

원저

한국 침 임상시험의 질 평가 및 분석

박지은 · 강경원 · 최선미

한국한의학연구원 의료연구부

Abstract

Assessing Methodological Quality of Acupuncture Clinical Trials of Korea

Park Ji-eun, Kang Kyung-won and Choi Sun-mi

Department of Medical Research, Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives : To evaluate the methodological quality of Korean Acupuncture Clinical trials

Methods : Two independent researchers reviewed 12 protocols of Acupuncture clinical trials which were conducted in Korea 2006. Also, Survey Principal Investigator of those was conducted. We compare the results of protocol review with investigator responses of actual practice. Quality assessment consisted of 5 items including random sequence generation, randomization method, allocation concealment, subject blinding, assessor blinding.

Results : Randomization was performed using the proper procedure to insure that treatment assignment is unbiased and concealed from subjects in all clinical trials. According to protocols, 6(50%) of 12 clinical trials used computer-generated random numbers, 6(50%) remaining trials didn't describe the randomization method. Also all trials used appropriate randomization methods on the basis of the survey results: 8 trials used computer-generated random number, 2 used random table. Of 7 protocols in which allocation concealment was stated, 5(71%) reported appropriate method (Calling a central office or statisticians, Sealed opaque envelopes). However according to survey, 5(42%) of 12 trials used inappropriate allocation concealment (Keeping a master randomization list and referring to when subject entered the trial). In addition, the result of protocol review and survey response was not coincident in 5(42%) trials. Subject blinding was conducted in all except 1 clinical trials. Although 11(92%) of 12 trials

* 이 연구는 2006년 한국한의학연구원(침구경락 연구거점 기반구축)의 연구비에 의하여 이루어진 것임
· 접수 : 2007년 1월 9일 · 수정 : 2007년 1월 12일 · 채택 : 2007년 1월 12일
· 교신저자 : 최선미, 대전광역시 유성구 전민동 461-24 한국한의학연구원 의료연구부
Tel. 042-868-9485 E-mail : smchoi@kiom.re.kr

were conducted using assessor blinding in actual practice, only 7(58%) reported that in protocol.

Conclusion : Although randomization and blinding were conducted adequately, allocation concealment was used inadequately. Not only appropriate allocation concealment, but also every quality assessment item including randomization, blinding should be stated in more detail in protocol.

Key words : methodological quality, acupuncture clinical trial, randomization, allocation concealment, blinding

I. 서론

한의학의 과학화를 위해 많은 한의학 관계자들이 노력하고 가운데, 최근 한의학에 대한 관심이 증가하면서 한의학의 효과를 객관적으로 증명하려는 임상연구 또한 급증하고 있다.

임상연구방법은 실험적 연구와 비실험적 연구로 나뉘는데, 실험적 연구는 제3의 간섭변수의 영향을 적절한 방법으로 사전에 통제함으로써 보고자하는 사실만을 관찰하는 방법이고, 비실험적 연구는 관찰 대상을 있는 현상 그대로 놓고 증명하고자 하는 가설과 관련된 것으로 예상되는 제3의 변수를 통제하지 않는 상태에서 인과적 관련성에 대한 논거를 찾아내는 것이다¹⁾.

비실험적 연구는 관찰연구라고도 하며, 증례보고(Case report), 환자군 연구(Case series study), 환자-대조군연구(Case control study), 코호트연구(Cohort study), 단면적 연구(Cross sectional study) 등이 포함되며, 현재 많이 진행되고 있는 임상시험은 실험적 연구에 해당한다.¹⁾

치료효과를 평가하는 여러 가지 근거 중에서도 무작위배정 대조군 임상시험(Randomized Controlled Trial)은 의약품 및 의료기술에 대한 효능을 검증하는 'Gold standard'로 여겨지고 있다²⁾. 그러므로 대개의 임상시험들은 무작위배정 대조군 임상시험 디자인을 채택하여 효과와 안전성을 증명하려 한다.

그러나 임상연구의 설계가 잘 짜여졌다고 해도 그것만으로는 부족하며, 임상연구디자인, 수행과정, 규정의 준수, 결과 분석 등 임상연구 결과의 신뢰성에 대한 감시 및 관리를 통해 임상연구 결과의 신뢰성을 높이는 것이 중요하다. 서양의학과 달리 현재 우리나라의 식약청에서 아직 한약이나 침 등 한

의학 임상시험의 승인제도가 없으므로, 그에 따른 감시 및 관리도 소홀한 상태이다. 최근 들어서야 한의학 임상시험에 대해서도 각 병원이나 센터의 임상시험 심사위원회(Institutional Review board)의 승인을 많이 거치고 있으나, 위원회의 수준이 그다지 높지 않고 임상시험에 대한 위원회의 지속적인 관리 또한 미비하다.

