

약사를 위한 임상약학 연구와 논문 작성법: 역학 및 임상적 연구

방준석*

숙명여자대학교 약학대학

(2019년 1월 8일 접수 · 2019년 1월 20일 수정 · 2019년 1월 25일 승인)

Clinical Research and Professional Writing for Pharmacists: Epidemiological and Clinical Studies

Joon Seok Bang*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 04310, Republic of Korea

(Received January 8, 2019 · Revised January 20, 2019 · Accepted January 25, 2019)

ABSTRACT

Keywords:

pharmacist

professional writing

clinical research

study design

methodology

All clinical studies of the human body require highly sophisticated research plans, precise methodology, and a rigorous ethical attitude. In detail, there are various research methodologies. Among them, it is important for the researcher to design the researcher to clarify the object to be studied. Clinical research has a wide variety of research methodologies, and it is difficult for a researcher to become familiar with individual research methodologies. Pharmacists are experts in the field of healthcare, and they need to be competent enough to be proficient in elaborate clinical research methodology and able to derive in-depth clinical performance in the interrelationship of health, illness, and medicines.

서 론

역학 및 임상연구는 주요 연구대상이 인체이므로 실험실에서만 이뤄지는 일반적인 연구와는 차이가 많다. 그러나 논문 작성에 있어서는 실험이나 임상 및 역학 논문, 그리고 영문 논문에 있어 근본적 차이가 없으며 단지 연구의 대상과 방법, 그리고 윤리적 측면에서 차이가 있다.

연구의 구성과 분류

1. 연구의 범위와 대상

의약학 분야의 역학 및 임상적 연구는 직접 또는 간접적으로 사람의 건강문제(health problem)를 대상으로 하는데, 건강문제에 대한 관심분야는 대략 다음의 6가지로 분류된다.^{1,2)}

1) 현상, 상태, 변화, 특성(특징) 등 질병의 자연사

질병의 자연사(natural history of disease)라 함은 질병이 발생하여 진행되는 과정을 말하며 이러한 과정 경과에 차이를 나타내는 여러 가지 상황을 파악하는 것으로써, 질병의 성별, 연령별 분포 상황, 지역적 차이, 시간적 변화와 추세, 사회 현상과의 연관성, 질병 발현의 완급, 합병증 등 질병의 제반 현상에 대해 탐구하는 것이다.

2) 원인 및 기전

질병의 발생과 기전에 대한 탐구는 질병과 건강을 이해하는데 매우 중요하며 가장 기초적인 연구이다. 대다수의 실험실 연구뿐 아니라 역학, 임상 연구의 상당수가 이에 속한다.

*Corresponding author: Joon Seok Bang, Rm. 308, College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Cheongpa-ro 47-gil 100, Yongsan-gu, Seoul 04310, Republic of Korea

Tel: +82-2-2077-7526, Fax: +82-2-710-9799, E-mail: jsbang@sm.ac.kr

3) 접근방법(진단)

환자의 건강상태를 평가하여 질병을 특정하는 것은 보건 의료전문인의 주된 관심사이며 의료의 전문성은 일반적으로 정확한 진단행위와 더불어 시작된다.

4) 관리방법(치료, 간호, 질병 및 건강 관리)

환자에 대한 임상적 관리는 매우 실제적인데, 보건의료서비스의 효과는 치료, 간호, 약료, 건강관리 등 실질적 행위를 통하여 구현되므로 임상시험을 포함한 대부분의 의약학 연구가 치료의 효과와 기전, 약료관리에 대한 관심을 표현한 것이다.

5) 예측성

암의 조기발견이 환자의 생존기간 연장에 효과적인가의 문제처럼 보건의료서비스는 결과에 대한 예측이 필수적이다. 최근 급속히 진행 중인 의료분야의 전산화와 확률개념에 근거한 통계기법의 발전에 힘입어 보다 정확한 예측력에 대한 관심이 높아지고 있다.

6) 혼합형

하지만, 대부분의 경우에 위 5가지 분야 중 2가지 이상 복합된 연구형태가 흔하다.

2. 연구의 특징

임상연구는 인체를 대상으로 일상의 진료와 관련되므로 고도로 ‘윤리적’이어야 한다. 그래서 임상연구를 수행할 때는 제약이 많은데, 우선적으로 *in vitro* 및 *in vivo* 등 어떠한 실험 형태이든 대상환자의 자발적인 동의를 얻어야 하며

윤리적으로도 문제가 없어야 한다. 복잡하고 정밀한 실험 장치를 이용하는 실험에 비하여 연구방법이 간단하다고 생각하기 쉬우나 이화학실험 혹은 동물실험과는 달리 임상연구는 특정 연구대상의 우연한 출현율(환자의 모집율) 기약 없이 기다리는 경우도 흔하고, 효과관찰 역시 장기간인 경우가 많으며, 다원적 협동연구나 원격으로 성적조사를 해야 하는 등 극복해야 할 조건이 다양하다. 한편, 동물을 사용한 실험은 계획만 잘 수립되면 몇 번이고 반복할 수 있지만 인체대상 임상시험은 반복이 거의 불가능하므로 정교하게 계획되고 통제되지 못한 임상연구는 진실을 오도할 가능성이 높아진다. 따라서 임상연구를 계획, 실시하려는 연구자는 연구의 계획수립부터 결과도출까지 신중을 기하는 자세와 훈련이 요구된다.²⁾

3. 연구의 방법^{3,4)}

의약학적 연구방법은 기초연구와 임상연구로 분류하거나 동물연구와 인체연구, 실험실연구와 임상연구 등으로 세분한다. 또한 역학적 연구설계 방법은 검증하려는 가설의 유무에 따라 ‘분석연구(analytical study)’와 ‘기술연구(descriptive study)’로 나누고, 분석연구는 다시 확률할당과 개입이 있으면 ‘실험연구(experimental study)’라 부르고, 이 두 가지가 없으면 ‘관찰연구(observational study)’라 부른다(Fig. 1). 이러한 의약학연구를 포함하여 새로운 의약학적 이론이나 보다는 의료서비스를 개발되는 과정은 다음과 같다(Table 1).

