

肺癌의 한방치료 임상연구 방법론

경희대학교 동서신의학병원 한방내과¹ · 경희대학교 동서의학대학원 동서의학과² ·
경희대학교 의과대학 혈액종양내과³ · 경희대학교 동서신의학병원 혈액종양내과⁴ ·
광혜원한방병원⁵ · 세명대학교 한의과대학 원전외사학교실⁶

김경석¹ · 김세현² · 어완규³ · 전성하⁴ · 엄석기⁵ · 조학준⁶ *

Clinical research methodology for Traditional Korean Medicine treatment of lung cancer : Evidence-based approach

Kim, Kyung-suk¹ · Kim, Se-hyun² · Eo, Wan-kyu³ ·
Cheon, Seong-ha⁴ · Eom, Seok-ki⁵ · Jo, Hak-jun⁶ *

¹Division of Oriental Internal Medicine, Mϋ Integrative Cancer Center, East-West
Neo Medical Center, Kyung Hee University

²Dept. of East-West Medicine, Graduate School of East-West Medicine, Kyung Hee University

³Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University

⁴Division of Oncology and Hematology, Mϋ Integrative Cancer Center, East-West
Neo Medical Center, Kyung Hee University

⁵Kwanghyewon Medical Foundation

⁶Dept. of Oriental Medical Classics & Medical History, Semyung University

Background : I investigated clinical research methodology of Traditional Korean Medicine(TKM) for treatment of lung cancer with Evidence Based Medicine(EBM) approach.

Methods : I conducted the internet search of National Central Library, the National Assembly Library, Korea Education & Research Information Service, Korea Institute of Science and Technology Information for Korean theses and papers, and MEDLINE for the outside articles.

Conclusion : In addition to outcomes of clinical trial, abundant clinician's experience and patients' preference are also considered. Pragmatic trials and quasi-experimental trials are better than clinical trials to plan clinical design of TKM for lung cancer and appropriate endpoints includes overall survival, disease-free survival, patient reporting outcome.

Key Words : evidence based medicine, lung cancer, Traditional Korean Medicine, methodology.

* 교신저자 : 조학준. 충북 제천시 신월동 579번지 세명대학교 한의과대학 원전외사학교실.

E-mail : palm01@hanmail.net Tel: 043-649-1347
Fax: 043-649-1702

접수일(2010년 6월 21일), 수정일(2010년 7월 21일),
게재확정일(2010년 7월 22일)

I. 序論

암은 근래들어 발생률과 유병율이 갈수록 증가하고 있으며 뇌혈관 질환이나 심장 질환을 누르고 한국인의 사망원인 1위를 차지하고 있는 질환이다.

그 중 폐암은 한국인 암발생률에서는 3위지만 사망률은 1위인 질병으로¹⁾, 다른 암종에 비해 조기 진단이 힘들어 대부분 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많으며, 치료를 한다면 장기간 생존이 힘든 암이다.

대부분의 암환자들은 표준 치료법으로 보편의학에서 권유하는 방법을 선택하고, 일부 초기 암환자들은 종양의 재발이나 전이 없이 장기간의 생존을 얻는다. 하지만 진행된 병기에 속하거나, 전이된 환자들의 경우에는 보편의학의 치료방법으로 완치나 장기 생존을 기대하기 힘들고, 항암 약물요법 자체에서 비롯되는 부작용으로 인해 오히려 삶의 질이 떨어지는 경우도 종종 발생한다.

암환자들과 가족들은 보편의학 이외의 방법에 대한 관심이 높으며 실제 다양한 식품이나 약품, 한약 등을 사용하고 있으며, 한의학계에서도 암에 대한 관심이 높아지고 있고, 실제 다양한 암환자들의 진료가 이루어지고 있다. 또한 한약을 이용한 기초 실험연구부터 환자를 대상으로 하는 임상 연구까지의 다양한 연구가 수행되고 있으며, 관련 학회지에 계속 보고되고 있다.

한의학에는 폐암이란 용어가 없으나, 그 증상이 肺脹, 肺積, 息賁, 肺癰, 咯血, 胸痛, 喘症에서 나타나는 증상과 비슷하여 위의 病證 범위에서 임상 진료 및 연구가 이루어지고 있다.

기초 실험연구와는 달리 임상연구는 그 대상이 인간이고, 연구에 있어 피험자의 권리가 가장 중요시되기 때문에 많은 시간과 인력, 자본이 소요된다.

