treatment group 2	Risk reduction
Fraxiparine in Ischaemic Stroke (FISS)-tris study ¹¹⁷	353 patients who had had an ischaemic stroke within 48 h and large artery occlusive disease detected by neuroimaging; intracranial stenosis only (n=300), intracranial and extracranial stenosis only (n=11)	Subcutaneous nadroparin calcium 3800 anti-factor Xa IU twice daily for 10 days (n=180), followed by aspirin 80-300 mg once daily for 6 months	Oral aspirin 160 mg daily for 10 days (n=173), followed by aspirin 80-300 mg once daily for 6 months	None or low disability at 6 months	73%	69%	Absolute risk reduction 4%, 95% CI -5 to 13 in favour of aspirin
Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial(WASID) ¹¹⁶	569 patients within 90 days after TIA or stroke attributable to angiographically verified 50-99% intracranial stenosis	Oral vitamin K antagonists (target INR of 2.0-3.0; n=289)	Oral aspirin 650 mg twice daily (n=280)	Ischaemic stroke, brain haemorrhage, or vascular death during a mean period of 1.8 years	21.8%	21.1%	No difference(HR 1.04, 95% CI 0.7 to 1.5) with oral vitamin K antagonists
European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) ¹¹⁸	1068 patients within 6 months after TIA or ischaemic stroke of presumed arterial origin	Oral vitamin K antagonists (target INR of 2.0-3.0; n=536)	Oral aspirin (30-325 mg daily; n=532)	Vascular death, stroke, MI, or major bleeding complication during a mean period of 4.6 years	19%	18%	Nodifference (HR 1.0, 95% CI 0.8 to 1.4) with oral vitamin K antagonists
European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial(ESPRIT) ¹¹⁹	2739 patients within 6 months after TIA or ischaemic stroke of presumed arterial origin	Oral aspirin (30-325 mg daily) plus dipyridamole (200 mg twice daily; n=1363)	Oral aspirin (30-325 mg; n=1376)	Vascular death, stroke, MI, or major bleeding complication during a mean period of 3.5 years	13%	16%	Risk reduction (HR 0.8, 95% CI 0.7 to 1.0) in favour of oral aspirin plus dipyridamole
Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial ¹²⁰	20332 patients within 90 days after ischaemic stroke (28% with large artery atherosclerosis)	Oral aspirin (25 mg) plus extended-release dipyridamole (200 mg) twice daily (n=10181)	Oral clopidogrel (75 mg) daily (n=10151)	Recurrent stroke during a mean period of 2.5 years	9%	8.8%	No difference (HR 1.0, 95% CI 0.9 to 1.1)

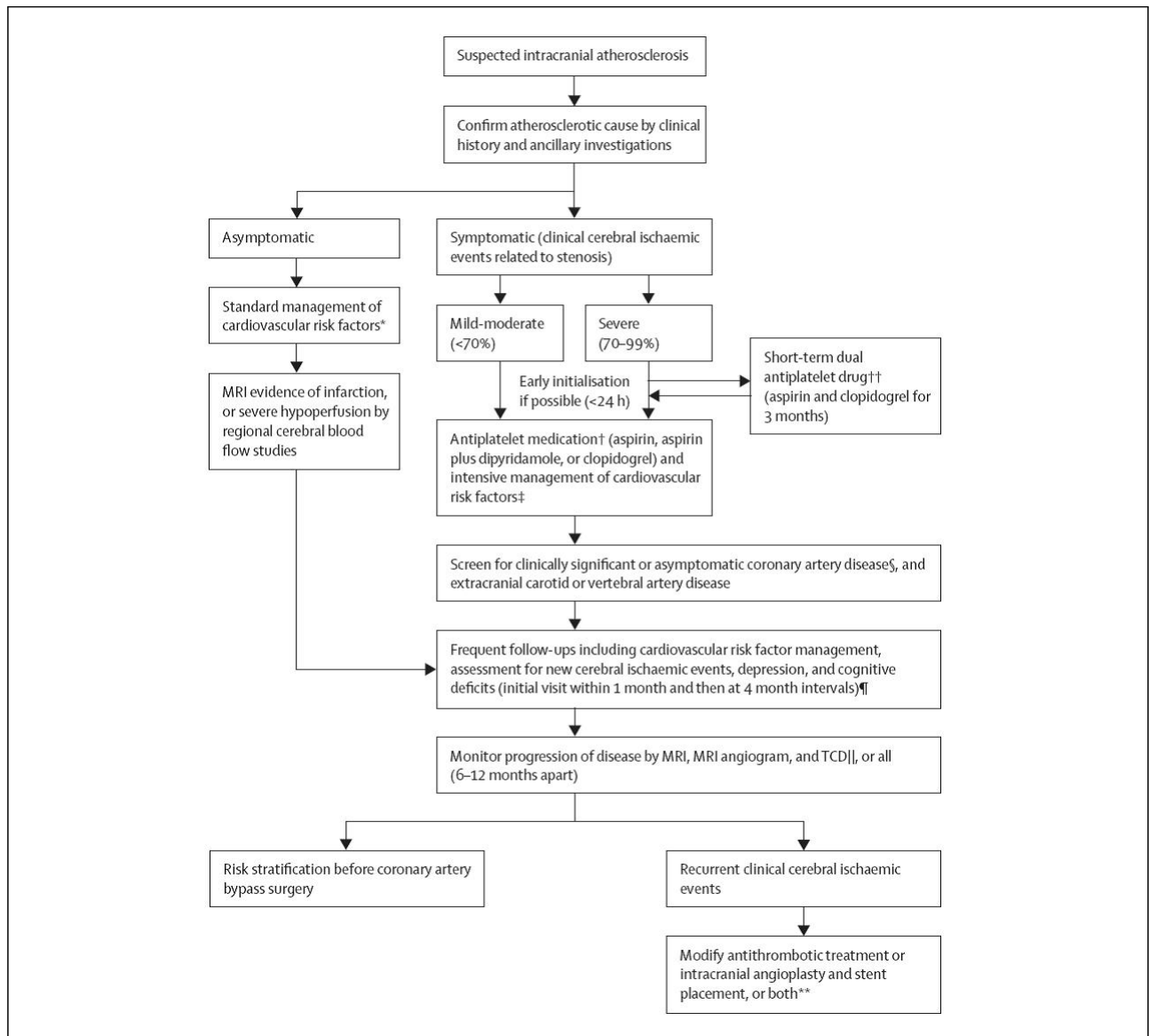


Fig. 2. Treatment algorithm of intracranial atherosclerosis.

결론

두개강내 중상경화증은 static한 경과를 가지는게 아니라 악화 및 regression을 할수 있는 dynamic process를 가지기에 뇌졸중의 위험인자 조절 및 협착의 위험이 높은 환자들은 정기적인 검사가 필요하며 적절한 약물 치료가 필요하며 특히 약물 치료를 하여도 증상 악화가 있는 환자들은 약물 치료이외에 적극적인 치료가 도움이 될것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Velican CV, D. Atherosclerotic involvement of human intracranial arteries with special reference to intimal necrosis. Atherosclerosis. 1982;43(1):59-69.

