역학연구방법론

서울의과대학 박 병 주

1. 역학연구의 정의

역학연구는 인구집단을 대상으로 건강-질병현상의 발생수준을 측정하고, 질병의 발생에 영향을 미치는 위험요인들을 규명하므로서 예방대책을 수립하고, 해당 인구집단을 대상으로 수행된 예방대책사업의 효과를 평가하는 연구로 정의할 수 있다. 역학은 예방의학뿐아니라 임상의학이나 보건학 연구수행에 필요한 연구방법론과 인과론에 관한 개념을 연구하는 분야이기 때문에 기초의학분야로 간주할 수 있다. 이러한 역학적인 개념과 연구방법론을 어떠한 분야에 적용하느냐에 따라 임상역학, 약물역학, 환경역학, 직업병역학, 암역학, 심혈관질환역학, 감염병역학, 노인병역학, 분자역학, 유전역학, 식이역학 등의 구체적인 분야명이 붙게 되고 이런 측면에서 응용학문의 성격도 가진다. 따라서 사람을 대상으로 하는 의학연구분야에 종사하고자 하는 전문가들은 필히 역학을 공부하여야 한다. 역학연구의 목표는 연구대상이 되는 지역주민이나 환자들의 질병예방과 건강증진뿐 아니라, 효과적인 진단법과 치료법을 타당하게 파악하고, 나아가 질병의 정복을 통한 인류복지증진에 직접, 간접으로 기여하고자 하는 것이다.

2. 역학연구와 실험실적 연구의 차이

역학연구는 직접 사람을 대상으로 하는 연구이기 때문에, 실험실에서 수행되는 동물실험이나, 실험기기를 이용한 in vitro 연구와는 매우 다른 특성을 가지고 있다. 실험실에서 이루어지는 연구는 연구자가 연구내용에 따라 실험조건들을 엄격히 통제하면서 수행할 수 있기 때문에 연구결과의 타당성을 인정받기 쉬운 장점이 있는 반면에, 실험실에서 이루어진 연구결과를 직접 사람에게 적용하기 힘든 경우가 많은 단점도 있다. 이와는 달리, 사람을 직접 연구대상으로 하는 역학연구는 그 결과를 곧바로 임상에서 활용할 수 있는 장점이 크지만, 사람을 대상으로 하는 연구인만큼 윤리적인 측면에서 저촉이 되지 않도록 고려하여야 할 사항이 많다. 좀더 구체적으로 표현하면, 아무리 연구목적이 의학의 진보와 최선의 환자진료를 위한 것이라 할지라도, 연구대상인 환자의 인격과 자율권을 무시하고 의료진이 마음대로 실험을 진행하여서는 안된다. 따라서, 연구자는 윤리적이고 타당성이 높은 연구결과를 얻기 위하여 연구계획, 연구수행, 및 연구자료 분석 때까지의 모든 과정에서 문제가 없도록 최선을 다하여야 한다.

비교적 손쉽게 원하는 수의 실험동물을 구하여 실험한 뒤 통제된 공간에서 지속적으로 관찰해 나갈 수 있는 동물실험과는 달리, 역학연구에서는 연구 조건에 적합한 대상자를 일시에

확보할 수 있는 경우가 많지 않다. 따라서, 사전에 계획한 연구대상수를 확보하기까지 연구기간이 길어지므로 짧은 기간 내에 연구를 종료하기 위하여는 여러 의료기관이 공동으로 연구를 수행하여야 할 필요가 있고, 연구기간동안 연구대상들의 거주지 이동으로 인하여 추적관찰에서 탈락되는 경우에는 연구대상으로부터 연구결과를 완전하게 관찰할 수 없는 경우도 발생한다. 또한 실험실적 연구는 연구결과가 신통하지 않거나, 연구도중에 새로 제기된 가설들을 검정하기 위하여 여러 번 반복하여 연구할 수 있는데 반하여, 사람을 대상으로 하는 역학연구는 동일한 내용의 연구를 반복하여 연구하기가 불가능한 경우가 많기 때문에, 한 번의 연구로 타당한 결과를 얻을 수 있도록 완벽한 연구계획을 작성하도록 최선을 다하여야 한다. 즉, 연구대상의 선정기준이 명확하지 않거나, 대표성이 결여된 경우에 연구결과를 일반화하기 어렵게 되고, 연구자료의 수집과정에 정확성과 객관성이 결여되면 타당한 결론을 얻기 어려우며, 연구자료의 분석시에 적절한 통계적 기법을 적용하지 않는 경우에도 타당성이 높은 결론을 내릴 수 없게 된다.

3. 역학연구의 분류

역학연구는 연구주제, 연구변수의 통제여부, 연구대상 집단의 구성, 관찰시점, 및 연구설계 등의 여러 가지 기준에 의하여 분류될 수 있다. 연구주제에 따른 분류에는 질병발생의 원인을 규명하기 위한 연구, 새로 개발된 진단법의 타당도와 신뢰도 등을 평가하기 위한 연구, 특정 치료법의 안전성과 효능을 평가하기 위한 연구, 및 질병의 예후를 결정짓는 요인을 파악하기 위한 연구 등이 있다. 연구자가 직접 연구대상에게 연구변수를 통제(약물의 투여, 수술법 시술, 진단시행 등)한 후 자료를 수집하므로서 연구를 수행하는 경우를 실험적 연구(experimental study)로 인정하고, 연구자가 연구대상에 대하여 아무런 통제를 가하지 않은 채 연구에 필요한 정보만을 수집하여 분석하므로서 수행하는 연구를 관찰적 연구(observational study)로 분류한다. 연구대상집단의 구성에 따라서 동일한 특성을 가지는 한 개의 연구대상집단을 대상으로 하는 단일집단연구와 두 개 이상의 연구집단을 대상으로 하여 특성을 비교하고자 하는 복합집단연구로 분류하기도 한다. 연구대상으로부터 연구대상이 되는 요인폭로에 관한 정보와 결과에 관한 정보를 동시에 수집하는 형태의 연구, 즉 연구대상에 관한 관찰시점이 한번으로 끝나는 경우를 단면적 연구(cross- sectional study), 연구시작 시점에 연구대상들에서 요인폭로에 관한 정보를 수집하고, 일정한 기간이 지난 뒤 그 결과로서 질병발생에 관한 정보를 수집하는 경우를 경시적 연구(longitudinal study)로 분류한다. 연구설계의 종류는 환자사례보고(case report), 환자군연구(case series study), 단면적 연구 (cross-sectional study), 생태학적 연구 (ecological study), 환자-대조군 연구 (case- control study), 코호트 연구(cohort study), 및 무작위배정 임상시험연구 (randomized controlled clinical trial) 등으로 분류한다.

4. 역학연구에서의 오류

실험실적 연구에서는 실험과 관련되는 조건들을 연구자가 충분히 통제할 수 있기 때문에 원인과 결과간의 인과적 관련성을 입증하기가 비교적 용이하다. 그러나 사람을 대상으로 하는

역학연구에서는 인과관계(causal association)를 규명하기 위하여 폭로요인과 결과변수간의 관련성을 조사하는 과정에서 여러 가지 오류를 유발할 수 있는 여건들에 의하여 타당한 연구결과를 얻기 힘든 경우가 많다. 사전에 아무리 철저하게 계획하고 준비하더라도, 오류가 전혀 없는 완전한 연구를 수행해 내기는 거의 불가능하다. 다만 연구결과의 내적타당도(internal validity)와 외적 타당도(external validity)를 극대화하여 연구표본에서 얻어진 인과적 관련성에 관한 결론이 일반인구에 유용하게 적용될 수 있도록 최선을 다하는 것이 연구자의 의무라고 하겠다. 타당도가 높은 연구를 수행하기 위하여는 연구자는 연구의 계획단계부터 연구수행과정, 연구자료의 분석에 이르기까지 발생할 수 있는 오류의 종류와 발생되는 이유에 관한 정확한 지식을 가지고 이에 대처할 수 있어야 한다.

