

# I. 임상역학(Clinical Epidemiology)

천병렬

## 1. 임상역학이 대두된 배경

의사가 아무리 최선을 다해서 치료해도 환자의 상태는 악화되기만 하는 경우가 있음에 반해 최선을 다하지 않아도 환자의 상태가 호전되는 경우도 있다. 즉, 의학은 수단과 목적 사이에 예측불가능성이 존재하는 분야이다. 따라서 의학은 원하는 목적을 성취하는 것이 목표가 아니라 원하는 목적을 성취하기 위해서 가능한 모든 것을 다하는 것이다. 그래서 의학이란 “a stochastic art”라고도 정의한다. 즉, AD 2세기에 Alexander는 의학은 연역법적인 방법이 아닌 귀납법적인 방법에 의해 학문의 발전이 이루어져 왔다고 했다. 따라서 “대부분의 경우에는 ...” 또는 “아주 드문 경우에는 ...” 이라는 표현이 많이 사용되었으며 이는 개인적인 상황보다는 일반론적인 상황을 적용한 것이다. 그렇지만 의학의 확률론적 또는 추계론적(stochastic) 본질에 대해 찬성하는 학자도 있었지만 의문을 제기하는 학자도 있었다. 즉, Galen은 의학이란 완전무결한 학문으로 실제 임상에서 판단의 오류가 발생하는 이유는 환자 개인의 변이성 때문이라고 주장했다. 그는 개인 환자에게 적용할 때 발생하는 오류는 환자 개인의 특이체질 때문이라는 것으로 이는 언젠가는 의학의 발달에 의해 해결될 것이라는 견해이다. 위 두 사람의 견해 차이는 아직까지도 의학의 영역에서 논란이 되고 있다. 그리고 William Cullen이 의학연구의 방법을 독단적인(dogmatic) 방법과 경험론적인(empiric) 방법으로 분류했는데 그의 주장은 아직까지도 설득력이 있다. 왜냐하면 아직도 경험적인 것과 독단적인 것 모두 그 자체만으로는 현상을 설명할 수 없을 정도로 최근의 과학적 지식은 불충분하기 때문이다. 이를 임상시험의 측면에서 보면, 경험론적인 방법을 주장하는 Alexander는 어떤 종류의 치료법에 관한 평가는 의사 한 사람의 개인적인 판단에 의존하지 말고 많은 시행을 통하여 계량화된 정보에 의해 결론내려져야 한다고 주장하고 있는 반면, 독단적인 방법을 주장하는 Galen은 어떤 환자에 대한 진단과 치료의 판단 근거를 질병의 기전(생의학적 모델)으로써 설명하고자 한다. 즉, 병리생리학적, 면역학적, 유전학적, 그리고 약리학적인 지식을 적용하여 진단, 치료, 예후를 설명하려고 한다. 따라서 현재 대부분의 임상의학자들은 의학의 진정한 논리적근거를 환자의 내부에서 일어나는 질병발생기전에 두고 있으며 이 질병발생기전을 설명하는 데 훨씬 더 많은 관심을 두고 있다. 그러나 환자를 진단하거나 치료할 때 기존의 의학적인 지식 즉 생리학, 해부학, 생화학적인 지식으로 설명하고 판단하기 힘든 상황에 자주 부딪힌다. 환자가 호소하는 임상증상의 의미 또는 치료에

대한 환자의 반응을 예측하기 힘들 때가 많으며 이에 관한 전문의들의 의견도 일치하지 않거나 틀리는 경우도 있다. 그런데 실험실에서 사용되고 있는 과학적인 실험방법도 이를 해결하는 데 별 도움이 안된다.

이런 예측불가능한 현상을 다른 방법에 의해 설명하려는 노력은 임상 의사들이 중심이 되어 시도되기 시작하였다. 그러나 1930년대까지는 역학의 임상의학에의 적용이 활발하게 이루어지지 않았지만 1938년 미국의 예일대학 역학교수인 John Paul이 최초로 임상의학에 역학적 연구방법의 적용을 주장하면서 임상역학이란 용어를 소개한 이래 임상시험의 필요성이 부각되었다. 예방의학의 영역에서 활동하고 있던 기존의 역학자들(epidemiologists)은 인구집단을 대상으로 질병발생의 원인을 탐구하여 왔다. 그 노력의 결과 역학자들은 이런 의문점에 해답을 줄 수 있는 타당한 자료를 얻을 수 있는 연구방법론을 개발하였으며 통계학을 이용하여 얻어진 자료로부터 정보를 요약하여 질병의 예방과 환자의 치료에 이용하고 있다.

당분간 임상의학은 근본적으로 추계론적인(stochastic) 것으로 다루어질 추세임으로 임상시험의 대두는 필연적이다. 그리고 임상 의사들은 계량학적인 연구방법에 의해 질병을 연구하기보다는 이런 연구방법에 의해 요약된 정보를 임상의학의 실제 적용에 이용하고자 한다. 그렇지만 역학자들과 임상의학자들의 상호협조가 잘 이루어진다면 타당하고 실질적으로 유용한 자료를 얻을 수 있을 것이며 이에 관한 폭 넓고 신중한 해석을 통하여 더 나은 연구결과를 얻을 수 있을 것이다.