따라서 환자를 대상으로 이루어지는 임상연구는 그 목적이 분명하고, 연구과정에서 나타날 수 있는 여러 혼란변수들과 비뚤림을 최소화 하여야 한다.

현재 학술지에 발표된 폐암과 관련된 한의학 연구 대부분이 기초 실험연구이며, 2000년대 들어 조금씩 사람을 대상으로 하는 임상연구들이 학술지에 등재되고 있다.

하지만 이들 임상연구 대부분이 질병의 특성을 이해하지 못하거나 한의학의 장점을 충분히 살리지 못하고 보편의학의 연구설계를 그대로 차용하고 있고, 불명확한 인과관계 및 정확하지 못한 기술로 한의학의 효과를 제대로 반영하지 못하고 있다.

이에 저자는 임상연구에 대해 개괄적으로 알아보고 폐암의 한의학 임상연구 현황과 문제점을 분석하여, 근거중심의학의 관점에서 폐암의 한의학적 임상연구 방법론 개발과 수행 등에 있어서 중점적으로 고려해야 하는 바 등을 고찰하여 보고하고자 한다.

II. 本論

1. 임상연구

1) 임상연구의 종류

임상연구는 근거를 창출하는 과정이며 실제 사람을 대상으로 하는 연구를 의미한다. 임상연구는 적용하는 연구 설계의 종류에 따라 연구 결과로 도출된 인과관계(cause and effect)에 대한 타당도가 달라지게 된다.

임상연구는 크게 기술(descriptive)연구와 분석(analytic)연구로 구분된다. 기술연구는 주어진 자료를 바탕으로 인구집단, 중재(노출, 예후인자), 결과 등에 대한 전반적인 사항을 기술한다. 증례보고(case report), 증례군 연구(case series report), 전문가 의견 등을 말하며²⁾, 비뚤림이 개입될 여지가 높은 근거의 수준은 분석연구에 비해 상대적으로 낮다. 한편, 분석연구는 중재(intervention)의 개입 유무에 따라, 실험적 연구(experimental study)와 관찰연구(observational study)로 나뉘는데, 증례 보고(case report), 증례군 연구(case series study), 단면조사 연구(cross-sectional study), 환자-대조군 연구(case-control study), 코호트 연구(cohort study) 등은 관찰연구에 해당되며, 실험적 연구는 연구 설계에 따라 평행설계(parallel design), 교차설계(crossover design), 기타 변형 설계 등으로 나뉜다.(표2. 참고)

2) Back Sangryoung, Kim Saehyn. A study of guideline in writing a protocol of clinical trials in orient medicine. Korean Journal of oriental medicine. 2002. 8(2). pp.37-46.

1) 보건복지가족부. 2009년 보건복지가족통계연보.

근거중심의학에서 설득력의 크기는 임상사례연구 같은 기술연구보다는 실험연구, 특히 무작위 배정 대조군 임상시험(randomized controlled clinical trial)이 가장 크다. 다음으로 무작위 배정비교 임상시험과 보완대체의학에서 많이 사용되는 연구설계의 특징에 대해 알아보겠다.

(1) 무작위 대조군 임상시험 (randomized controlled clinical trial, RCT)

무작위 배정법은 치료군과 비교군의 환자에게 치료 방법을 배정할 때 연구자의 주관적인 의도가 개입되지 않도록 배정하는 방법으로, 이는 환자에게 윤리적인 타당성을 부여할 수 있으며, 비교하고자 하는 군에 배정되는 피험자들과의 비교를 극대화 할 수 있다. 무작위 배정방법에는 단순무작위 배정방법 (simple randomization), 블록무작위 배정방법 (block randomization), 계층화무작위 배정방법 (stratified randomization) 등이 사용되며, 무작위 대조군 임상시험(Randomized Controlled clinical Trial, RCT)은 여러 가지 중재의 검증에 있어 비뚤림을 최소화할 수 있으며, 따라서 대부분의 약물 허가임상시험에서는 무작위 대조군 임상시험을 수행하도록 권유하고 있다.