연구의 질은 다양한 의미로 해석될 수 있으나, 보통 방법론적인 질, 연구의 내적 타당도를 의미한다. 얼마나 많은 비뚤림을 제거하여, 우리가 보고자 목적인 바를 잘 보는지에 따라 임상연구의 질이 결정된다는 것이다.

갈수록 증가하는 임상시험에 대해 계획단계에서부터 수행, 분석에 이르기까지 체계적인 질 관리 및 평가가 필요하다는 인식이 높아지고 있다. 그러한 경향에 발맞추어 한국에서 이루어지는 침 임상시험의 수준을 평가하고 이를 기반으로 질 높은 임상시험을 위한 방안을 도출해보고자, 본 연구에서는 2007년도에 이루어진 한의학 침 임상시험을 대상으로 질 관련 항목에 대해 분석해보았다.

임상시험의 방법론적인 질을 평가하는 도구의 Gold standard는 없으나, Jadad 도구를 많이 사용한다. Jadad 도구는 무작위배정, 양측눈가림, 중도탈락이나 조기종료에 대한 설명이 있는 경우 각각 1점을 부여하고, 무작위배정이나 양측눈가림 방법이 적절하다면 각 1점 추가, 부적절하면 각 1점 감소로 총 0-5점까지 등급화한 도구이다. 그러나 이는 낮은 민감도와 concealment의 중요성이 제기되기 전에 개발되었다는 단점이 있다³⁾.

2006년 발표된 Eric Manheimer 등의 논문에서는 임상시험의 질을 평가하는 데 가장 많이 사용되는 것으로 할당은닉(allocation concealment), 눈가림, 추적조사(follow-up)에서의 탈락, ITT 분석(Intention-

To-Treatment analysis), 무작위배정을 꼽았고⁴⁾, 2003년 Egger 등의 연구에서는 할당은닉(allocation concealment)과 양측 눈가림법이 치료효과와 밀접한 관련이 있음을 밝혔다⁵⁾.

또한 임상연구과정에서 발생할 수 있는 비뚤림(Bias)의 종류에는 세 가지가 있는데, 선택비뚤림(Selection bias)은 연구대상이 모집단을 대표하지 못하거나, 연구 목적에 적합하지 않는 대상을 선정함으로써 타당한 결론을 내리지 못하는 경우에 발생하는 비뚤림이고, 두 번째로 피험자가 가지는 특이한 상황적 조건에 의해 부정확한 정보를 입수하는 등 연구자료를 수집하는 과정에서 발생하는 정보비뚤림(Information bias), 세 번째 교란비뚤림(Confounding)은 제3의 교란변수의 영향으로 발생하는 비뚤림이다. 대조군 선정과 정보를 입수하는 조사원의 철저한 훈련, 과학적인 정보수집형식, 교란변수의 영향 방지 등을 통해 이러한 비뚤림을 줄일 수 있는데, 무작위배정과 눈가림이 가장 많이 쓰이는 방법론이다⁶⁾.

본 연구에서는 이와 같은 내용들을 바탕으로 무작위배정과 할당은닉, 눈가림 조사를 통해 임상시험의 질을 평가해보았다.

II. 대상 및 방법

본 연구에서는 2006년도에 한의학연구원 『침구경락 연구거점 기반구축』 과제의 일환으로 이루어진 12건의 임상시험을 바탕으로 무작위배정실시 여부와 무작위배정방법(Generation of allocation sequence), 할당은닉(Allocation concealment), 피험자 눈가림, 평가자 눈가림 5가지 항목에 대해 조사하였다.

임상시험의 질을 평가하는 경우 대개 발표된 논문을 대상으로 한다. 하지만 논문에 방법론에 대한 언급이 없거나 부족하다고 해서 반드시 실제 수행에서 잘못된 방법론을 반영하는 것은 아니므로, 질 평가는 추가적으로 프로토콜 분석 및 임상시험연구자 질의 등이 권고된다⁷⁾.

우선적으로 질 관련 항목들이 임상시험 설계단계에서부터 계획되었는지 여부를 알아보기 위해 프로토콜을 대상으로 분석하였다. 연구의 신뢰성을 위해 이 과정은 2명의 연구자가 독립적으로 시행하였으며, 불일치하는 사항에 대해서는 제삼자의 중재를

통해 합의하였다.