연구의 인과적 추론과정에 개입될 수 있는 오류는 무작위 오류(random error)와 계통적 오류(systematic error)로 구분할 수 있다. 두 가지 오류를 정확히 구분하는 것은 오류를 최소화하는 방법이 서로 다르기 때문에 매우 중요하다. 무작위 오류는 우연(by chance)에 의하여, 즉 특별한 이유 없이 연구의 결론을 긍정적이거나 부정적인 어느 방향으로도 똑같이 비뚤어지게 만들 수 있는 원인에 의하여 발생한 잘못된 결론이다. 만약 일반인에서 실제 B형 간염 바이러스에 대한 항체양성률이 30% 라고 가정할 때, 잘 선정된 무작위 표본인 경우에는 표본으로 100명을 뽑으면, 그 가운데 거의 정확히 30명이 B형 간염 바이러스의 항체를 가지고 있어야 한다. 그러나 실제로는 매 100명의 표본마다 정확히 30명씩이 항체양성자로 나타나지는 않고, 이와 가까운 숫자인 28, 29, 31, 혹은 32명만큼의 사람이 항체를 가지고 있는 것으로 나타나게 된다. 때로는 19명이나 42명같이 전혀 엉뚱한 숫자의 항체양성자가 나타날 수도 있을 것이다. 이와 같이 동일한 모집단으로부터 표본을 추출하는 경우에 특별한 이유없이 표본추출에 따른 변동(sampling variation)에 의하여 결과가 조금씩 달라 보이는 것을 무작위 오류라고 한다. 무작위 오류의 영향을 줄이는 여러 기법들 중에서 가장 간단하고 잘 알려진 방법은 표본의 크기를 늘리는 것이다. 큰 표본을 사용하면 추정의 정밀도(precision)가 높아져서 표본 추출에 따른 변동폭을 줄이고 따라서 무작위오류의 크기를 줄일 수 있다.

계통적 오류란 비뚤림 또는 바이어스(bias)라는 용어로도 표현하는데, 연구계획이나 수행상의 잘못으로 인하여 연구결과를 특정한 방향으로 비뚤어지게 만들어 잘못된 결론을 내리게 되는 오류를 일컫는다. 계통적 오류는 크게 세 가지 범주로 구분하고 있다. 첫째는 연구대상을 선정하는 과정에서 모집단을 대표하지 못하거나, 연구의 목적에 적합하지 않는 대상을 선정하므로서 타당한 결론을 내리지 못하는 경우인데 이러한 비뚤림을 선택비뚤림(selection bias)이라고 한다. 예를 들면, 우리나라 성인에서의 폐결핵 유병률을 파악하기 위하여 전국의 시 도립병원에 일년동안 흉부 방사선촬영을 받았던 사람들의 판독결과를 분석하였다면, 그 결과로 도출된 폐결핵 유병률은 과연 우리나라 전체 성인들의 폐결핵 유병률이라고 인정할 수 있을까? 만약 시 도립병원에 내원하여 흉부 방사선촬영을 받는 성인들의 성, 연령, 수입, 직업, 교육정도 등의 특성이 우리나라 전체 성인들을 대표할 수 있다면 그 결과를 받아들일 수 있겠지만, 그렇지 않고 특정 계층의 사람들로 구성되어 있는 경우라면 대표성을 인정하기 힘들게 된다. 구체적으로 만약 폐결핵의 유병률이 저소득층에서 높고, 시 도립병원에 내원한 성

인들의 경제수준이 우리나라 전체 경제수준보다 평균적으로 낮은 사람들이 많다면, 폐결핵 유병률은 실제보다 과대평가되어 나타날 것이다. 이러한 경우에 선택비뚤림이 작용하고 있다고 평가한다. 다른 예로는, AIDS 바이러스에 감염된 지 3개월 이내의 환자들은 항체가 나타나지 않기 때문에, 연구대상으로 선정된 표본에 이들이 섞여 있게 되면 AIDS 바이러스 감염률은 실제보다 낮게 평가될 것이다.

둘째는 연구대상자로부터 연구자료를 수집하는 과정에 발생할 수 있는 비뚤림으로 정보비뚤림(information bias)이라고 한다. 연구대상이 되는 위험요인의 분류가 잘못되어 정보를 정확하게 얻을 수 없는 경우에 이러한 오류가 발생하게 된다. 예를 들면, 식이 섭취 내용과 암발생간의 관련성을 규명하기 위한 연구를 수행할 때, 연구대상으로 부터 각종 식품의 섭취빈도와 양을 파악하는 설문지 문항의 분류항목이 명확히 구분되기 어려운 경우에 이런 오류가 발생하기 쉽다. 또한 환자-대조군연구에서 환자군과 대조군에 속한 연구대상자들이 과거 경험에 대한 기억을 서로 다른 정확도로 회상해내는 경우에 비뚤린 결론을 내릴 수 있게 된다(recall bias). 예를 들면, 임신초기에 복용한 약물과 선청성 기형에 관한 관련성을 평가하기 위한 환자-대조군연구에서 특정 약물의 복용에 대한 회상에 환자군에서는 세밀하게 기억해내고 대조군에서는 건성으로 기억해 내므로서 실제 그 약물이 선천성 기형의 위험요인이 아닌데도 불구하고 과대평가되어 위험요인으로 평가될 수 있다.

세 번째는 특정한 위험요인과 질병발생간의 관련성을 규명하는 연구에서, 위험요인과 상관관계를 가지면서 동시에 연구대상을 유발할 수 있는 제 3의 변수들(교란변수; confounding factors)이 존재할 때, 연구결과를 분석하는 과정에 이러한 변수의 영향을 적절하게 보정하여 주지 않으면 연구결과에 비뚤림이 발생할 수 있는데 이를 교란비뚤림(confounding bias)이라고 한다. 예를 들면, 음주가 폐암발생에 미치는 영향을 규명하기 위한 연구를 수행하는 경우에, 흡연이라는 변수는 음주와 상관관계를 가지면서 동시에 폐암을 유발할 수 있기 때문에 교란변수가 된다. 이 흡연이라는 교란변수의 영향을 보정해 주지 않으면 실제로는 음주와 폐암발생간에 아무런 관련성이 없더라도 음주와 흡연간의 상관성에 의하여 마치 음주가 폐암을 유발하는 것처럼 나타나게 된다. 이러한 교란변수의 영향을 보정하기 위하여 연구설계시에 연구대상을 교란변수에 따라 제한하는 방법을 쓰거나, 교란변수에 대하여 짝짓기를 하므로서 교란변수의 영향을 배제하는 방법을 적용한다. 수집된 연구자료를 분석할 때 교란변수의 계층에 따라 연구대상을 나누어 층화분석을 하거나, 다변량분석법을 적용하므로서 교란변수의 영향을 보정한 상태에서 연구대상 요인과 질병간의 독립적인 관련성을 평가할 수 있다.

