

경피적 미주 신경 자극술의 근골격계 통증에 대한 적용 현황 파악: 한의학적 활용 및 후속 연구를 위한 Scoping Review

배건희* · 안정훈[†] · 장동진* · 노정희* · 신재권* · 진은석* · 염선규[‡] · 오승주[§]

분당자생한방병원 한방재활의학과*, 상지대학교부속 한방병원 한방재활의학과[†], 청주필한방병원 한방재활의학과[‡], 영동보건지소[§]

Assessment of the Application Status of Transcutaneous/Percutaneous Vagus Nerve Stimulation for Musculoskeletal Pain: A Scoping Review for Utilization in Korean Medicine and Subsequent Research

Gun Hee Bae, K.M.D.*, Jeong Hoon Ahn, K.M.D.[†], Dong Jin Jang, K.M.D.*, Jeong Hee Noh, K.M.D.*, Jae Kwon Shin, K.M.D.*, Eun Seok Jin, K.M.D.*, Sun Kyu Yeom, K.M.D.[‡], Seung Ju Oh, K.M.D.[§]

Department of Korean Medicine Rehabilitation, Bundang Jaseng Hospital of Korean Medicine*, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Korean Medicine Hospital of Sangji University[†], Department of Korean Medicine Rehabilitation, Cheongju Phil Hospital of Korean Medicine[‡], Yeongdong Public Health Center[§]

Objectives This study aimed to understand the general research trends, applicated disease, and methodology of transcutaneous/percutaneous vagus nerve stimulation, contemplating its clinical use in traditional Korean medicine and future research directions.

Methods A scoping review was conducted following Arksey and O'Malley Framework Stage and adhering to the PRISMA extension for scoping reviews: checklist and explanation. Papers published until October 30, 2023, were investigated across 10 databases (PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, Korean Studies Information Service System, KMbase, Science ON, Research Information Sharing Service). The search terms used were 'Transcutaneous/Percutaneous vagus nerve stimulation'.

Results Since 2021, the application of transcutaneous/percutaneous vagus nerve stimulation for musculoskeletal symptoms has been actively researched, predominantly in Asia (37%), Europe (37%), and North America (21%). All 19 papers were part of clinical studies. Chronic pain was noted that most applied disease, it also was found to potentially aid in acute post-surgical pain relief. Major assessment tools include not only simple pain metrics but also pain perception, vagal nerve tension, quality of life, and inflammatory markers. Most procedures were carried out through the ear, which offers a favorable site for therapeutic stimulation without notable side effects. And parameter analysis, frequencies typically ranged around 25 Hz to 30 Hz, while pulse widths were commonly set at 250 μ s or 300 μ s.

Conclusions Transcutaneous/percutaneous vagus nerve stimulation is easily accessible through acupuncture in Korean medicine. Therefore, if future studies establish parameters and clinical significance, it could be utilized as a therapeutic modality. (J Korean Med Rehabil 2024;34(1):65-81)

RECEIVED December 19, 2023

REVISED December 28, 2023

ACCEPTED January 8, 2024

CORRESPONDING TO

Gun Hee Bae, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Bundang Jaseng Hospital of Korean Medicine, 13, Hwangsaeul-ro 319beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13590, Korea

TEL (031) 789-0719

FAX (031) 789-0777

E-mail qorjs2036@naver.com

Copyright © 2024 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Key words Transcutaneous electric nerve stimulation, Percutaneous electric nerve stimulation, Vagus nerve stimulation, Scoping review

서론»»»»

급성 및 만성 근골격계 통증 관리 수단은 다양하나, 주로 스테로이드성/비스테로이드성 소염진통제, 항우울제, 오피오이드 등 다양한 진통제들이 사용되고 있다. 이 약물들은 호흡기계, 심혈관계, 위장관 부작용, 현훈, 인지 장애 등을 발생시킬 수 있으며, 특히 지난 몇 년간 증가하는 추세에 있는 마약성 진통제의 처방은 오남용으로 인한 다양한 부가적 문제를 발생시키고 있다¹⁾. 이처럼 현재의 통증 관리 수단들은 경감 효과가 충분하지 않거나, 개인 혹은 사회적 부담을 가중시키는 경우들이 있기 때문에 새로운 통증 관리 수단에 대한 필요성이 점차 대두되고 있다²⁾.

미주 신경에 대한 전기적 자극은 콜린성 항염증 경로(cholinergic anti-inflammatory pathway)와 뇌하수체-시상하부-부신축의 활성화를 통해 염증 정도를 낮출 수 있다³⁾. 이와 더불어 다양한 뇌 영역에 대한 자극과 산화적 스트레스 관련 인자, 오피오이드 수용체 등을 조절하여 통증을 경감할 수 있다⁴⁾. 이를 기반으로 목이나 귀의 미주 신경을 전극이나 미세침을 이용해 자극하는 행위가 경피적 미주 신경 자극술(transcutaneous/percutaneous vagus nerve stimulation)로, 앞서 언급한 통증 관리 수단에 대한 필요성 및 이용 편리성을 바탕으로 근골격계 통증에도 점차 적용되고 있다.

그러나 아직까지 해당 술기의 주된 적용 질환, 전기적 파라미터 설정 등 전반적인 부분에 대한 정보는 불분명하다. 경피적 신경 자극은 침을 이용한 한의학적 방식으로도 충분히 접근이 가능하나, 국내에서 미세침과 전극 두 방식 모두 근골격계 통증에 관한 임상 연구가 존재하지 않았다. 국내 의학계는 주로 신경 정신과적 응용⁵⁾, 호흡근 활성⁶⁾, 염증성 장 질환⁷⁾과 자율신경 변화⁸⁾에 대한 연구가 이루어진 하나의 치료적 수단으로 주목되고 있는 해외 대비 부족한 실정이라고 할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 근골격계 통증에서 경피적 미주 신경 자극술을 시행한 국내의 임상 연구를 체계적으로 조사하고, 임상적 잠재성을 검토해보기 위해 주제 범위의 문헌고찰을 실시하였다. 이를 통해 해당 술기의 임상적 활용 및 향후 연구 방향에 대한 기반을 마련하고자 한다.

대상 및 방법»»»»

본 연구는 Arksey와 O'Malley의 5단계를 기초로 preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation⁹⁾에 따라 연구를 진행하였으며, Appendix I에 제시하였다. 해당 스코핑 연구에 대한 프로토콜은 Open Software Foundation (doi.org/10.17605/OSF.IO/UM2KY)에 등록되었다.

1. 연구 질문 설정

연구 질문은 ‘국내외에서 시행된 미주 신경 자극술의 근골격계 통증 적용 연구의 동향(출간 연도, 국가, 저널, 연구 설계)은 어떤가?’, ‘국내외에서 수행된 경피적 미주 신경 자극술은 어떤 방식 및 설정을 통해 적용되고 있는가?’, ‘국내외에서 수행된 경피적 미주 신경 자극술은 주로 어떤 근골격계 증상에 대해 적용되고 있는가?’, ‘추후 한의학적 적용은 어떤 식으로 이루어질 수 있는가?’이다.