4. 연구의 상세 분류

임상연구의 분류방식에는 Fletcher의 분류(Table 2), Fletcher의 분류(Table 3), 그리고 수나하라 시게이치의 분

Table 1. The process by which healthcare services are developed

Animal Model	Human Model	Clinical Trials
<ul style="list-style-type: none"> • Observation of animal life • Identification of human resemblance • Formulation of biological hypothesis • Low grade experiment • Sophisticated experiment • Human application 	<ul style="list-style-type: none"> • Medical tradition • Case report • Sum of case report (case-series studies) • Observational studies • Descriptive studies <ul style="list-style-type: none"> - Ecological - Cross-sectional (Survey) • Analytical <ul style="list-style-type: none"> - Case-control - Cohort • Field Trial and Approval 	<ul style="list-style-type: none"> • Superstition • Religious behavior • Personal preference • Artistic touch • Experience <ul style="list-style-type: none"> - Personal - Literature • CT without control • NRCT <ul style="list-style-type: none"> - HCT - Concurrent NRCT • RCT <ul style="list-style-type: none"> - Open RCT - RCT • Field Trial and Approval

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

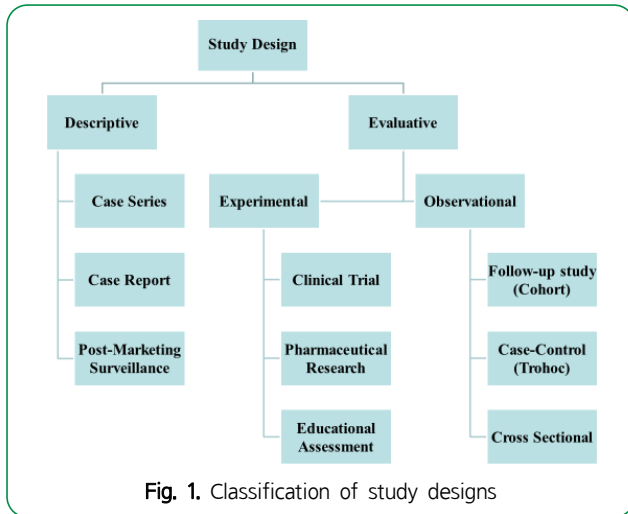


Table 2. Fletcher classification

- A. 단면연구(cross-sectional study)
- B. 종속연구(longitudinal study)
 1. 후향적 연구(case-control, retrospective, trohoc study)
 2. 전향적 연구(prospective, cohort study)
 3. 임상시험(clinical trial)
 - a. 제어되지 않는 임상시험(uncontrolled clinical trial)
 - b. 무작위 하지 않은 임상시험(non-randomized clinical trial)
 - c. 무작위 임상시험(randomized clinical trial)

Source: Flectcher RH, Fletcher SW, N Engl J Med 1979;301:180.

Table 3. Fletcher classification

1. 해석적(analytic) / 기술적(descriptive)
2. 실험(experiment) / 조사(survey)
3. 전향적(cohort) / 단면적(cross-sectional)
 - a. 후향적(backward)
 - b. 동시적(concurrent)
 - c. 전향적(forward)

Source: Fletcher AR, Clin Pharmacol Ther 1978;24:117.

Table 4. Sunahara classification

1. 증례보고(case report)
2. 조사(survey)
 - a. 단면조사(cross-sectional)
 - b. 종속조사(longitudinal)
 - 1) 전향적(prospective, cohort)
 - 2) 후향적(case control, retrospective, trohoc)
3. 실험(임상실험 clinical trial, CT)
 - a. 무대조 임상시험(CT without control)
 - b. 비무작위화 임상시험(nonrandomized CT, NRCT)
 - 1) 역사적 대조를 가진 임상시험(CT with historic control, HCT)
 - 외부대조를 지닌 CT (CT with external control)
 - 2) 동시적 비무작위 임상시험(concurrent nonrandomized CT)
 - c. 무작위 임상시험(randomized CT, RCT)
 - 1) 개방된 임상시험(randomized CT, RCT)
 - 2) 단순맹검법(single blind RCT)
 - 3) 이중맹검법(double blind RCT)

류(Table 4) 등이 있다.⁵⁻⁷⁾

연구의 설계와 시행

1. 가설의 생성과 원인적 연관

가설(hypothesis)이란, 아직 정설로 인정되지 못한 것으로서 검증할 만한 가치가 있어 다양한 형태의 방법으로 연구 중인 가설을 말한다. 검증할 만한 가설은 다양한 방법들로 얻어질 수 있으나, 그 가설이 다음과 같은 방법으로 구해진 경우라면 정설로 검증되어질 확률이 높아진다.⁸⁾

첫째, 공통점에 근거하는 방법(method of agreement) 이다.
 둘째, 차이점에 근거하는 방법(method of difference) 이다.
 셋째, 동시에 변화하는 점에 근거하는 방법(method of concomitant variation) 이다.
 넷째, 유사점에 근거하는 방법(method of analogy) 이다.

수립된 가설을 관찰이나 실험을 통해 검증하려면 그로부터 파생된 연관성이 원인적인지를 파악해야 한다. 즉, 인과관계(causality)의 증명이 중요한데, 특히 관찰연구에서는 나타난 현상이 원인보다는 단순한 관계를 표현하는 경우가 더 많다. 어떤 요인이 질병의 원인이 될 수 있는지 판단기준을 제시했던 Austin Hill (1965)에 따르면, (1) 시간적 관계(temporal relationship), (2) 연관성의 정도(strength of association), (3) 용량-반응관계(dose-response relationship or reversibility), (4) 재현성(replication of the findings), (5) 생물학적 타당성(biologic plausibility), (6) 다른 설명의 가능성(consideration of alternate explanation), (7) 가역성(cessation of exposure), (8)일관성(consistency with other knowledge), (9) 특이성(specificity of the association), (10) 유사성(analogy) 등을 만족시켜야 한다(Table 5).^{9,10)}

Table 5. Causal criteria in medical research

시간적 선후관계	원인이 결과보다 선행하는가? (필수적이다)
생물학적 개연성	기존의 지식들과 부합되는가? (작용기전; 동물실험을 통한 증거)
일관성	유사한 결과가 다른 연구에서도 제시되었는가?
관련성의 강도	원인-결과간 관련성의 강도는 어떠한가?
용량-반응 관계	노출이 증가하면 결과도 비례하여 증가하는가?
가역성	가능성 있는 원인이 제거하면 질병 위험율의 감소가 나타나는가?
연구설계	확고한(철저한) 연구모형에 근거를 둔 증거가 있는가?