## 2. 임상역학의 정의 및 발전과정

임상역학의 영역은 임상역학의 정의와 적용분야가 무엇인가에 따라 설정될 수 있을 것이다. 임상역학의 정의를 Sackett 등은 “basic science for clinical medicine”으로, Feinstein은 “clinical epidemiology is concerned with studying groups of people to achieve the background evidence needed for clinical decisions in patient care.”로, Weiss는 “study of the natural history of disease”로, Spitzer은 “the study of determinants and effects of clinical decisions.”로 그리고 Fletcher 등은 “the application of epidemiological principles and methods to problems encountered in clinical medicine. It is a science concerned with counting clinical events occurring in intact human beings, and it uses epidemiologic methods to carry out and analyze the count.”로 내리고 있다. 따라서 임상역학을 “the application of epidemiological principles and methods to the practice of clinical medicine.”로 정의할 수 있을 것이다.

그러므로 임상역학은 임상 의학을 하는 사람들이 반드시 배워야 할 기초학문으로 생각된다. 왜냐하면 임상 의학의 연구에 관심이 있다면 과학적인 연구방법에 의해 타당한 자료를 수집하고 이를 적절히 분석하여 계량화시킴으로써 치료에 도움을 줄 수 있을 것이며 일반진료에 더 관심이 있는 임상 의사들도 이와 같은 임상역학적인 연구에 의해 제공된 정보의 의미를 정확히 이해하려면 연구방법의 기본적인 원칙들을 이해해야만 할 것이기 때문이다. 동시에 역학자는 임상 의학의 경험을 충분히 하지 못한 제한점을 극복하기 위해 환자를 만나야 할 것이다. 즉, 임상 의학자들이 역학을 공부하여 임상역학을 이끌어 나갈 것인지, 아니면 역학자들이 임상 의학에 더 관심을 가져 환자를 대상으로 역학적인 연구를 활발히 시도함으로써 임상역학을 이끌어 나갈 것인지는 크게 중요하지 않고 양쪽의 상호협조에 의해 임상역학의 발전이 가속화되는 것이 바람직할 것이다. 그러나 방법론적인 측면에서 볼 때, 역학자들이 임상 의학자들보다 연구방법과 통계학적인 기법의 적용에 관한 경험이 더 풍부한 것을 고려하면, 임상 의학자들을 도와서 연구설계를 고안하고 그 결과를 분석하는 데 역학자들이 주도적으로 활동하고 실제 임상역학적인 연구의 수행과 얻어진 연구결과의 의미 해석은 임상 의학자들이 주도하는 것이 가장 이상적이라고 생각된다.

1954년 IEA(International Epidemiological Association)가 창립된 이래 역학의 적용 범위를 확장하고자 하는 노력이 지속적으로 경주되어 오고 있다. 특히 1981년 미국의 Rockefeller 재단에서 연구기금을 지원하여 임상역학을 가르치기 위한 연구소를 3개(현재 5개) 설립하였는데 주로 개발도상국의 중견 의사들을 대상으로 임상역학의 이론과 실체를 교육하고 있다. 이 조직을 중심으로 INCLEN (International Clinical Epidemiology Network)이 수립되었으며 이를 통하여 임상역학의 학문적인 발전과 영역 확장이 이루어지고 있다.

우리나라에서는 아직도 임상역학에 대한 이해가 부족하며 모든 연구가 모두 실험실에서 이루어져야만 하는 것으로 생각하고 있다. 그러나 최근에는 임상시험이 상당히 많이 이루어지고 있지만 아직도 임상시험에 대한 이해는 부족한 실정이다. 동물실험이나 세포배양을 통한 실험연구가 중요하지 않다는 의미가 아니라 사람들을 대상으로 한 연구의 중요성이 상대적으로 경시되고 있는 풍토가 안타깝게 여겨진다. 따라서 임상 의사가 그들의 임상적인 impression 또는 치료의 결과들을 과학적이고 체계적인 방법을 통하여 객관적인 자료로 요약하고 이를 정보화함으로써 임상 의학의 발전을 이룰 수 있음을 이해해야 할 것이다.

### 3. 임상역학의 연구분야

임상역학의 주된 연구분야는 다음과 같다.

## 1. Definition of normality and abnormality

임상의학의 영역에서 가장 중요한 관심은 환자의 증상과 진단결과가 과연 정상인지 비정상인지를 판단하는 것이다. 정상과 비정상의 경계가 확실하다면 별 문제가 되지 않지만 대개는 그렇지 않다. 이런 경우 임상적인 판단의 근거로 이용되는 3가지 판단기준이 있다.

- 1) Normal as common
- 2) Abnormality associated with disease
- 3) Abnormal as treatable

## 2. Accuracy of diagnostic or screening test

임상의학에서 치료가능한 질병의 진단은 가장 기본적인 일이다. 진단검사의 목적은 환자의 임상증상이나 인구학적 특성에 의해 추정되는 질병의 정확한 진단을 위한 도움을 주는 데 있다. 따라서 환자의 증상이나 징후의 진단학적 가치를 평가하는 데 적용되어야 한다. 진단검사의 정확도와 타당도를 이해하고 사전에 이에 관한 정보를 알고 있어야 한다.

- 1) Sensitivity
- 2) Specificity
- 3) Positive Predictive Value
- 4) Negative Predictive Value

## 3. Natural history and prognosis of disease

진단과 치료에 의해 질병의 자연사는 변화될 수 있을 것이다. 그러나 사전에 관심을 가진 질병의 자연사에 관해 잘 알지 못하면 우리는 치료 또는 조기진단에 의한 자연사의 변화를 추정하기는 힘들다. 그리고 치료에 의한 환자의 예후 또는 결과를 아는 것도 중요하다. 이와 같은 판단의 근거를 위한 자료를 제공할려면 임상적인 경험만으로는 불충분하다. 즉, 과학적인 연구방법에 의해 수행된 임상시험 또는 역학연구만이 신뢰성있는 자료를 제공해 준다.