2. 관련 연구 확인

검색에는 국외의 PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), Embase (www.embase.com), Scopus (www.scopus.com), Web of Science (www.webofscience.com), Chinese National Knowledge Infrastructure (www.cnki.net) 데이터베이스를 사용하였고, 국내의 전통의학 정보포털(oasis.kiom.re.kr), 한국학술정보(kiss.kstudy.com), 한국의학논문데이터베이스(kmbase.medric.or.kr), 과학기술 지식 인프라(scienceon.kisti.re.kr), 학술연구정보서비스(www.riiss.kr)를 사용하여 관련 논문을 검색하였다. 2023년 10월 30일까지 출판된 논문을 대상으로 하였으며, ‘근골격계 통증’과 ‘경피적 미주 신경 자극’으로 구성된 검색식을 설정하였다. ‘경피적’으로 동일하게 번역되는 ‘Percutaneous’, ‘Transcutaneous’를 모두 검색식에 포함 시켰으며, 추출 단계에서부터 article과 review article로 제한하여 진행하였다. 데이터베이스별 검색식과 결과는 Appendix II에 제시하였다.

3. 문헌 선택

사전 연구자간 회의를 통해 문헌 선별 기준을 선정하였으며, 이를 통해 2명의 연구자가 독립적으로 검토를 수행하였다. 1차 선별 과정은 제목 및 초록을 검토 후 연관성이 떨어지는 연구들을 제외하였고, 2차 선별 과정은 전문 검토를 통해 진행되었다. 독자적 문헌 검토를 하되 일치되지 않는 경우 제 3의 연구자와 논의 후 선정하였다.

1) 선정 기준

(1) 경피적 미주 신경 자극술이 근골격계 통증을 목적으로 적용된 학술 논문

2) 배제 기준

(1) 경피적 미주 신경 자극술이 근골격계 통증에 적용되지 않은 경우

① 건강한 사람을 대상 혹은 실험실에서 유발된 통증을 이용하여 상기 중재가 시행된 실험 연구를 진행한 경우

② 문헌고찰, 기전, 방법론 등 대상이 사람이 아닌 경우 (단, 임상 연구의 체계적 문헌고찰인 경우는 포함)

③ 근골격계 증상에 적용된 것으로 판단할 수 없는 경우: 오피오이드 사용 장애, 신생아 오피오이드 금단 증후군 등

(2) 학술지에 등재된 출판물이 아닐 경우: 책, 사설, 컨퍼런스 발표 자료, 프로토콜, 편지 등

(3) 원문이 확인되지 않는 논문

4. 데이터 추출 및 정리

연구자들은 ‘출간 연도, 국가, 저널, 연구 설계, 적용 질환, 중재 적용 부위, 자극 설정, 적용 기간, 결과, 부작용’으로, 미리 설정한 질문에 중점을 둔 항목들로 세분화하여 최종 선별된 논문의 데이터를 추출하였다. 해당 과정은 2인의 연구자가 독립적으로 진행하였고, 2인 간의 의견이 다를 시 제 3의 연구자와의 논의 후 정리하였다. 서지 정보 관리로는 Endnote 20 (Clarivate Analytics), Microsoft Excel 2016 (Microsoft)을 사용했다.

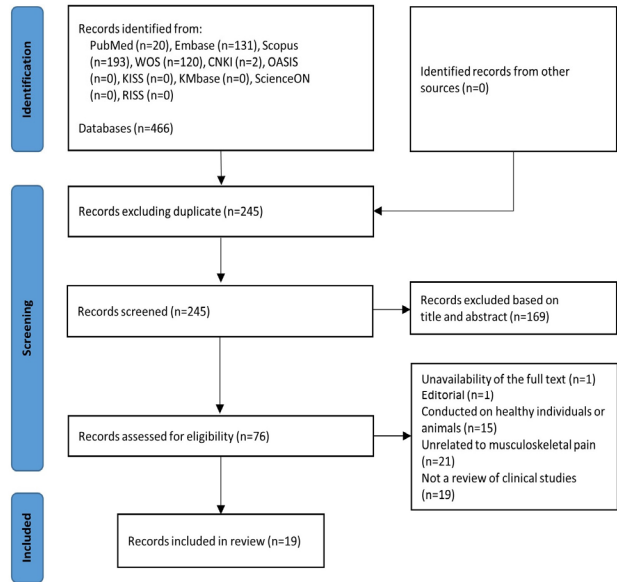


Fig. 1. Flow chart. WOS: Web of Science, CNKI: Chinese National Knowledge Infrastructure, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, KISS: Korean studies Information Service System, KMBase: Korean Medical database, RISS: Research Information Service System.

5. 결과 종합 및 분석

출간 연도, 국가, 저자, 연구 설계에 대한 정보를 분류하여 연관 분야의 연구 동향을 파악하였다. 주제 범위 질문에 중점을 두고 경피적 미주 신경 자극술의 적용 질환, 적용 부위, 자극 설정과 적용 기간 및 효과 등을 분석하였으며, 연구 결과와 함께 표로 작성하였다(Fig. 1).

결과»»»»

1. 문헌 추출 및 선정

2023년 10월 30일까지 10개의 데이터베이스에서 추출된 논문은 총 466개로, 중복되는 논문 221개를 제외하였다. 그 후 245편 논문의 제목 및 초록을 확인하여 근골격계 통증, 경피적 미주 신경 자극술과 관련이 없는 169개의 논문을 1차로 제외하였다. 이후 76개의 논문의 전문을 확인 후 57편의 논문을 제외하여 최종 19편의 논문을 분석하였다.

2. 연구 경향

1) 연도 분석

2015년 1편(5%) 이후 2020년까지 연관된 연구는 진행되지 않았으나, 2021년부터 증가하여 2022년, 2023년 모두 7편(37%)을 기록했다. 모두 국외의 연구였으며, 국내에서 연관된 연구는 진행되지 않았다(Fig. 2).

2) 국가 분석

국가별 분석 시 아시아, 유럽, 북미권에서 주로 연구가 진행되고 있었다. 단일 국가로는 인도네시아가 5편(37%)으로 가장 많은 연구가 이루어졌고, 미국 4편(21%), 덴마크 3편(16%) 순서로 뒤를 이었다(Table I).

3) 저널 분석

Clarivate에서 제공하는 Journal Citation Reports를 활

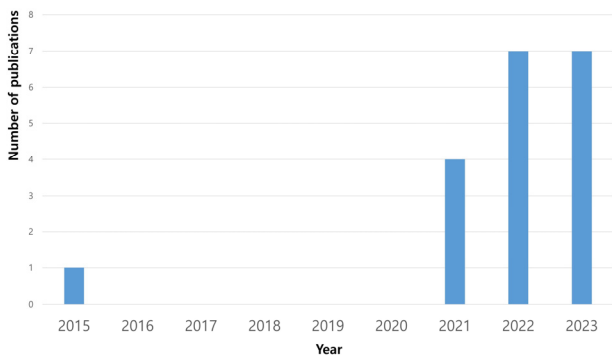


Fig. 2. Annual numbers of publications.

Table I. Productivity of Country and Continent

Continent	N (%)	Country	Output (n)
Asia	7 (37)	Indonesia	5
		China	2
Europe	7 (37)	Denmark	3
		Italy	1
		France	1
		Norway	1
		Austria	1
		North America	4 (21)
Africa	1 (5)	Egypt	1

N: number of publications.

용하여 저널별 세부 카테고리를 분석하였으며, medicine, general & internal (5회), rheumatology (4회)의 순서로 나타났다(Table II).