Source: United States Department of Health, Education, and Welfare (USDHEW), 1964

2. 기술연구

기술연구(descriptive study)란 연구대상이 되는 현상을 있는 그대로 기술(記述)하는 것을 목적으로 하며 특히 의학연구에서는 인구집단내 질병, 병적상태, 사망 등의 규모와 분포를 시간, 사람, 장소의 3가지 측면에서 기술한다. 기술적 의학연구에서 얻어진 결과는 향후 연구자가 이 질병에 대해 보다 정교한 분석연구를 수행할 기초자료로 활용된다. ‘시간’의 측면에서 기술연구를 수행한 예로는 1930년부터 1989년까지 미국에서 암종별 사망률을 제시한 것으로서 폐암으로 인한 사망률은 증가추세에 있고 위암으로 인한 사망률은 감소하는 추세를 보여준 것이 있다. ‘사람’의 측면에서 수행한 예로는 성별, 연령에 따라 1997년도 우리나라 일개 광역시의 암 발생률 조사하여 여자보다 남자에서 발생률이 높았고 40대부터 발생률이 증가한 것을 보여준 것이 있다. ‘장소’에 따라 특정질환의 규모가 다른 경우도 많은데, 1989년 미국에서 뇌졸중으로 인한 사망률을 각 주별로 제시했을 때 동부지역이 타 지역에 비해 높은 것을 보여준 경우를 들 수 있다.

기술연구의 대표적인 예로는 생태학적 연구(ecological study)가 있다. 이는 분석단위가 개인이 아니고 일정한 인구를 포함한 집단이므로 소요되는 경비와 시간이 상대적으로 작은 장점이 있지만 집단을 관찰한 자료를 가지고 개인의 현상에 대해 인과적으로 추론할 때 오류(ecologic fallacy)가 발생한다는 단점이 있다. 언론에 보도된 다음과 같은 기사는 생태학적 연구사례로 볼 수 있으나 인과관계를 설명하는 자료로 활용하기에는 세심한 주의가 필요하다(사례1).

(사례1) 메밀이 당뇨병 치료에 효과를 지닌다는 결과가 발표되었다. ○○대학의 ○○○교수는 ○○○○년○월○○일 메밀이 생산되는 한 지역에 거주하는 주민 1,000명을 대상으로 실시한 조사로부터 메밀을 주식으로 먹는 사람은 평균 혈당치가 ℓ 당 3.9 밀리몰로 메밀을 먹지 않는 사람의 4.56 밀리몰보다 현저히 낮다고 밝혔다. 또다른 조사에서도 메밀을 먹는 지역 주민은 고혈당과 당뇨병 발생률이 각각 1.6%와 1.88%인 데 비해 메밀을 먹지 않는 지역주민은 각각 7.33%와 3.84%로 매우 높게 나타났다.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

3. 증례보고

증례보고(case report)란 희귀하거나 흥미로운 사례를 보고하는 것으로서 임상에서 활동하는 자에게 정보를 제공하는 방법이다. 즉 언제, 또 그러한 증례를 접할 수 있을지 기약 없는 실정에 자신만이 가지고 있을 수 있는 귀중한 경험을 학계 및 실무의 동료들과 공유하는 것이다. 이에 임의의

증례를 증례보고의 형식으로 발표하려면 적어도 그 시대의 임상 의학 수준에 맞는 정확함과 상세함이 확보된 병력과 현증 및 검사성적을 기재해야 하며, 그 증례의 특이점과 이를 뒷받침할 특수검사 소견이 첨부되어야 하는데, 이런 소견을 통해 새로운 질환명(disease name)이 탄생할 수 있다. 일반적으로 증례보고는 서론, 증례내용, 증례의 특수성에 대한 보고자의 생각(考察), 요약 및 참고문헌의 순으로 구성되며, 증례의 특수성을 증명할 사진 따위가 첨부되기도 한다. 주의할 점은 증례보고에 첨부된 사진이 명확하지 않거나, 철저한 검증과 토론이 이루어지지 못한 경우가 있다는 것이다. 증례보고는 이론적으로 3례 정도면 충분하며 자신이 최초로 발견하거나 경험한 질환이나 현상이라고 모두 증례보고의 대상이 되는 것은 아니다.¹¹⁾

4. 임상적 관찰 또는 조사

논문종류상 원저(원보, original article)에 해당되는 연구는 수행의 용이성 때문에 주로 임상실무분야에서 많이 수행된다. 이중 검사의 유용성이나 특성을 관찰한 논문을 많이 볼 수 있는데, 임상관찰(clinical observation)의 방법이 전향적이든 후향적이든 검사성적의 올바른 해석이 중요하다. 일례로 임상검사에 영향을 미치는 인자로는 검사전 오차, 분석 오차 및 통계처리 오류 등이 있다. 이 중에 가장 중요한 것은 검체의 처리 전에 발생하는 채취시간이나 보관법 등에 따른 ‘검사전 오차’인데, 이에 대한 대비가 완벽해야 하며 이러한 것이 완전히 해결되었다고 가정하면 그 다음은 검사의 일률성과 지속성에 해당되는 ‘분석오차’를 주의해야 한다.