주의할 점은 무작위 배정 방식이나 눈가림 등의 불완전한 기술은 논문의 치료 효과를 추정하는데 있어서 편견을 유발하게 된다. 이를 극복하고자 1990년대 중반에 무작위 대조군 임상시험 보고의 질을 향상시키려는 그룹이 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, 연구 보고의 통합된 표준) 양식을 내놓게 되었다.³⁾ CONSORT 양식은 무작위 대조군 임상시험 보고를 위한 체크리스트와 순서도로 구성되어 있으며 편의상 이 체크리스트와 순서도를 간단히 CONSORT 라고도 부르는데, 이는 일차적으로 두 대조군의 비교 연구에 대한 논문 작성, 심사 및 평가에 사용하기 위한 것이다. CONSORT 양식은 총 22가지의 항목으로 구성되어 있으며, 각각 제목 및 초록, 배경,

참가자, 처치, 목표, 결과, 환자수 계산, 무작위 배당 (순서, 눈가림, 실행), 맹검, 통계 방법, 참가자 흐름도, 모집, 시작 시점의 자료, 분석된 숫자, 결과의 추정치, 부차적 분석, 부작용, 해석, 일반화, 전체적 근거의 항목에 대해 명시하고 있다.

한약(Herb)을 이용한 무작위 대조군 임상시험의 경우, 2000년대 초반 CONSORT 양식의 22가지 항목 중 처치(intervention) 부분에 있어, 한약의 정확한 명칭을 기재하는 것과, 한약의 특징(사용된 부위, 어떤 형태로 사용되는 지, 추출시 형태 등), 사용되어진 양의 정확한 기술, 사용된 약물의 정성시험(약물의 화학적 지문과 사용된 방법, 어떻게 보관되었는 지 등), 위약군과 대조군의 설정 근거, 그리고 처치 부분을 담당하는 의사에 대한 기술 등을 정확하게 기술하도록 하는 권고안이 전문가 그룹에 의해 발표되었다.⁴⁾

(2) 실용적 임상시험(pragmatic trial)

많은 보완대체의학 연구에서 사용되는 방법으로, 대조군을 무작위로 배정된 치료군으로 설정하고, 치료는 실제 임상에서 사용되는 방법을 이용한다. 예를 들면, 두통치료에 있어 침치료군과 비-침치료군으로 나누는 방법을 들 수 있다. 시험설계의 타당도를 높이기 위해서는 정확한 평가 도구가 필수적이며, 실제 임상에서 사용되어지는 방법을 이용하기 때문에 외적 타당도는 높다. 그러나 치료 효과에 영향을 미치는 요소가 다양하게 있기 때문에 두 군간의 상대적인 효과를 평가하기가 쉽지 않다.

(3) 요인 시험(factorial trial)⁵⁾

하나의 치료방법과 다중 치료방법과의 비교시에 많이 사용되어진다. 일반적인 임상 상황에서 시행되며,

3) David Moher, Kenneth F Schulz, Douglas G Altman. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. The Lancet. 2001. 357. pp.1191-1194.

4) Joel J Gannier, Paula Rochon, David Moher, Joanne Barnes, Claire Bombardier. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. Ann Inrern Med. 2006. 144. pp.364-367.

5) Marja J. Verhoef, George Lewith, Cheryl Ritenbaugh, Heather Boon, Susan Fleishman, Anne Leis. Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT. Complementary Therapies in Medicine. 2005. 13. pp.206-212.

여러 치료법의 협력 효과를 측정하기 적합한 연구 설계이다. 예를 들면, 요통 치료에 있어, 운동요법과 수기요법(manipulation)의 협력 효과를 측정하기 위한 연구에서, 한 그룹은 기존의 일반적인 치료군으로 설정하고, 한 그룹은 운동요법 치료군으로, 또 한 그룹은 수기요법 치료군으로, 그리고 마지막 그룹을 운동요법과 수기요법을 병행한 그룹으로 나누어 각 그룹간을 비교한 방법을 들 수 있다. 실용적 임상시험 설계와 요인 설계를 잘 조합하면 외적 타당도 뿐만 아니라, 내적 타당도와 연구 모형의 타당도를 높힐 수 있다.

(4) 환자 선호도 시험(preference trial)

치료에 대한 환자의 선호도와 의사와 환자와의 기대감은 치료 효과에 영향을 미친다. 무작위 대조군 임상시험에서는 이러한 기대 비뚤림(expectation bias)을 무작위화를 통해 제거하고 있으나, 보완 대체 의학쪽에서는 질병의 종류에 따라 무작위화가 불가능한 경우도 있다. 환자 선호도 시험에서는 특정 치료를 선택하지 않은 환자의 경우에는 무작위화 하고, 선택한 치료와 치료의 결과와의 상호작용을 평가하게 된다.