4) 설계 분석

건강보험심사평가원의 DAMI ver 2.0¹⁰⁾을 기준으로 19편 논문의 연구 설계를 분류하였다. 무작위 대조 연구(randomized controlled trials)가 모든 논문 중 14편¹¹⁻²⁴⁾으로 가장 많은 비율을 차지했고, 전후 비교 연구(before after study)가 3편²⁵⁻²⁷⁾, non-comparative study에 속하는 증례 보고(case report)가 2편^{28,29)}이었다. 근골격계 통증에 대한 체계적 문헌고찰 논문은 존재하지 않았다(Fig. 3).

3. 적용 질환 분석

19편 논문의 대상 질환을 International Classification of Diseases (ICD)-11에 따라 분류하였다. 하나의 연구에 두 가지 질환이 포함된 경우, 각각을 모두 포함 시켜 계산하였다. 달리 분류될 수 없는 증상, 징후 또는 임상 소견이 16건(80%)으로 가장 비율이 높았다. 2건만 수술 후의 급성적 통증으로 분류되어, 14건이 만성적 통증에 속했는데, 만성 요통, 만성 광범위 통증, 섬유근통, 만성 이차성 근골격계 통증, 우울증이 동반된 만성 통증으로 나뉘었다. 근골격계 또는 결합 조직의 질환 4건(20%)이 그 뒤를 이어서 나타났다(Table III).

Table II. Analysis of Journals

JCR category of journal	Output (n)	
Medicine	General & internal	5
	Research & experimental	1
Rheumatology		4
Pharmacology	Pharmacy	2
	Toxicology	1
Clinical neurology		2
Anesthesiology		2
Chemistry	Medicinal	1
	Analytical	1
Engineering	Biomedical	1
	Electrical & electronic	1
Neuroscience		1
Biochemistry & molecular biology, critical care medicine, instruments & instrumentation, psychiatry, surgery, transplantation		1

n: number of publications.

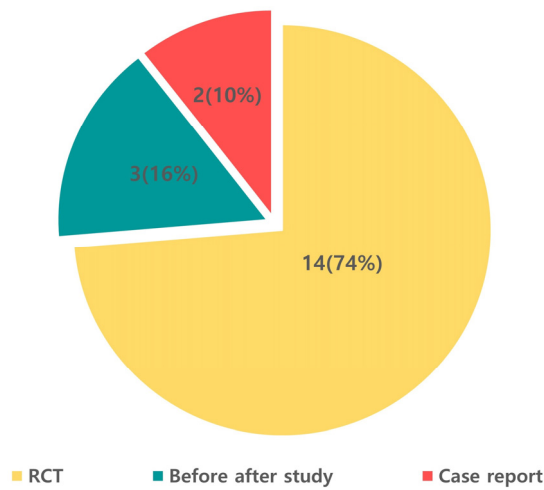


Fig. 3. Analysis of research design. RCT: randomized controlled trials.

Table III. Distribution of Disease Based on ICD-11

Chapter of ICD-11	N (%)	Code of disease (n)	
21 symptoms, signs or clinical findings, not elsewhere classified	16 (80)	MG30.02	Chronic primary low back pain (6)
		MG30.01	Chronic wide spread pain (3)
		MG30.3	Chronic secondary musculoskeletal pain from persistent inflammation due to autoimmune and auto-inflammatory disorders (3)
		MG31.2	Acute postoperative pain, not elsewhere classified (2)
		MG30 & XS7G	Chronic pain (psychosocial factors present) (1)
		MG30.32	Chronic secondary musculoskeletal pain due to disease of the nervous system (1)

4. 중재 분석

경피적 미주 신경 자극술이 시행된 부위, 방식, 전기 자극 설정, 적용 기간으로 세분화하여 진행했다. 동시에 진행된 중재가 있을 시 해당 중재 역시 표기하였는데, 운동 요법이 4례로 가장 많았고, 호흡, 통증 신경 생리 교육, 마음 챙김이 각각 1례씩 나타났다(Table IV).

1) 적용 부위 및 방식

귀의 미주 신경 가지를 자극한 경우가 16건(84%), 목의 미주 신경 가지를 자극한 연구는 3건(16%)이었다. 자극 방식에서는 전극이 17건(89%), 미세침이 2건(11%)이

Table III. Continued

Chapter of ICD-11	N (%)	Code of disease (n)
15 diseases of the musculoskeletal system or connective tissue	FA20	Rheumatoid arthritis (2)
	FA22	Polymyalgia rheumatica (1)
	FA02	Osteoarthritis of wrist or hand (1)

ICD-11: international classification of diseases (ICD)-11, N: number of publications.

Table IV. Summary of Clinical Papers

Author (year)	Study design	Disease	Intervention (stimulation site)	Parameter setting and period	Outcome measurement	Result	Safety
Abdel-Baset et al. ¹¹⁾ (2023)	RCT (tVNS, tVNS+PNE, PNE)	Fibromyalgia	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, based on thresholds 30 minutes, once in day, 3 days in 1 week	VAS, FIQ, PCS, PD-Q, STAI-Q	1. VAS, FIQ, PCS, PD-Q and STAI-Q: significant improvements in every groups 2. tVNS+PNE showed the best results percentage of improvement	No adverse effect
Aranow et al. ¹²⁾ (2021)	RCT (tVNS, sham)	Systemic lupus erythematosus	tVNS (left cymba concha)	30 Hz, 300 μs pulse width, based on thresholds 5 minutes, once in day, 4 days	VAS, PGA, PtGA, FACIT-F, CRP, IFNα, IL-1β/6/8/10/18/1RA, TNF, SP, NPY, CGRP, KYN, QA, KTR	1. Significantly greater pain reduction (p=0.049) and meaningful fatigue reduction (p=0.014) in tVNS group 2. Tender and swollen joints, PtGA, PGA, CRP, IFNα, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL1RA, IL-18, TNF, KYN and QA levels, KTR: no significant differences 3. SP were significantly lower in tVNS (p=0.008)	No adverse effect
Bellocchi et al. ¹³⁾ (2023)	RCT (tVNS, sham)	Systemic sclerosis	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μs pulse width, 0.2~5 mA, 4 hours, once in day, 4 weeks	NRS, PROMIS-29, HRQoL, HRV, IL-6/10/1β, IFN-γ, TNF-α, TNFR1, BDNF, TREM1, TREM2, NfL	1. Significantly reduced NRS in tVNS (p=0.002) 2. Down regulated IL-6 (p=0.029, no significant differences) 3. PROMIS-29 Item4, HQoL scales and HRV, IL-6/10/1β, IFN-γ, TNF-α, TNFR1, BDNF, TREM1, TREM2, NfL: no significant differences	No adverse effect
Courties et al. ²⁵⁾ (2022)	Before after study	Erosive hand osteoarthritis	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 50 μs pulse width, under 15 mA 1 hour, once in day, 4 weeks	VAS, number of painful joints & swollen joints, FIHOA	1. tVNS significantly reduced VAS and improved the FIHOA score 2. tVNS reduced number of painful joints and swollen joints	Tingling, pain, conjunctivitis, scotoma, insomnia, hand pain, fatigue
Drewes et al. ²⁶⁾ (2021)	Before after study	Rheumatoid arthritis	tVNS (cervical)	25 Hz, 1 ms pulse width, under 60 mA 2 minutes, three times in day, 4 days	CVT, HR, BP, DAS28-CRP, CRP, IL-6/8/10, IFN12-p70, IFN-γ, TNF-α	1. High disease activity group: reduction of DAS28-CRP (p=0.02), CRP (p=0.01), and IFN-γ (p=0.02) 2. Low disease activity group: a significant decrease in only IL-10 (p=0.02) 3. CVT: decreased in low disease activity group 4. HR, BP: no change	SAE (n=1) (N/A)
Halim et al. ¹⁴⁾ (2023)	RCT (tVNS, tVNS+ET)	Chronic low back pain	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μs pulse width, based on thresholds 20 minutes, once in day, 10 days in 2 week	NRS	1. Both group's NRS improved significantly (p<0.001, no significant difference between the groups)	No adverse effect
Halim et al. ¹⁵⁾ (2023)	RCT (tVNS, tVNS+ET)	Chronic low back pain	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μs pulse width, based on thresholds 20 minutes, once in day, 10 days in 2 week	SF-36	1. All groups showed a positive effect on improving the SF-36 score 2. tVNS+ET produces a better clinical response in improving the quality of life, especially in pain	No adverse effect