또한 프로토콜 분석 과정과 별도로 임상시험책임자들에게 위와 같은 항목을 설문조사하여 답변결과를 정리하였다. 이는 프로토콜에 기술되어있지 않은 자료에 대한 보완 및 프로토콜과 실제 임상시험의 수행과정의 일치여부를 평가하기 위한 것으로서, 같은 항목의 프로토콜을 바탕으로 분석한 결과와 임상시험책임자들이 답변한 결과를 비교하였다.

총 5개 문항 중 1번과 2번 항목은 무작위배정에 관한 것으로서 먼저 무작위배정 여부를 조사하였다. 무작위배정은 시험군과 대조군의 동등성을 확보하며 집단 간의 비교성을 보장하여, 무작위배정에 근거한 통계의 타당성을 보장한다. 또 무작위배정을 통해 연구자의 선택비뚤림(Selection bias)을 제거하고 연구자와 피험자의 반응비뚤림을 방지하여 임상시험 결과의 신뢰성을 높일 수 있다⁸⁾. 이는 대조군과의 비교연구를 할 때 기본적으로 전제가 되어야 하는 항목으로 임상시험 질을 평가하는 항목 중에서도 가장 중요하고 기본적인 것이라 할 수 있다.

그리고 구체적인 배정방법 조사를 통해 적절한 무작위방법을 사용하였는지 조사하였다. 무작위방법의 종류에는 컴퓨터프로그램을 이용한 무작위배정, 난수표, 카드섞기, 동전던지기 등이 있다⁹⁾. 사실 동전던지기나 난수표 등은 재현성이 없다는 점에서 요즘에는 컴퓨터 프로그램을 이용한 무작위배정방법이 권장되고 있기는 하지만, 본 연구에서는 무작위로 균을 배정한다는 취지에 비추어 동전던지기, 카드섞기, 난수표를 모두 적절한 무작위방법으로 분류하였다. 2번 문항에서 제시된 세 번째 보기와 같이 요일이나 시간별 배정을 포함한 교대배정은 일정한 규칙을 사전에 설정하는 것으로 계통무작위배정이라고도 한다. 그러나 규칙의 일정한 특성이 비교성을 저해할 수 있고, 또 연구자가 사전에 예측가능함으로써 눈가림 유지 및 선택비뚤림 방지가 불가능하며, 피험자가 각 군에 배정된 확률이 임의로 결정되는 것이 아니라는 점에서 본 연구에서는 무작위배정이 적절히 이루어지지 않은 것으로 보았다(Fig. 1).

최근에는 연구자들이 무작위배정에 대해 알게 됨으로써 발생할 수 있는 비뚤림을 줄이기 위해, 프로토콜에 구체적인 무작위배정 방법은 기술하지 않는다. 그러나 많은 프로토콜에서 간략하게나마 기술하고 있고, 또 무작위배정이 타당히 잘 이루어졌는지와 침 임상시험에서는 어떠한 방법을 많이 사용하고 있는지를 살펴보기 위해 무작위배정법에 대한 조사

<p>1. Did you use random sequence generation?</p> <p>① Yes</p> <p>② No</p> <p>2. Which method most closely describes how the sequence for group assignment was generated?</p> <p>① Random table</p> <p>② Computer-generated random numbers</p> <p>③ Alternate assignment</p> <p>④ Others (please describe)</p> <p>3. Which method most closely describes how the subject assignment was done?</p> <p>① Calling a Central office or statistician</p> <p>② Sealed opaque envelopes</p> <p>③ Keeping a master randomization list and referring to when a subject entered the trial</p> <p>④ Other (Please describe)</p> <p>4. Was there a way of blinding subjects to the group assignment ?</p> <p>① Yes</p> <p>② No</p> <p>③ Don't know</p> <p>5. Was there a way of blinding outcome assessor to the group assinment?</p> <p>① Yes</p> <p>② No</p> <p>③ Don't know</p>
--

Fig. 1. Questionnaire for Quality assessment of Clinical trial

가 필요하다고 여겨서 이 문항을 포함시켰다.

세 번째 문항은 할당은닉(allocation concealment)에 관한 것이다. 할당은닉(allocation concealment)은 할당 이전부터 할당되기까지의 기간 동안 시험과 관련된 인력 또는 피험자가 할당순서를 알게 되는 것을 보호함으로써 선택비뮴(Selection bias)을 예방하는 것이다¹⁰⁾. 이는 대상자가 할당된 이후 어떤 그룹에 할당되었는지 연구자와 대상자에게 노출되는 것을 예방하는 눈가림과는 엄연히 다른 개념이다¹¹⁾.