## 4. Effectiveness of treatment

만약 어떤 치료법이 확실한 효과가 있는 경우에는 예외이지만 임상의학의 영역에서 대개의 경우에 이런 확실한 효과가 있음이 쉽게 증명되지 않는다. 따라서 우리는 잘 설계된 연구를 통하여 효과를 증명하여야 한다. 가장 바람직한 연구방법은 무작위할당 임상시험(RCT; Randomised Controlled Clinical Trial)이다.

#### 5. Prevention in clinical practice

신뢰성있는 자료의 수집을 통해 얻어진 정보는 질병의 예방을 위해 유용하게 사용될 수 있다. 임상의학의 영역에서도 일차예방의 적용이 가능하며 특히 환자들은 만나기가 용이한 상황이다. 반드시 일차예방을 질병에 걸리지 않은 사람들만을 대상으로 하는 것이 최선은 아니다. 환자를 통한 각종 질병 예방교육의 파급효과도 간과해서는 안된다.

#### 6. Evaluation of health promotion program

지역사회를 대상으로 실시하고 있는 건강증진사업의 효율성을 평가하는 것은 향후 그 지역의 의료정책을 결정하는 데 중요한 정보를 제공한다. 이는 제한된 의료자원의 효율적인 활용을 위해 반드시 고려해야 할 것이다.

- 1) Cost effectiveness analysis
- 2) Cost benefit analysis
- 3) Cost utility analysis

### 4. 임상역학 관련학문

임상역학이란 역학의 임상의학에의 적용이지만 단순히 연구방법과 분석기법만의 적용만을 의미하지 않는다. 즉, 임상의학이 생의학적 접근방식외에도 사회학적인 측면을 고려한 접근방식이 있음을 인정한다면 질병의 치료와 예방을 위해서 아래의 학문영역과의 공유부분이 있음을 이해하기는 쉬울 것이다.

#### 1. Research methodology

2. Biostatistics
3. Clinical economics
4. Health social science
5. Health promotion
6. Occupational epidemiology
7. Pharmacoepidemiology
8. Psychiatric epidemiology
9. Health psychology

## II. 임상시험(Clinical Trial)

### 1. 임상시험의 필요성

새로운 치료법의 효과가 개인의 경험적인 판단, 동물실험, 권위주의적 전통에 의해 평가되면 중대한 편견을 피하기 어렵다. 새로운 약물이 동물실험을 통해 약리학적 시험과 독성학적 시험을 모두 통과하였다도 약물로 사용되기 위해서는 인간에게서 직접 유효성과 안전성을 확인하는 임상시험을 반드시 거쳐야 한다.

#### A. 동물실험의 유용성(기초의학 연구)

1. 훨씬 능률적이다.
  - 1) 경비와 시간이 적게 들고
  - 2) 인위적인 개입이 가능하다: 원하는대로 실험조건을 설정하고 어떠한 연구 방법도 구사할 수 있다. 따라서 정밀하고 재현성이 높다.
2. 인간의학의 연구에 불가결한 수단이다.
3. 윤리적인 문제로 고민할 필요가 없다.

#### B. 동물실험의 제한점

1. 가설의 제의에 그친다.
2. 인간에 대한 실험(임상시험)을 반드시 거쳐야 한다.

따라서 동물실험은 임상시험의 준비단계이고 사람의 대용물이 될 수 없다. 동물실험의 유용성을 최대한 이용하고 여기서 얻어진 세밀한 정보를 충분히 존중하면서도 동물과 인간의 사이에 있는 공통성만을 볼 것이 아니라 오히려 양자 사이의 단절에 항상 깊은 주의를 해야 한다.

## 2. 임상시험의 정의

A clinical trial is an experiment designed to determine the effectiveness of a treatment or the relative effectiveness of two treatments in a specified group of patients.

A research activity that involves the administration of a test regimen to human to evaluate its efficacy and safety.

임상시험이란 임상연구보다는 더 좁은 의미로 쓰이는데 인체에 적용되는 예방, 진단, 치료를 위한 물질, 기구, 또는 방법의 주된 효과와 가치를 평가하기 위한 과학적인 연구활동이다(미국 국립보건연구원).

## 2. 임상시험의 분류

1. 무대조 임상시험(clinical trial without control)

2. 비무작위 임상시험(non-randomized clinical trial)

1) 역사적 대조군을 가진 임상시험(clinical trial with historic control)

2) 동시적 비무작위 임상시험(concurrent non-randomized clinical trial)

3. 무작위 임상시험(randomized clinical trial; RCT)

1) 개방된 임상시험(RCT without blinding=open RCT)

2) 이중맹검법(double blind RCT)

## 3. 신약개발을 위한 임상시험의 형태

1. 제 1상 임상시험(Phase I clinical trial): 개발된 신약이 전임상시험(동물실험)을 거쳐 그 독성과 안전성을 확보한 후, 소수의 건강한 자원자 또는 환자들을 대상으로 약리작용, 안전성, 투여 용량의 범위 그리고 효능을 연구한다(연구 대상자 수는 약 2-20명 정도).