Table IV. Continued

Author (year)	Study design	Disease	Intervention (stimulation site)	Parameter setting and period	Outcome measurement	Result	Safety
Ilfeld et al. ²⁸ (2022)	Case report	Postoperative pain	pVNS (right antihelix/incisura/lobule)	N/A 3 minutes, once in day, 5 days	NRS	1. During pVNS, no pain while lying, sitting, or ambulating 2. Not required analgesics other than scheduled celecoxib	
Jensen et al. ¹⁶ (2022)	RCT (tVNS, DB)	Rheumatoid arthritis & systemic lupus erythematosus	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μs pulse width, 0.5 mA, 30 minutes, once in day, 1 day	ECG	1. All HRV parameters increased after both DB (17~31%) and tVNS (18~25%), with no differences between two groups	No adverse effect
Kampusch et al. ²⁹ (2015)	Case report	Cervical dystonia	pVNS (both cymba concha)	1~100 Hz, 500~1000 μs pulse width, based on thresholds twenty months	VAS, HRV, sEMG	1. VAS was observed from 5.42 to 3.92 2. Muscle tone of trapezius in supine position was favorably reduced about 96% 3. Parasympathetic activity increased from 37.8 to 67.6 ms	
Kusumastuti et al. ¹⁷ (2023)	RCT (tVNS+ET, ET)	Chronic low back pain	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 500 μs pulse width, based on thresholds 20 minutes, once in day, 10 days in 2 weeks	FTSST, TUG	1. Significant improvement in the tVNS+ET group (FTSST, p=0.039, TUG, p=0.011) 2. No significant difference in ET group (FTSST, p=0.945, TUG, p=0.553) 3. ΔFTSST, ΔTUG: no significant differences between groups	No adverse effect
Li et al. ¹⁸ (2022)	RCT (tVNS+CEA, citalopram)	Chronic pain with depression	tVNS (cymba concha)	4 Hz & 20 Hz, based on thresholds 30 minutes, twice in day, 40 days in 8 weeks	MADRS, SF-MPQ, SF-36, PSQI, HAMD, HAMA	1. In both groups, MADRS and SF-MPQ decreased 2. Antidepressant effect is similar between groups in terms of the MADRS, HAMD and HAMA scores (P>0.05) 3. No significant difference: SF-36, PSQI	No adverse effect
Meints et al. ¹⁹ (2022)	RCT (RAVANS+MM, MM+sham)	Chronic low back pain	tVNS (left cymba concha)	N/A 27 minutes, once in day, 1 day	QST (back pain severity, punctate pain ratings, pressure pain threshold), PCS, FMI, PROMIS-29	1. QST via NRS improved in both groups, no significant difference (P>0.05) 2. PROMIS-29: a significant difference (depression: p=0.02, anxiety: p=0.03) 3. Following FMI, individuals with negative mindfulness showed greater pain improvement in RAVANS+MM, those with positive mindfulness showed more improvement in MM+sham	
Natelson et al. ²⁰ (2021)	RCT (tVNS, sham)	Chronic widespread pain	tVNS (cervical)	30 mA 12 minutes, three times in day, twenty weeks	NRS, PGIC, SF-36, MIDAS, HADS	1. Blind phase (10 week): significant changes in NRS (p=0.04), SF-36 (p<0.001), anxiety in HADS (p=0.039) and minimal improvements in PGIC, MIDAS but no significant differences 2. Open label phase (10 week): a significant change only depression in HADS	SAE (n=1) (chest pain) Muscle tightness or spasms, tingling sensation, lip droop or quiver, redness or irritation, tenderness
Paccione et al. ²¹ (2022)	RCT (tVNS, sham tVNS, MDB, sham MDB)	Fibromyalgia	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μs pulse width, 0.1~10 mA 15 minutes, twice in days, 2 weeks	PPG, NRS, WPI, SSS	1. No significant differences found across treatment groups in PPG 2. No significant correlations were found between changes in heart rate variability and average pain intensity during treatment 3. Significant across group differences were found for overall FM severity yet were not found for average pain intensity	SAE (n=1) (chest discomfort and additional pain)

Table IV. Continued

Author (year)	Study design	Disease	Intervention (stimulation site)	Parameter setting and period	Outcome measurement	Result	Safety
Uzlifatin et al. ²²⁾ (2023)	RCT (tVNS, EP)	Chronic low back pain	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μ s pulse width, based on thresholds 20 minutes, once in day, 10 days in 2 weeks	CRP	1. The mean CRP was slightly increased in both groups, no significant difference	No adverse effect
Uzlifatin et al. ²³⁾ (2023)	RCT (tVNS+ET, ET)	Chronic low back pain	tVNS (left cymba concha)	25 Hz, 250 μ s pulse width, based thresholds 20 minutes, once in day, 10 days in 2 weeks	RMDQ	1. Significantly improved mean RMDQ in both groups 2. No significant difference between groups	No adverse effect
Venborg et al. ²⁷⁾ (2021)	Before after study	Polymyalgia rheumatica	tVNS (cervical)	25 Hz 2 minutes, three times in day, 4 days (once in last day)	CVT, IFN- γ , IL-1 β /2/4/6/8/10/13, TNF- α , MHAQ, VAS	1. tVNS induced a 14% reduction in the VAS score for the hips at day 5 compared with the baseline (p=0.04) 2. No significant changes were observed in MHAQ scores 3. No changes in CRP or proinflammatory analytes were observed 4. tVNS induced a 22% increase in CVT at 20 min after initial stimulations compared with baseline (p=0.02) and was accompanied by a 4 BPM reduction in heart rate (p<0.01)	No adverse effect
Zhou et al. ²⁴⁾ (2022)	RCT (tVNS, sham)	Postoperative pain	tVNS (left cymba concha)	30 Hz, 300 μ s pulse width, based thresholds 1 hour, six times within 12 hours	NRS	1. Pain scores at 8 hours and 12 hours postoperatively were significantly lower in the tVNS group compared with the sham group (p<0.05) 2. The number of times to press the patient-controlled analgesia pump and patients requiring additional analgesic were significantly lower in the tVNS group 3. The number of patients with sleep disturbance in the tVNS group was lower than that in the SS group (p=0.030)	Sleep disturbance