(5) n-of-1 시험(n-of-1 trial)⁶⁾⁷⁾

전통적인 무작위 대조군 임상시험은 특정 그룹에서 평균적인 효과만을 나타내준다. 이는 내적 타당도는 높으나, 외적 타당도는 낮을 수 밖에 없다. n-of-1 시험은 한 환자에게 여러 치료법을 받게 하는데 전체 치료기간중 평가하고자 하는 치료법을 받는 기간과 위약 또는 표준 치료 기간이 들어가게 된다. 적절한 치료법이 결정되어야 하는 시기가, 환자의 선택시에 고려되어야 하며, 각 치료기간 사이에 기존 약물효과가 사라지게 하는데 충분한 시간이 필요하다.

(6) 유사실험연구(quasi-experimental study)⁸⁾⁹⁾

일명 쉬운 실험연구(qu-easy)라고도 불린다. 연구 대상 집단을 실험 집단(experimental study)과 비교 집단(control group)으로 구분하여 치료의 효과를 측정하는데, 피험자들을 각 집단에 배정할 때 무작위 배정을 하지 않는다. 처치(intervention) 변수 이외의 변수 요인에 대한 엄격한 통제가 불가능하기 때문에 두 군이 이질적이다.

(2) 임상시험

임상시험(Clinical Trial/Study)이라 함은 임상시험용 의약품의 안전성과 유효성을 증명할 목적으로, 해당 약물의 약동, 약력, 약리, 임상적 효과를 확인하고 이상 반응을 조사하기 위하여 사람을 대상으로 실시하는 시험 또는 연구를 말한다. 단계별로 보면 신약의 허가를 위한 임상시험은 크게 시판 전 임상시험(Phase 1, 2, 3상)과 시판 후 임상시험(Phase 4)으로 구분할 수 있다. 특히 시판 전 임상시험의 경우는 의약품 임상시험 관리기준, 임상시험 실시 기관의 윤리 위원회(Institutional review board, IRB)의 심의, 중앙약사심의위원회 등에 의해 임상시험의 과학성과 윤리성에 대해 엄격한 규제를 받게 된다. 또한, 임상시험은 크게 누가 비용을 대고 주도하느냐에 따라 의뢰자 주도 임상시험(sponsor-initiated trials, SIT)과 연구자 주도 임상시험(investigator-initiated trials, IIT)로 나뉘고, 의뢰자 주도 임상시험의 대표적인 경우가 신약의 허가를 얻기 위해 수행되는 허가 임상시험이다. 연구자 주도의 임상시험은 개인이 연구 목적으로 수행하거나, 이미 허가받은 신약 혹은 신의료기술을 대상으로, 의료의 질을 향상시키기 위하여 국가 연구비로 이루어지는 임상시험 등이 이에 해당되며 임상시험 결과가 보건의료정책 결정에 활용될 수 있으므로, 공익적 임상연구에 해당된다.

6) Lillian Sung, Brian M. Feldman. N-of-1 Trials: Innovative methods to evaluate complementary and alternative medicines in pediatric cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2006. 28(4). pp.263-266.

7) Bradley C. Johnston, Edward Mills. N-of-1 randomized controlled trials: An opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2004. 10(6). pp.979-984.

8) Gibbons, Barry & Herman, Joan. True and quasi-experimental designs. Practical Assessment, Research & Evaluation. 1997. 5(14).

9) Jeremy Grimshaw, Marion Campbell, Martin Eccles, Nick Steen. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. Family Practice. 2000. 17. pp.11-18.

임상시험의 목적에 따른 분류로 임상 약리시험, 치료적 탐색 임상시험, 치료적 확정 임상시험, 치료적 사용 임상시험이 있고, 임상시험 실시 시기에 따른 분류로 제 1상 임상시험, 제 2상 임상시험, 제 3상 임상시험, 제 4상 임상시험이 있다.

제 1상 시험은 의약품 후보 물질의 전임상(pre-clinical study), 동물실험에 의해 얻은 독성, 흡수, 대사, 배설 및 약리작용 데이터를 토대로 비교적 한정된(통상 20-80명) 인원의 건강인에게(암 임상시험에서는 기존 치료에 반응하지 않는 임상시험에 동의한 환자) 시험약을 투여하고 그 약물의 체내 동태(pharmacokinetics), 인체에서의 약리작용, 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 투여량(내약량)의 폭, 약물 상호 작용(interaction) 등을 알아보기 위해 실시하는 임상시험이다.