2. Stehbens WE. Cerebral atherosclerosis. intimal proliferation and atherosclerosis in the cerebral arteries. Arch Pathol. 1975;99(11):582-591.
3. Sacco, R L Kargman, D E Gu, Q Zamanillo, M C. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. the northern manhattan stroke study. Stroke. 1995;26(1):14-20.
4. Qureshi, A I Safdar, K Patel, M Janssen, R S Frankel, M R. Stroke in young black patients. risk factors, subtypes, and prognosis. Stroke. 1995;26(11):1995-1998.
5. Chimowitz, Marc Lynn, Michael Howlett Smith, Harriet Stern, Barney Hertzberg, Vicki Frankel, Michael Levine, Steven Chaturvedi, Seemant Kasner, Scott Benesch, Curtis Sila, Cathy Jovin, Tudor Romano, Jose. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med. 2005;352(13):1305-1316.
6. Hass, W K Fields, W S North, R R Kircheff, I I Chase, N E Bauer, R B. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. arteriography, techniques, sites, and complications. JAMA: the Journal of the American Medical Association. 1968;203(11):961-968.
7. Caplan, L R Gorelick, P B Hier, D B. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: A review. Stroke. 1986;17 (4):648-655.
8. Wityk, R J Lehman, D Klag, M Coresh, J Ahn, H Litt, B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. Stroke. 1996;27(11):1974-1980.
9. Huang, Hai Guo, Ming Lin, Rui Chen, Ya Luo, Qin Zhang, Ying Wong, Ka. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in rongqi county, guangdong. Cerebrovascular diseases. 2007;24(1):111-115.
10. Uehara, T Tabuchi, M Mori, E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free japanese. European journal of neurology. 2005;12(3):218-222.
11. López Cancio, Elena Galán, Amparo Dorado, Laura Jiménez, Marta Hernández, María Milln, Mnica Revertn, Silvia Suol, Anna Barallat, Jaume Massuet, Anna Alzamora, Maria Dalos, Antonio Arenillas, Juan. Biological signatures of asymptomatic extra- and intracranial atherosclerosis: The barcelona-AsIA (asymptomatic intracranial atherosclerosis) study. Stroke. 2012;43(10):2712-2719.
12. Bae, Hee-Joon Lee, Juneyoung Park, Jong-Moo Kwon, Ohyun Koo, Ja-Seong Kim, Byung-Kun Pandey, Dilip. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. Cerebrovascular diseases. 2007;24(4) :355-360.
13. Lee, Chong Folsom, Aaron Blair, Steven. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. Stroke. 2003;34(10) :2475-2481.
14. Marzewski, D J Furlan, A J St Louis, P Little, J R Modic, M T Williams, G. Intracranial internal carotid artery stenosis: Longterm prognosis. Stroke. 1982;13(6):821-824.
15. Thomas, G N Lin, Jian Lam, Wynn W M Tomlinson, Brian Yeung, Vincent Chan, Juliana C N Liu, Roxanna Wong, Ka. Increasing severity of cardiovascular risk factors with increasing middle cerebral artery stenotic involvement in type 2 diabetic chinese patients with asymptomatic cerebrovascular disease. Diabetes Care. 2004;27(5):1121-1126.
16. Bang, O Y Kim, J W Lee, J H Lee, M A Lee, P H Joo, I S Huh, K. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. Neurology. 2005;65(2):296-298.
17. Feldmann E, Wilterdink J L, Kosinski A, et al. The stroke outcomes and neuroimaging of intracranial atherosclerosis (SONIA) trial. Neurology. 2007;68(24):2099-2106.
18. Halkes, P H A van Gijn, J Kappelle, L J Koudstaal, P J Algra, A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2006;367(9523):1665-1673.
19. Sacco, Ralph Diener, Hans-Christoph Yusuf, Salim Cotton, Daniel Ounpuu, Stephanie Lawton, William

- Palesch, Yuko Martin, Rene Albers, Gregory Bath, Philip Bornstein, Natan Chan, Bernard P L Chen, Sien-Tsong Cunha, Luis Dahl, Björn De Keyser, Jacques Donnan, Geoffrey Estol, Conrado Gorelick, Philip Gu, Vivian Hermansson, Karin Hilbrich, Lutz Kaste, Markku Lu, Chuanzhen Machnig, Thomas Pais, Prem Roberts, Robin Skvortsova, Veronika Teal, Philip Toni, Danilo Vandermaelen, Cam Voigt, Thor Weber, Michael Yoon, Byung-Woo. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-1251.
20. Kwon, Sun Hong, Keun-Sik Kang, Dong-Wha Park, Jong-Moo Lee, Ju-Hun Cho, Yong-Jin Yu, Kyung-Ho Koo, Ja-Seong Wong, K S Lawrence Lee, Seung-Hoon Lee, Kyung Kim, Dong-Eog Jeong, Sang-Wook Bae, Hee-Joon Lee, Byung-Chul Han, Moon-Ku Rha, Joung-Ho Kim, Hahn Mok, Vincent Lee, Yong-Seok Kim, Gyeong-Moon Suwanwela, Nijasri Yun, Sung-Cheol Nah, Hyun-Wook Kim, Jong. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke*. 2011;42(10):2883-2890.

Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: Review of the literature

김 대 원, 강 성 돈

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) is one of the most common causes of stroke worldwide and is associated with a high risk of recurrent stroke. Intracranial arterial stenosis is more prevalent in Asians than in Westerners who have more high prevalence of extracranial cervical arterial disease. New therapeutic approaches to treat this high-risk disease include dual antiplatelet treatment, intensive management of risk factors, and endovascular therapy. Early data from randomized trials indicate that aggressive medical therapy is better than stenting for prevention of recurrent stroke in high-risk patients with atherosclerotic stenosis of a major intracranial artery. Although treatments effects may differ depend on the type of ICAS, patients with all of these types of ICAS were included in clinical trials of ICAS. Nevertheless, there are subgroups of patients who remain at high risk of stroke despite aggressive medical therapy. Further research is needed to identify these high -risk subgroups and to develop more effective treatments.

Introduction

두개내 주된 뇌동맥의 Intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS)는 널리 알려진 뇌졸중의 가장 흔한 원인 중의 하나이며 다른 형태의 뇌졸중과 달리 높은 재발률과 연관성이 있다. ICAS는 특히 흑인, 아시아인, 라틴 아메리카인(Hispanic), 인도인, 일부 아랍인에게서 특히 유병률이 높다. 그래서 ICAS로 인한 뇌졸중의 부담은 뇌졸중에 영향을 받는 모든 지역으로 확산되고 있다.

최근 임상적 연구들은 뇌졸중의 재발과 연관된 위험인자와 예후와 연관된 영상학적 특징, ICAS를 가진 환자의 재발을 감소시키기 위한 치료에 대한 이해를 넓혀가고 있다. 이러한 실험들이 ICAS를 가진 환자 군의 표준적 치료(standard treatment)를 변화시키고 있지만 그들은 ICAS를 가진 고위험군 환자를 찾고 그러한 위험인자를 줄이는 새로운 치료에 대해 더 많은 연구가 필요하다. 저자들은 이러한 연구들로부터 얻어진 결과에서 Randomized therapeutic trial에 초점을 두고 논하고자 한다. 또한 고위험군 환자와 예후를 향상시키는 치료적 전략을 확인할 수 있는 영상학적 기술에 대해서도 논하고자 한다.

Epidemiology and risk factors for recurrent stroke

ICAS는 백인인구의 뇌졸중의 5-10%, 흑인인구의 일과성 허혈 발작(TIA)이나 뇌졸중의 15-29%, 아시아인 뇌졸중의 30-50%를 차지하는 원인이 된다. ICAS의 유병률에 있어 인종과 종교적 차이는 유전적인 민감도의 차이와 생활양식, 위험

인자의 차이에서 기인될 것으로 생각된다.

ICAS의 전통적인 위험인자는 고혈압, 흡연, 당뇨병, 고지혈증이다. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) 실험에서 뇌졸중의 재발과 ICAS와 연관된 혈관질환의 가장 교정할 수 있는 위험인자로 높은 혈압과 콜레스테롤 농도였다. 실험에서 참가한 569명의 환자군의 50-99%가 증상이 있는 ICAS환자군이 있으며 뇌경색의 재발이나 major vascular event와 관련된 가장 높은 위험인자는 경과관찰기간 동안 평균혈압이 140mmHg이상인 것과 평균 총콜레스테롤 농도가 5.20 mmol/L (200 mg/dl)이상인 환자군 이었다.

Trail of cilostazol in Symptomatic intracranial Stenosis 2 (TOSS-2) 연구는 중대뇌동맥이나 기저동맥에 증상이 있는 협착을 가진 환자 230명을 대상으로 하였으며 ICAS의 진행에 있어 지단백의 예측성에 대해 평가 하였다. 아포지단백 B/A-I이 정상보다 높은 것은 MRA에서 협착의 진행과 연관성이 있었으며, 반면에 증가된 HDL은 협착의 안정성과 연관이 있었다.

협착과 측부 순환의 정도와 같은 영상학적 특징은 ICAS를 가진 환자 군의 뇌경색 재발과 결과에 영향을 준다. WASID 실험에서 70%이상의 주된 뇌동맥 협착이 있는 환자 군은 50-69%협착이 있는 환자들보다 동일부위의 뇌영역의 뇌경색 재발의 위험이 높았다. 그러나 70%이상의 협착이 있지만 측부 순환이 풍부한 환자 군은 뇌경색의 재발률이 경감되었다. Lau 등은 69명의 증상이 있는 ICAS환자를 대상으로 한 다른 연구에서 왕성한 전방혈류와 측부순환은 뇌졸중을 예방할 수 있다고 밝혔다.

TIA나 뇌졸중을 가진 환자 군에 있어서 재발의 위험성은 얼마나 최근에 허혈성 발작이 일어났는지에 달려있다. WASID 실험에서 실험에 참가한 환자들의 평균 참가시기가 허혈성 발작이 17일 이내 있던 환자 군이 발작이 17일보다 이전(17일~90일)에 있었던 환자 군보다 뇌졸중의 재발위험도가 높게 나타났다.

Mechanism s of stroke associated with ICAS

ICAS와 연관된 뇌졸중의 주된 기전은 관류저하(hypoperfusion), 동맥에서 동맥으로의 색전(Artery-to-Artery Embolism), 작은 천공동맥 입구로의 플라크 확장(branch atheromatous disease) 등 3가지이다. 그 외에 in situ thrombosis occlusion이 또 다른 기전으로 생각될 수 있다. 이러한 허혈성 기전은 복합적으로도 나타날 수 있다.