일반적으로 많이 사용하는 것은 봉인된 봉투를 이용하는 것이다. 그러나 이는 연구자가 미리 몇 개의 봉투를 뜯어볼 수도 있다는 문제점 때문에, 전화 등을 이용하여 Central office에서 무작위배정을 알려주는 방법이 권고된다¹²⁾.

여기서 보기로 제시한 것은 피험자가 선정되었을 때 Central office 또는 통계학자에게 전화를 걸어 확인하는 방법, 배정이 적힌 쪽지가 든 봉인된 봉투를 이용, 무작위배정표를 미리 만들어두고 피험자

선정시마다 연구자가 확인하는 방법, 그 외는 기타로 분류하였다. 첫 번째 Central office 또는 통계학자를 이용하는 방법은 연구자가 피험자 선정을 결정하면 Central office나 통계학자에게 전화 등으로 피험자 선정을 알리고, 해당피험자의 배정군을 통보받는 방식이다. 다기관임상시험이나 다국가임상시험의 경우 대개 협연센터나 Central office가 존재하여 이러한 역할을 담당하지만, 본 연구에서 대상으로 한 12건의 임상시험은 모두 한 기관에서만 실시하여 그러한 기관이 존재하지 않았다. 그러나 무작위배정과 임상시험 결과분석 등을 담당하는 통계학자가 따로 있기 때문에, 피험자 선정시 통계학자로부터 배정군을 통보받은 방식을 이용한다면 모두 여기에 해당하는 것으로 간주하였다. 두 번째로 배정이 적힌 쪽지가 든 봉인된 봉투를 이용하는 방법은 연구시작 전에 통계학자가 생성한 무작위배정표에 따라 순서대로 배정군이 적힌 쪽지를 봉투에 넣어 봉인한 다음 피험자가 선정될 때마다 하나씩 뜯어서 확인하는

방법이다. 세 번째 무작위배정표를 미리 만들어두고 피험자가 선정될 때마다 확인하여 순서대로 배정하는 방법은 이후 선정되는 피험자가 어느 군에 배정될지 연구자가 미리 알 수 있으므로 선택비뒤틀림(Selection bias)을 제거할 수 없다는 점에서 할당은 덕이 되지 않았다고 여겨진다. 그러므로 첫 번째와 두 번째 방법인 'Central office나 통계학자에게 확인', 또는 '봉인된 봉투를 이용'하는 경우에만 적절하게 할당은 덕이 되었다고 평가하였다.

4번과 5번 항목은 눈가림법에 관한 내용이다. 눈가림법은 피험자 또는 임상시험연구자, 통계분석가 등이 피험자의 배정군을 알게됨으로써 발생할 수 있는 비뒤틀림을 최소화하여 보다 객관적인 자료를 확보하기 위한 것이다¹³⁾.

눈가림법의 종류에는 단일눈가림법(Single-blinding), 양측눈가림법(Double-blinding), 삼측눈가림법(Triple-blinding)이 있다. 단일눈가림법은 피험자들이 본인이 속한 군을 알 수 없게 눈가림하는 것이고, 양측눈가림법은 피험자와 연구자가 피험자들의 군 배정을 모르게 하는 설계이며, 삼측눈가림법은 피험자와 연구자 외에 임상시험을 모니터링하고 분석하는 그룹까지 눈가림하는 설계를 말한다¹⁴⁾.

일반적으로 대조군비교 임상시험에서는 피험자와 시험자가 배정군을 알지 못하게 하는 양측 눈가림법(Double blinding)을 권장하고 있다. 양측눈가림이 되지 않은 임상시험의 결과는 양측눈가림한 임상시험의 결과보다 효과가 확대해석되는 경향이 있기 때문이다¹³⁾. 그러나 침구임상시험은 침구시술의 특성상 침 시술자가 시험군과 대조군을 모르는 상태에서 시술하는 것이 거의 불가능하므로, 양측 눈가림법을 할 수 있는 임상시험은 아주 드물다. 대신 침시술자와는 다른 제3자가 평가변수를 사정함으로써 비뒤틀림의 발생가능성을 줄일 수 있다. 평가하는 제3자는 피험자의 배정군을 알지 못하게 하여 평가시 생길 수 있는 분석비뒤틀림(Description bias)을 예방하는 것이다. 그러므로 이 연구에서는 피험자 눈가림 여부와 평가자 눈가림 여부에 대해 조사하였다.