타당한 연구결론을 얻기 위하여는 오류의 정도를 최소화하기 위하여 연구를 시작하기 전에 비뚤림이 작용할 수 있는 가능성을 배제하기 위하여 완벽한 연구설계를 하도록 최선을 다하고, 연구계획서에 있는 대로 충실히 연구를 수행하여야 한다. 오류를 최소화하기 위한 연구설계단계, 수행단계 및 자료분석단계에서 적용할 수 있는 유용한 방법들을 소개하면 그림 1과 같다.

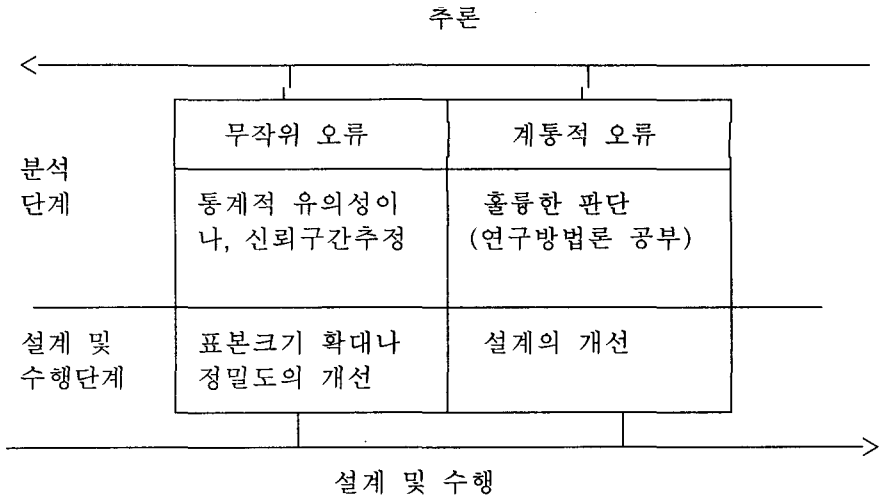


그림 1. 연구의 오류를 최소화하기 위하여 유용한 방법들

5. 역학연구의 설계

역학연구에서 이용하는 연구설계의 종류는 관찰적 방법으로서 환자사례보고 및 환자군연구, 단면적 연구, 생태학적 연구, 환자-대조군 연구, 코호트 연구 등을 들 수 있고, 실험적 방법으로서 무작위배정 임상시험을 들 수 있다. 분류의 순서에 따라 연구결과에 근거하여 인과관계를 논할 때 그 타당도의 강도는 커지지만, 각 연구설계의 순서에 비례하여 연구수행시의 어려움이 급증하기 때문에 실제로 연구가 수행되는 빈도는 그 역순이 되고 있다(표 1).

표 1. 연구설계의 종류별 연구방법, 인과관계에 관한 설득력 크기 및 수행빈도

연구설계의 종류	연구방법	설득력 크기	수행빈도
관찰적 연구			
환자사례보고	관찰	가장 약함	가장 빈번함
환자군 연구	"		
단면적 연구(생태학적 연구)	"		
환자-대조군 연구	"		
코호트 연구	"		
실험적 연구			
무작위 임상시험연구	실험	가장 강함	가장 드뭄

1) 환자사례보고 (Case report)

환자사례보고는 흔히 볼 수 없는 특이한 질병을 가진 환자를 관찰하거나, 질병의 경과가 특이한 환자에 관한 사항을 기술하여 학계에 보고하는 것으로서, 특정 원인적 요인과 질병발생 간의 인과적 관련성에 관한 가설을 제공할 수 있는 매우 경제적인 방법이기는 하지만, 단 한 명의 환자를 관찰한 것이기 때문에 그러한 가설을 검정할 수 없는 것이 단점이다. 그러나, 약물에 의하여 유발된 특이한 부작용을 관찰한 경우에는 이러한 사례보고가 큰 기여를 할 수도 있다. 즉, 약물복용과 부작용발생간의 시간간격이 그 약물의 약물역동학적 성상과 일치한다든지, 부작용의 특성이 그 약물의 약리학적 특성과 일치한다든지, 용량-반응관계를 보인다든지, 약물의 투입을 중단하였을 때 부작용이 소실되었다가 재투여시에 재발하는 양상을 관찰하게 되면 인과관계를 강력히 시사하는 것으로 받아들일 수 있게 된다. 예를 들면, 장기간 효과를 지속하는 마취제인 메타돈(methadone)을 과잉투여하여 혼수상태에 빠진 환자에게 길항제인 날록손(naloxone)을 투여하면 혼수상태에서 깨어났다가, 날록손의 혈중농도가 떨어지면서 다시 혼수상태로 돌아가는 것을 관찰하게 되는 경우 그 환자의 혼수는 메타돈에 의한 것임을 단일한 환자로부터 관찰한 내용일지라도 관련성을 인정할 수 있게 된다.

2) 환자군연구 (Case series study)

환자군연구는 다수의 동일한 질병을 가진 환자들을 대상으로 가능한 원인적 요인들을 평가하고 기술하거나, 동일한 요인에 폭로된 사람들에서 발생되는 여러 가지 질병들을 평가하고 기술하는 형태의 연구이다. 이러한 형태의 연구는 특정한 약물을 복용한 환자들에서 발생하는 부작용들의 발생여부와 발생빈도를 파악하는데 유용하다. 첫 번째 경우의 예는 유럽에서 무과립구증을 유발한다는 이유로 시판이 금지된 메티아마이드(metiamide)와 화학적 구조가 유사한 궤양치료제인 시메티딘(cimetidine)이 미국에서 시판되고 있기 때문에 시메티딘에 의하여도 같은 부작용이 발생할 것인지를 확인하기 위하여 이러한 연구를 수행한 적이 있다. 두 번째 경우의 예로는 혈압치료제인 프라조신(prazosin)을 고혈압환자에게 처음 투여하였을 때 발생하는 졸도의 빈도를 파악하는 목적으로 연구를 수행한 경우가 있다.

이러한 형태의 연구의 단점은 대조군이 없기 때문에 가설을 검정할 수 없다는 점이다. 예를 들어, 폐색전증(pulmonary embolism)이 발생한 여성 환자들의 특성을 파악한 결과 환자의 30%가 경구용 피임약을 복용하고 있었다면, 경구용 피임약이 폐색전증의 원인이라고 할 수 있을까? 이 경우에 폐색전증환자가 아닌 여성으로 이루어진 비교 가능한 대조군이 없기 때문에 아무런 결론을 내릴 수 없게 된다. 즉, 그림 2에서 제시한 가상적인 자료에서 보는 바와 같이 건강한 여성을 대표할 수 있는 대조군에서 경구용 피임약을 복용하는 율이 환자군과 차이가 없다면 인과관계를 주장할 수 없게 된다. 반면에 환자군에서의 경구용 피임약 복용율 30%에 비하여 대조군에서의 피임약 복용율이 10%로 현저히 낮다면 피임약의 복용이 폐색전색증을 유발하는 위험도를 약 4배가량 증가시킨다는 원인적 관련성을 주장할 수 있겠지만, 반대로 대조군에서의 복용율이 70%로 현저히 높다면 오히려 질병발생 위험도를 20%이하로 감소시키는 보

호효과가 있는 것으로 주장할 수도 있게 되므로, 적절한 대조군으로 부터 관찰한 내용없이 환자군만으로 원인적인 요인에 관한 적절한 추론을 내리기는 매우 어렵다.