RCT: randomized controlled trials, tVNS: transcutaneous vagus nerve stimulation, PNE: pain neuroscience education, VAS: visual analogue scale, FIQ: fibromyalgia impact questionnaire, PCS: pain catastrophizing scale, PD-Q: paindetect questionnaire, STAI-Q: state trait anxiety inventory questionnaire, PGA: physician global assessment, PtGA: patient global assessment, FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy fatigue subscale, CRP: C-reactive protein, IFN: interferon, IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor, SP: substance P, NPY: neuropeptide Y, CGRP: calcitonin gene-related peptide, KYN: kynurenine, QA: quinolinic acid, KTR: kynurenine, tryptophan ratio, IL1RA: interleukin 1 receptor antagonist, NRS: numeric rating scale, PROMIS: patient-reported outcomes measurement information system, HRQoL: health-related quality of life, HRV: heart rate variability, TNFR: tumor necrosis factor receptor, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, TREM: triggering receptor expressed on myeloid cell, NfL: neurofilament light, FIHOA: functional index for hand osteoarthritis, CVT: cervical vagal tone, HR: heart rate, BP: blood pressure, DAS28-CRP: disease activity score in 28 joints using C-reactive protein, ET: exercise therapy, SF-36: short form health survey, pVNS: percutaneous vagus nerve stimulation, N/A: not acceptable, DB: deep breathing, ECG: electrocardiogram, sEMG: surface electromyography, FTSS: five times sit to stand test, TUG: timed up and go test, CEA: cranial electroacupuncture, MADRS: Montgomery-asberg depression rating scale, SF-MPQ: short form McGill pain questionnaire, PSQI: pittsburgh sleep quality index, HAMD: hamilton depression rating scale, HAMA: hamilton anxiety rating scale, RAVANS: respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation, MM: mindfulness meditation, QST: quantitative sensory testing, FMI: freiberg mindfulness inventory, PGIC: patient's global impression of change, MIDAS: migraine disability assessment, HADS: hospital anxiety and depression scale, SAE: serious adverse event, MDB: meditative-based diaphragmatic breathing, PPG: photoplethysmography, WPI: widespread pain index, SSS: symptom severity scale, EP: exercise program, RMDQ: roland morris disability questionnaire, MHAQ: modified health assessment questionnaire, BPM: beats per minute.

었다. 세분화한 귀의 자극 부위는 이갑개정(cymba concha)이 15회의 빈도를 보였고, 대이륜(antihelix)과 주간 절흔(incisura)을 조합한 방식이 1회였다. 좌우가 명시된 경우 기입하였고, 13개의 연구에서 좌측 미주 신경 가지를 이용했다(Table IV).

2) 자극 설정 및 치료 시행 기간

주파수(Hz)와 펄스 너비(μ s, ms), 강도(mA)의 순서로 명시되어 있는 설정값을 기록했다. 다만 논문에 앞선 세 가지 사항에 대한 정보가 모두 없는 경우는 N/A로 기입했다. 자극 세기의 경우 대부분 연구가 술기에 대

한 환자의 역치에 따라 결정되었다. 치료 시행 기간은 경피적 미주 신경 자극술이 1회당 시행된 시간, 1일 기준 시행 횟수, 총 치료 일수를 기입 하였고 전문 검토 후에도 세 항목 모두 찾을 수 없는 경우는 N/A로 기입했다(Table IV).

3) 평가 지표 및 치료 효과

대부분의 연구에서 통증 관련 결과 지표들이 사용되었고, numeric rating scale과 visual analogue scale이 순서대로 7편, 5편의 빈도를 보였다. 심리 및 사회적 평가 척도로는 short form health survey (3편), pain catastrophizing scale (2편), patient-reported outcomes measurement information system-29 (2편) 등이 쓰였다. 9개의 연구에서 활력 징후 검사 및 실험실 검사를 진행하였고, 주로 heart rate variability, blood pressure, electrocardiogram 등 심장 관련 지표를 사용한 것으로 나타났다. 부작용을 관찰한 16편의 논문 중 11편에서 부작용이 나타나지 않았으나, 연구를 이탈할 정도의 심각한 부작용이 3회 보고되었다. 1건은 정확한 정보가 기입되지 않았고, 나머지 2건은 chest discomfort, chest pain이 해당되었다(Table IV).

고찰»»»»»

말초 신경에 대한 전기 자극은 의료 분야에서 빈번하게 사용되는 술기로, 그 중 미주 신경을 이용한 방식은 염증 경로, 자율 신경계, 내인성 통증 억제 경로의 조절 및 대뇌 피질과 피질하 영역에 대한 영향을 통해 진통 및 항염증 효과를 발생시킬 수 있다³⁰. 미주 신경 자극은 아직 널리 쓰이는 방식이라고는 할 수 없지만, 단순히 증상을 조절하는 것을 넘어 신체의 자체 보호 기전을 활용한 새로운 치료 방식으로 주목받고 있다. 한의학적으로도 쉽게 접근 가능한 방법이나 아직까지 충분한 연구가 이루어지지 않은 상황으로, 해당 술기의 근골격계 통증에 대한 연구 동향 파악 및 임상 적용 현황을 분석하여 이후의 방향성을 제시해보고자 주제 범위 문헌고찰을 시행했다.

국내에서는 아직까지 근골격계 통증에 대해 경피적

미주 신경 자극술을 적용한 연구가 존재하지 않았다. 국외에서는 2021년 이후로 비교적 꾸준히 연구되고 있는 상태로, 단일 국가로는 인도네시아가 5편으로 가장 많았으며, 유럽과 아시아, 북미 세 지역에서 활발한 연구가 진행되고 있었다. 저널 세부 항목 중에서는 general & internal, rheumatology 항목과 주로 결합되어, 만성 통증 관리에 대한 새로운 수단으로 연구되고 있는 특성이 드러났다.

19개의 연구 중 14편이 무작위 대조군 임상시험이었고, 7편의 연구에서 운동 요법, 통증 신경 생리 교육, 두피 전침, 마음 챙김과 결합되었다. 아직 단독 중재로써 연구된 임상 논문들은 충분하지 않은 상태이며, 향후 임상적 가능성을 입증하기 위해서는 높은 근거 수준을 갖춘 임상 연구의 선행이 필수적이다. 그러나 결합된 7편의 논문 중 6편에서 통증 개선, 자율 신경계 기능 회복에 긍정적 결과를 보였기에, 추후 도인 운동, 명상, 두침 등 한방 치료 수단과의 결합은 긍정적으로 염두해 볼 수 있을 것이다.

대상 질환 분류에서는 수술 후 급성 통증에 사용된 2건을 제외하고 모두 만성 통증 혹은 만성 통증을 유발하는 질환에 적용되었다. 이는 경피적 미주 신경 자극술이 진통, 소염 작용뿐만 아니라 중추 감작(central sensitization)에 관여하는 뇌의 여러 부위와 하행 세로토닌 및 노르아드레날린 뉴런들을 조절할 수 있기 때문으로 보인다³¹. 특히 자가 면역성 질환에서는, 근골격계 통증^{32,33}만이 아니라, 심혈관계 증상, 피로, 땀 분비 장애 등의 다양한 자율 신경 기능 부전^{34,35} 역시 나타나기 때문에, 근골격계 통증 경감 및 자율 신경의 균형 회복을 비교적 안전하게 시도할 수 있는 미주 신경 자극술이 활용되었다. 급성 통증으로 분류된 수술 직후 통증 관리에 있어서도 좋은 결과가 도출된 연구들이 존재하기 때문에, 기존 관리가 어려웠던 환자들에게 진통제와 병용으로 사용되는 방식을 고려해볼 수 있다.