뇌졸중의 기전은 신경영상에서 그 특징들을 살펴볼 수 있다. 예를 들면 분수령 분포(Watershed distribution)에 뇌경색이 발생한 것은 심한 협착을 가진 동맥의 관류저하로 해석할 수 있으며 원위부의 켜기모양의 영역 뇌경색은 동맥에서 동맥으로의 색전을 암시한다. 고해상도 MRI는 작은 관통동맥으로의 플라크의 확장을 확인 할 수도 있다. 중요한 것은 ICAS로 인한 초기 뇌졸중의 기전을 통해 진행하거나 재발하는 뇌경색의 기전을 예측할 수 있다는 점이다. Khan 등은 WASID 실험에서 열공 뇌경색을 가진 환자군이 경과관찰 동안 열공 뇌경색이 나타나는지에 대해 연구하였다. 뇌경색의 재발률이 열공이나 비열공 뇌경색에 따라 동일하게 나타났다. 열공 뇌경색 환자 군은 동일한 뇌혈관 영역에 뇌경색이 재발하는 경우 대개 비열공성 이었으며 두개내 동맥의 협착의 원위부에 나타났다.

Treatment

Antithrombotic therapy

증상이 있는 ICAS에 대한 항응고제 치료는 1955년에 처음으로 보고 되었다. 이후 후향성 연구들은 증상이 있는 ICAS환자에게서 warfarin이 aspirin보다 뇌졸중 예방에 효율적이었다. WASID (이중, 무작위 임상연구, aspirin[1300mg per day]과

warfarin[target INR 2-3]을 비교)에서는 Aspirin에 비해 warfarin이 뇌졸중의 재발이나 사망에 차이가 없었다. Aspirin은 또한 warfarin보다 안전하며 warfarin보다 사망이나 주된 출혈이 적었다. 증상이 있는 ICAS환자군 중 심한 협착(70-99%)을 가지거나 척골기저동맥의 협착, 항혈전치료를 반응하지 않는 환자군(medical failure) 등 일부 subgroup의 경우, 항응고 치료에 반응이 좋은 것으로 생각되었으나 WASID 연구 결과 이러한 그룹들에서 warfarin의 이득은 없었다.

단기간 이중 항혈소판 치료(aspirin and clopidogrel)를 하는 것은 특히 ICAS를 가진 환자군의 초기에 뇌졸중의 재발을 낮추는데 효과적일 수 있다. Clopidogrel plus Aspirin for Infarction Reduction (CLAIR) 연구에서 증상이 있는 ICAS 중 7일 이내 발병한 경우 clopidogrel(첫날300mg, 이후 하루75mg)과 Aspirin(하루75-160mg)을 투여한 경우가 aspirin(하루 75-160mg) 단독 투여한 경우보다 TCD에서 2일과 7일째 미세색전신호의 현저한 감소를 보였다. 게다가 비슷하게 짜여진 Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) [3개월 이내 발생, 50%이상 협착의 증상 있는 환자군대상] 연구를 통해 힘을 더 하였다.

단기간 aspirin과 clopidogrel을 사용하고 이후 단독 aspirin 투여하는 것은 Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial 연구의 초기 결과에 의해 지지 받았다. SAMMPRIS에서 70-99% ICAS 및 30일 이내 뇌졸중이나 TIA를 가진 환자군을 대상으로 aggressive medical management plus angioplasty and stenting(PTAS) 또는 aggressive medical treatment alone을 비교하여 뇌졸중의 예방을 평가 하였다. aggressive medical management에는 집중적 혈압관리와 LDL 농도 관리가 포함되었다. 목표치는 혈압은 140 mmHg 이하 (당뇨병경우 130mmHg이하), LDL 농도는 1.81 mmol/L (70 mg/dl)이하로 하였다. 치료로는 생활방식수정프로그램의 시행 및 aspirin(325mg)과 Clopidogrel(75mg)을 90일간 투여하고 나머지 기간 동안은 aspirin만 단독 투여하였다. SAMMPRIS trial은 스텐트군에서 periprocedural stroke 발생비율이 높아 2011년 중단되었으나 추적관찰은 2013년 말까지 시행하였다. 공격적인 약물치료만 한 그룹은 30일간 뇌졸중과 사망 발생률이 5.8%로 측정되었고 WASID 연구(10.7%)에서 보다 낮은 수치였다. 집중적 위험인자의 조절 및 생활방식수정프로그램을 통한 SAMMPRIS연구가 WASID보다 낮은 뇌졸중 재발률을 보인 것은 초기에 이중으로 항혈소판 치료를 했기 때문일 수 있다.

Cilostazol같은 항혈소판 제제도 증상이 있는 중대뇌 동맥과 기저동맥의 협착 환자군에게 동맥경화의 지연을 예방할 수 있다. Kwon 등은 135명의 무작위 환자군을 대상으로 하여 cilostazol(하루200mg)과 aspirin(하루100mg)을 투여한 군과 placebo와 aspirin(하루100mg)을 투여한 군을 비교하였다. 증상이 있는 ICAS 질병의 진행은 6개월째 MRA 및 TCA로 측정하였고 placebo 군에 비해 cilostazol 군에서 진행이 현저히 적었다. 그 후 증상이 있는 중대뇌동맥 및 기저동맥협착을 가진 457명의 환자를 대상으로 cilostazol(하루200mg) plus aspirin(하루75-150mg) 투여군과 clopidogrel(하루75mg) plus aspirin(하루75-150mg) 투여 군으로 나누어 연구를 시행하였는데, 새로운 허혈 부위는 18.7% vs 12.0% ($p=0.078$), 출혈은 0.9% vs 2.6% ($p=0.163$)로 나타나 두 그룹간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

Risk factor modification

이차적 뇌졸중의 예방을 위한 LDL 농도와 혈압 조절에 대한 연구는 뇌졸중 재발을 유의있게 감소시켰지만 이러한 연구들은 각기 다른 원인의 뇌졸중 환자군에게서 시행되어 졌다. ICAS환자군의 뇌졸중재발의 위험도에 대한 각각 위험인자의 자료들은 WASID와 SAMMPRIS 연구의 post-hoc 연구에 기반을 두고 있다. WASID 연구에서 경과관찰기간 동안 140

mmHg이상의 조절되지 않는 고혈압 및 5.20 mmol/L (200 mg/dl) 이상의 조절되지 않는 총콜레스테롤 환자군에서 주된 뇌혈관 사건이나 재발의 빈도가 높다고 보고하였다. ICAS환자군에서 정상에 비해 약간 높은 혈압으로 유지하는 것이 원위부의 관류저하로 인한 뇌졸중의 위험도를 낮춘다는 상식과 반대로 WASID연구에서 경과관찰 동안 평균 수축기 혈압을 상승시키는 것이 협착동맥의 영역에 뇌졸중의 위험도를 낮추지 못했고 실제적으로 뇌졸중의 재발률을 높였다.

SAMMPRIS trial을 통해 ICAS의 환자군에서 뇌졸중의 예방을 위한 위험인자조절에 대한 추가적인 근거들이 제시되었다. SAMMPRIS 연구에서 공격적인 약물치료를 단독으로 한 군에서 뇌졸중 발생률이 30일 5.8%, 1년 12.2%로 SAMMPRIS 환자군과 비슷한 WASID 연구의 환자군(30일 10.7%, 1년 25%)보다 현저히 낮게 나타났다. SAMMPRIS 연구의 90일 이후(clopidogrel을 끊는 시점)에서 1년 사이의 환자군은 WASID실험에 비교하여 SAMMPRIS의 집중적 위험인자 조절이 중요하다는 것을 알려준다.

Surgical treatment

두개강외-두개내 우회수술(EC-IC bypass surgery)은 증상이 있는 내경동맥 협착 환자에서 뇌경색 예방을 위한 가장 공통적으로 가장 넓게 연구된 수술적 기법이다. EC-IC bypass trial은 1377명의 두개외 내경동맥 폐쇄 혹은 두개내 경동맥 혹은 중대뇌 동맥의 협착을 가진 환자에서 EC-IC bypass surgery와 내과적인 치료를 비교한 연구가 1980년대에 걸쳐 이루어졌다. 수술은 전체 그룹에서 아스피린 복용 그룹에 비해 뇌경색 유병률을 감소시키지 못했으며 중대뇌동맥 협착만 있는 환자에서 아스피린 단독 투여 그룹보다 좋지 않은 결과를 보였다. 이러한 결과를 기반으로 하여 symptomatic anterior circulation ICAS 환자에서 뇌경색을 예방하기 위한 치료로 사용되지 않았다. 따라서 ICAS 환자 중 수술적 치료의 고려 대상이 되는 경우는 매우 드물다. 최근 Dusick JR 등은 nonmoyamoya intracranial arterial stenosis 환자에서 indirect revascularization에 관해 임상적 및 angiographic outcomes에 관해 발표하였었다. 내과적 치료에 반응하지 않는 13명을 대상으로 하였으며 경과관찰 도중 2명(15.4%)에서 recurrent ischemic events가 있었다. 수술의 경우 ICAS가 뇌졸중을 일으키는 여러 가지 기전 중 hypoperfusion에 의한 뇌졸중 재발 방지에는 도움이 되지만 artery to artery embolism이나 작은 천공동맥 입구로의 플라크 확장(branch atheromatous disease)에 의한 뇌졸중 재발에는 도움이 되지 못하는 것으로 생각된다.