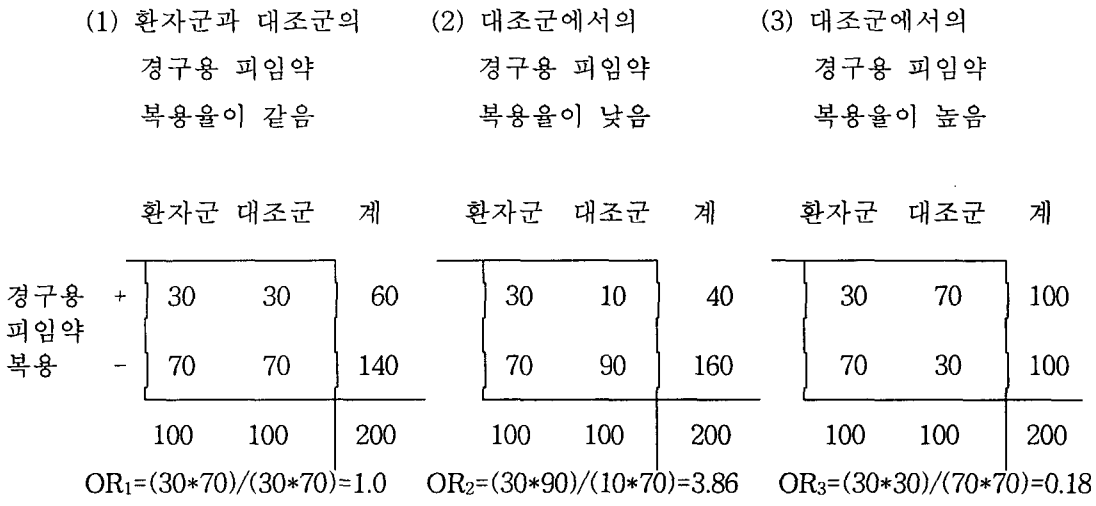


그림 2. 대조군에서의 경구용 피임약 복용율에 따른 폐색전색증과의 관련성

3) 단면적 연구 (Cross-sectional study)

단면적 연구는 모든 측정이 단일 시점에서 이루어지고 추적관찰기간이 없다는 점이 특징이며, 위험요인과 질병의 유병양상을 파악하는 기술적 연구로서 보건행정적인 측면에서 매우 유용할 뿐아니라, 특정 지역의 병원에서 진료를 받게 될 환자규모, 즉 의료수요를 파악하는데 유용한 연구이다. 예를 들면, 미국의 HANES(Health and Nutrition Examination Survey)에서는 연구대상을 미국민 전체를 대표할 수 있도록 뽑아서 면접과 각종 검사를 시행하였는데, 조사 내용에는 고혈압의 유병률과 일일 평균 지방섭취량 등에 관한 측정내용이 들어 있어 그 결과 미국인의 건강과 생활습관을 대표할 수 있는 매우 가치있는 정보를 제공하고 있다.

단면적 연구의 설계과정은 첫 단계로 연구주제를 결정하고, 다음으로 연구자는 연구대상집단과 접근 가능한 인구집단에 대한 기준을 정하고 표본추출방법을 구상한 다음, 이 표본에서 연구할 위험요인과 질병을 결정하고, 각 변수에 대하여 측정할 방법을 결정한다. 그 다음 단계로 연구계획을 충실히 따르면서 연구를 수행하면 된다. 성병크리닉을 방문한 여성을 대상으로 성병을 유발하는 위험요인을 조사하는 단면적 연구의 예를 들면, 연구자는 연구대상환자들이 과거에 경구피임약을 사용한 적이 있는 지를 파악하고, 동시에 자궁경부에서 면봉으로 검체를 채취하여 클라미디아 배양검사를 의뢰한다. 이러한 형태의 연구에도 여러 가지 시간적 요소들이 포함되어 있다. 즉, 과거 수년간의 경구피임약 사용이 예측변수가 되고, 결과변수인 클라미디아 감염여부는 배양검사결과가 통보될 때까지 알 수가 없으며, 연구자가 연구에 필요한 수의 모든 연구대상을 검사하기까지에는 6개월 이상이 걸릴

수 있다. 그러나, 이 연구는 연구자가 연구대상에 대하여 한 시점에서 위험요인에 관한 정보와 질병에 걸려 있는 지에 관한 모든 정보를 얻기 때문에 연구설계를 단면적 연구로 인정할 수밖에 없게 된다. 즉, 앞으로 설명하게 될 코호트 연구와 구별할 수 있어야 한다.

단면적 연구의 장점은 연구대상이 질병에 걸릴 때까지 기다릴 필요가 없다는 점이다. 즉, 상대적으로 신속하고 값싸게 이루어지며, 연구대상을 장기간 추적하는 과정에서 발생하는 대상자의 탈락문제를 걱정할 필요가 없다. 단면적 연구는 질병의 유병률이나 위험인자를 가진 분율을 알 수 있는 유일한 연구방법이다. 단면적 연구는 인과관계의 망(network)을 조사하는데 편리하다. 앞에서 든 예처럼, 연구자는 예측변수로 나이를 조사하여 결과변수로서의 경구피임약 사용여부를 조사할 수 있고, 그 다음으로 경구피임약 사용을 예측변수로 하여 클라미디아 감염이라는 결과변수를 조사할 수 있다. 단면적 연구는 코호트 연구나 실험적 연구의 pilot study로 사용할 수 있다. 그 결과로 연구대상이 될 인구집단의 기초적인 지역적, 임상적 특성을 알 수 있고, 때로는 연구하고자 하는 원인적 요인과 질병발생간의 관련성의 크기를 추정할 수 있게 된다. 예를 들면, 음주와 HDL-콜레스테롤 농도간의 관련성에 대한 단면적 연구에서 두 변수간의 관계가 먼저 관찰되었고, 나중에 코호트 연구와 실험적 연구를 통해 인과관계가 있음이 입증되었다.

단면적 연구의 단점은 자료수집이 단시점에서 이루어진 연구이기 때문에 위험요인과 질병발생간의 시간적 선후관계를 확인할 수 없어 그 결과만으로는 인과관계를 확정하기가 어렵다는 점이다. 또한 모집단에서 추출된 개인을 대상으로 자료를 수립하는 단면적 연구로 희귀한 질환을 연구하는 것은 비현실적이다. 예를 들어, 발생률이 낮은 암을 연구대상으로 단면적 연구를 수행하려면 최소한 수 만명이상의 인구집단을 대상으로 관찰하여야 한다.