주제 범위 문헌고찰에서 제외되었으나, 뇌 유래 신경 영양 인자나 섬유아세포성장 인자 발현을 증가시켜³⁶ 신경 가소성을 촉진해 운동 기능 재활에 적용되는 연구들이 존재했다. 이러한 신경학적 재활 부분을 담지 못한 것이 본 논문의 한계점으로, 통증에만 집중한 검색식을 설정한 것이 원인으로 생각되어 아쉬움이 남는다. 추후 신경 가소성에 관한 적절한 검색어 설정을 통해

상기 문헌들이 포함된 연구가 진행된다면 술기의 임상적 범위에 대해 폭넓은 고찰이 이루어 질 수 있을 것이라 생각한다.

중재 적용 부위 분석 결과, 자극 방향 면에서 좌측 미주 신경 분지가 더 많이 활용됐고, 이는 우측 미주 신경이 동방 결절에 관여한다는 사실에 기반해 부정맥 등의 부작용을 피하기 위함이다³⁷⁾. 대부분 목보다는 귀에서, 해부학적으로 미주 신경의 분포 밀도가 가장 높다고 여겨지는 이갑개정(cymba concha)³⁸⁾을 전극으로 자극했다. 흉쇄유돌근 부근의 목 분지 미주 신경은 원심성 및 구심성 섬유가 혼합된 상태로, 기침, 통증, 신 목소리, 호흡 곤란 등의 부작용이 있어 주로 귀를 통한 자극이 이루어진 것으로 보여진다³⁹⁾. 다만 미주 신경 자극술에 필요한 Aβ-fiber가 귀에 더 적게 분포하기 때문에 보다 정확한 자극을 위해서는 부위 및 자극 지표값에 대한 추가적 연구가 요구된다⁴⁰⁾. 특히 전극을 이용한 방식은 다양한 신경을 자극할 수 있다는 점에서 특이성이 떨어지고, 신경 자극에 있어서 전극보다 미세침이 효과적이라는 연구 결과들을 종합해보면^{41,42)}, 추후 이침 혹은 호침 등 미세침을 이용한 한방 치료 연구를 진행해도 좋은 시도가 될 것으로 보인다.

자극값 설정에서 주파수는 25 Hz와 30 Hz를 주로 사용했고, 펄스폭은 대부분 250 μs이었다. 10 Hz 이상인 주파수는 구심성 섬유를 자극할 수 있고, 250~500 μs의 펄스폭은 미주신경 자극에서 중요한 고립핵을 활성화하는 데 중요하다고 알려져 있다⁷⁾. 다만 위의 주파수는 1990년대 간질 치료를 위한 주파수 범위에 사용된 것이 그대로 고착화되었다는 지적이 있다. 그리고 강도가 증가함에 따라 미주 신경 자극술의 효과가 높아진다는 보고가 다수 있지만, 강도의 증가는 오직 낮은 펄스폭에서만 허용되며, 동일 강도에서는 높은 펄스폭이 더 나은 효과를 보이는 복잡한 상호 작용이 존재한다⁴³⁾. 따라서 근골격계 통증에 대한 적합한 지표값을 찾기 위해 더욱 활발한 연구가 먼저 이루어져야 하며, 그 이후에 산재되어 있는 치료 기간에 대한 확립이 이루어질 수 있을 것으로 예상된다.

연구를 중단할 정도의 심각한 부작용이 3례, 그 외 4개의 논문에서 경미한 부작용을 보고 하였으며, 나머지 11개의 논문에서는 부작용이 나타나지 않았다. 안전성에 대해 고찰한 논문들에서 긍정적 결과가 도출되고 있

기 때문에⁴⁴⁾, 효과에 대한 충분한 근거가 마련된다면 하나의 임상적 수단으로서 충분한 의의를 가질 수 있을 것으로 예상된다.

본 연구를 수행하면서 경피적 미주 신경 자극술의 근골격계 증상 활용의 추후 연구에 대한 제안을 하고자 한다. 첫 번째로 부작용이 목에 비해 적은 귀의 미주 신경 분지에 미세침을 활용한 방식의 연구가 더 필요하다. 앞서 언급하였듯 귀의 미주 신경 분지에는 해당 술기에 필요한 신경 섬유가 더 적게 존재한다. 미세침을 이용하면 귀에 분포한 다양한 신경 가지들 중 보다 특이적으로 미주 신경에 자체에 집중한 자극을 줄 수 있고, 특별한 도구의 제작 없이 일반적 호침이나 이침 등으로 일반적 한의 의료 환경에서 바로 활용이 가능하다는 이점이 있다. 특히 한방 의료 소비가 입원, 외래 모두 근골격계에 집중되어 있는 현실에서⁴⁵⁾ 급성, 만성 통증의 관리를 위한 접근성이 높고 유용한 수단이 될 가능성이 있다고 생각한다. 또한 본 술기에 이용되는 기기의 설정값이 소프트웨어를 통해 통제 가능하다는 점, 기기의 착용과 휴대가 간편하다는 점 등을 고려해 보았을 때, 한의 임상 현장에서 통증 관리를 위한 한의학적 디지털 치료제로의 활용 가능성 역시 고민해볼 수 있을 것이다. 두 번째로 근골격계 증상에 적용되는 적절한 지표값에 대한 연구가 필요하다. 주파수 설정 등의 기초 지표값이 설정되어야 함은 물론, 치료 기간과 관련된 측면도 고려되어야 한다. 다양한 주파수 설정 시도와 함께 펄스 폭 및 강도 설정 등에 대한 연구가 필요하며, 이는 해당 치료의 효과와 지속 가능성을 높일 수 있다. 세 번째, 이를 바탕으로 해당 술기에 대한 임상적 근거를 갖는 연구수행이 필요하다. 이전 연구들이 단일 중재로 진행되었던 것이 적었으며 중재의 적용 기간에 대해 표준화가 이뤄지지 않았던 측면이 있다. 이를 표준화하고 적절한 기준을 제시함으로써, 해당 술기의 활용 가능성에 대한 신뢰성을 높일 수 있을 것이다.

결론»»»»

경피적 미주 신경 자극술에 대한 연구 동향, 적용 질환, 시행 방식 등을 분석하여 한의학적 적용 방식과 추

후의 연구 방향을 제시하고자 했다. 총 19편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 2021년부터 경피적 미주 신경 자극술의 근골격계 증상에 대한 적용이 활발히 연구되었고, 아시아 (37%), 유럽(37%), 북미(21%) 세 지역을 중심으로 주로 시도되고 있다. 주로 분야와 결합되어, 만성적 통증에 새로운 통증 관리 수단으로 연구되고 있는 특성에 기인한다. 19편 모두 임상 연구이고, 국내는 아직까지 상기 주제에 관한 논문을 확인할 수 없었다.
2. ICD-11을 활용해 질환 분류 시, 만성 근골격계 통증에 대부분 적용되고 있음을 알 수 있었으며, 그 외에도 수술 후 급성 통증 개선에 활용될 수 있음을 확인했다. 지표 분석으로 주요 측정 수단이 단 순 통증 지표 외로 통증 인식 및 해석, 미주 신경 긴장도, 삶의 질, 염증 지표 등이 있어 해당 술기가 주로 만성 증상 개선에 활용되고 있음을 재확인할 수 있었다.
3. 치료적 자극을 주기 유리한 목보다는 부작용이 없는 귀를 통해 대부분의 술기가 이루어지고 있었다. 지표값 분석 시, 주파수는 대개 25 Hz, 30 Hz로 활용되며 펄스폭은 250 μ s, 300 μ s로 적용되고 있었다. 향후 근골격계 질환의 적용을 위해서는 폭넓은 주파수, 펄스 폭 및 강도에 대한 연구가 선행되어야 할 것으로 보인다.
4. 다수 연구된 전극을 사용한 방식보다 이침 등 미세침을 이용해 유의성을 가진 연구를 수행하여, 임상 한의학에서 하나의 치료적 수단으로 고려해 볼 수 있는 기초를 마련해야 한다.