제 2상 시험은 신약의 유효성과 안정성을 증명하기 위한 단계로, 약리 효과의 확인, 적정용량 또는 용법을 결정하기 위한 시험이다. 통상 면밀히 평가될 수 있는 환자에 대한 한정된 인원수의 범위에서 행해지며, 대상 환자의 수는 100-200명 내외이나, 항균제와 같이 다양한 적응증을 갖는 약물의 경우에는 훨씬 더 많은 환자 수로 진행되기도 한다.

제 3상 시험은 신약의 유효성이 어느 정도까지 확립한 후에 행해지며, 시판 허가를 얻기 위한 마지막 단계의 임상시험으로서 비교대조군과 시험처치군을 동시에 설정하여 용량, 효과, 효능과 안전성을 비교, 평가하기 위한 시험이다. 적절하고 잘 통제된 연구 방법이 요구되며, 일반적으로는 무작위 비교 임상시험이 요구되어 진다. 대상 환자의 수는 약물의 특성에 따라 달라지고 일반적으로 1/1000의 확률로 나타나는 부작용을 확인할 수 있는 경우가 바람직하다. 신약허가 임상시험의 경우 3상에서 약물이 유효하다고 평가되고 치명적인 부작용이 없다면 시판허가가 나게 된다.

제 4상 시험은 신약이 시판 사용된 후 장기간의 효능과 안전성에 관한 사항을 평가하기 위한 시험이다. 신약의 부작용 빈도에 대한 추가정보를 얻기 위한 시판후 조사(post-marketing surveillance, PMS), 특수 약리작용 검색 연구, 약물 사용이 이환율 또는 사망률에 미치는 효과 검토를 위한 대규모 추적연구, 시판전 임상시험

에서 검토되지 못한 특수 환자군에 대한 임상시험, 새로운 적응증 탐색을 위한 시판후 임상연구 등이 이에 해당된다.

새로운 신약으로 허가를 받을 경우에는 동물을 대상으로 독성 및 안정성, 유효성 등의 전임상시험을 수행하고, 이후 사람을 대상으로 1상, 2상 시험을 통해 새로운 약물의 안정성과 유효성을 확인한 후, 3상인 치료적 확정 임상시험에서 유의한 결과가 나오면 신약으로 승인받게 된다. 신약의 시판이후 예기치 않은 부작용이나 장기 사용에 따른 부작용 또는 새로운 적응증을 탐색하기 위해 4상 임상시험을 실시하기도 한다.¹⁰⁾

임상시험은 직접 사람을 대상으로 하는 실험적 연구이기 때문에 연구를 계획할 때 무엇보다 우선하여 윤리적인 측면에서 문제가 없는지를 따져 보아야 한다. 임상시험이 윤리적인 측면에서 문제가 없으려면 먼저 연구대상이 되는 환자들의 인권과 복지를 보장하여야 하며, 또한 과학적인 연구로 수행되어 그 결과가 환자의 진료에 직접적인 보탬이 되는 객관적인 근거를 제공할 수 있어야 한다. 그리고 임상시험은 과학적인 측면이 많이 강조되는데 사람을 대상으로 하는 임상연구는 연구수행과정에서 발생할 수 있는 모든 비뚤림(bias)을 완전히 배제할 수는 없겠으나 가능한 최소화시키려고 노력해야 하며 비교군이 없는 임상시험이나 코호트 연구 등은 각종 비뚤림이 개입될 가능성이 있어, 신약 개발과정의 최종 단계인 제3상 임상시험의 설계로는 무작위배정 비교 임상시험을 선택하는 것이 타당하다.

시간이 지남에 따라 질병의 상태가 변하는 경우 치료 약의 효과인지 시간의 경과에 따른 효과인지를 구별하기 힘든 경우에는 무치료군이나 위약치료군을 비교군으로 선정해야하며, 치료효과가 이미 입증된 표준 치료제가 존재하는 경우에는 표준 치료제를 비교군으로 선정해야한다. 시험군과 비교군 간에는 치료내용 외에 결과에 영향을 미칠 수 있는 모든 요인이 동등하게 분포되어야 한다. 비교군에 배정된 피험자들의 성(sex), 연령 및 병기 등 연구대상 질병의 경과에 영향을 미칠 수 있는 기초상태의 특성이 가능하는 한 시험군과 비슷하게 배치되어야 한다.