Endovascular treatment

혈관내 치료는 1980년대 내경동맥 협착에 의한 뇌경색 예방을 위해 잠재적인 옵션으로 부각되었고, 혈관성형술 단독 사용은 대체적으로 내과적인 치료에서 허혈성 증상이 재발하는 심한 내경동맥 협착 환자를 치료하는데 쓰여졌다. 장비의 발달 및 시술에서 기술적인 측면이 향상 됨으로써 좀 더 촉망 받는 결과를 나타냈었다. 이럼에도 불구하고 ICAS 치료로서 angioplasty alone에 대한 전향적인 다중심 기관의 연구나 내과적 치료와 비교된 연구가 없다. 혈관 성형술 단독 사용은 치료된 혈관의 탄성적 재수축, 시술 이후의 남아있는 협착이 치료 받은 환자에서 50%까지도 관찰되었으며 재협착 및 혈관 박리의 위험성도 있다.

혈관성형술의 이러한 제한점들과 관상동맥에서 성공적인 스텐트 삽입 때문에 스텐트 삽입술이 대부분의 중재시술자들에게서 ICAS 환자 치료에 혈관내 치료로 선호 되었다. 관상동맥 풍선 및 확장할 수 있는 스텐트를 이용한 경피적 혈관성형술 및 스텐트 삽입술에서 처음 경험은 혈관성형술 단독과 비교하여 치료 이후 혈관의 내피 직경에서의 향상된 것이 관찰되었으나 두개내 혈관 navigation의 어려움, 풍선 팽창 및 스텐트 유치 동안 혈관손상 등으로 인해 높은 유병률과 사망률을

나타났다. 약물 방출 스텐트가 관상동맥 순환에서 재협착 방지를 위해 흔히 사용되었기 때문에, 이러한 목적으로 소수의 단독 센터 연구에서 두개내 협착에 사용하였으나 재협착 발생률에 대한 상충되는 결과를 보였다. 게다가 미국 식약청(FDA)에서 대뇌 순환에서 약물 방출의 안정성이 확립되지 않아 두개내 협착이 있는 환자에 사용하는 것을 허락하지 않았다.

2005년 FDA에서 내과적으로 치료가 잘 되지 않는 TIA or stroke secondary to 50~99% of major artery를 가진 환자를 대상으로 self-expanding Wingspan stent 사용을 허락 하였다. 이는 유럽과 아시아에서 45명의 환자를 대상으로 한 연구를 기반으로 되었고 이후에 미국에서 두 개의 다중 기관 등록 연구의 계기가 되었다. 미국의 연구결과에서 wingspan stent를 이용한 두개내 경피적 혈관 성형술 및 스텐트 삽입술이 높은 기술적인 성공률과 30일내 6-9%의 뇌졸중 발생률을 나타냈다.

앞에 언급하였듯이 2008년 등록을 시작한 SAMMPRIS 연구는 발병 30일 이내의 뇌경색 혹은 TIA를 가진 70~99% ICAS 환자에서 공격적인 내과적 치료와 Wingspan system을 이용한 혈관성형술 및 스텐트 삽입술(PTAS) 병행이 공격적인 내과적 치료보다 뇌졸중 예방의 측면에서 우위에 있는지에 대해 평가하였다. SAMMPRIS는 451명의 환자를 등록 시켰으며 등록은 2011년 4월에 중단하였는데 그 이유는 PTAS 그룹에서 periprocedural stroke and death 위험이 너무 높았기 때문이다. 30일내 뇌경색 또는 사망률은 PTAS 군에서 14.7%, 내과적 치료군에서 5.8%로 나타났다. 1년 primary end-point (30일째 사망률 또는 재발률)은 PTAS 군에서는 20.0% 이었고, 내과적 치료 군에서는 12.2% 였다. 예상과는 반대로 SAMMPRIS의 연구결과는 고위험의 증상이 있는 ICAS 환자군에서 공격적인 내과적 치료가 PTAS 그룹보다 우위를 나타냈다.

SAMMPRIS에서 PTAS와 연관된 시술 내에서는 합병증의 기전에 대해 좀더 이해하려는 의도로 조사자들은 PTAS 환자에서 30일 이내에 뇌내 출혈, 지주막하 출혈, 허혈성 뇌경색 혹은 일시적인 뇌경색이 발생한 경우에 대해 재검토를 하였다. 결과를 보면 3명의 환자에서 진단적인 혈관조영술 도중에 허혈성 뇌경색이 있었다(두 명은 시술과 연결이 되지 않은 것으로 생각됨). 21명 환자에서 ischemic stroke (19명) 또는 일시적인 징후를 보이는 뇌경색 (2명)이 PTAS시행 30일 이내에 발생하였다. 발생한 허혈성 뇌경색 19명중 15명은 성공적인 PTAS 이후 협착된 혈관의 관통 동맥 영역에서 발생하였으며 이들 중 다수(8명)는 기저동맥에서 발생하였다. 6명에서 지주막하 출혈이 있었으며(3명은 wire perforation) 7명에서 지연성으로 뇌 실질내 출혈이 발생하였다. 시술 중에 허혈성 사건과 중요하게 연관되어 있는 위험인자들로는 비흡연자(아마도 흡연이 clopidogrel을 활성화된 물질로의 전환을 늘려주는 것으로 생각됨), 기저동맥의 협착, 당뇨, 고령 등이 있으며, 이와 반면에 시술 연관되어 있는 두개내 출혈과 연관된 위험인자로는 높은 퍼센트의 협착, 그리고 목표 범위를 넘어서는 activated clotting time과 연관된 clopidogrel load가 있다.

비록 SAMMPRIS에서의 시술관련 합병증 발생률은 이전에 발표되었던 Wingspan humanitarian device 연구와 Wingspan registries에서 발표된 것 보다 높지만, 증가된 시술관련 위험은 시술자의 경험부족에 의한 것은 아니었다. 이전 등록보다 SAMMPRIS에서의 시술관련 높은 사고에 대한 가능성 있는 설명들로는 SAMMPRIS 연구가 더 심한 정도의 협착을 대상으로 하였고, 조기 치료(30일 이내)가 PTAS의 위험성을 높였을 것으로 생각된다. 시술중의 부작용은 Wingspan stent에서만 국한되지 않는다. Balloon expandable Pharos Vitesse Neurovascular stent system(Codman Neurovascular, Raynham, MA, USA)와 내과적 치료 간의 연구 등록도 2012년 1월 초기에 종료 되었다.

Treatment recommendations

무작위 연구 결과를 기반으로 하여 유증상의 ICAS 환자에 대한 치료를 다음과 같이 요약할 수있다. 70%이하의 중등도

협착을 보이는 환자, 발병 30일 이상된 TIA 혹은 뇌경색이 있는 환자들(협착이 70%이상인 경우라도)은 아스피린(325mg/day)과 집중적인 위험인자 관리로 치료가 이루어져야 한다. [수축기 혈압을 140 mmHg 이하, LDL 농도를 1.81mmol/L (70 mg/dl)이하로]. 70~99%의 협착이 보이는 환자와 발병 30일 이전 환자들은 SAMMPRIS와 CLAIR의 결과에 기반하여 clopidogrel(75mg per day)과 aspirin(325mg per day)를 90일간 복용하고 그 이후는 aspirin만 투여하면서 적극적인 위험 인자 조절이 이루어져야 한다. MATCH와 CHARISMA 연구 결과에서 보인 이중 항혈소판제 치료로 인한 주요 출혈의 위험성 때문에 clopidogrel과 aspirin 을 90일 이상으로 투여 하는 것은 추천되지 않는다. 90일간 이중 항혈소판제제 복용 이후 아스피린과 적극적인 위험인자 관리치료를 받은 SAMMPRIS 연구의 환자들은 1년에 12.2%의 primary endpoint를 가졌는데, 이는 소 그룹에서는 여전히 1년에 12.2%이상의 위험을 가지고 있다는 것을 반영한다.

Directions for future research

미래의 연구는 이러한 특별히 고위험 소 그룹의 확인 및 이러한 환자들에서 대체 치료법들에 대한 시험에 대해 집중을 해야 할 것이다. 고위험군 환자들의 확인을 위한 목적으로 쓰일 새로운 비침습적인 영상 기술로는 quantitative MRA, fractional flow reserve on MRA, high resolution MRI, vasomotor reactivity 그리고 embolic detection on TCD가 될 수 있다.