4) 생태학적 연구 (Ecological study)

생태학적 연구는 개인이 아닌 인구집단을 연구단위로 수행하는 연구설계로서, 국가나 지역을 연구단위로 하여 여러 국가(지역)에서 원인적 요인에 대한 폭로정도와 질병에 의한 사망률(발생률)간의 상관관계를 파악하거나, 또는 특정한 지역에서 원인적 요인의 연도별 변화양상과 그 원인적 요인에 의하여 발생하는 것으로 추정되는 질병의 연도별 변화양상간의 관련성을 분석하므로서, 특정 질병의 발생원인에 관한 가설을 제기하는데 유용하게 활용되고 있다. 예를 들면, 국가별로 국민 일인당 담배 생산량과 폐암 사망률을 이용하여 상관관계를 분석하므로서 흡연과 폐암발생간의 관련성에 관한 가설을 제기한 바 있다. 또한 제약회사의 자료로부터 파악한 경구용 피임약의 연도별 판매량과 정부의 사망원인통계로부터 파악한 정맥 색전 전색증(venous thromboembolism)으로 인한 연도별 사망률간의 관련성을 분석하여 경구용 피임약과 정맥 색전전색증간의 인과관계를 주장하는 가설을 제기하기도 하였다. 특히 정맥 색전전색증으로 인한 사망률이 가임 연령의 여성에서만 경구용 피임약의 판매량과 상관관계가 높게 나타나고, 다른 연령층의 여성이나 남성에서는 전혀 그런 관련성을 나타내지 않으므로서 그 가설을

받아들일 수 있는 타당성이 커지게 되었다.

생태학적 연구의 장점은 이미 만들어져 있는 각종 자료들을 이용하여 분석하기 때문에 연구결과를 신속하게 얻을 수 있고 연구비도 매우 적게 든다는 점이다. 그러나 생태학적 연구의 단위가 개인이 아니고 집단이기 때문에 그 결과가 개인에게 직접 적용되지 않는 오류가 발생할 수 있다는 점(생태학적 오류)을 들 수 있고, 교란변수의 영향을 보정할 수 없기 때문에 인과관계를 입증하는데는 상당히 취약한 연구설계로 간주되고 있다.

5) 환자-대조군 연구 (Case-control study)

환자-대조군 연구는 특정한 질병을 가진 환자군과 그 질병을 가지지 않으면서 이들과 유사한 특성(성, 연령 등)을 가진 대조군을 선정하여 두 집단에 속한 사람들의 과거 경험들을 비교분석하므로서 질병발생에 유의하게 관련되는 위험요인을 밝히고자 하는 연구설계이다(그림 3). 예를 들면, 폐암에 걸린 여성환자들을 환자군으로 하고 이들과 유사한 특성을 가진 여성들 가운데 폐암에 걸리지 않은 여성들을 대조군으로 선정한 뒤, 두 집단에서의 과거 흡연여부를 파악하여 비교분석하므로서 여성에서의 흡연과 폐암발생간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다.

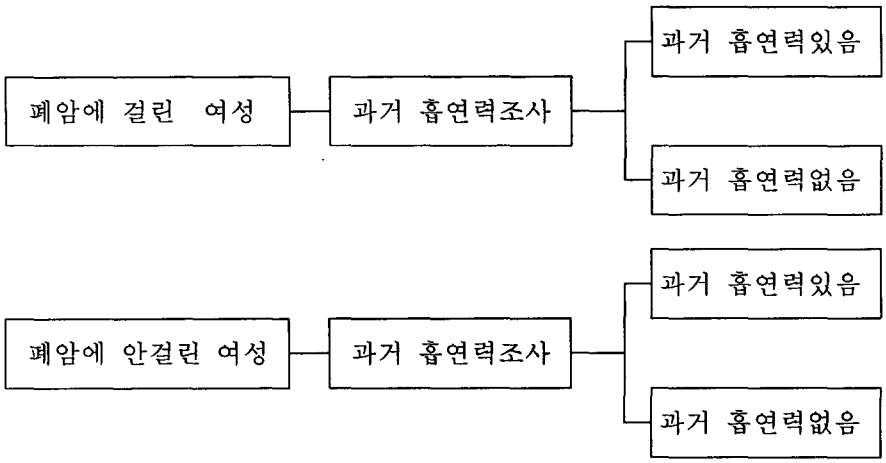


그림 3. 환자-대조군 연구의 연구설계.

환자-대조군 연구의 장점은 암을 비롯하여 비교적 드물게 발생하는 질병의 위험요인을 규명하기 위한 연구에 유용하고, 단일한 질병을 발생시키는 여러 가지 위험요인들을 동시에 파악할 수 있으며, 비교적 단시간에 적은 연구비로 연구결과를 얻을 수 있다는 점들을 들 수 있다. 앞의 환자군 연구에서 예로 든 젊은 여성에서 발생한 질선암종의 위험요인을 밝히기 위하여 그 당시 보스톤지역 전체에서 파악된 모두 8명의 환자군과 같은 시기에 동일한 병원에서 태어났던 정상인 여자들을 1:4로 짝지어 뽑은 32명의 대조군을 연구대상으로 하여, 두 집단의 어머니들이 과거 임신초기에 경험하였던 내용을 파악하여 분석한 결과, 임신 초기에 산모들이 복용하였던 DES(diethylstilbestrol)와 질선암종 발생간의 유의한 관련성을 밝힐 수 있었다.

환자-대조군 연구의 단점으로는 연구대상이 되는 위험요인에 노출된 사람의 수가 적은 경우에는 적용하기 어려우며, 과거에 경험한 위험요인에 관한 정확한 정보를 파악하기 어려운 경우에는 거의 이용할 수 없다는 점들을 들 수 있다. 또한 발생된 환자로부터 과거의 위험요인에 관한 정보를 거꾸로 파악하는 연구 형태이기 때문에 위험요인에 따른 질병의 발생률을 직접 산출할 수 없게 된다. 환자군에 대한 대조군을 선정하는 과정에서 비교성이 없는 사람들을 선정하는 경우에는 선택비뚤림이 나타나게 되며, 과거의 생활습관에 관한 정보를 수집하는 과정에서 정확성이 떨어지거나, 환자군과 대조군에서의 정보수집과정이 같지 않은 경우에는 정보비뚤림이 초래되고, 질병을 유발하는 위험요인과 질병 발생에 동시에 관련되는 제3의 요인인 교란변수를 적절하게 보정하지 않는 경우에는 교란비뚤림이 발생하는 등 각종 비뚤림이 야기될 가능성이 높다.

6) 코호트 연구 (Cohort study)

코호트 연구는 연구대상 질병에 걸리지 않은 건강한 사람들을 연구대상으로 선정한 다음, 연구대상 위험요인을 가지고 있는 사람들(폭로 코호트)과 그러한 위험요인을 가지고 있지 않은 사람들(비폭로 코호트)로 연구대상으로 구분한 다음에 이들을 추적 관찰하여, 두 코호트에서의 연구대상 질병의 발생률을 비교분석하므로서, 특정 위험요인과 질병발생간의 관련성을 규명하고자 하는 연구이다 (그림 4). 예를 들면, 폐암에 걸리지 않은 건강한 젊은 여성 가운데 흡연을 하고 있는 여성을 폭로 코호트로 정하고 흡연을 하지 않는 젊은 여성을 비폭로 코호트로 정한 뒤, 두 코호트를 추적 관찰하면서 폐암의 발생률을 파악하여 비교분석하므로서 여성에서의 흡연이 폐암 발생에 미치는 인과적인 관련성을 규명할 수 있다.