10) <http://clinicaltrials.kfda.go.kr/guide/info6.jsp>. 2010. 6. 10.

2. 암 임상연구에서의 유효성 평가 변수

임상 연구에서 약물의 효과를 평가하고자 할 때 어떤 평가변수를 사용하는 가는 상당히 중요하다. 암 치료의 궁극적 목표가 종양을 완전히 없애는 것이며, 만약 근본적인 치료가 안된다면, 증상의 완화와 삶의 질 개선 그리고 여명의 증가가 치료 목표라고 할 때, 암 임상연구의 유효성 평가변수는 이러한 암의 치료 목표를 함의적으로 그리고 객관적으로 평가할 수 있는 것이어야 할 것이다.

한편, 진행성 암을 치료하는 데 있어 가장 중요한 것이 생명의 연장이라고 할 때, 전체 생존기간(overall survival)으로 평가하는 것이 가장 명확한 약물의 유효성을 측정하는 방법이긴 하지만, 전체 생존기간으로 약의 유효성을 평가하게 되면 결과가 나오는 때까지 시간이 오래 걸리며, 만약 약물의 효과가 없을 경우 환자에게 또 다른 치료기회를 놓치게 되는 윤리적인 문제가 발생한다. 따라서, 치료의 효과를 평가하기 위해 필요한 임상적인 결과가 드물게 발생하거나 시간이 많이 소요되는 경우에는 임상연구가 길어지게 되어 현실적인 연구의 진행이 어려워지는 경우가 많다. 이와 같은 경우 현실적인 대안으로 대리 평가변수를 채택하게 되는데, 대리 평가변수란 “드물거나 오랜 관찰이 필요한 임상적인 치료결과 대신 비교적 쉽게 측정 가능하면서도 결과를 예측할 수 있게 해주는 변수”라 정의할 수 있다. 따라서 전체 생존기간과 같은 직접 대리 평가변수(direct surrogate)보다는 간접 대리평가변수(indirect surrogate)를 임상연구에서 주로 적용하며, 그 대표적인 것이 종양의 크기를 측정하여 약물의 효과를 검증하는 것이다.¹¹⁾

미국 국립암 연구소(NCI)에서는 직접 대리평가 변수와 간접 대리평가 변수로 크게 구분을 하고, 직접 대리 평가변수에는 전체 생존기간, 암과 관련된 사망률, 주의 깊게 측정된 삶의 질이 속하며, 간접 대리 평가 변수에는 무진행 기간(disease-free survival), 무진행

생존기간(progression-free survival), 반응률(tumor response rate) 등이 이에 해당된다.¹²⁾ 평가변수의 파위는 전체 생존기간이 가장 높고, 반응률이 가장 낮다. 1970년대 미국 FDA는 항암 약물의 효과를 평가 하는데 있어 일반적으로 객관적 전체 반응율(overall response rate)에 근거하여 허가를 내주었으나 이후 여러 논의를 거쳐 전체 생존기간(OS)이나 병과 관련된 삶의 질(Health-related quality of life), 종양과 관련된 증상(tumor-related symptom), 그리고 생리적인 기능(physical function)을 개선시키는 것과 같은 좀 더 직접적인 근거에 기반하여 승인을 내주고

12) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional/page3>. 2010.6. 10.

<Strength of Endpoints>

Commonly measured endpoints for adult and pediatric cancer treatment studies are listed below in descending order of strength:

A. Total mortality (or overall survival from a defined time).

This outcome is arguably the most important one to patients and is also the most easily defined and least subject to investigator bias.

B. Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined time).

Although this may be of the most biologic importance in a disease-specific intervention, it is a more subjective endpoint than total mortality and more subject to investigator bias in its determination. This endpoint may also miss important effects of therapy that may actually shorten overall survival.

C. Carefully assessed quality of life.

This is an extremely important endpoint to patients. Careful documentation of this endpoint within a strong study design is therefore sufficient for most physicians to incorporate a treatment into their practices.

D. Indirect surrogates.

- i. Event-free survival.
- ii. Disease-free survival.
- iii. Progression-free survival.
- iv. Tumor response rate.

These endpoints may be subject to investigator interpretation. More importantly, they may, but do not automatically, translate into direct patient benefit such as survival or quality of life. Nevertheless, it is rational in many circumstances to use a treatment that improves these surrogate endpoints while awaiting a more definitive endpoint to support its use.