평가자 눈가림에 대해, 사실 설문지 등과 같이 피험자가 직접 보고하는 평가변수의 경우 평가자 눈가림 여부가 별로 상관이 없을지 모르나, 대개의 경우 평가자가 평가 내용에 대해 피험자와 대화를 주고받고 설명하기도 하므로 평가자 눈가림을 원칙으로 하고 있다. 따라서 평가변수가 피험자 보고 형식인지, 제삼자가 측정하는 형식인지 구분하지 않고 평가자

눈가림 여부를 조사하였다.

모든 눈가림된 임상시험에서는 눈가림이 잘 이루어졌는지 확인해야하는데, 치료결과에 영향받지 않도록 초기에 실시한다. 침 임상시험에서 주로 사용되는 방법은 두 가지로 첫 번째는 이 치료를 친구에게 추천하겠는지와 같은 4가지 질문을 통해 시술의 심리적 영향을 측정하는 것이다. 두 번째 방법은 피험자에게 자신이 시험군과 대조군 중 어느 쪽에 속한 것 같은지 직접적으로 묻는 방법이다¹⁵⁾. 눈가림이 정확히 이루어졌다고 확인하기 위해서는 모든 임상시험이 다음과 같은 과정까지 실시했는지 확인해야하지만, 본 연구에서는 임상시험 프로토콜 작성 및 수행과정에서 눈가림에 대한 계획을 세우고 실시했는지에만 초점을 맞추어 조사하였다.

Ⅲ. 연구결과

무작위배정 실시여부에 대한 평가항목에서는 프로토콜 분석결과와 설문응답이 일치하였다. 대상이 되는 12건의 모든 임상시험이 피험자 무작위배정을 통해 시험군과 대조군 간의 동등성 확보로 과학적인 비교연구를 실시하였다(Table 1).

무작위배정방법에 대해서는 프로토콜 분석결과와 설문응답결과가 조금 다르게 나왔다. 프로토콜에서는 총 12건 중 6건(50%)이 컴퓨터 프로그램을 이용한 무작위배정방법을 이용한다고 기술하였고, 6건(50%)에서는 구체적인 무작위배정방법이 언급되어 있지 않았다. 이에 비해 연구책임자들을 대상으로 설문응답을 한 경우에서 8건(67%)에서 컴퓨터 프로그램을 이용한 무작위배정을 이용하였다고 응답하였고, 난수표가 2건(17%), 기타 2건(17%)이었다.

그러나 난수표라고 응답했던 2건 중 1건은 프로토콜 상에 컴퓨터 프로그램을 이용한다고 기술이 되어있었고, 기타로 응답한 2건은 예시에 나와있지 않은 방법을 이용한 게 아니라 '통계학자가 생성한 무작위배정표 이용'이라고 응답한 것으로 보아, 프로토콜분석 및 설문 결과의 불일치는 결국 프로토콜과 실제 수행이 다르게 이루어진 것이 아니라 통계담당과 임상시험책임자가 구분되는 시스템에서 무작위방법에 대한 임상시험책임자의 물이해에서 비롯된다고 여겨진다.

Table 1. Results of protocol review and survey - random sequence generation

		Protocol	Investigator Survey
Random sequence generation	Yes	12	12
	No	0	0

Table 2. Results of protocol review and survey - randomization method

		Protocol	Investigator Survey
Randomization method	Random table	0	2
	Computer-generated random numbers	6	8
	Alternate assignment	0	0
	Others	0	2

이 항목의 취지는 무작위배정이 정확히 이뤄지는 것을 보기 위함이었는데, 교대나 요일별 배정과 같이 잘못된 무작위배정을 이용한 임상시험 없이 모두 난수표, 컴퓨터 프로그램을 이용하였으니, 침 임상시험에서 무작위배정에 관한 부분은 신뢰할 수 있을 만큼 과학적으로 이루어지고 있다고 볼 수 있겠다. 또한 침구임상시험에서는 무작위배정방법의 주된 흐름이 컴퓨터 프로그램을 이용하는 것이라고도 볼 수 있겠다(Table 2).

할당은닉(Allocation concealment)의 경우 프로토콜과 설문응답의 차이가 아주 컸다. 프로토콜 분석에서는 총 12건 중 4건이 Central office나 통계학자에게 전화를 걸어 확인한다고 기술되어있었으나, 실제 설문응답에서는 그렇게 응답한 것이 0건이었다.