References»»»»

1. Park SJ, Kim WS, Jang T. Opioids and antidepressants for pain control in musculoskeletal disease. *The Journal of the Korean Orthopaedic Association*. 2020;55(1):1-8.
2. Shao P, Li H, Jiang J, Guan Y, Chen X, Wang Y. Role of vagus nerve stimulation in the treatment of chronic pain. *Neuroimmunomodulation*. 2023;30(1):167-83.
3. Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *Journal of Internal Medicine*. 2011;269(1):45-53.
4. De Couck M, Nijs J, Gidron Y. You may need a nerve to treat pain: the neurobiological rationale for vagal nerve activation in pain management. *The Clinical Journal of Pain*. 2014;30(12):1099-105.
5. Chae JH, Pae CU, Bahk WM, Jun T, Kim KS, George MS. Application of vagus nerve stimulation in neuropsychiatry. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2001; 40(3):371-80.
6. Moon HJ. Effect of vagus nerve electrical stimulation on respiratory muscle activity and lung capacity during deep breathing (case study). *Journal of The Korean Society of Integrative Medicine*. 2019;7(2):181-7.
7. Kim M, Kim D, Park C, Park JW, Ko SJ. Vagus nerve stimulation through electro-acupuncture for inflammatory bowel disease. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2023;44(3):455-65.
8. An S, Keum D. Effect of acupuncture at the field of the auricular branch of the vagus nerve on autonomic nervous system change. *J Korean Med Rehabil*. 2021; 31(2):81-97.
9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467-73.
10. Seo HJ, Kim SY, Lee YJ, Jang BH, Park JE, Sheen SS, Hahn SK. A newly developed tool for classifying study designs in systematic reviews of interventions and exposures showed substantial reliability and validity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;70:200-5.
11. Abdel-Baset AM, Abdellatif MA, Ahmed HHS, El Shaarawy NK. Pain neuroscience education versus transcutaneous vagal nerve stimulation in the management of patients with fibromyalgia. *The Egyptian Rheumatologist*. 2023; 45(3):191-5.
12. Aranow C, Atish-Fregoso Y, Lesser M, Mackay M, Anderson E, Chavan S, Zanos TP, Datta-Chaudhuri T, Bouton C, Tracey KJ, Diamond B. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(2):203-8.
13. Bellocchi C, Carandina A, Della Torre A, Turzi M,

- Arosio B, Marchini M, Vigone B, Scatà C, Beretta L, Rodrigues GD, Tobaldini E, Montano N. Transcutaneous auricular branch vagal nerve stimulation as a non-invasive add-on therapeutic approach for pain in systemic sclerosis. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open*. 2023;9(3):e003265.
14. Halim MJE, Arfianti L, Pawana IPA, Melaniani S. Does transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) reduce pain intensity in chronic low back pain patients? a randomized controlled pilot study. *Bali Medical Journal*. 2023;12(1):423-8.
 15. Halim MJE, Subadi I, Pawana IPA, Arfianti L, Satyawati R, Melaniani S. The effect of added transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) on quality of life in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial study. *Bali Medical Journal*. 2023;12(1):1069-74.
 16. Jensen MK, Andersen SS, Andersen SS, Liboriussen CH, Kristensen S, Jochumsen M. Modulating heart rate variability through deep breathing exercises and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: a study in healthy participants and in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Sensors (Basel)*. 2022;22(20):7884.
 17. Kusumastuti RN, Pawana IPA, Prawitri YD, Melaniani S. The effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and exercise on functional capacity of chronic low back pain. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*. 2023;6(12):2974-84.
 18. Li S, Zhang Z, Jiao Y, Jin G, Wu Y, Xu F, Zhao Y, Jia H, Qin Z, Zhang Z, Rong P. An assessor-blinded, randomized comparative trial of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) combined with cranial electroacupuncture vs. citalopram for depression with chronic pain. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:902450.
 19. Meints SM, Garcia RG, Schuman-Olivier Z, Datko M, Desbordes G, Cornelius M, Edwards RR, Napadow V. The effects of combined respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation and mindfulness meditation for chronic low back pain: a pilot study. *Pain Medicine*. 2022;23(9):1570-81.
 20. Natelson BH, Stegner AJ, Lange G, Khan S, Blate M, Sotolongo A, DeLuca M, Van Doren WW, Helmer DA. Vagal nerve stimulation as a possible non-invasive treatment for chronic widespread pain in Gulf Veterans with Gulf War illness. *Life Sciences*. 2021;282:119805.
 21. Paccione CE, Stubhaug A, Diep LM, Rosseland LA, Jacobsen HB. Meditative-based diaphragmatic breathing vs. vagus nerve stimulation in the treatment of fibromyalgia-a randomized controlled trial: body vs. machine. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:1030927.
 22. Uzlifatin Y, Andriana RAM, Wardhani IL, Subadi I, Sugianto P, Melaniani S. The impact of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on C-reactive protein in patients with chronic low back pain. *Bali Medical Journal*. 2023;12(1):477-82.
 23. Uzlifatin Y, Arfianti L, Wardhani IL, Hidayati HB, Melaniani S. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation addition on disability in chronic low back pain patients: a randomized controlled study. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2023;27(1):73-81.
 24. Zhou Q, Yu L, Yin C, Zhang Q, Tai Y, Zhu L, Dong J, Wang Q. Effect of transauricular vagus nerve stimulation on rebound pain after ropivacaine single injection femoral nerve block for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Journal of Pain Research*. 2022;15:1949-58.
 25. Courties A, Deprouw C, Maheu E, Gibert E, Gottenberg JE, Champey J, Banneville B, Chesnel C, Amarenco G, Rousseau A, Berenbaum F, Sellam J. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation in erosive hand osteoarthritis: results from a pilot trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1087.
 26. Drewes AM, Brock C, Rasmussen SE, Møller HJ, Brock B, Deleuran BW, Farmer AD, Pfeiffer-Jensen M. Short-term transcutaneous non-invasive vagus nerve stimulation may reduce disease activity and pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: results of a pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2021;50(1):20-7.
 27. Venborg J, Wegeberg AM, Kristensen S, Brock B, Brock C, Pfeiffer-Jensen M. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with polymyalgia rheumatica. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(11):1166.
 28. Ilfeld BM, Finneran JJ 4th, Said ET, Cidambi KR, Ball ST. Percutaneous auricular nerve stimulation (neuromodulation) for the treatment of pain: a proof-of-concept case report using total joint arthroplasty as a surrogate for battlefield trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2022;93(2S Suppl 1):S165-8.
 29. Kampusch S, Kaniusas E, Széles JC. Modulation of muscle tone and sympathovagal balance in cervical dystonia using percutaneous stimulation of the auricular vagus nerve. *Artificial Organs*. 2015;39(10):E202-12.
 30. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, Panetsos F, Gines RF, Papa M, Kiss A, Podesser B, Cassara AM, Tanghe E, Samoudi AM, Tarnaud T, Joseph W, Marozas V, Lukosevicius A, Ištuk N, Šarolić A, Lechner S, Klonowski W, Varoneckas G, Széles JC. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I - a physiological perspective. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:854.
 31. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-las-Peñas