2. 제 2상 임상시험(Phase II clinical trial): 특정질환 환자들을 대상으로 제 1상에 의해 확인



된 효과와 안전성을 재확인 하면서 투여방법과 투여용량 그리고 치료의 효능을 평가하는 연구이다. 대조군(historical control)이 필요할 때도 있다(연구 대상자 수는 약 20-80명 정도). 전기와 후기로 구분할 수 있으며 후기시험에는 소수 예에 대해 무작위 임상시험을 한다.

3. 제 3상 임상시험(Phase III clinical trial): 시판 허가를 얻기 위한 마지막 연구 과정으로 대조군(concurrent control)의 설정이 필요하며 유효 약물용량, 치료효능, 그리고 안전성에 관한 비교 평가를 수행한다(연구 대상자 수는 100-200명 정도). 무작위 임상시험을 해야 한다.

4. 제 4상 임상시험(Phase IV clinical trial): 신약의 시판이 허가된 후 장기간의 복용 후에 나타날 수 있는 부작용 또는 희귀한 부작용, 임상시험에서 배제되었던 노인이나 소아 또는 임신부에서의 부작용, 그리고 다른 약물과의 상호작용 등에 대한 연구를 수행하는 것으로 postmarketing 임상시험이다(연구대상자 수는 수천명 연구기간은 수년).

\* 부작용에 관한 monitoring은 임상시험이 아니다.

\* RCT는 제 2상 후기, 제 3상, 제 4상에 이용된다.

#### 4. 무작위 임상시험(Randomized Clinical Trial)이란?

무작위 임상시험(RCT)은 Fisher의 실험계획법(Design of experiment, 1935)에 의해 기초가 부여되었으며 1947년 영국 의학연구 위원회(British Medical Research Council; BMRC)에서 최초로 시도한 연구방법으로(표 1.1), 초기에는 controlled clinical trial(CCT)로 쓰이다가 후에 RCT로 명칭이 변하였다. 1938년 제정된 미국 약사법이 thalidomide사건 직후 1962년에 Kehaver-Harris수정인에 의해 개정되어 신약의 인가를 받기 위해서는 신약의 유효성과 안전성에 대한 실질적 증거를 제출해야 한다고 규정됨으로(1962년 이전에 시판된 약제는 새로운 기준으로 재평가되어야 한다) 그 구체적 절차를 정한 것이 RCT의 시초이다.

그러나 RCT는 임상의학연구의 기본원칙이지 제약기업으로부터 의뢰된 신약승인을 위한 행정절차가 아니다. 외부의 압력이나 상업주의의 유혹과 관계없는 임상의학 연구방법이다. 임상의학의 과학성을 유지하는 가장 중요한 점이다.

## A. 무작위 임상시험(RCT)의 필요성

1. 자연경과에 의한 효과인지 치료효과인지를 구분하기 위해서는 대조군이 있어야 된다 (Concurrent control).
2. 두 군간의 차이를 검증하기 위해서는 연구변수(치료법)만이 다르고 다른 변수는 두 군간에 동일해야 한다(Homogeneity).

\* 무작위 할당(Random allocation)의 잇점

- 1) 두 군간의 치료에 반응하는 차이가 없어져 치료효과의 판정에 편견이 배제된다.
- 2) 치료 시작전의 특성이 비슷하게 조절된다.

Improvement in someone given treatment may arise from a combination of:

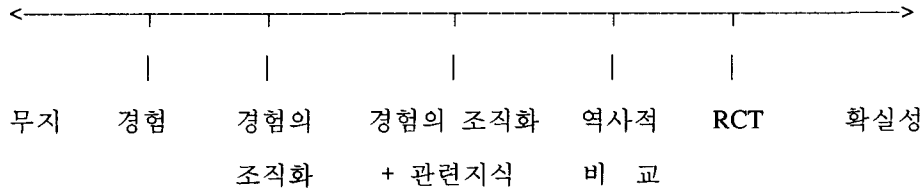
1. changes in measurement(including regression to the mean)
2. as part of the natural history of the disease
3. as a result of the "Hawthorn effect"(observation itself producing change)
4. a placebo effect
5. the result of treatment itself

표 1.1 Streptomycin 치료 6개월 후의 X-선상 변화

치료 6개월 후의 X-선 판독 결과				
	호 전 No. (%)	불 변 No. (%)	악 화 No. (%)	사 망 No. (%)
Streptomycin 투여군(55명)	38 (69)	2 (4)	11 (20)	4 (7)
대조군(52명) <안정요법>	17 (33)	3 (6)	18 (34)	14 (27)

\* 자료원: British Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J ii: 774, 1948

## 신뢰할만한 지식에 도달하는 순서



### 무작위 임상시험과 비무작위 임상시험의 비교

	무작위 임상시험 (RCT)	비무작위 임상시험 (NRCT)
의양성( $\alpha$ error)	낮다 특이성 높다	높다 특이성 낮다
의음성( $\beta$ error)	높다 민감성 낮다	낮다 민감성 높다

\* RCT에 의해 유의한 차이가 있으면 의양성이 낮아서 안심하고 치료법을 적용하지만 유의한 차이가 없으면 의음성이 높아서 재고려해본다.