프로토콜 분석에서는 12건 중 5건(42%)에서는 아예 프로토콜 상에 할당은닉에 관한 내용이 기술되어 있지 않았으나, 기술되어있는 프로토콜만 놓고 보았을 때 4건(33%)은 Central office나 통계학자에게 전화를 걸어 확인, 또는 1건(8%)은 쪽지가 든 봉투 이용으로 총 5건(42%)이 적절한 할당은닉 방법을 사용한 것으로 나타났다. 그러나 2건(17%)에서는 피험자 선정시마다 배정표를 확인하는 방법으로 적절하지 못한 할당은닉이 이루어졌다.

이에 반해 설문응답결과를 분석해보면 6건(50%)이 쪽지가 든 봉투를 이용한다고 응답하였고, 5건(42%)에서는 배정표를 확인한다고 응답하였다. 설문결과 중 기타로 응답한 1건(8%)은 전체 피험자

모집 후에 일괄적으로 무작위배정이 이루어졌기 때문에 할당은닉에 해당이 없었다.

프로토콜과 설문응답 간의 불일치에 대해 자세히 조사해본 결과 프로토콜에서 언급이 없었던 5건을 제외하고 5건에서 불일치가 발생하였다. 프로토콜에서 'Central office나 통계학자에게 전화로 확인'한다고 기술했던 4건의 임상시험은 설문응답에서 3건이 '쪽지가 든 봉인된 봉투 이용'이라고 응답하였고, 1건이 '배정표 확인'이라고 응답하였다. 나머지 1건은 프로토콜에서 '배정표 확인'으로 기술되었으나 설문응답에서는 '쪽지가 든 봉인된 봉투 이용'으로 응답하였다.

사실 한의학 임상시험 뿐 아니라 서양의학 임상시험에서도, 무작위배정과 결과분석을 처리하는 통계담당자와 실제 임상시험을 수행하는 연구자가 긴밀하게 연결되어 피험자가 선정될 때마다 수시로 정보를 주고받는 것이 힘들다. 또한 쪽지가 든 봉인된 봉투를 이용하는 것도 번거로워서 무작위배정한 표를 사전에 만들어두고, 피험자가 선정될 때마다 표에서 순서를 확인하는 방법이 많이 이용되고 있다. 그러나 앞서 말했듯이 배정표를 확인하는 것은 다음 선정될 피험자의 배정군을 알 수 있다는 점에서 엄밀한 의미의 할당은닉이 이루어졌다고 볼 수 없다.

쪽지가 든 봉인된 봉투를 이용하는 방식은 처음 시작시에 한꺼번에 무작위배정표에 따라 봉투를 만들면, 피험자 선정시마다 언제든지 확인할 수 있고, 또 쪽지를 근거자료로 보관하여 추후 임상시험 과정

에 대한 증명에도 용이하다. 한꺼번에 몇 개의 봉투를 미리 뜯어볼 수도 있다는 단점 때문에, 봉인된 봉투 보다는 Central office나 통계학자를 이용하는 방법이 권고되지만, 주로 한 기관에서 소규모로 이루어지는 현재 우리나라의 칩 임상시험에서는 임상시험을 중점적으로 관리하는 Central office나 통계학자가 존재하지 않으므로 현실적으로 이용하기 힘든 방식이다. 그러므로 우리나라의 칩 임상시험에서는 ‘봉인된 봉투를 이용’하는 방법이 가장 적절할 것이라 여겨진다. 물론 여기에는 연구자의 교육과 윤리적 양심이 전제되어야 한다.

설문응답 결과에서도 기타를 제외하고 12건 중 6건(50%)이 쪽지가 든 봉인된 봉투 이용이라고 설문응답하여 아직 높은 단계는 아니지만 칩 임상시험에서도 적절한 할당은닉에 대한 고무적인 반응을 보였다(Table 3).

프로토콜 분석에서는 모든 임상시험이 피험자 눈가림을 실시하는 것으로 기술되었다. 그러나 실제 설문응답에서는 1건(8%)에서 평가변수가 객관적이

라는 이유로 피험자 눈가림이 이뤄지지 않았다. 통증 측정과 같은 주관적 평가변수에 비해 객관적 평가변수는 피험자의 생각이나 느낌이 덜 반영되는 것은 확실하지만, 피험자의 생각으로 인해 신경이나 호르몬 변화 등으로 생체반응에 영향을 끼치리라는 가능성을 배제할 수 없고, 또 무엇보다 프로토콜대로 임상시험이 이루어지지 않았다는 것이 문제점으로 제기될 수 있다. 피험자 눈가림 상태에서 임상시험을 진행하는 것이 힘든 상황이 아니라면, 피험자 눈가림은 기본적으로 수반되는 것이 논란의 가능성을 줄이고 임상시험의 질을 높이는 방법이다(Table 4).