다음은 분석오차의 실례로써 일개 종합병원의 검사성적표이다(Table 6). 동일한 분석기계로 통상 널리 사용되는 생화학 검사에 제조사가 상이한 Kit를 이용하여 각 Kit가 제시한 방법대로 검사한 성적으로서, 같은 검사일지라도 Kit에 따라 정상치와 비정상치는 다양하다. 각 병원에서 정해진 검사시기나 Kit를 중도에 변경하지 않고 지속적으로 사용하는 이유는 병원의 검사성적이 단지 환자의 질병상태를 검토함은 물론, 이러한 증례를 수합하여 임상적 관찰이나 조사에도 이용될 수 있기 때문이다. 분석이나 측정오차가 심각한 경우는 생화학적 검사 외에도 민감도(sensitivity)나 특이도(specificity)에 차이가 많은 면역혈청학적 검사 등에서 뚜렷하다. 또한, 연구결과와 정리단계에서 측정한 데이터가 기존에 발표된 데이터와 일치하지 않는 경우를 흔히 경험하는데, 이럴 때는 검사시기나 kit의 교환 등으로 검사값이 변동된 경우가 많다. 정확한 내용을 알아야 올바른 검사성적을 해석할 수 있는데 단순히 기계적으로 ‘산술평균±

Table 6. Serum biochemical test results by manufacturer's kit

Kit	CNUH	DAHCHI	ELKEN	IRC	WAKO	BM	ASAN
Cont-1	-	-	-	-	-	-	-
ALP	23,0	-	109,4	83,0	98,0	41,0	116,0
AST	48,0	57,8	54,8	49,0	52,0	53,0	49,0
ALT	32,0	32,1	34,6	30,0	41,0	31,0	29,0
LDH	246,0	354,7	323,8	325,0	325,0	-	388,0
CPK	131,0	185,3	175,9	156,0	108,0	-	150,0
Cont-2	-	-	-	-	-	-	-
ALP	108,0	-	487,8	359,0	487,0	191,0	548,0
AST	143,0	147,7	147,7	143,0	153,0	157,0	140,0
ALT	129,0	122,1	134,6	137,0	198,0	143,0	129,0
LDH	624,0	865,1	860,3	879,0	806,0	-	973,0
CPK	451,0	541,5	522,5	496,0	365,0	-	472,0

Source: Chonnam National University Hospital (CNUH).

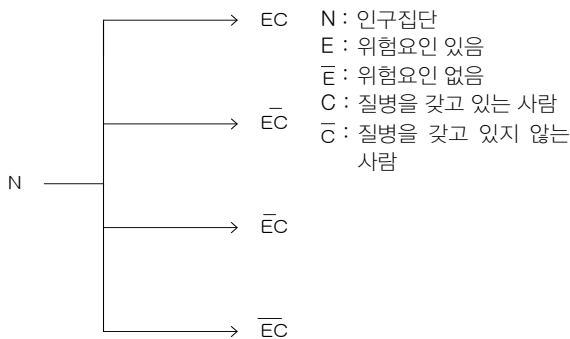


Fig. 2. Design of cross-sectional study.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

표준편차' 값만 계산하여 유의성을 판단하는 오류를 범하기 쉽다. 따라서 임상논문을 작성할 때 검사성적의 해석 시 측정작업의 일관성이 유지되었는지 반드시 점검해야 한다. 검사성적의 정도관리 외에도 오류를 일으키기 쉬운 부분이 통계처리이다. 어떤 통계처리법을 선택하는가에 따라 해석에 큰 차이가 생기므로 연구과정에서 취득한 수치는 가능한 보건통계전문가와 상의하여 연구의 목적과 설계에 적합한 통계처리법을 사용해야 한다.¹²⁾

5. 분석연구(Analytical study)^{3,13)}

5.1 단면연구(Cross-sectional study)

‘유병률 연구(prevalence study)’라고도 부르며, 특정한 시점 또는 짧은 기간에 연구대상의 유병여부와 연구하려는 속성의 유무를 동시에 조사한 후 이들 사이의 관계를 규명하려는 연구설계이다. 한 번에 대상집단의 질병양상과 이

와 관련된 여러 속성을 동시에 파악할 수 있는 장점과 저렴한 비용 때문에 자주 시행된다. 그러나 일정한 시점의 자료만 수집되므로 인과관계를 판단할 시간적 선후관계를 알 수 없는 단점이 있다(Fig. 2).

다음은 단면연구의 한 예이다(사례2).

(사례2) Human papillomavirus (HPV) 감염에 영향을 미치는 인자를 파악하기 위해 다음과 같은 연구를 시행하였다. 산부인과를 방문한 467명을 대상으로 인구사회학적 인자와 성생활에 대한 자가응답식 설문지를 작성하도록 하고 PCR법을 이용하여 HPV 감염여부를 검사하였다. 결혼여부와 일생 동안의 성관계 파트너 수에 따라 HPV 감염 유병률을 조사한 결과는 다음의 표와 같다(Ley, et al., 1991).

	No. of women	%positive for HPV	Prevalence ratio (95% CI)
<i>Marital status</i>			
Single	437	47,7	1,0
Ever-married	30	20,0	0,4 (0,2-0,9)
<i>Lifetime no. of sexual partners</i>			
1	90	21,1	1,0
2-3	101	32,7	1,5 (0,9-2,4)
4-5	93	54,8	2,6 (1,7-4,0)
6-9	66	56,1	2,7 (1,7-4,3)
≥10	102	68,6	3,3 (2,1-4,9)

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

5.2 코호트 연구(Cohort study)

관찰연구 중 ‘전향적 연구(prospective study)’의 대표적인 예로 연구대상 질병이 발생하기 전에 그 위험요인으로 의심되는 것을 미리 조사한 후 장기간 관찰하여 이들 중에서 발생한 질병의 크기와 의심되는 요인과의 상관성을 ‘비교