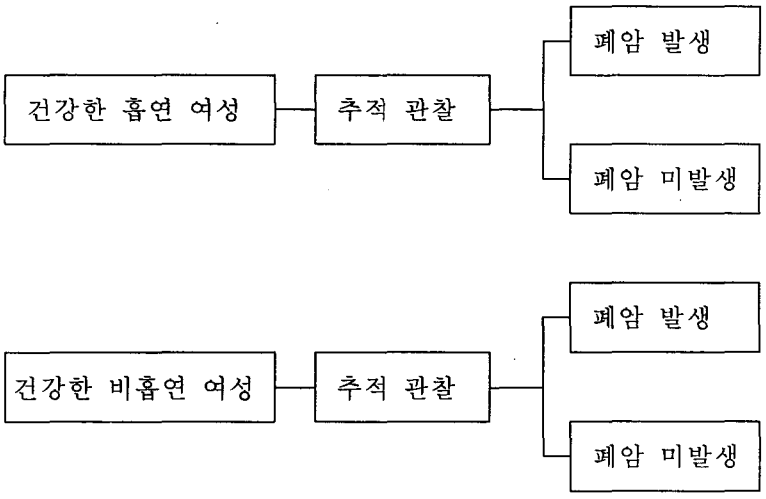


그림 4. 코호트연구의 연구설계.

코호트 연구의 장점은 한가지 위험요인에의 폭로로 인한 여러 가지 질병의 발생여부를 파악할 수 있고, 일반인구집단에서의 특정 위험요인에의 폭로빈도가 높지 않은 경우에도 적용할 수 있으며, 위험요인에 관한 정보를 질병이 발생하기 전에 파악하기 때문에 환자-대조군 연구에 비하여 위험요인에 관한 정보를 정확히 파악할 수 있다는 점이 큰 장점이며, 동시에 특정

위험요인과 질병 발생간의 시간적인 선후관계가 명확하기 때문에 인과관계의 규명에 매우 유리하다는 점등을 들 수 있다.

그러나, 코호트 연구는 일반적으로 많은 수의 연구대상자를 필요로 하는데, 특히 발생률이 낮은 질병의 원인적 요인을 규명하고자 하는 경우에는 대규모의 연구대상을 필요로 하게 되어 연구수행 가능성이 떨어지게 된다. 위험요인에의 장기간에 걸친 폭로와 질병발생간의 관련성을 규명하기 위하여는 추적관찰기간이 길어지는데, 이 경우에는 연구대상자와 연구자의 도중탈락이 문제가 되며, 연구비도 많이 들게 된다. 추적 관찰하는 기간에 위험요인에의 폭로정도가 변하는 것을 정확하게 측정하기 힘들며, 많은 수의 연구대상을 추적 관찰하는 경우에 연구대상중 누구에서 언제 연구대상이 되는 질병이 발생하였는지 여부를 정확하게 파악하기 어렵고, 또한 질병발생에 관한 정보를 대부분의 경우 정기적인 전화나 우편설문조사로 파악하기 때문에 정확한 진단명을 확인하기 어려운 점 등이 코호트 연구의 단점으로 들 수 있다.

7) 무작위배정 임상시험 (Randomized controlled clinical trial)

임상시험은 사람을 직접 연구대상으로 하여 약물의 효능과 안전성을 평가하는 실험적 연구로 정의할 수 있다. 새로운 약물을 개발하여 전임상실험으로 효능과 안전성을 확인하게 되면, 직접 사람을 대상으로 하는 임상시험을 수행하게 된다. 일반적으로 제1상과 초기2상 임상시험에서는 단일한 군을 대상으로 하지만, 후기2상과 제3상에서는 연구대상이 되는 신약과 효과를 비교하기 위한 대조약을 사용하는 군을 설정하여 비교임상시험을 수행하는데, 그 전형적인 과정을 모식화한 것이 그림 5이다. 사람을 연구대상으로 삼기때문에 실험동물을 대상으로 하는 실험적 연구에 비하여 연구계획시에 고려하여야 하는 점이 많게 된다.

가장 우선적으로 고려하여야 할 문제는 윤리적인 측면이다. 윤리적인 문제가 있어서는 연구를 수행할 수 없게 되므로 환자가 계획중인 연구에 참여하므로서 어떠한 불이익이나 피해를 입게 될 것인지를 따져 보아야 하고, 환자를 연구대상으로 삼기 전에 환자에게 연구의 내용을 충분히 설명한 후에 본인의 자유의지에 의한 동의(informed consent)를 얻어야 한다.

두 번째 고려하여야 할 문제는 과학적인 측면에서의 고려사항으로서 연구결과의 내적 타당도(internal validity)를 높여 그 결과를 곧바로 환자진료에 적용할 수 있도록 하여야 한다는 점이다. 이를 위하여는 비교하고자 하는 약물치료군에 배정되는 환자들의 특성이 최대한 유사하도록 보장할 수 있도록 환자를 치료군과 비교군에 무작위배정(random allocation)하여야 하고, 연구목적을 달성할 수 있는 타당한 수의 환자를 연구대상으로 선정하여야 하며, 환자들이 치료에 최대한의 순응도(compliance)를 나타내도록 하고, 치료법의 적용 및 결과관찰 과정을 환자뿐 아니라 의료진에게도 비밀(blindness)로 하고, 치료효과의 평가 기준을 객관적이고 구체적으로 만드는 등의 노력으로 객관적이고 정확한 연구자료를 수집할 수 있어야 한다.

사람을 대상으로 하여 정보를 수집하는 경우에 환자의 개인신상에 관한 정보뿐 아니라 치

료효과에 관한 정보도 객관적이고 정확하게 얻기 어려운 경우가 있다. 예를 들어, 새로운 약의 치료효과를 판정하는 기준이 주관적인 증상의 개선 정도일 경우에, 만약 어떤 환자가 자신이 새로운 약을 투여하는 실험군에 포함된 사실을 알게 되면 자신의 주치의인 연구자를 기쁘게 해주기 위하여 연구대상 약물에 의한 효과를 별로 느끼지 못하는 경우에도 매우 효과가 좋다고 보고할 수 있어서 실제 약물의 효과보다 과장된 결과를 얻을 수 있다. 일단 임상시험의 내적 타당도가 보장될 수 있으면, 연구결과를 보다 넓은 대상에게 적용할 수 있도록 외적 타당도를 높이도록 노력하여야 하는데, 이를 위하여는 다른 환자들에게 일반화할 수 있도록 같은 질병을 가진 환자들을 대표할 수 있도록 연구대상 환자를 선정하고, 치료의 내용을 표준화하여 연구결과를 유사한 다른 치료방법에 대하여 일반화할 수 있도록 하여야 한다. 다시 말하면, 임상시험을 수행하기 전에 충분한 기간 연구에 참여할 연구자들이 공동노력으로 그 연구를 윤리적이고 과학적으로 수행하기 위하여 충실한 내용을 담은 연구계획서를 작성하는 것의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않는다.