평가자 눈가림의 경우 프로토콜 분석에서는 7건(58%)에서만 평가자 눈가림을 하는 것으로 기술되어 있었고, 나머지 5건(42%)은 평가자 눈가림에 대한 언급이 없었다. 그러나 설문응답에서는 1건을 제외한 11건의 임상시험 모두 평가자 눈가림을 실시한 것을 나타나서, 우리나라의 칩 임상시험이 분석편견을 줄이기 위한 노력으로 눈가림 또한 적절히 사용하고 있다고 볼 수 있다(Table 5).

Table 3. Results of protocol review and survey - Allocation concealment

		Protocol	Investigator survey
Allocation concealment	Calling a Central office or statistician	4	0
	Sealed opaque envelopes	1	6
	Keeping a master randomization list and referring to when subject entered the trial	2	5
	Others	0	1

Table 4. Results of protocol review and survey - Subject blinding

		Protocol	Investigator survey
Assessor blinding	Yes	12	11
	No	0	1

Table 5. Results of protocol review and survey - assessor blinding

		Protocol	Investigator survey
Assessor blinding	Yes	7	11
	No	0	1

IV. 고찰

이 논문은 한국의 침 임상연구를 대상으로 한 질 관리(Quality Control)에 대해 처음으로 고찰한 논문이다. 똑같은 주제를 다룬 임상시험이라고 해도, 디자인이나 수행과정에 따라 논문의 신뢰도가 달라지듯이 이제 임상시험 수행 자체에 의의를 두는 단계를 넘어 임상시험의 질에 관해 힘써야 할 때다.

Schlz 등은 할당은닉을 서술하지 않는 연구들은 잘못된 할당은닉을 사용한 연구와 마찬가지로 과장된 효과를 가지고 있다는 것을 발견했다¹⁶⁾. 그러나 연구의 질과 관련된 사항들에 대해서 게재된 논문과 임상시험책임자 대상으로 설문한 결과를 비교한 연구를 보면, 질과 관련된 세부 사항이 기재되지 않는 대다수 논문들이 실제 임상시험책임자 대상 설문결과에서는 적절한 방법을 사용한 것으로 나타나며⁹⁾, 체계적 문헌고찰에서 연구의 질을 평가할 때 임상시험책임자들에게 설문한 결과를 토대한 한 것이 논문을 토대로 한 것보다 높은 것을 알 수 있다. 논문을 고찰할 때 앞서 말한 무작위배정이나 할당은닉, 눈가림 등 질 평가 항목에 대해 기재되지 않았다고 해서 실제로 수행하지 않은 것이 아니라, 단지 보고를 안 한 경우가 많다는 것이다.

물론 PI들이 설문에서 거짓말을 했을 가능성도 배제할 수는 없다. 본 연구 또한 마찬가지로 설문조사시에 응답자들에게 어떠한 형태로든 평가에 반영되지 않는다고는 하였으나, 설문조사 주체가 대상임상시험 입장에서 의뢰자(Sponsor)이므로 사실보다 더 나은 쪽으로 답변했을 가능성도 생각해야한다.

여기서 조사한 임상시험 질 관련 항목은 무작위배정, 할당은닉, 눈가림 크게 3가지로 구분할 수 있다. 무작위배정에 관해서는 대상 임상시험 모두 무작위배정을 실시하고, 적절한 무작위배정 방법을 사용하는 등 우리나라의 침 임상시험들이 매우 적절하게 잘 수행하고 있다고 생각할 수 있다.

그러나 할당은닉에 대해서는 많은 프로토콜이 기술하고 있지 않으며, 프로토콜 내용과 설문응답이 일치하고 않고, 부적절한 방법을 사용하고 있다. 할당은닉을 어떤 방법으로 적절히 이를 것인지, 그리고 이에 대한 내용을 프로토콜에 자세히 기술하는 것이 필요하다.