11) Ramzi Dagher, John Johnson, Grant Williams, Patricia Keegan. Accelerated approval of oncology products: a decade of experience. Journal of the National Cancer Institute. 2004. 96(20). pp.1500-1509.

있다.¹³⁾ 종양과 관련된 임상연구에서 많이 사용되어 지는 평가변수들은 다음과 같다.

1) 전체 생존기간(overall survival, OS)¹⁴⁾¹⁵⁾

전체 생존기간은 임상적인 유효성을 나타내는 황금율이며 폐암의 허가 임상시험에서는 현재 가장 중요한 평가변수이다. 임상연구에서 생존일은 무작위 배정된 날부터 사망시까지를 의미하며, 단일군 연구인 경우에는 연구에 포함된 날부터 사망일까지이다. 생존 분석연구에는 많은 표본수가 필요한데, 이는 오랜 기간의 추적 관찰이 필요하기 때문이다. 또한 생존 분석연구에는 혼란변수도 고려해야 하는데, 이는 환자들이 시험 약물 치료가 종료된 이후 계속해서 다른 치료를 받기 때문이다. 따라서 전체 생존기간은 잘 조절된, 무작위 배정연구에서 주로 평가하게 된다.

2) 객관적 반응률(objective response rate, ORR)

객관적 반응률은 약물이 종양의 크기를 줄임으로써 측정할 수 있으며, 여러 간접평가 변수들 중에서 가장 평가 기간이 짧게 소요된다. 폐암의 객관적 반응률은 고형암의 평가를 규정한 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)에 따라 평가하며, 반응중 완전관해(complete remission)와 부분관해(partial remission)을 더하여 계산한다. 반응 기간(response duration)은 처음 반응을 나타낸 날부터 질병이 진행되었다고 진단된 날까지를 의미하며, 명백한 임상 효과는 객관적 반응률의 크기와 지속기간을 위험 대비 이익분석(risk-benefit analysis)을 통해 측정하게 된다.

3) 질병 조절율(disease control rate, DCR)

최근에, 이전부터 사용되어 오던 항암제에 비해 생존 기간을 늘리는데 있어 유효성을 인정받으면서도 비교적 독성이 적은 표적 항암제들이 많이 승인을 받았다. 이러한 세포 증식 억제(cytostatic) 항암 약물들의 경우 여러 무작위 배정시험을 통한 임상 연구에서 기존 항암제보다 객관적 반응률(ORR)은 떨어지나 전체 생존기간(OS)은 유효성있게 연장시키는 결과들이 보고 되어 직접적인 종양의 축소 뿐만 아니라 종양세포의 증식을 억제하는 것 또한 치료의 개념으로 자리잡게 되었다.¹⁶⁾ 질병 조절율은 완전관해(CR)와 부분관해(PR) 그리고 질병안정상태(stable disease)의 합을 계산함으로써 평가한다.

4) 종양 진행기간(time to tumor progression, TTP)

종양 진행 기간은 무작위 배정시부터 질병이 진행 될 때 까지의 시간을 의미한다. 한편, 무진행 생존기간 (progression free survival, PFS)은 무작위 배정시부터 질병의 진행이나 사망시까지의 시간을 의미한다. 종양 진행기간이나 무진행 생존기간의 경우, 일반적으로는 수술 혹은 항암화학치료 후 원발병소가 조절된 이후 질병의 진행이나 사망까지의 시간을 측정하며, 종양 진행기간 보다는 무진행 생존기간이 사망을 포함하고 있어 더욱 엄격한 측정 평가변수로 사용된다. 종양 진행 기간이나 무진행 생존기간을 측정하는 데 있어 비뿔됨을 줄이기 위해 같은 평가 기술과 추적 기간을 동일하게 하는 것이 중요하다.

5) 치료 실패 기간(time to treatment failure, TTF)

암과 관련되지 않은 사망을 제외한 어떠한 사건이라도 발생할 때 까지의 시간을 의미한다. 종양의 재발이나 전이, 그리고 치료와 관련된 사망 혹은 다른 암으로 인한 사망까지도 모두 포함한다.

13) John R. Johnson, Grant Williams, Richard Pazdur. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol.* 2003. 21(7). pp.1404-1411.
 14) Center for Drug Evaluation and Research. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist.* 2008. 13(suppl2). pp.19-21.
 15) Cornelis J. A. Punt, Marc Buyse, Claus-Henning KoHne et. al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systemic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst.* 2007. 99. pp.998-1003.