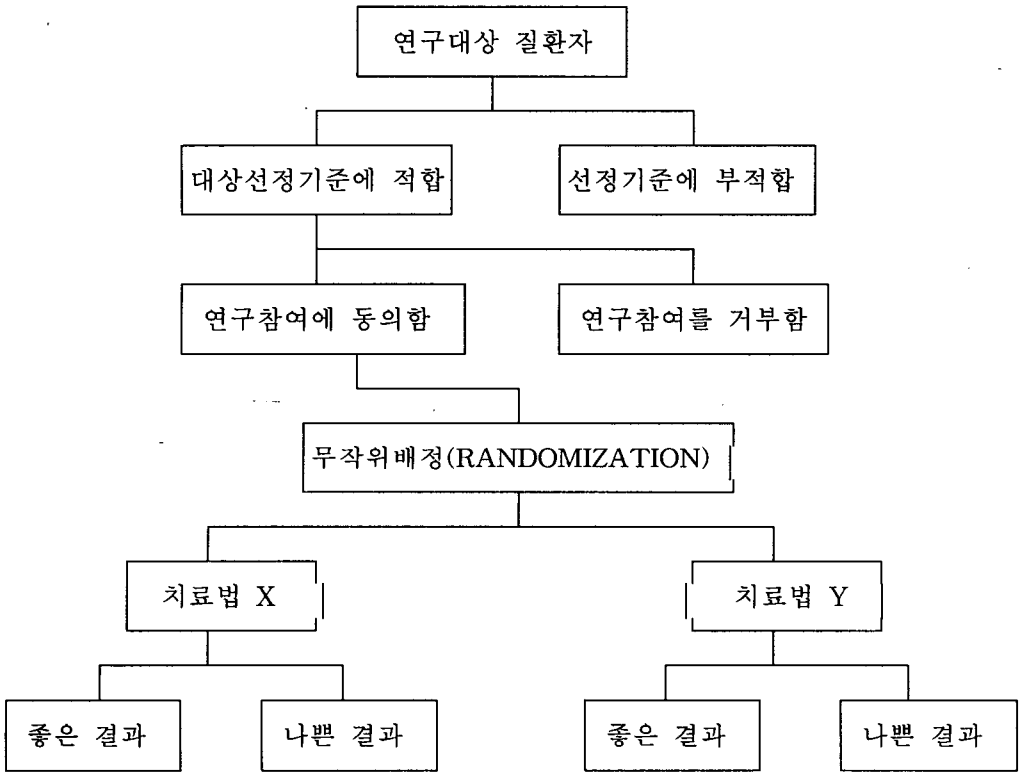


그림 5. 무작위배정법의 전형적인 연구설계.

임상시험의 설계 가운데 연구대상으로 선정된 환자를 치료군과 비교대조군에 무작위로 배정하여 치료효과를 비교 평가하는데 흔히 이용되는 두 가지 연구설계는 병행설계 (parallel design)와 교차설계 (crossover design)이고, 비교적 최근에 개발되어 특히 제2상 임상시험에서 그 활용도가 큰 설계형태인 연속설계 (sequential design)를 비롯하여 많은 변형들이 임상시험연구에서 활용되고 있다.

가. 병행설계

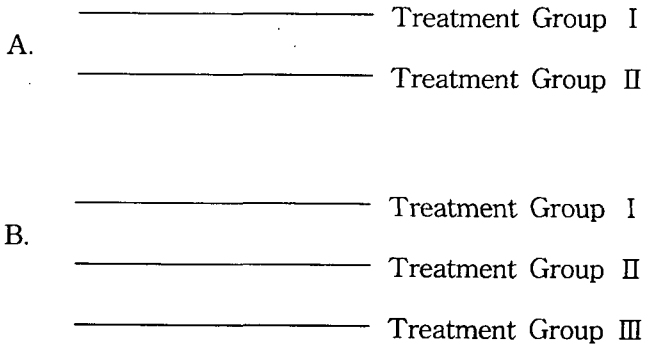
병행설계는 대부분의 실험적 연구에서 사용하기에 적합한 연구형태로서, 연구대상으로 선정된 환자는 치료군과 비교대조군 가운데 한 군으로 무작위배정되며, 전체 임상시험기간동안 한가지 종류의 치료법만을 적용받게 된다.

병행설계는 임상시험의 구체적인 목적과 연구내용에 따라 여러 가지 형태로 구성할 수 있는데, 그 중 전형적인 설계의 형태를 그림 6에 제시하였다. 첫 번째 설계는 가장 흔한 형태로서 연구대상으로 선정된 환자에 대한 기초자료를 얻은 뒤 치료효과를 비교하고자 하는 두 가지 또는 세 가지 약물치료군으로 환자를 무작위로 배정한 다음 추적관찰을 시행하여 치료효과를 평가하게 된다. 연구대상으로 삼는 새로운 약물을 투여하는 군과 이에 대한 비교대조군으로 위약을 투여하거나 또는 기존의 표준치료제를 투여하는 군을 설정하는 설계가 가장 단순한 형태이다(A). 만약 대조군을 위약과 표준치료제를 투여하는 두 가지 군을 모두 설정하고자 할 때 세 군을 사용하는 설계형태가 된다(B). 두 번째 설계는 두 가지 약물의 효과를 비교하고, 각 약물에서의 용량을 증감하여 용량-반응관계까지 평가하고자 할 때 유용한 형태이다.

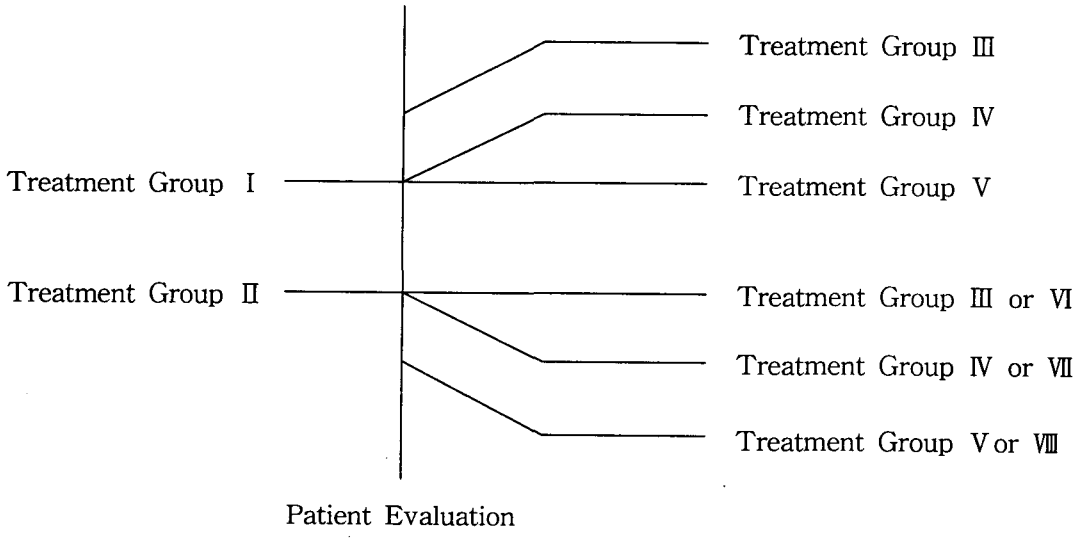
세 번째는 위약(placebo)에 의한 효과를 평가한 뒤 신약투여군과 위약투여군, 표준치료제 투여군 또는 신약의 용량을 달리하여 투여하는 군을 설정하여 치료효과를 비교하는 형태이다. 이러한 형태의 설계는 임상시험에 참여하는 환자들의 순응도를 높이기 위하여 연구에 참여하기로 동의한 환자들을 연구대상군에 무작위배정하기 전 일정한 기간(run-in period) 위약을 투여하면서 순응도를 평가하여 순응도가 일정 수준이상이 되는 환자들만을 최종 연구대상으로 선정하기 위한 용도로도 이용되고 있다.