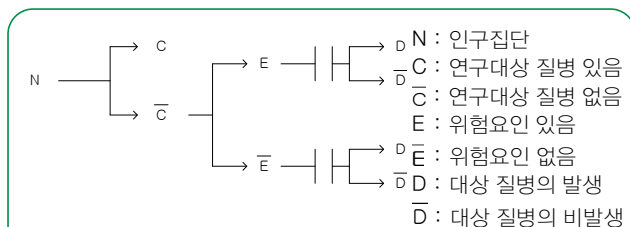


Fig. 3. Design of cohort study.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

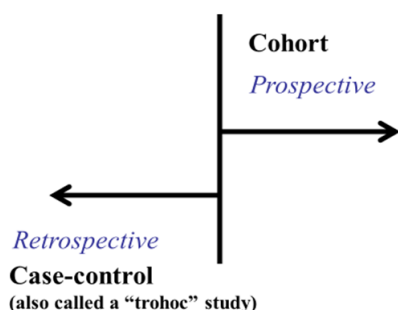


Fig. 4. Design of observational study

위험도(relative risk, RR)'로 제시하는 연구설계이다. 인과 추론에 가장 적합한 방법이지만 연구에 소요되는 비용이나 시간의 규모가 크고 희귀한 질병에는 사용하기 어려운 단점이 있다(Fig. 3)(Fig. 4).

다음은 코호트 연구의 한 예이다.

(사례4) 1976년에 미국에서 시작된 간호사 건강조사(The Nurses' Health Study)는 30-55세 등록간호사 121,700명을 코호트로 정하여 이들의 건강상태와 생활양식에 대해 1986년까지 10년간 추적조사(follow-up)했고 1,799명의 새로운 유방암 환자를 확인하였다. 본 연구는 경구피임제와 유방암 발생 사이의 관계를 분석한 것인데, 1976년부터 계속된 설문조사에서 경구피임제를 1회도 사용하지 않은 사람을 위험요인에, 노출되지 않은 집단(unexposed group)으로 분류한 뒤 분석하였다(Romieu, et al., 1989).

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

5.3 후향적 코호트 연구(Follow-up study)

이 방법은 자료의 수집이 질병이 발생하기 전에 이루어졌지만 관찰하려는 질병이 연구시작 시점에 이미 발생해 있는 경우이다. 흔히 입사 또는 입학할 때 시행하는 신체검사 결과가 문서로 보관되어 있고 이들의 건강상태가 수년간 추적된 자료가 있을 때 본 연구설계를 시행할 수 있다.

(사례5) B형 간염과 간암 발생과의 인과적 관련성을 파악하기 위하여 우리나라 의료보험 가입자 37만명을 대상으로 코호트 연구를 계획하였다. 이 연구는 1987년 시작되었는데 B형 간염의 검사결과는 1984년에 시행된 결과가 전산화되어 보관중이므로 후향적 코호트 연구방법을 적용하였다. 1984년 이후의 간암 발생여부에 관한 사항은 의료보험 청구 파일을 이용하여 환자의 명단을 입수한 후 해당 병원의 의무기록을 직접 검색하여 간암 발생 여부를 확인하였다. 그 결과는 다음과 같다(Yoo, et al., 1991).

HBsAg	Anti-HBs	No. of cohort	Incidence rate	RR (95% CI)
(-)	(-)	274,029	40.4	1.0
(-)	(+)	78,523	27.6	0.71 (0.54-0.93)
(+)	(-)	16,382	217.7	5.71 (4.59-7.10)
(+)	(+)	544	183.8	5.11 (1.70-15.3)

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

5.4 환자-대조군 연구(후향적 연구)

연구하려는 대상 질병에 이환된 집단을 '환자군', 해당 질병이 없는 군을 '대조군'으로 선정하여, 두 집단 질병원인 또는 위험요인으로 의심되는 것에 과거에 노출되었던 분율을 구하여 비교함으로써 질병유무와 연구하려는 요인의 상관관계를 '비차비(odds ratio, OR)'로 제시하는 연구설계를 말한다. 비교적 희귀한 질환에 적용할 수 있고 시간과 비용이 적다는 장점이 있지만, 대조군을 선정하는데 특별한 어려움이 있기 때문에 세심한 주의가 필요하다(Fig. 4)(Fig. 5).

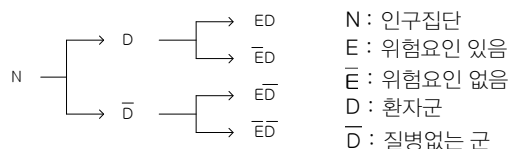


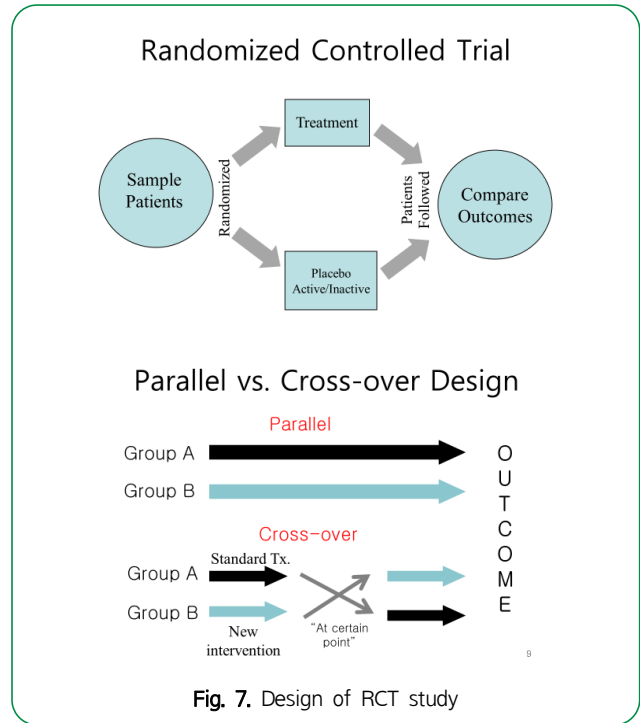
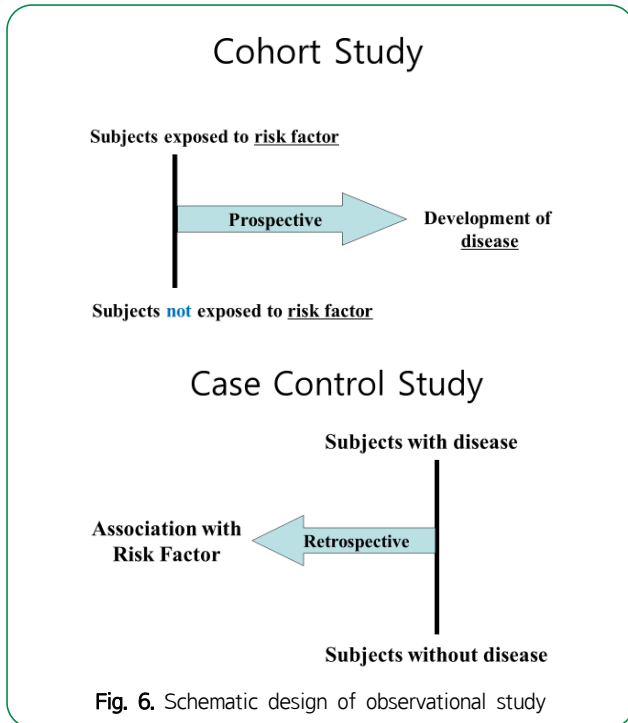
Fig. 5. Design of case-control study.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