## 1. 임상시험을 계획할 때 고려해야 할 요인들

임상시험을 설계하기 위해서는 여러 가지 요인들을 고려해야 한다. 고려해야 할 여러 가지 요인들은 Table 1과 같다. 그러나 이 요인들이 모두 반드시 고려되어야 할 것은 아니며, 어떤 요인이 다른 요인보다 항상 더 중요한 것도 아니다. 왜냐하면 경우에 따라 요인들의 중요성은 달라지기 때문이다. 예를 들면, A라는 신약을 경구로 투여하는 것과 근육주사 하는 것이 어느 경우가 더 효과적인가를 비교할 때는 투여방법이 중요한 요인이지만, 만약 신약의 가능한 투여방법이 근육주사뿐일 때에는 투여방법이 중요한 요인이 될 수 없다.

우리가 수행하려는 임상시험에서 중요한 요인들에 대한 순서를 미리 대충 정해 놓으면 임상시험을 초기에 계획할 때 매우 유용하다. 만약 연구계획이 무척 복잡하다면, 연구수행 흐름도(flow chart)나 algorithms을 작성해 두면 연구자 본인은 물론 다른 사람들이 연구계획을 이해하는데 매우 유용함에도 불구하고 연구자는 이를 이해하지 못하여 그 필요성을 무시하는 경우가 흔하다. 연구자는 임상시험에 관한 연구계획서를 작성할 때 이미 이런 중요한 요인에 대해 결정짓고 명확하게 서술해야 한다. 연구를 시작한 후에 이런 요인들에 대해 자주 수정하는 것은 바람직하지 않다. 연구의 주된 목적에 의해 연구자가 선택할 연구형태는 많은 제약을 받는다. 예를 들면 제 1상 임상시험, 제 2상 임상시험, 제 3상 임상시험을 할 때 반드시 연구수행에 요구되는 일반적인 원칙들을 지켜야 한다. 그리고 다기관 임상시험을 통해 각 각의 임상시험에서 얻어진 자료를 통합하여 분석할 때는 반드시 표준화된 연구방법에 의해 자료를 수집해야 한다. 심지어 자료를 모으는 양식까지도 일치해야 한다. 특히 진단기준이나 질병분류의 기준 등이 반드시 완벽하게 일치하지는 못하더라도 비슷해서 (compatible) 사용할 수 있어야 한다.

Table 1. Factors considered in constructing a clinical trial

- 
1. Preliminary considerations
  2. Establishing the overall approach to a clinical trial
  3. Establishing clinical trial objectives
  4. Choosing the clinical trial's blind
  5. Bias and confounding factors
  6. Choice of an overall clinical trial design
  7. Controls used in clinical trials
  8. Sample size and number of parts of a clinical trial

9. Randomization procedures
  10. Screening, baseline, treatment and posttreatment periods
  11. Patient populations, methodologies, and measurements
  12. Patient recruitment
  13. Dosing schedule
  14. Compliance
  15. Pharmacokinetics and medicine interactions
  16. Data Review Committees
  17. Dosage forms and formulations
  18. Routes of administration
- 

## 2. 통계학자들의 역할

기본적인 임상시험의 요소들에 대해 토의하기 전에 먼저 다음 영역에 대한 통계학자들의 역할을 먼저 알아본다.

- 1) 임상시험의 목적: 통계학자들이 임상시험의 목적을 검토하게 한다.
- 2) 임상시험의 형태:
- 3) 중간분석(Interim analysis): 만약 중간분석이 행해질 계획이라면 이 중간분석 결과가 연구형태에 미칠 영향을 고려해야 한다.
- 4) 임상시험의 조기종료: sequential design에서는 연구시작 이전에 연구를 중단할 기준을 미리 정해두어야 한다. Fixed-sample-size design에서는 중간분석을 할 계획이 있을 때 연구를 중단할 기준을 미리 정해두어야 한다.
- 5) 자료의 분석: 통계학자들은 미리 자료의 분석에 대해 생각해 두어야 한다. 즉, 표와 그림들을 생각해 둔다.

## 3. 제 1종의 오류(Type I error)와 제 2종의 오류(Type II error)

연구자는 이 두 가지 오류의 크기를 임상시험 시작 전에 결정해야 한다. 왜냐하면 연구대상자 수의 크기를 정하기 위해 필요한 정보이기 때문이다. 제 1종의 오류( $\alpha$  error)란 실제로는 유의한 차이가 없음에도 불구하고 유의한 차이가 있다고 잘못 판단할 확률이다. 제 2종의 오류( $\beta$  error)란 실제로는 유의한 차이가 있음에도 불구하고 유의한 차이가 없다고 잘

못 판단할 확률이다. 통계적검정력(power)이란  $1-\beta$ 로 표시되는데 차이가 있음을 있다고 옳게 판단할 확률이다. 따라서 차이가 있음을 밝힐 수 있는 능력이 높을수록 좋으므로 제 1종과 제 2종의 오류는 모두 작을수록 바람직하다. 그러나 두 종류의 오류를 모두 작게 할 수는 없다. 제 1종의 오류가 작아지면 제 2종의 오류가 커진다. 그러므로 연구자는 어느 오류를 더 작게 할지를 결정해야 한다.

#### 4. 가장 적합한 임상시험 형태를 선정하는 방법

임상시험에 적절한 연구설계를 선택하는 것은 기성복을 선택하는 것과 비슷하다. 그러나 어떤 옷도 완벽하게 만들어진 것은 없다. 따라서 조금씩 수정해야 개인의 성격과 목적에 맞는 최적의 옷을 입을 수 있다. 임상시험 연구설계를 선택할 때도 여러 가지 측면을 고려하여 결정해야 한다. 제일 먼저 고려해야 할 것은 의학적인 측면이다. 이것은 의학적인 의문점으로 부터 출발한 연구의 목적을 잘 이해해야 함을 의미한다. 즉, 가능한 연구설계에 대한 통계학적이면서 임상적인 적합성을 고려해야함을 의미한다.