눈가림은 피험자 눈가림과 평가자 눈가림이 잘

이루어지고 있다. 다만 피험자 눈가림에 대해 프로토콜에 잘 기술된 것에 반해 평가자 눈가림은 프로토콜에서 잘 기술되어있지 않은데, 이는 연구자 눈가림에 평가자 눈가림이 포함된 서양의학의 임상시험 프로토콜 형식을 그대로 빌어다 쓴데서 기인하였다고 본다. 침 임상시험에서는 평가자 눈가림이 중요한만큼, 연구자 눈가림에 대한 설명에서 침 시술자와 평가자의 역할 및 눈가림에 대해 분리하여 기술해야한다.

또한 임상시험책임자들의 통계학 등 임상시험 수행 전반에 대한 지식이 필요하다. 통계학자의 자문을 받더라도, 긴밀한 협조를 유지하며 무작위배정 방법 및 분석방법 등 대략적인 내용을 숙지하고 있는 것이 질 높은 임상시험을 수행하는 데에 도움이 된다. 프로토콜 작성시에도 연구디자인 뿐만 아니라 실제 수행시에 필요한 사항, 즉 할당은닉이나 모니터링, 눈가림 범위와 방법 등에 대해 구체적으로 기술하는 것이 좋다.

이와 같은 항목 외에도 피험자 및 연구자 눈가림을 위해 맹검해제절차를 연구시작 전에 구축해놓아야 한다. 연구시작시 눈가림에 대해서는 적절히 조치하면서 이상반응 등의 경우에 대비한 맹검해제절차를 갖추지 않는다면 종료시까지의 눈가림은 유지될 수 없다. 그러므로 피험자 코드 관리 및 맹검해제절차 구축에 대해서도 적절한 사전조치가 필요하다.

또한 본 연구의 가장 큰 제한점으로 대상임상시험의 선정을 들 수 있다. 해당과제의 일부로 이루어진 임상시험들만 대상으로 하였기 때문에, 현재 우리나라에서 이루어지는 모든 침 임상시험을 대표한다고 보기엔 어렵다. 본 연구의 결과를 일반화시킬 수 있도록 향후 더 많은 임상시험들을 대상으로 하는 연구가 요구된다.

V. 참고문헌

1. 신영수, 안윤옥, 신상구, 유근영, 박병주, 김창엽, 안형식 편저. 의학연구방법론. 서울 : 서울대학교 출판부. 2004 ; 44 : 148-159.
2. A K Akobeng. Understanding randomised controlled trials. Archives of Disease in

- Childhood. 2005 ; 90 : 840-844.
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Vavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clinical Trials*. 1996 ; 17 : 1-12.
 4. Eric Manheimer, Jeanette Ezzo, Victoria Hadhazy, Brian Berman. Published reports of acupuncture trials showed important limitations. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006 ; 59 : 107-113.
 5. Lorenzo P Moja, Elena Telaro, Roberto D'Amico, Ivan Moschetti, Laura Coe, Alessandro Liberati. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ*. 2005 ; 330:1053-7.
 6. 신영수, 안윤옥, 신상구, 유근영, 박병주, 김창엽, 안형식 편저. *의학연구방법론*. 서울 : 서울대학교 출판부. 2004 : 162-168.
 7. Helosa P Soares, Stephanie Daniels. Ambuj Kumar, Mike Clarke, Charles Scott, Suzanne Swann, Benjamin Djulbegovic. Bad reporting does not mean bad method for randomized trials: observational study of randomized controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ*. 2004 : 328 : 22-24.
 8. JOHNI, GALLIN. *Principles and practice of clinical research*. San Diego : ACADEMIC PRESS. 2002 : 24, 165.
 9. Catherine L. Hill, Michael P. LaValley, David T Felson. Discrepancy between published report and actual conduct of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002 ; 55 : 783-786.
 10. Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA*. 1995 ; 274 : 1456-1458.
 11. Kenneth F Schulz, Assessing allocation concealment and blinding in randomized controlled trials: why bother? *Evid. Based Med*. 2000 ; 5 : 36-38.
 12. David J Torgerson and Chris Robers. Understanding controlled trials ; Randomisation methods ; concealment. *BMJ*. 1999 ; 319 : 375-376.
 13. A K Akobeng. Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*. 2005 ; 90 : 840-844.
 14. JOHNI, GALLIN. *Principles and practice of clinical research*. San Diego : ACADEMIC PRESS. 2002 : 234.
 15. AR White, J Filshie, TM Cummings. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *International Acupuncture Research Forum(IARF)* : 243.
 16. Shulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias ; dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effect in controlled trials. *JAMA*. 1995 : 273 ; 408-12.