- C, Kosek E, Ickmans K, Fernández-Carnero J, Polli A, Kapreli E, Huysmans E, Cuesta-Vargas AI, Mani R, Lundberg M, Leysen L, Rice D, Sterling M, Curatolo M. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(5):E383-92.
32. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):851-3.
 33. Clements P. Management of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2016;2(1):61-8.
 34. Zinglensen AH, Drange IL, Myhr KA, Fuchs A, Pfeiffer-Jensen M, Brock C, Jacobsen S. Vagus nerve stimulation as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: study protocol for a randomised, parallel-group, sham-controlled investigator-initiated clinical trial, the SLE-VNS study. *British Medical Journal Open*. 2022;12(9):e064552.
 35. Abdelnaby R, Meshref M, Gaber DE, Mohamed KA, Madhav N, Elshabrawy HA. Assessing the structural and functional changes in vagus nerve in multiple sclerosis. *Medical Hypotheses*. 2022;164:110863.
 36. Mravec B. The role of the vagus nerve in stroke. *Autonomic Neuroscience*. 2010;158(1-2):8-12.
 37. Ogbonnaya S, Kaliaperumal C. Vagal nerve stimulator: evolving trends. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2013;4(1):8-13.
 38. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Anatomy*. 2020;236(4):588-611.
 39. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):713-28.
 40. Hilz MJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation - a brief introduction and overview. *Autonomic Neuroscience*. 2022;243:103038.
 41. Sevim M, Alkiş O, Kartal İG, Kazan HO, İvelik Hİ, Aras B, Kabay Ş. Comparison of transcutaneous tibial nerve stimulation versus percutaneous tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective trial. *Prostate*. 2023;83(8):751-8.
 42. Beltran-Alacreu H, Serrano-Muñoz D, Martín-Caro Álvarez D, Fernández-Pérez JJ, Gómez-Soriano J, Avendaño-Coy J. Percutaneous versus transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of musculoskeletal pain. a systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*. 2022;23(8):1387-400.
 43. Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, Gruber E, Kahn AT, Manett AJ, Short B, Badran BW. A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:709436.
 44. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, Majid A. Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimulation*. 2018;11(6):1225-38.
 45. National Institute for Korean Medicine Development. 2022 Korean medicine medical status survey report. National Institute for Korean Medicine Development; 2023 [cited 2023 Nov 20]. Available from: URL: https://nikom.or.kr/koms/board/view.do?menu_idx=19&manage_idx=142&board_idx=563684&group_depth=0&parent_idx=0&group_idx=0&rowCount=10&search_type=title%2Bcontent&search_text=&viewPage=1.

Appendix I. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist⁹⁾

Section	Item	PRISMA-ScR checklist item	Reported on page
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review	p. 69
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives	p. 69
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach	p. 70
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives	p. 70
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number	pp. 70-71
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale	p. 71
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed	p. 70
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated	pp. 84-85
Selection of sources of evidence [†]	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review	p. 71
Data charting process [‡]	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators	p. 71
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made	p. 71
Critical appraisal of individual sources of evidence [§]	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate)	Not done
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted	p. 71
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram	p. 71
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations	pp. 71-77
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12)	Not done

Appendix I. Continued

Section	Item	PRISMA-ScR checklist item	Reported on page
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives	pp. 71-77
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives	pp. 71-77
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups	pp. 77-79
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process	pp. 77-78
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps	pp. 78-79
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review	Not present

PRISMA-ScR: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses extension for scoping reviews, JBI: Joanna Briggs Institute.

*Where sources of evidence (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites; †A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with information sources (see first footnote); ‡The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting; §The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

Appendix II Search Strategy

Web of Science

	Searches	Results
#1	percutaneous vagus nerve stimulation OR transcutaneous vagus nerve stimulation (Topic)	641
#2	musculoskeletal pain OR pain OR acute pain OR chronic pain (Topic)	670,545
#3	#1 AND #2	120

Scopus

	Searches	Results
#1	TITLE-ABS-KEY (percutaneous vagus nerve stimulation) OR TITLE-ABS-KEY (transcutaneous vagus nerve stimulation)	881
#2	TITLE-ABS-KEY (musculoskeletal pain) OR TITLE-ABS-KEY (chronic pain) OR TITLE-ABS-KEY (acute pain) OR TITLE-ABS-KEY (pain)	1,255,747
#3	#1 AND #2	193

Embase via Elsevier

	Searches	Results
#1	(percutaneous vagus nerve stimulation:ti,ab,kw) OR (transcutaneous agus nerve stimulation:ti,ab,kw)	768
#2	(musculoskeletal pain:ti,ab,kw) OR (acute pain:ti,ab,kw) OR (chronic pain:ti,ab,kw) OR (pain:ti,ab,kw)	795,395
#3	#1 AND #2	131

Medline via PubMed

	Searches	Results
#1	(percutaneous vagus nerve stimulation[Title/Abstract]) OR (transcutaneous vagus nerve stimulation[Title/Abstract])	101
#2	(pain[Title/Abstract]) OR (pain[MeSH Terms]) OR (chronic pain[Title/Abstract]) OR (chronic pain[MeSH Terms]) OR (acute pain[Title/Abstract]) OR (acute pain[MeSH Terms]) OR (musculoskeletal pain[Title/Abstract]) OR (musculoskeletal pain[MeSH Terms])	230,921
#3	#1 AND #2	20

Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI)

	Searches	Results
#1	(SU='经皮'*'迷走神经刺激' OR SU='percutaneous vagus nerve stimulation' OR SU='transcutaneous vagus nerve stimulation' OR SU='auricular electroacupuncture')	127
#2	(SU='pain' OR SU='chronic pain' OR SU='musculoskeletal pain' OR SU='acute pain' OR SU='疼痛')	250,858
#3	#1 AND #2	2

Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS)

	Searches	Results
#1	제목: 경피적 미주 신경 자극술	0
#2	제목: (근골격계 통증) OR (만성 통증) OR (급성 통증) OR (통증)	354
#3	#1 AND #2	0

Appendix II Continued

Korean Medical database (KMbase)

	Searches	Results
#1	제목: 경피적 미주 신경 자극술	0
#2	제목: (근골격계 통증) OR (만성 통증) OR (급성 통증) OR (통증)	7,080
#3	#1 AND #2	0

Korean studies Information Service System (KISS)

	Searches	Results
#1	제목: 경피적 미주 신경 자극술	0
#2	제목: (근골격계 통증) OR (만성 통증) OR (급성 통증) OR (통증)	3,030
#3	#1 AND #2	0

Research Information Service System (RISS)

	Searches	Results
#1	논문명: 경피적 미주 신경 자극술	0
#2	논문명: (근골격계 통증) OR (만성 통증) OR (급성 통증) OR (통증)	4,872
#3	#1 AND #2	0

ScienceOn

	Searches	Results
#1	논문명: 경피적 미주 신경 자극술	1
#2	논문명: (근골격계 통증) OR (만성 통증) OR (급성 통증) OR (통증)	5,000
#3	#1 AND #2	0