다음은 환자-대조군 연구의 실례이다(사례3).

(사례3) 젊은 여성에서 질(vagina)에 발생하는 선암(adenocarcinoma)은 드문 질환으로 알려져 있는데, 1966년~1969년 미국 보스턴에 소재한 Vincent Memorial Hospital에서 여러 사례가 보고되었다. 8명의 여성에서 발생한 이 희귀한 종양의 가능한 원인인자를 찾기 위해 환자-대조군 연구를 시행하였다. 8명의 환자군과 연령이 비슷하고 같은 병원서비스를 받은 대조군을 선정하여 훈련 받은 조사자에 의해 설문 연구를 시행하였다(Herbst et al, 1971).

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School



6. 실험연구¹⁴⁾

실험연구(experimental study)란 연구자가 연구대상에 대하여 특정요인을 조작, 통제하며 개입(intervention)한 후, 그에 따른 인과관계를 추론하는 연구설계이다. 이 방식의 대표적 예는 무작위 임상시험(randomized clinical trial, RCT)이다(Fig. 7).

6.1 RCT 연구디자인

RCT 연구의 기본조건은 임상적 중재(intervention), 통제된 시험조건(control), 그리고 검체의 무작위(randomization) 배정 등인데, 연구대상 집단의 선정은 자발적 피험자를 대상으로 효과(volunteer effect)를 검증하는 것이다.

6.2 임상시험의 단계

임상시험의 연구절차는 문제제기(problem formulation), 가설설정(hypothesis generation), 실험(experimentation), 모델링(model development), 가상테스트(hypothesis testing), 결론(evaluation and dissemination)의 6단계, 혹은 다음과 같은 6단계로 구분한다(Table 7).

6.3 RCT에 대한 제약요인

RCT 연구방법의 제약요인에는 (1) 치료의 효과에 대한 새로운 논쟁, (2) 환자관리의 동적과정(動的過程) 측면, (3) 심리적, 물질적, 관료적 제약, (4) 윤리적 측면(동물실험과

Table 7. Event making end of stage	
1. Initial design stage: Initiation of funding	
2. Protocol development: Initiation of Pt. recruitment	
3. Patient recruitment: Completion of Pt. recruitment	
4. Treatment & Follow-up: Initiation of Pt. close-out	
5. Termination: Termination of funding for original trial	
6. Post-trial follow-up (Optional): Termination of all follow-up	

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

기본적으로 다른 부분) 등이 있다.

6.4 RCT가 불가능한 경우

RCT가 현실적으로 불가능한 때는, (1) Control의 확보가 불가능한 경우(예: 수술-비수술(대책) 관찰자의 분리; 최초 처치자와 이후 관리자의 분리), (2) 사회적, 관습적 이유로 윤리성, 도덕성이 확보될 수 없는 경우, (3) 연구자나 병원이 준비되지 못한 경우(design; finance; management; willingness) 등이다.

6.5 RCT 연구의 실시

- (1) 환자군의 모집과 실험군 및 대조군 할당(recruitment & allocation)
- (2) 대상자 수의 결정(sample size estimation & allocation ratio)

- (3) 효과판정의 기준설정과 중간평가(endpoint)
- (4) 환자관리 시 주의사항에 대한 철저한 고려(follow-up & post follow-up, follow-up loss, treatment non-compliance, treatment lag time, stability of medical staffs)

6.6 RCT 연구와 관련한 기타사항

- (1) 데이터의 수집과 분석(data collection and analysis; length time bias; lead time bias; pt. self-selection)
- (2) 소요비용 관리(cost management)
- (3) 실제 임상의료서비스에 대한 영향력(impact on practical medical service)
- (4) 보고(reporting)