두 번째로 고려해야 할 것은 시장성이다. Pilot 또는 제 2상 그리고 제 3상 임상시험의 경우에도 항상 시장성을 염두에 두어야 한다. 예를 들면 연구목적이 일차진료에 필요한 자료를 제공하고자 할 때, 일차진료를 담당하는 연구자가 간단하지만 적합한 연구설계를 선택하여 연구를 수행하는 것이 더 나은가? 아니면 세계적인 연구자가 3차병원에서 아주 복잡하면서 정교한 임상연구설계를 선택하여 연구를 수행하는 것이 나은가? 세 번째는 관리적인 측면에서 연구설계를 선택해야 한다. 임상시험 설계가 비록 잘 고안된 것이라 할지라도 적합성에 대해서는 관리적인 권위가 없는 것도 있다. 최근에는 정치적이나 사회적 요인들이 임상시험 연구설계 선택에 미치는 영향력이 증대되고 있다. 예를 들면 AIDS 환자들이 제약회사에 압력을 넣어 compassionate plea protocol, open label design, treatment IND, parrallel-track 등을 요구하고 있다. 다른 압력은 interim analysis와 조기중단법칙에 대해 가해지고 있다.

#### 예비연구(Pilot trials)

이 연구는 임상시험을 시행하기 전에 정보를 얻거나 논리적인 근거와 연구수행을 위한 검정을 통해 본격적인 임상시험을 할 근거를 제공하기 위한 경우에 실시한다. 예비연구는 자주 맹검법을 쓰지 않거나 open label medicines의 방법을 사용하지만 맹검법을 쓰기도 한다. 예비연구를하기로 결정한 후에는 이 예비연구를 독립적인 연구로 취급할 지 아니면 추 후

시작되는 연구에 포함시킬 지를 결정해야 한다. 어떤 의료행위가 안전하고 그 과정이 적절하고 안전하게 적용될 수 있는지를 확인하기 위해서 예비연구를 수행하는 것이 더 많은 수의 인구집단에 적용하기 이전에 선도적 의미에서 수행되는 것이라면 적절하다. 제 1상의 임상시험에 이 경우가 적용된다. 왜냐하면 새로운 신약 또는 의료행위의 효과나 부작용이 전혀 알려져 있지 않기 때문이다.

#### 예비연구의 형태(Types of Pilot Trials)

환자가 치료를 받는지 안 받는지에 따라 형태가 달라진다. 즉, 치료를 받지 않는 환자의 경우 baseline 자료만 얻고는 연구를 중단시킨다. 치료를 받는 환자의 경우에 보편적인 임상시험에 들어갈지 아닐지는 예비연구가 끝남 뒤 결정짓는다. 이런 예비연구는 본격적인 임상시험과 마찬가지로 세심한 주의를 기울여 연구를 기획하고 수행해야 한다. 왜냐하면 이 예비연구에서 중요한 정보를 얻어야하기 때문이다. “quick and dirty” 평가란 오해 하에 연구가 수행되면 안된다.

#### 예비연구는 언제 수행하는가?

특정가설을 확인하던가 치료약의 효능성과 안전성을 조사하기 위한 실행가능성을 타진하기 위한 연구로서 어떤 경우에도 수행될 수 있다. 즉, 제 1상의 연구에서 수 명의 자원자들이 선도자적인 위치에서 많은 양의 약물을 투여받거나, 제 3상 또는 제 4상에서 특정 인구집단이 예비연구로 어떤 의료행위에 노출되는 경우 등이 그 예가 될 수 있다.

#### 의학에서 임상시험의 형태(Types of Clinical Trials of Medicine)

1. 안전도 평가(Safety Evaluation): 제 1 상의 연구가 이 목적이다.
2. Pharmacokinetic Evaluation: absorption, distribution, metabolism and excretion
3. 효능평가(Efficacy Evaluation): 주로 제 2상
4. 작용기전평가(Mechanism of Action Evaluation)

5. General Population Evaluation: 제 3, 4상 시험

6. Evaluation of Clinical Methodology

7. Evaluation of Clinical Pharmacology

8. Postmarketing Surveillance

맹검법(Blind)

임상시험 도중 발생할 수 있는 편견을 감소시키고 open label trial의 경우에 발생할 수 있는 placebo효과를 없애기 위해 누구에게 어떤 치료가 적용되는지를 전혀 모르게 하는 것을 의미한다.

1. Open label

No blind. 연구자와 연구대상자 모두가 누가 어떤 치료를 받는지를 안다.

2. Single blind

연구대상자인 환자는 누가 어떤 치료를 받는지 모르지만 연구자는 알고 있는 상황 또는 그 반대 상황.

3. Double blind

환자나 연구자 모두 누가 어떤 치료를 받고 있는지 모른다. 가장 신뢰성 있는 연구결과를 얻을 수 있지만 연구수행이 복잡하면서 어렵다.

4. Combination of blind

임상시험은 가능한 prospective design 형식이 좋다.