Quantative MRA는 time-of-flight와 phase contrast MRA 기술을 혈관 특이 용적 유량 에서 끌어내는 기술이다. 증상이 있는 동맥 협착에서 줄어든 원위부 혈류량이 뇌경색의 위험을 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 사료되나 좀 더 많은 연구가 필요하다.

Fractional flow reserve는 협착 부위를 가로지르는 압력 차이를 이용하여 병변 부위의 혈역학적인 중요성을 확인하는 지표로 쓰인다. 관상동맥 순환에서 연구들의 결과에서 혈관이미지 동안 측정된 fractional flow reserve은 혈관내 시술로 치료가 필요한 환자들의 혈역학적으로 중요한 협착의 확인에 유용하다.

3 Tesla 혹은 그 이상의 고해상도 MRI는 ICAS 평가에서 촉망받는 새로운 방법이다. 전통적인 영상 검사(MRA, CTA, TCD 그리고 고전적인 진단적 혈관조영술)가 혈관 내피의 개방성 혹은 협착의 정도를 직접적인 시각화(MRA, CTA, 혹은 고전적인 혈관 조영술) 또는 혈류 속도를 측정함으로써 간접적인(TCD) 방법으로 확인하는 반면, 고해상의 MRI는 혈관 내피 및 혈관 벽을 시각화를 가능하게 하여 협착의 병리학적인 이상(동맥경화, 염증, 혹은 혈관연축)을 평가하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 고해상의 MRI는 ICAS와 연관된 특별한 뇌경색 기전을 확인 하는데 유용할 것으로 생각되며, 동맥경화성 plaque에 대한 자세한 정보를 제공함으로써 최종적으로 이차적인 예방 전략을 세우는데 도움이 될 것이다.

Conclusions

ICAS 환자 군을 치료하는데 있어 여러 연구를 통해 예후를 향상시켰다. 현재 단기간 이중 항혈소판 치료(90일) 이후 단독 aspirin치료를 이어가며 위험인자에 대해 집중적 치료를 병행하는 것이 이러한 환자 군에 있어 뇌졸중을 예방하는 최선의 치료책으로 사료된다. 하지만, 이러한 공격적 약물치료에도 불구하고 많은 환자 군들이 뇌졸중의 재발의 고위험군이 된다. 추가적인 연구들은 고위험군의 치료에 있어 뇌졸중의 재발 위험을 낮추는 데 초점을 두어야 하겠다.

1. GENERAL INFORMATION

The Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery (JCEN) is the official journal of the Korean Society of Cerebrovascular Surgeons (KSCVS) and the Society of Korean Endovascular Neurosurgeons (SKEN). 'Korean Journal of Cerebrovascular Surgery' was launched in 1998 and 'Journal of Korean Society of Intravascular Neurosurgery' was in 2006. The joint venture between 'Korean Journal of Cerebrovascular Surgery' and 'Journal of Korean Society of Intravascular Neurosurgery' is effective as of March 2012 with all new publications following the Volume, Number, ISSN and EISSN of 'Korean Journal of Cerebrovascular Surgery' and abbreviated title of 'J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg'. This journal publishes papers dealing with clinical or experimental works on cerebrovascular disease. Accepted papers will include original work (clinical and laboratory research), case reports, technical notes, review articles, letters to the editor, and other information of interest to cerebrovascular neurosurgeon. Review articles can also be published upon specific request by the journal. Full text is freely available from: <http://the-jcen.org>. The subscription fee of this journal is free for the members of KSCVS and SKEN. Quarterly publication is available in March 31, June 30, September 30 and December 31 each year. Full or limited viewing of the articles in this journal is abstracted in PubMed/PubMed Central, KoreaMed, KoreaMed Synapse, KOMCI, Google Scholar, KOFST(ENEST), and EBSCO.

2. EDITORIAL POLICY AND GUIDELINES

1) Duplicate or Redundant Publication

The Council of Science Editors defines redundant publication as "reporting (publishing or attempting to publish) substantially the same work more than once, without attribution of the original source(s)" (CBE Views 1996;19(4):76-77). Characteristics of reports that are substantially similar include (1) "at least one of the authors must be common to all reports"; (2) "the subject or study populations are often the same or similar"; (3) "the methodology is typically identical or nearly so"; and (4) "the results and their interpretation generally vary little, if at all."

Similar to other journals, the JCEN also considers as redundant or duplicate publication any work that was previously published in a language other than English, unless full disclosure was initially made by the authors and the Editor-in-Chief agreed to publish and so iden-

tified this material. A determination of redundant or duplicate publication will result in immediate rejection of the article and notification of the Editor(s) of other journals involved.

2) Plagiarism

The World Association of Medical Editors defines 'Plagiarism' as the use of others' published and unpublished ideas or words (or other intellectual property) without attribution or permission, and presenting them as new and original rather than derived from an existing source. When an idea or words are taken from abstracts, research grant applications, Institutional Review Board applications, or unpublished or published manuscripts in any publication format (print or electronic), this misleads the reader as to the contributions of the plagiarizer. Since plagiarism is a scientific misconduct, when plagiarism is detected at any time before publication, the JCEN Editorial Office will request the author to either cite the original source or rewrite the section. If the plagiarism is extensive (i.e. > 25% of the original submission), the editors will take appropriate action to notify both readers and the author's employers of the infraction.

3) Double-blind Peer-review System

JCEN operates a double-blind peer review system, where both authors and reviewers remain anonymous. If you submit the revision of your manuscript to another Board journal, we can forward the reviews of your manuscript to the affiliated journal upon request. The JCEN editorial board will make the final decision of publication for the submitted manuscripts, and can request any further corrections, revisions, and deletions to the article text if necessary.

4) Embargo Policy

Strict confidentiality is imposed on all the contents of accepted manuscripts and proposed dates of the publications. Before the articles appear electronically on the JCEN website or are distributed in the printed form of the JCEN journal, the authors are prohibited from releasing this information in either print or electronic forms to the media (i.e. television, radio, magazines, newspapers, etc.).

Along with the JCEN embargo policy, the authors must abide by any external embargo policies on the contents of their manuscripts or data used in the manuscript. With the preceding conditions in

mind, the authors may present and discuss manuscripts to other clinicians/ researchers. Also, do not submit to the JCEN journal if the manuscript contains any restrictions that would prohibit prompt publication upon acceptance.

For the policies on the research and publication ethics not stated in these instructions, International standards for editors and authors (<http://publicationethics.org/international-standards-editors-and-authors>) can be applied.

3. SUBMISSION REQUIREMENTS

All manuscripts must be submitted to the official JCEN website at <http://the-jcen.org>.

1) First-time Users

Please click **Register** in the main homepage at <http://the-jcen.org>. Upon successful registration, an email with your username and password will be sent. Please save this information for future reference.

2) Returning Authors

Please click Login in the main homepage and login to the JCEN system as an author. If your manuscript has satisfied all the requirements set forth by the JCEN, follow the directions on the webpage to submit your manuscript. You will continually be able to track the progress of your manuscript through the JCEN system at <http://the-jcen.org>.

If you are experiencing any problems or difficulties, please contact the JCEN Editorial Office.

Chi Won Chong, Managing Editor
Department of Neurosurgery
Seoul National University Bundang Hospital
82, Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do,
#463-707, Republic of Korea.
Phone: 82-31-787-3082
Fax: 82-31-787-4097
E-mail: wanoh0127@gmail.com

The "Checklist" for copyright agreement should be downloaded from the homepage, and after signature of all authors listed on the manuscript, should be scanned with the resolution of 300 dpi to make a JPG file. It should be submitted through the JCEN system along with manuscript.

4. MANUSCRIPT PREPARATION

All manuscripts **must** be written in English.

The below items should be prepared as separate files. Each file

must contain a file extension.

- Accepted file format for text and table submissions: .doc & .docx (Microsoft Word)
- Accepted file format for figure submissions: .jpg
- Spacing: Double-spaced (200%)
- Typeface: Times/Times New Roman or similar serif typeface.
- Body Text Size: 11pt
- Page Size: A₄
- Margin: 3 cm on each side of the text
- Do not include author names or their institutions in headers or footers.
- Include page numbers in the manuscript file starting from the abstract in footers.

Please comply with the following guidelines:

- CONSORT: Randomized controlled trials
- STARD: Diagnostic accuracy studies
- STROBE: Observational studies in epidemiology
- QUOROM: Systematic reviews
- MOOSE: Meta-analyses of observational studies

1) Form of Publication

- **Original Work** : Clinical and laboratory research articles on cerebrovascular disease.
- **Case Reports** : Clinical cases (individual or a series) should be unique and preferably be a first-time report/ a novel finding.
- **Technical Notes** : Relating to, or specializing in medical, practical, or mechanical arts and applied sciences.
- **Reviews Articles** : Published upon specific request by the journal.
- **Letters to the Editor** : Critical comments are welcomed for correcting errors of published facts and for providing alternative interpretations of published data.