이 외에도 임상시험을 수행하는 도중에 일정 기간 위약에 대한 효과를 평가하는 기간을 삽입시키거나, 비교하고자 하는 각 치료군에서의 약물 용량을 달리하여 일정 기간 투여하면서 용량-반응관계를 파악할 수 있도록 고안할 수도 있고, 두 가지 약물을 함께 투여하는 경우의 치료효과를 평가하기 위하여 먼저 환자에게 치료내용을 비밀로 하면서 치료효과를 평가한 다음, 환자와 의사에게 비밀로 하는 양측 눈가림법을 적용하고, 치료군을 각각의 약물을 투여하는 군과 두 가지 약물을 동시에 투여하는 군 및 위약을 투여하는 군 등의 넷으로 나누어 임상시험을 수행하여 약물의 상호작용효과를 평가할 수 있게 설계할 수도 있다.

1. COMMOM PARALLEL DESIGNS



2. TWO PART PARALLEL TRIAL



3. PARALLEL DESIGN WITH PLACEBO INITIATION

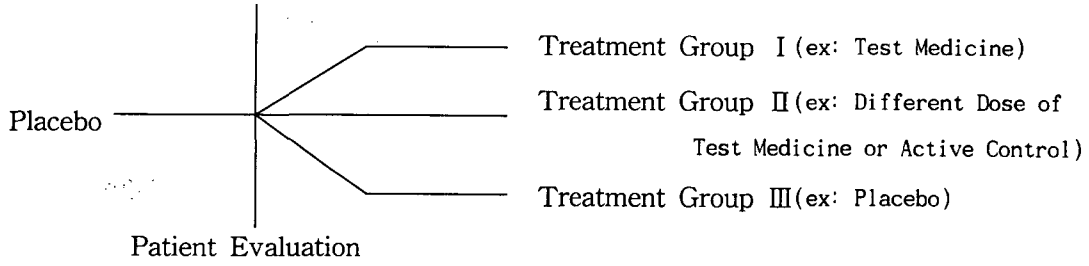


그림 6. 병행설계의 전형적 형태

나. 교차설계

교차설계는 무작위 배정법의 특수한 형태로서, 각 연구대상 환자가 자신의 대조군 역할을 하도록 하는 연구설계이다. 교차설계의 형태도 연구의 구체적인 목적과 연구내용에 따라 그림 7에서 보는 바와 같이 다양하게 결정될 수 있다. 첫 번째 설계는 두 기간 교차설계(two-period cross-over design)의 가장 단순한 형태로서 연구대상으로 선정된 환자의 절반을 무작위로 선정하여 치료법 A나 치료법 B를 적용하여 치료하다가 일정한 기간이 경과한 후에 각각 치료법 B와 치료법 A로 변경하여 배정하는 형태이다.

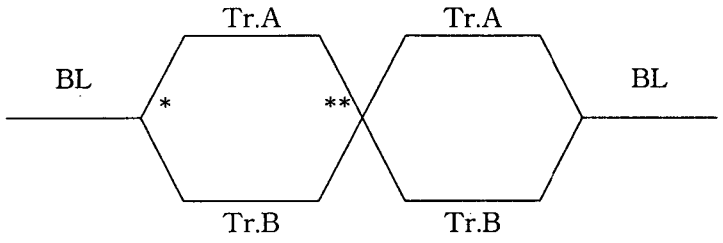
두 번째 설계는 전형적인 두기간 교차설계의 설계형태로서, 처음 연구대상 환자들에게 무작위로 치료법을 배정하여 일정한 기간 치료를 시행한 후, 치료방법을 바꾸기 전에 환자의 체내로부터 먼저 투여하였던 약물의 영향이 완전히 소실될 때까지 일정한 기간(washout period)을 경과한 다음, 교차된 약물을 투여하는 형태이다. 약물을 교차하기 전에 이와 같은 기간을 두는 것은 먼저 시행한 치료 약물에 의한 잔류효과(carryover effect)로 인하여 다음에 투여하게 될 약물의 효과에 영향을 미치는 것을 막기 위한 방법으로서 교차설계의 단점이 될 수 있는 약물의 체내잔류로 인한 상호작용효과의 발생을 막아주는 장치이다.

이러한 기본 형태를 응용하여 두 번의 약물군을 교차하는 네 기간 교차설계형태라든지, 네 기간 교차설계이면서 치료법을 교차하는 시점마다 일정기간의 washout period를 두는 형태를 설계할 수 있고, 두기간 교차설계의 형태이면서 두 번째 치료기간을 두 배이상 연장하여 관찰하는 형태를 설계할 수도 있다.

이러한 교차설계는 동일한 환자에서 치료하기 전후의 상태를 비교하기 때문에, 완전히 다른 환자들로부터 관찰한 치료결과를 비교하는 연구설계인 병행설계에 비하여 관찰된 치료효과의 변동폭이 적어지는 효과를 나타낸다. 통계적인 용어로 표현하면, 치료결과를 평가할 때 분산의 크기가 감소하게 되므로 동일한 치료효과의 차이를 규명하기 위한 임상시험을 계획할 때 병행설계에 비하여 연구에 필요한 연구대상자의 수를 적게 해주는 장점이 있다. 그러나, 전반부의 치료효과가 후반부에 영향을 미치지 않아야 한다는 상당히 엄격한 가정이 전제되어, 일반적으로 치료법을 교차적용하기 전에 첫 번째 치료약물이 체내에서 완전히 소실될 때까지 일정한 휴약기간(washout period)을 경과한 후에 두 번째 치료법을 적용하도록 하고 있다. 만약, 처음에 배정하였던 약물에 의한 치료효과가 두 번째 치료기간까지 지속되는 소위 잔류효과(carryover effect)를 가지거나, 환자의 상태가 주기적으로 호전되었다가 악화되는 순환상태를 계속하는 질병에 대하여는 이러한 설계를 적용하기가 적절하지 않다.

1. Single Crossover With No Intervening Baseline

(i.e. No Medicine-free interval)



2. Single Crossover With Intervening Baseline

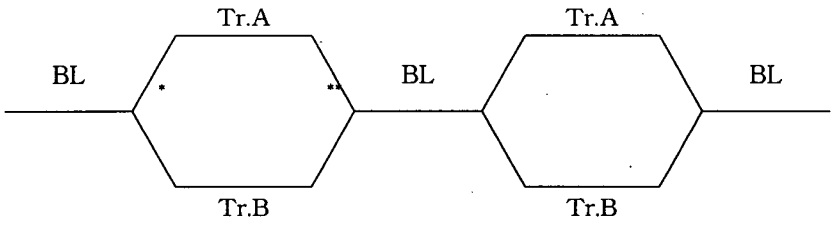


그림 7. 교차설계의 전형적 형태

참 고 문 헌

1. 박병주. 임상역학의 연구영역. 한국역학회지 1994;16:6-19
2. 박병주. 국내 항생제 임상시험계획서 분석결과로 본 항생제 임상시험 설계시 중점 고려 사항. 대한화학요법학회지 1995;13(1):15-23
3. 박병주. 임상시험의 수행. 대한소화관운동학회지 1998;4(2):238-250
4 Elwood JM. Causal relationships in Medicine: A practical system for critical appraisal. Oxford; Oxford University Press, 1992
5. Feinstein AR. Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985
6. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: The essentials, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988
7. Hulley SB, Cummings SR. Designing clinical research: An epidemiological approach. Baltimore; Williams & Wilkins, 1988
8. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Methods in observastional epidemiology. New York; Oxford University Press, 1986
9. Spilker B. Guide to clinical trials. New York, Raven Press, 1991
10. Weiss NS. Clinical epidemiology: The study of the outcome of illness. Oxford: Oxford University Press, 1986