## 1. Single group of patient

Open label 또는 single blind 임상시험의 경우로 모든 환자는 같은 치료를 받는다. 연구 기간 도중 다른 치료로 바꾸거나 투여 약물의 용량을 증감시킬 수도 있으며 이는 사전에 정한 기준에 따른다.

## 2. Two group of patients:

1) Cross-sectional trials: 연구기간이 10주이내의 짧은 기간으로 환자는 최소한 2개 이상의 군으로 나뉘어지고 다른 치료를 받는다.

2) Longitudinal trials: 대개 수 개월 또는 그 이상의 긴 연구기간을 갖는다. 대조군(control group)이 있다. 환자의 자료는 대개가 baseline의 값과 비교한다. 즉 변화를 평가한다. 그리고 군 간의 비교가 필요하다.

## Parallel Design 과 Cross-over Design

### 1. Parallel designs

환자는 대개 두 가지 치료방법 중의 한가지에 무작위로 할당된다. 이 때 두 개의 군은 trial medicine 또는 placebo, one of two different trial medicines, one of two doses of the same trial medicine 을 할당한다. 환자군 간의 차이를 평가한다.

### 2. Cross-over Design

환자군내의 차이를 평가한다. Sensitivity는 높고 variability는 작아서 차이를 감지하는데 필요한 환자의 수는 작아도 된다. 개개의 환자군은 치료와 placebo를 모두 다 받는다. 이 연구설계를 적용하기 위해 필요한 조건은 1) 만성병일 것, 2) 연구시작시점의 조건이 비슷할 것, 3) carryover effect가 없을 것 등이다.

Carryover effect에는 신체적인 면과 심리적인 면이 있는데 이는 약의 투여를 중단한 후 나타나는 약의 효과이다. 따라서 두 번째 임상시험 기간 중에 일어날 수 있으므로 cross-over design을 잘 쓰지 않는 이유 중의 하나이다. 왜냐하면 이 carryover effect가 없음을 확인하기가 어렵다.

Period effect:

### Matched-pair Design

Parallel design의 한 형태로, 이미 알려진 요인들이 동일하게 짝지어진 환자들을 대상으로 한 환자에게는 치료법 A를 짝지어진 다른 환자에게는 치료법 B를 적용하여 그 결과를 비교하는 연구방법으로 급성질환의 연구에 적합하다.

### Historical Control

모든 환자는 동일한 치료를 받는다. 대조군으로는 유사한 환자들로 이전에 치료 받았던 경우인데 연구자가 다를 수 있다. 이 연구의 약점으로는 연구에 관련된 요인들에 대한 조정이 불가능하다는 점이다. 그리고 무작위할당이 이루어지지 않았기 때문에 비록 동일한 환자들을 대상으로 연구를 수행하였다더라도 편견이 개재되었을 가능성이 높다.

### Sequential Design

Parallel design의 변형된 형태로 다음의 조건이 갖추어질 때 실행할 수 있다. 즉, 1) rapid evaluability of patients, 2) simple trial design, 3) clear endpoint, 4) limited hypothesis to be tested 등의 조건이 만족되어야 된다. 이 연구설계의 장점으로는 fixed sample design보다 더 작은 수의 표본크기로 연구수행이 가능하고, 비교적 연구를 수행하기가 쉬우며, 비용-효과적이다. 그러나 단점으로는 위에서 언급한 선행조건들을 만족하기가 어렵다는 것이다.

### Controls used in Clinical Trials

#### Control의 정의

구체적인 의미로는 trial medicine과 비교하기 위해 다른 치료를 받는 군을 의미한다. 즉, placebo control, active medicine control, historical control 등이 있다. 그러나 광범위한 의미의 정의로는 임상시험이 철저히 수행되도록 잘 계획된 protocol에 따라 실행되게 노력

하는 일련의 행위들이다. 이는 여러 가지 요인을 조절한다는 의미가 있다.

Placebo control 을 사용하는 이유

1. Placebo group은 임상시험에서 심리적인 측면을 조절하기 위해
2. Medicine 자체에 기인한 부작용을 조절하는 데 도움을 주기 위해
3. 무작위할당이나 맹검법을 사용할 수 있도록 하기 위해
4. 얻어진 자료에 대한 해석을 돕기 위해, 왜냐하면 placebo를 사용하지 않으면 일어난 변화가 placebo에 의한 효과인지 아닌지를 평가하기 힘들기 때문이다.

무작위할당(Randomization Procedures)

통계적분석이 타당하게 되도록 해주는 기법이다. 무작위할당은 치료군 간에 특성이 균등하게 분포하도록 확신시켜주는 방법이 아니다. 단지 어떤 치료를 누가 받는지 무작위로 결정짓는 방법이다.

1. 무작위할당의 장점

- 1) 무작위할당은 환자를 치료군에 할당할 때 연구자(본인이 의식하던 안하던)의 편견이 개입하는 것을 감소시킨다. 이 방법은 parallel design 형태의 연구에서 두 군간의 특성이 비슷하도록 도와준다.
- 2) 자료의 통계적분석을 용이하게 한다.
- 3) 환자의 blinding을 돕고 연구자로 하여금 한 두명 환자의 blinding이 깨어지더라도 전체 환자의 blinding은 깨지지 않도록 돕는다.
- 4) 연구하고자 하는 medicine의 효능과 안전성을 증명하는 규범이다.

무작위할당의 제한점

- 1) 두 군간의 차이점을 적절히 제거하지 못할 수 있다. 즉, 무작위할당이 두 군간의 여러 가지 특성 또는 위험요인의 분포를 동일하게 해 주지는 못한다. 차라리 stratification이 더 효과적인 방법이다.