7. 임상연구의 타당성 저해 요인^{2,4,15)}

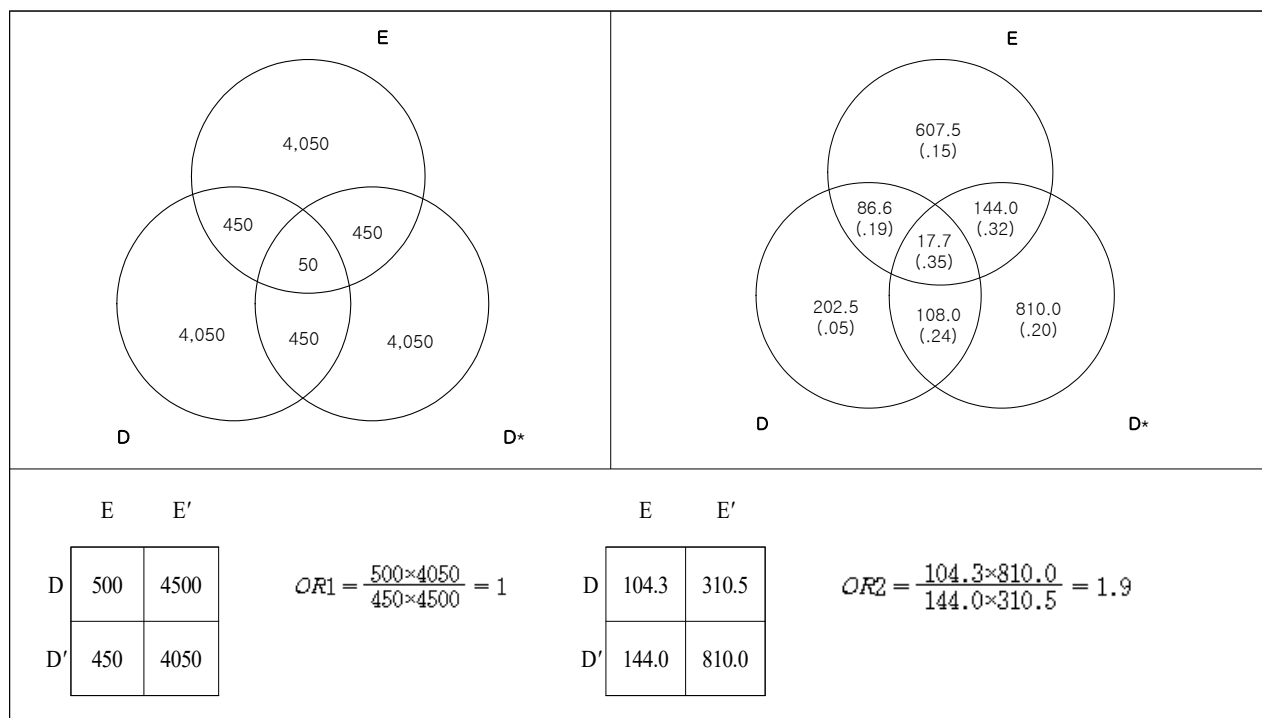
임상연구에서 가장 중요한 목표는 연구결과의 타당성을

확보하는 것이다. 연구결과로 제시된 질병과 위험요인의 연관성이 연구수행이나 자료분석 과정에서 야기될 수 있는 소위 편견(bias)에 의해 참값과 차이가 생긴다면 그 연구결과는 무의미하다. 그러므로 임상연구에서 편견을 어떻게 효과적으로 피하고 참된 결과를 도출할 것인가는 연구의 성패를 결정하는 관건인데 일반적으로 다음의 3가지 편견이 존재한다.

7.1 선택편견(Selection bias)

연구대상을 선정할 때, 각 집단을 이루고 있는 각 개체가 동일한 확률로써 연구대상에 선정되지 않고 어떤 특정조건을 가진 개체가 선정될 기회가 편중됨으로써 야기되는 잘못을 뜻한다. 대표적인 예로써 ‘Berkson’s bias’가 있는데, 이는 입원환자를 대상으로 환자-대조군 연구를 할 때 병원에 입원한다는 특수조건에 연유해 발생하는 편견을 말한다(사례6).

(사례6) 인구 5만명인 지역에서 고혈압(E)과 피부암(D)과의 관련성을 연구하기 위해 환자-대조군 연구를 수행하였다. 대조군으로 골절 환자(D*)를 사용하려 할 때 지역주민 전체를 대상으로 하는 경우(왼쪽)와 병원을 찾은 환자만을 대상으로 하는 경우(오른쪽)의 비치비(OR)를 구하면 다음과 같다. 괄호 안의 숫자는 병원으로의 입원율을 뜻한다(Berkson, 1946).



이 연구결과에 따르면, 골절만 있는 환자는 20% 정도가 입원하는 반면, 고혈압만 있는 환자는 15% 정도, 그리고 피부암만 있는 경우는 5% 정도만 입원하므로, 이러한 차이는 실제로 고혈압과 피부암은 아무 관련성이 없는데(OR=1.0)도 불구하고, 편견에 의해 고혈압이 피부암의 발생 위험을 1.9배만큼 올린 결과라고 잘못 해석된 것이다.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

7.2 정보편견(Information bias)

연구대상자로부터 얻은 정보가 부정확하여 잘못 분류됨으로써 생기는 편견을 말한다. 주요 원인으로는 부정확한 측정방법이나 기술, 애매모호한 판단, 또는 진단기준, 자료의 부적합성 등이다(사례7).

(사례7) 임신 중 약물복용과 선천성 심장기형 발생에 관한 환자-대조군 연구를 수행한 결과가 다음과 같았다. 임신 초기에 모르고 피임약을 복용한 경우의 비차비(OR)는 다음과 같았다(Yun, et al., 1991)

	피임약 복용	피임약 미복용
환자군	11	366
대조군	227	199

$$OR = \frac{11 \times 199}{366 \times 227} = 0.03$$

이 연구결과에 따르면, “피임약을 임신초기에 복용한 경우가 복용하지 않은 경우에 비해 선천성 심장기형을 낳을 확률이 훨씬 적다”고 해석될 수 있다. 하지만 기형아를 낳은 환자군은 사실은 임신초기에 피임약을 먹었음에도 불구하고 자식의 질병에 대한 일종의 죄의식 때문에 설문에 응답할 때 거짓으로 “안 먹었다”고 응답할 가능성이 높고, 반대로 건강한 자식을 낳은 대조군은 몇몇한 마음에서 있는 그대로, 혹은 과장하여 피임약 복용사실을 답했을 수 있다. 만약 이것이 사실이라면 이 연구의 결과에는 정보편견이 개입된 것이다.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

7.3 교란(confounding)

설명변수와 피설명변수 사이에 있으면서 설명변수가 마치 피설명변수의 발생을 설명하거나 원인-결과 관계에 있는 것으로 잘못 판단하도록 유도하는 교란변수가 있을 때 발생한 편견을 말한다. 보건의료분야에서는 연령과 성별이 흔히 교란변수로 작용하므로 통제 또는 표준화 작업이 필요하다. 그 이유는 주요한 피설명변수인 질병의 이환, 사망에 연령과 성별이 거의 항상 독립적 위험요인으로 작용할 뿐 아니라 설명변수 각 수준 내에서 분포가 같지 않기 때문이다(사례8).