2) Original Research/ Work

Manuscript for original research includes (in this following order) : *Title page, Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgments/Disclosure, References, Tables, and Figure legends*. Use these appropriate subheadings within the manuscript to help improve the organization and readability.

(1) Title page

Include only the 'Title' and 'Running title' of the manuscript in title page.

When the manuscript has accepted, we will request a complete one including the followings:

- All authors' full names and academic degrees
- Departmental and institutional affiliations for each author

- ORCID number for corresponding author
- Information on the previous presentation of the research in conferences
- Disclosure of funding, and the source of financial support and industry affiliations
- Corresponding Author contact information
- Manuscript title
- Funding Source or Previous presentation

For all sources of financial and/or material support, include the following: 1) Full name(s) of the company, incorporation, organizations, etc.; 2) if applicable, grant or contract number; 3) if applicable, names of individual author(s) detailing specific financial and/or material support.

If the funding and/or material sources are from the authors' institution(s), this information should not be described in the review process but must be provided after manuscript acceptance for publication.

Include a note stating when and where any portion of the contents of the manuscript may have been previously presented (not published) [See Example Below]

Example : Portions of this work were presented in abstract form in poster form as 11th Japanese & Korean Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke, Korean Society of Cerebrovascular Surgeons, Seoul, Korea, September 14, 2012.

(2) Abstract

An abstract, comprising a maximum of 250 words, is required for all submissions. Only the original work should be formatted with appropriate four headings : **Objective** (general or specific goals of the study), **Methods** (methods used to achieve the study goals), **Results** (results/findings of the study), and **Conclusions** (conclusions drawn from the work). Case report, technical notes, historical vignettes, and other manuscripts should not be separated into these four headings. An abstract should begin with a clear and concise statement of the paper's purpose with subsequent details that support the authors' conclusions. If your manuscript involves a clinical trial, please provide the registration number of the clinical trial, the name and URL of the registry at the end of the *Abstract* (Not to be considered in the maximum 250 word limit).

Keywords should include 3 to 6 words or phrases to assist indexing and retrieval of the submitted work. It should be based on *Medical Subject Heading (MeSH) of Index Medicus* : <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Running head also contains no more than 6 words in English.

(3) Introduction

This section clearly states the purpose of the study, concisely discusses the rationale for the undertaking, and briefly summarizes the review of the literature. Excessive details of any pertinent background information should be reserved for the *Discussion* section.

Limit the use of direct quotations and expressions from the review of the literature.

(4) Materials and methods

Materials and Methods section should include sufficient details of the design, objects, and methods of the article in order, as well as the data analysis strategies and control of bias in the study. The authors should identify any statistics software and statistical test used to analyze the data, and provide the prospectively determined *p*-value that was taken to indicate a significant difference. Statistical misconduct may lead to wrong conclusion. Therefore, when any statistical misconduct is suspected, we will request raw data, which will be reviewed by specialists for statistics.

Human Studies:

With any studies involving humans, please state the following in this section: 1) Approval of the study by the local institutional review board (IRB) and 2) Acknowledgement of obtaining informed consent. Also, please provide the registration number of the clinical trial, the name and URL of the registry. Although data or images identifying the study patients and/or volunteers are generally forbidden in the manuscript, if any identifying data or images are included in the manuscript, the authors must also submit a signed release form, permitting publication in both print and electronic version from the study patient/volunteer or person authorized to give consent.

Animal Studies:

Please refer to the Guide for the care and Use of Laboratory animals (Institute for Laboratory Animal Research, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 1996) for detailed standards of conducting an animal research. With any studies involving animals, please state in this section that the study was performed in accordance with those standards and the study animals were humanly treated and handled in the study.

Our JCEN Editorial Board members reserve the right to judge the appropriateness of all studies on humans and animals. Please refer to **Special Consideration** for additional information and guidelines for patient confidentiality and manuscript submission of human and animal studies, Also be mindful that as a condition of publication in the JCEN, the authors agree to share all materials, methods, and data for future laboratory experiments and clinical trials to either reproduce or verify the study.

(5) Results

This section reports on the current study's findings in an orderly manner following the Methods section. The concise summary of all the significant findings should not refer to or include any previous literature or investigations. The authors should describe logically

their results of observations and analyses performed using methodology given in the previous section and provide actual data. For biometric measurements in which considerable amount of stochastic variation exists a statistical treatment should be used in principle. Experimental results should be described using Arabic numbers and the SI unit system. Actual *p*-values should be reported rather than threshold.

(6) Discussion

This section not only presents any major findings of the study but also clearly and concisely details their significance. *Discussion* is a reiteration of the *Methods* and *Results* sections, but offers original insights and significance about the specific findings in the study. The authors may wish to use subheadings for organization and readability.

(7) Conclusions

This section restates the major findings of the study and details any potential implications and/or applications.

(8) Acknowledgments

This section is to acknowledge those who have made contribution to the study but do not qualify for authorship [Refer to *Authors and Contributors* in **Special Considerations** for the criteria for authorship]. Lab technicians, data collectors, medical editors, and any employees from sponsoring agencies and industries are some examples used in the past. For each acknowledged person, please specify the type of contribution made.

(9) Disclosure

This section is reserved to state a potential conflict of interest (i.e. financial, professional, personal, etc.). If no conflict of interest exists or could be construed as existing, under the Disclosure section, please state the following : “The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.”

(10) References

All references should be alphabetized by the first author's last name. Only references cited in text must appear in the reference list and marked in the form of superscript at the end of the sentences they were used in text. The domestic reference should be cited in English language. When a work has six or less authors, cite the names of all authors. When a work has over six authors, cite the first six authors' name followed by “et al.” JCEN reference style is in accordance with the reference style of the national Library of medicine (NLM). Please refer to <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Abbreviations for journal titles should be congruent with the style of Index Medicus.

When choosing references to use, consider only published and

easily accessible articles. If the references are not properly formatted according to the JCEN requirements, the manuscript will be returned to the author for correction.

Please **do not** include the following in the *References* section:

- software
 - equipment manuals/ drug information
 - secondary citations
 - any unpublished data: Manuscripts or portion of the data therein that have been submitted to a journal, but not yet published.
- This also includes electronic publication (i.e. **e-pub**).

The JCEN verifies the completeness and accuracy of all references during the editing process. The authors are responsible for all the contents of their references, and we will contact you and request a copy of verification for all unavailable references. We also recommend a prompt response from the authors to avoid any delays in the publication process. We will remove all references without verification. Authors must include in the *References* section all the references cited in the text body.

Examples of references:

Journal

Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere S, Picot MC et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg*. 2004 Aug;101(2):189-94.

Authored Book

Jefferson G. The Invasive Adenomas of the Anterior Pituitary. Springfield, IL. Charles C Thomas, 1995, p. 56-60.

Article or Chapter in an Edited Book

Bloodworth JMB Jr, Kovacs K, Horvath E. Light and electron microscopy of pituitary tumors, in Linfoot JA (ed). *Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*. New York: Raven Press, 1979. p. 141-59.

(11) Tables and figures legend

They should contain sufficient details as to be intelligible without reference to the main text. Each table should be printed on a separate sheet.

All tables must be in English and contain enough information to be understood without referring back to the main text. Make sure all tables are created, formatted, and edited on Microsoft Word. Each table contains a table number, title, appropriate citations of table text, correct scientific notation (if applicable) and description in the table legend (in alphabetical order) of all abbreviations and symbols used. Table footnotes should be properly indicated with superscript symbols in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. All units of measure-

ments and concentrations should be included.

For *Literature Review Tables*: All references should be listed in the first (left) column by first author's last name et al. (if necessary), and the year of publication (i.e. Kim et al., 2012). Do not use numbers to cite references in the table. Make sure all references in the table are cited appropriately in the *Reference* section.

For all figures, the authors must provide figure legends. They should be in present tense and should not repeat information found within the text. All figure legends consist of the following : 1) Type of Figure (i.e. magnetic resonance (MR) image, Northern blot, photomicrograph, or bar graph); 2) Key Features/ Findings. Please make sure to include the definitions of all abbreviations and/or labels. For all photomicrographs, clearly state the staining technique used and the original magnification (e.g. Masson trichrome, original magnification X 200). For all electron micrographs, include a bar with a legend indicating the distance that bar represents (e.g. Bar = 5 μ m) or a statement specifying the original magnification. Place the figure legends at the end of the manuscript following the *Reference* section.

(12) Open Researcher and Contributor ID (ORCID)

“ORCID is an open, non-profit, community-driven effort to create and maintain a registry of unique researcher identifiers and a transparent method of linking research activities and outputs to these identifiers.” ORCID gives to you a persistent digital identifier which distinguishes from other researchers. Your work is recognized through integration in key research workflows. And application programming interfaces (APIs) which support system-to-system communication and authentication make automatically linked with your manuscripts. You can easily get ORCID ID. <http://www.orcid.org>. If you want more information about ORCID, please visit as below. <http://orcid.org/about>.