2) 때때로 무작위할당은 임상시험의 실제적인 측면에서 보아 연구의 수행을 더 복잡하게 만들 수 있다.

무작위할당 방법 5가지

#### 1. Simple randomization (단순 무작위할당)

Code를 사용하여 두 군에 할당한다.

#### 2. Block randomization (블록 무작위할당)

먼저 block의 크기를 정해둔 후 그 block내에서 무작위할당을 실시한다. 임상시험에서는 block randomization이 더 좋다. balanced block, proportional block

#### 3. Systematic randomization (체계적 무작위할당)

#### 4. Stratification (층화 무작위할당)

임상시험의 결과에 중요한 영향을 미친다고 생각되는 예후요인들에 대해 층화시켜 무작위할당을 한다. 예를 들면 성, 연령, 체중, 질병의 중증도 등에 따라 층화시켜 무작위할당시킨다. 따라서 가능한한 층화시킬 요인의 수가 작을수록 좋다. 단점은 연구결과가 층(stratum)에 따라 달라지면 합칠 수 없어서 해석이 곤란할 수 있다.

#### 5. Minimization

Stratification은 중요한 변수 2-3개로 층화시키지만 이 방법은 모든 변수들을 고려하여 무작위할당시키는 것으로 연구시작부터 연구결과에 영향을 미칠 수 있는 중요한 변수들의 분포가 비슷하도록 하는 목적이 있다. 환자가 천천히 등록될 때 가능한 방법이다. 그 구체적인 과정은 첫 번째 X 수만큼의 환자가 등록되면 이들을 무작위할당시킨다. 이후 평가하여 두 군간의 특성이 비슷한 지 알아본 후, 그 다음부터 오는 환자는 두 군간의 특성이 minimise되는 쪽으로 할당시키는 방법이다.

## 시설내 심사위원회(IRB; Institutional Review Board)

시설내에서 통상적으로 이루어지고 있는 연구 활동에 안전하면서도 타당한 심사를 행할 목적으로 설립된 것.

주요기능

1. 임상시험이 기대되는 이익에 비하여 위험이 최소화되고 합리적인가?
2. 연구대상자의 동의가 이루어지고 있는가를 확인한다.
3. 연구대상자의 인권과 복지가 지켜지고 있는가를 확인한다.

## 윤리위원회(EC; Ethical Committee)

법적 규정이 없는 임의적, 교육적, 자문적인 성격을 띤 위원회로 생명의 질, 말기의료 및 한정된 의료자원의 분배 등에 관한 결정을 내리는 일을 한다.

## GCP(Good Clinical Practice): KGCP

신약의 임상시험에 관한 임상시험위원회의 규정

1. 임상연구계획서에 대한 타당성을 확인하여 의료기관의 장에게 보고한다.
2. 연구대상자의 동의가 적절하게 얻어진 것인지를 확인한다.
3. 연구 실시계획의 변경이 타당한 것인지를 의료기관의 장에게 보고한다.
4. 연구의 진행상황에 대한 보고를 받거나, 필요에 따라 자체조사를 실시하여 의견을 제출할 것.
5. 위의 항에 관한 기록을 작성할 것.

## 일반적인 임상시험의 문제점

1. 표본 수가 적고

2.  $\beta$  error를 고려하지 않는다

## Some points to consider in Clinical Trials

1. Selection of a study population
2. Efficacy or Effectiveness trial?
3. Allocation to study groups?
4. Maintenance and assessment of compliance
5. Ascertainment of outcome
6. Ethical considerations and rules for trial termination
7. Sample size

1. 이상적이면서 실행가능한 연구계획을 세울 것
2. 연구대상자 수는 충분해야 한다
3. 연구기준을 분명하게 미리 결정하고 반드시 지킬 것(다시설 공동연구)
4. 무작위 할당의 공정함을 확인해야 한다
5. 가능한 한 맹검성(blindness)의 보존에 노력할 것
6. 탈락을 최소한으로 줄이려는 노력을 할 것
7. 치료법, 검사법, 그리고 연구기간에 대해 구체적으로 규정하고 정확히 지킬 것
8. 치료효과를 평가하는 특성을 정확히 선택할 것
9. 임상시험의 비교군은 공정하게 취급되어야 한다
10. 임상시험의 목표를 명확하게 설정할 것
11. 올바른 통계방법과 통계적개념을 존중해야 한다
12. 조작, 허위, 태만을 범하지 않도록 한다

**무작위 임상시험을 권장하고 비무작위 임상시험은 연구의 질을 높이도록**

## 5. 참고문헌

- Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Basic epidemiology, Geneva, World Health Organization, 1993.
- Centre for Clinical Epidemiology and Biostatistics. Annual report 1992, The University of Newcastle, 1993.
- Cullen W. Method of study. In: Passmore R., ed. Proc R Coll Phys Ed 17:268-85, 1987.
- Feinstein AR. Clinical epidemiology, The architecture of clinical research. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985.
- Firth WJ. Chaos: predicting the unpredictable. BMJ 303:1565-68, 1991.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology - the essentials, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.
- Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services, An assessment of the effectiveness of 169 interventions, Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine, 2nd ed. Little, Brown, and Company, 1991.
- Weiss NS. Clinical epidemiology, the study of the outcome of illness. Oxford, Oxford University Press, 1986.