(사례8) 유방암과 초경연령과의 관련성을 알아보기 위하여 환자-대조군 연구를 시행하였다. 다음은 연구결과와 이를 통해 얻은 비차비(OR)이다.

	초경연령 14세 미만	초경연령 14세 이상
환자군	138	112
대조군	100	150

$$OR = \frac{138 \times 150}{112 \times 100} = 1.85$$

이 연구결과에 따르면, “초경연령이 14세 미만으로 빠른 경우 14세 이상으로 느린 경우에 비해 유방암 발생의 위험이 1.85배로 높다”

는 결론을 내릴 수 있다. 하지만 연령을 보정하기 위하여 50세 미만인 경우와 50세 이상인 경우로 나누어 비차비(OR)를 구하면 다음과 같다.

연령	50세 미만		50세 이상	
	14세 미만	14세 이상	14세 미만	14세 이상
환자군	12	33	126	79
대조군	54	126	46	24

$$OR_1 = \frac{12 \times 126}{33 \times 54} = 0.85 \quad OR_2 = \frac{126 \times 24}{79 \times 46} = 0.83$$

이처럼 연령에 의한 영향을 층화분석법(stratified analysis)으로 보정한 결과, 비차비가 현저히 감소하였다. 이는 환자군에는 50세 이상인 대상이 많이 포함되었지만, 대조군에는 연령이 낮은 사람이 많이 포함되었기에 나타난 현상이며, 여기에서 연령이 교란변수로 작용했다고 볼 수 있다.

Source: Expert Writing Method (Research and Writing Method), Chonnam National University Medical School

요약 및 결론

인체를 대상으로 시행하는 모든 임상연구는 고도로 숙달된 연구계획과 정확한 방법론, 그리고 엄정한 윤리적 자세가 필요하다. 흔히 임상연구는 관찰연구와 실험연구로 구분할 수 있으며, 세부적으로는 다양한 연구방법론이 존재하는데 이 중에서 연구자는 자신이 연구하려는 대상을 명확히 규명하도록 설계하는 것이 중요하다. 임상연구는 매우 다양한 연구방법론이 존재하며 한 연구자가 개별 연구방법론에 모두 정통해지기는 어렵다. 더구나 제대로 된 연구를 수행하기 위해서는 가설의 설정, 연구 대상과 환경에 대한 적절한 통제, 정확한 측정값의 확보, 최적의 통계방법을 채택해야 하는 등 연구수행에 요구되는 일련의 방법과 기술을 단계적으로 익혀야 한다. 약사는 보건의료분야의 전문인으로서 항상 탐구하는 태도를 지니고 정교한 임상연구 방법론에 숙달되어 건강, 질병, 의약품이란 세가지 객체의 상호관계 속에서 심도 있는 임상적 성과를 도출하도록 역량을 갖추는 것이 필요하다. 특히, 근래에는 제4차 산업혁명 시대가 도래하면서 고도로 발전하는 정보통신기술이 빠른 속도로 보건의료현장에 도입되고 있다. 이에, 약사는 미래지향적이고 독창적인 연구를 원활히 수행할 수 있도록 지식과 기술을 구비해야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Korea Food and Drug Administration, Korea Forest Research Institute. Basic statistics for clinical research design and analysis
- 2) An YO, Yoo KY, Park BJ, et al. Principle and application

- of epidemiology. Seoul National University Press. 2005.
- 3) Shin YS, An YO. Medical research methodology. Seoul National University Press. 1997.
 - 4) An YO, Yoo KY, Park BJ. Practical Medical Statistics. Seoul National University Press. 1999.5.
 - 5) Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical research in general medical journals: a 30-year perspective. N Engl J Med 1979; 301:180-3.
 - 6) Fletcher AR. A survey of the research architecture used for publications in general medical journal. Clin Pharmacol Ther 1978.
 - 7) Sunahara Shigeichi (Choi Young-gil and Kim Young-seol) Clinical Research Methodology. Seoul, Contemporary Culture History, 1991.
 - 8) Scientific method. Available from https://ko.wikipedia.org/wiki/%EA%B3%BC%ED%95%99%EC%A0%81_%EB%B0%A9%EB%B2%95. Accessed January 5, 2019.
 - 9) HILL AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
 - 10) Jung HK. The Role of Clinical Epidemiology in Substantiating Evidence-Based Medicine. Kor J Neurogastroenterol Motil 2009;15:1-8.
 - 11) Medical Case Report Title and Abstract Guidelines. Available from <https://essayreview.co.kr/%EC%9D%98%ED%95%99-%EC%82%AC%EB%A1%80-%EB%B3%B4%EA%B3%A0-case-report-%EC%A0%9C%EB%AA%A9-%EB%B0%8F-%EC%B4%88%EB%A1%9D-%EC%9E%91%EC%84%B1-%EA%B0%80%EC%9D%B4%EB%93%9C%EB%9D%BC%EC%9D%B8/>. Accessed January 5, 2019.
 - 12) An HJ. Statistical Consideration for Improving Quality of Medical Study. J Korean Fract Soc 2014;27(2):167-172.
 - 13) Lee JY, Park BJ. A method to evaluate scientific evidence in clinical preventive medicine. J Korean Med Assoc 2011; 54(10):1006-12.
 - 14) Korean Medical Guideline Information Center. New Guideline for Development of Medical Guidelines. Available from <http://www.guideline.or.kr/evaluation/index.php?sub=8>. Accessed January 5, 2019.
 - 15) Song JC. How do scientists hate us? https://kiha21.or.kr/monthly/2015/7/SOGBGO_2015_s327_34.pdf. Accessed January 5, 2019.