3) Case Reports

The case reports, presenting on 5 cases or fewer, are organized in the following order : *Title page* (the first page), Abstract, Introduction, Description of Cases, Discussion, Conclusions, References, Tables, and Figures or Illustrations. If necessary, subheadings for the *Case Report(s)* section (i.e. *History, Examination, Operation, Pathological Findings*, and *Postoperative Course*) can be used. Apply all aforementioned submission and formatting requirements in preparation for submission.

4) Other Types

There is no word limit for these types of articles. If appropriate, *Abstract, Introduction*, and *Methods* sections should be included along with any additional sections. All aforementioned submission and formatting requirements apply.

5. FIGURES AND ILLUSTRATIONS

We strongly encourage the authors to provide publication-quality, high-resolution images to ensure the highest-quality reproduction of the figures in the JCEN. However, we are not responsible for the quality of images in print if the submitted figures do not satisfy the JCEN' recommendation/ requirements. If you have questions, please consult a graphics specialist.

1) File Requirements

Photographs should be submitted individually (Namely, if Figure 1 is divided into A, B, C and D, do not combine them into one, but submit each of them separately). If the quality of the photographs is considered as inappropriate for printing, resubmission of them can be requested by the journal. Authors should submit figures in black and white if they want them to be printed in black and white. Authors are responsible for any additional costs of producing color figures. The description of each figure should be stated separately and attached to the end of the article text.

Submitted as a separate file, each figure must be saved with an appropriate figure number as the file name (i.e. Fig. 1A.jpg). If the figure contains more than one part, authors should combine them in the correct orientation, and for all figures containing more than 2 parts, please designate appropriate letters to figure parts.

2) Resolution

For JCEN submission, publication-quality figures should be at the following resolutions:

- Line Art (Image composed of lines and text without tonal or shaded areas): 1200 dpi
- Halftones (A continuous tone photograph, which contains on text): 300dpi
- Combo (Image contains halftone+ text or line art elements) : 600dpi
- PMC: 500dpi

3) Color Mode

The JCEN requires the RGB color mode for all color files.

4) Fonts

The authors are responsible for all spelling error in the figures. Please check all figures for spelling errors before submission. If we detect a spelling error that cannot be corrected, we will return the figure to the authors for correction. We recommend a prompt response from the authors to avoid any delays in the publication process.

5) Photographs

The JCEN requires omission of all identity revealing information in photographs of all study participants (patients or healthy volunteers). For all submissions with photographs leading to identification of the participants, the authors must obtain the patient consent form. If the participant is younger than 20 years of age, infirm, or dead, an authorized guardian must sign the form. See *Studies Involving Humans* in **Special Considerations** for more information. We request that the authors either fax or email the signed consent forms to the Editorial Office, or upload with the submission files.

6) Electron Micrographs and Photomicrographs

For submission with electron micrographs, please provide measurement bars indicating the original magnification and with photomicrographs, please include a legend stating the original magnification and the type of staining method used.

6. ADDITIONAL FORMS FOR SUBMISSION

The authors must submit 'Registration and Copyright Assignment Agreement Form' (Download at <http://the-jcen.org>) and 'ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest' (Download at http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf). The authors can upload these completed and signed forms during submission. For all missing documentations, the authors will be contacted by the JCEN Editorial Board. Therefore, it is important for the corresponding author to verify his/her email, as well as the contact information of all of the coauthors. If an author is deceased prior to publication of the manuscript, we require that next of kin complete and sign 'Registration and Copyright Assignment Agreement Form' and 'ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest' on behalf of the deceased author.

7. ACCEPTED MANUSCRIPTS

After the manuscript has been accepted for publication, the corresponding author must be available to respond to questions that may arise during editing and composition. Therefore, it is important for the corresponding author to confirm his/her email address before submission and to check emails regularly. If there are changes to in your email address or phone and fax numbers, notify the Editorial Office promptly.

1) Page Proofs/ Electronic Proofs

The JCEN will send page proofs in a PDF file to authors for review and correction. Please note that corrections or approval of the proofs must be returned by email within 72 hours of receipt because we cannot guarantee the inclusion of the corrections past the 72-hour deadline. Since the JCEN policy is that all submitted manuscript is

edited to comply with JCEN style, stylistic changes cannot be made at this time. Moreover, we may require an additional review, delaying publication of manuscript if the author wishes to make last-minute rewrites or substantial alterations to the *Results* and *Conclusions* sections.

2) Reprints

The reprint order form is available on the JCEN homepage. Authors will have access to this form when we send an email notification for accessing their page proofs. Please note that the JCEN Editorial Office does not accept reprint orders; all inquiries regarding reprints should be directed to Hyun-Sook Lee at IB Planning (Tel: 82-2-2274-9275; E-mail: ib9275@ibmed.co.kr).

3) Publication Charge

As of 2013, the publication fee is US\$100. This is subjected to change according to the society's financial situation.

4) Charge for Printing Color Figures

The JCEN does not charge for black and white figures in the print version of the paper or for inclusion of color figures in the online version.

However, for all authors regardless of membership, color printing fee is US\$25.00 for the first and second page and US\$20.00 for each additional page. If the author wishes to include color figures in the print version of the paper, please contact Hyun-Sook Lee at IB Planning (Tel: 82-2-2274-9275; E-mail: ib9275@ibmed.co.kr).

8. SPECIAL CONSIDERATIONS

1) Authors and Contributors

(1) Authorship

The JCEN agrees with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) that authorship should reflect all 3 of the following criteria:

- Substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data
- Drafting the article or revising it critically for important intellectual content
- Final approval of the version to be published (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* at <http://www.icmje.org>.)

Please obtain completed and signed copy of the Copyright Assignment forms for all listed authors to acknowledge their contributions to the paper.

For all the manuscripts under peer review or during manuscript

production, all authors must approve in writing to add or remove an author's name and to change the listed order of the authors. The manuscript should also note any authors deceased at the time of submission, and the corresponding author is responsible for obtaining a completed Copyright Assignment and Conflict of Interest forms from the person who inherited copyright on the deceased author's behalf. Please refrain from excessive authorship.

Addition or removal of an author's name during peer review or manuscript production must be approved in writing by all authors. Any change in the order of authors listed should also be approved in this manner. If an author is deceased at the time of submission, this should be noted and the person who inherited copyright (usually the author's next of kin) should complete the Copyright Assignment and Conflict of Interest forms on the deceased author's behalf. Excessive authorship is not viewed favorably by the Editor-in-Chief or the Editorial Board members.

(2) Group authorship

If the submitted manuscript is a large-sized study (e.g. multisite or multinational clinical trials) with numerous researchers and clinicians, each group should designate one or two investigators who will be responsible for the contents of the manuscript to partake in writing the manuscript. All authors selected from a group should meet the three criteria for authorship and sign the Copyright assessment form. If the listed author represents a study group, the submitted manuscript should include the phrase "on behalf of the [name of the study group]" next to the author's name. Please include in the Appendix section all researchers and clinicians involved in the study under appropriate the affiliated group.

(3) Authors of manuscripts on clinical trials

Please include all pertinent data and information related to the clinical trials in the manuscript.

If any of the authors in the submitted manuscript is sponsored by manufacturers of either drugs or surgical devices, please include the submission letter stating total access to all data and data analysis was given and no influence or bias from this sponsorship occurred.

(4) Corresponding author

The corresponding author is responsible for representing all authors listed in the manuscript, for the integrity of the study and submitted manuscript, and future correspondences with JCEN Editor-in-Chief and Editors. It is critical that during the peer-review process, the corresponding author communicates any suggested revisions by JCEN to all authors of the study. Once the manuscript is accepted and is in the editing and revision process, JCEN will chiefly contact the corresponding author for all inquiries and approval. JCEN Editorial Office communicates via email so please make sure the most accurate and updated email address of the corre-

sponding author is given at the time of submission.

(5) Other contributors

For all contributors that do not meet the three criteria for authorship should be mentioned in the *Acknowledgments* section. The corresponding author is responsible for obtaining and keeping all written permissions from contributors in the *Acknowledgments* section.

2) *Originality of Work and Attribution to Other Works Quoted or Paraphrased*

JCEN allows authors to submit studies that have been published in a brief abstract or presented at a scientific meeting or in a webcast. However, we strongly encourage submission of work that has not been previously published in whole or in part. Please avoid submission of work that is built upon work done in a previous project or is a duplicate publication (publication of material that substantially overlaps material already published in print or electronically). If any part of the manuscript is a duplicate publication, the authors must notify the JCEN Editor-in-Chief at the time of submission and upload a copy of the previous work at the time of submission or at the request of the reviewers.

All paraphrases and quotes (less than 200 words) from other studies must be referenced in the *Reference* section of the paper. If the authors wish to include a long quote (more than 200 words), please obtain permission from the copyright owner. In any cases, please avoid copyright infringement.

3) *Suspicion of Scientific Misconduct*

For all suspected or alleged scientific misconduct, JCEN reserves the right to forward that manuscript to an appropriate authority (such as the authors' institution[s] or the study's funding agency[ies]) for investigation. If scientific misconduct is proven, JCEN reserves the right to retract the published article.

4) *Sharing of Resources and Data*

Authors must agree to share the methods and materials necessary to reproduce laboratory experiments and clinical trials, to verify and build on the findings of the studies, to use in academic and non-commercial research as a condition of publication.

(1) Methods

This section includes sufficient details of the methods used in the study for repetition by qualified investigators. While it is appropriate to refer to previous works with similar materials and methods, this section should include enough information for the reader to understand methods used to achieve the study goals without referring to other authors' works.

For methods that have been previously published in another article

or book, please cite that publication along with a brief description of the methods provided in the manuscript. This brief description should contain enough information for the reader to understand the methods used. For extra information that would be beneficial for replication of this study should be made available for use by other researchers via an accessible database, personal/ professional website, email, or other means.

(2) Materials

For academic and noncommercial research purposes, the authors are expected to freely share materials generated in their laboratories, such as cell lines, reagents, and other items that are not readily available. For all materials, the authors are expected to identify the source/ provider of the materials.

(3) Data

For academic and noncommercial research purposes, the authors must make their data (i.e. high-resolution structural data and nucleotide sequences) available insofar as possible.

For all clinical trials and studies involving microarrays, registration is required. The registry name and number must be specified in the manuscript and in the appropriate place in the manuscript submission site. See *Studies Involving Humans* for additional information.

5) Studies Involving Humans

All submitted manuscripts to JCEN involving patients or healthy volunteers must adhere to the principles set forth in the World Medical Association *Declaration of Helsinki*

(<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Please include in the *Methods* section that the protocol followed adheres to these principles.

(1) IRB approval

Please include in the *Methods* section a statement showing that the relevant institutional review board (IRB) or ethics committee approved the study protocol. At the time of submission, the human subjects' assurance number or equivalent identifier is required.

(2) Informed consent

Please include in the *Methods* section a statement showing that informed consent was obtained from the study participant (patient or healthy volunteer) or, in the case of an underage (younger than 20 years of age) or incapacitated participant, from the person authorized to give consent (i.e. the legal guardian or next of kin).

(3) Clinical trials

In accordance with ICMJE, all interventional clinical trials (A prospective study involving at least 1 treatment group and 1 comparison group receiving another treatment or no treatment) should be registered. Please include the registration number of the clinical trial

and the name and URL of the registry in the *Methods* section of the manuscript and at the end of the Abstract. JCEN cannot accept manuscripts for review for unregistered clinical trials before patient enrollment. Please refer to the World Health Organization (http://www.icmje.org/update_May05.html#table1) to provide the minimal registration data set. All specific sources of funding for the clinical trial should be clearly stated in their manuscripts. For report on randomized trial results, please refer to the Revised CONSORT Statement and follow the design of the CONSORT flow chart and the checklist of items to include (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>).

6) Confidentiality of Patient Identity

The use of personal information in JCEN journals must be comply with the Personal Information Protection Act, available online at www.law.go.kr

(1) Names and identifiers

All patients and healthy volunteers must remain anonymous (See 'Exceptions'). Any names, initials, dates of birth, resident registration numbers, or other coding numbers revealing the reader to patients' or healthy volunteers' identity should not be included in the manuscript's text, figures, and tables and in any supplementary materials. The JCEN requires specific dates of hospital stay to be excluded, but allows month and year showing the time course of a disease or treatment.

(2) Photographs, imaging studies

All photograph or imaging data revealing the identity of all study participants (patients or healthy volunteers) must be excluded. For preserving patient confidentiality, it is not sufficient to use photographs that only mask out their eyes. The general rule of thumb is that the study participants viewing photographs for submission should not be able to readily identify themselves. All patient/volunteer names, identifying numbers, and dates of imaging studies must be excluded.

(3) Pedigrees

When submitting pedigrees to the JCEN, the authors are required to conceal the identity of the patients and their family members. Preserving the scientific integrity of the report, the authors may report less specific data for protection of patient confidentiality. Please state omission of identifiable information for patient confidentiality in the manuscript.

(4) Exceptions - use of identifiers

For all manuscripts containing recognizable images or other identifiable data, the JCEN require the authors to obtain a written approval of publication (in print and electronic forms) of identifiable in-

formation from the study participant or, in the case of participants younger than 20 years of age or incapacitated/ deceased, the authors may obtain the written approval of publication from the legal guardian or next of kin, respectively.

7) Studies Involving Animals

The JCEN requires all studies involving animals follow the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (Institute for Laboratory Animal Research, National Research Council. Washington, DC : National Academy Press, 1996 (http://www.nap.edu/open-book.php?record_id=5140) and adhere to the Animal Protection Act, Clinical Trial Animals Act, Enforcement Decree of Clinical Trial Animals Act, Enforcement Rule of Clinical Trial Animals Act, and other federal, state/province, and local laws and regulations. In the *Methods* section of the manuscript, please provide the number of animals were used, brief description of their living conditions (i.e. housing, food and treatment protocol), type and amount of sedation- or anesthesia-inducing agent used, and if applicable, the sacrifice protocol. The JCEN expects all animal studies receive the approval of the local institutional animal care and use committee (IACUC) or equivalent for IACUC approval number or equivalent must be entered during the JCEN manuscript submission.

8) Other Considerations

(1) Studies involving microarrays

Please adhere to MIAME (minimum information about microarray experiment) standards (<http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>) for conducting microarray studies. Please ensure that the accession numbers and repository names are included in the manuscript.

(2) Studies involving high-resolution structural data and nucleotide sequences

The authors are expected to use accessible databases (i.e. the Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), database members of the International Nucleotide Sequence Database Collaboration

(GenBank, the European Molecular Biology Laboratory [EMBL], and the DNA DataBank of Japan [DDBJ]; <http://www.insdc.org/>) to design and conduct studies involving high-resolution structural Data and nucleotide sequences. Please ensure that the accession numbers and repository names are included in the manuscript.

(3) Studies involving embryonic human stem cells

The JCEN also accepts studies involving embryonic human stem cells for publication if the conducted studies satisfy the applicable national, state/province, and local laws and regulations. Please provide a statement in the *Methods* section of the manuscript expressing adherence to such laws and regulations.

(4) Studies involving recombinant DNA

Please refer to the *Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules* issued from the US National Institutes of Health (<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-02-052.html>). The authors also should ensure that all local laws and regulations are met. In the *Methods* section of the manuscript, statements, showing that the study protocols satisfy these principles and regulations are required.

(5) Systematic reviews and meta-analyses

Please review the PRISMA Statement (<http://www.prismastatement.org/statement.htm>) before submission.

9. DISCLAIMER

For all articles published in print in the JCEN journals and online at <http://the-jcen.org>, the JCEN and Editors are not held responsible for the views and opinions expressed by the individual authors. All advertisements in the publication are not for endorsement of products. Once the authors submit manuscript to the JCEN for review, they are consenting to the JCEN' rights to check for plagiarism and upon any detected infractions, to take appropriate actions at our discretion.

Registration and Copyright Assignment Agreement Form

Article Title : _____

Authors' Hospital Name : _____

First Author's Name (Last Name, First Name) : _____

Authors' Checklist

1. We (Authors) will submit the above article in JCEN, and deliver the article copyright to JCEN in case of publish.
2. We (Authors) have all authority except copyright, especially patent apply or the authority of using part or all articles in writing future article.
3. We (Authors) do devotion exact and intelligent to this article and have responsibilities about contents of article
4. This article never published before and have no plan to be submitted the other journal now or to be submitted in next.

	Date (yy/mm/dd)	Name (Last Name, First Name)	Sign
1 st Author			
2 nd Author			
3 rd Author			
4 th Author			
5 th Author			
6 th Author			

After fill out the form above, scan this form as 300DPI, jpg file. And upload the file as the name of 'checklist'.

2014 대한뇌혈관외과학회/대한뇌혈관내수술학회 합 동 연 수 강 좌

인쇄일 | 2014년 5월 13일

발행일 | 2014년 5월 16일

발행처 | 대한뇌혈관외과학회

경기도 안산시 단원구 적금로 123 고려대안산병원 신경외과

Tel : (031) 412-6591

Fax : (031) 412-5054

대한뇌혈관내수술학회

경기도 수원시 팔달구 중부대로 93 가톨릭대 성빈센트병원 신경외과

Tel : (031) 249-7190

Fax : (031) 245-5208

인쇄처 | 아이비기획

서울시 중구 을지로4가 315-1 무광빌딩 6층

Tel : (02) 2274-9275

Fax : (02) 2274-9272