16) Tomasz Burzykowski, Marc Buyse, Martine J et. al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008. 26(12). pp.1987-1992.

6) 환자 보고 평가변수

암과 관련된 증상의 개선이나 생리적인 기능의 회복 등은 직접적인 치료의 효과로 볼 수 있으며 pamidronate나 zoledronate는 다발성 골수종에서 뼈로의 전이를 예방하거나 고형암에서 뼈와 관계된 증상을 개선시키는 효과를 첫 번째 평가변수로 사용하여 신약 승인을 받았다.

암환자의 삶의 질을 평가하기 위한 대표적인 측정 도구인 FACT-G(Functional Assessment of Cancer Therapy-General)는 1993년 Cella 등에 의해 개발되어 전세계적으로 여러 임상시험에서 사용되고 있다. 김환(2003)은 암환자의 삶의 질을 평가하는데 유용하다고 입증된 FACT-G의 한국어 번역과 이의 타당도와 신뢰도를 확인하여 보고 하였다.¹⁷⁾ 이 측정도구는 4개 영역으로 구분되어, 신체적 상태(physical well-being), 사회 및 가족적 상태(social/family well-being), 정서적 상태(emotional well-being), 기능적 상태(functional well-being)를 환자의 평가에 따라 5점 척도(5 point Likert scale)로 측정하게 되어 있다. 폐암의 경우, FACT-G에 '늘 숨이 차다', '체중이 줄고 있다.', '내 생각은 또렷하다', '기침을 할 때가 있다' '숨쉬기가 편하다' 등의 병과 관련된 특이 증상들을 추가한 FACT-L을 사용하기도 한다.

3. 폐암의 진단 및 치료

암은 국소 부위의 비정상적인 세포에서 시작되어, 절제수술 후에도 재발되거나 혹은 다른 장기로 전이되며, 항암요법이나 방사선요법에도 내성이 생겨 결국 전신으로 전이되며 사망까지 이르는 질병으로 현대인들이 가장 두려워하는 질병중의 하나이다.¹⁸⁾ 전

세계적으로 발생율이 지속적으로 증가하고 있으며 사망률 또한 증가하고 있는데, 2005년의 WHO 보고에 의하면 암으로 전 세계적으로 760만명이 사망하여 전 세계 사망자의 13%를 차지하고 있으며, 우리나라의 경우 2006년 통계청 자료에 의하면 암은 국내 사망률의 27%를 차지하여 사망원인 1위의 질환이다.¹⁹⁾

특히 폐암은 국내에서 2005년 한해 16,949명이 발병되어 암 발생율에서는 3위지만, 암 사망율은 1위로 치료가 어려운 암이다. 폐암에 있어서 초기 수술이 가능한 경우의 치료 목표는 종양의 완전한 소실과 5년 이상의 생존이다. 하지만 수술이 불가능한 진행성 폐암 치료의 목표는 생명의 연장과 삶의 질 향상이다. 따라서 진행성 폐암의 경우는 일반적으로 항암제가 환자에게 효과가 있는 지를 객관적으로 평가하고, 만약 유효하지 않다면 약물 치료를 종료하거나, 다른 약물로 바꾸어서 치료하게 된다.

1) 폐암의 진단

암의 진단은 침습적인 조직생검을 통해 확진된다. CT, MRI를 포함한 영상진단이나 기타 방법으로는 확진이 불가능하며, 채취된 종양의 조직 등급, 침습성의 평가, 세포표면의 표지자나 세포내 단백질의 발현과 같은 분자수준의 진단정보를 얻음으로써 내려진다. 폐암은 기관지, 세기관지, 폐포를 포함하는 호흡상피(respiratory epithelium)에서 기원하는 종양이다. 폐암은 조직학적 분류에 따라 크게 소세포 폐암(small cell lung cancer, SCLC)과 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)으로 나뉘어지며, 비소세포 폐암은 선암(Adenocarcinoma), 편평상피세포암(Squamous cell carcinoma), 대세포암(Large cell carcinoma), 유암종(Carcinoid tumor), 육종(Sarcomatoid carcinoma) 등으로 나뉘어지며, 소세포암, 선암, 편평상피세포암, 대세포암이 원발성 폐암의 88%를 차지한다.

암의 예후는 병기에 따라 크게 달라지는데, 병기 결정을 위해서는 임상적으로는 진찰소견이나 방사선 사진, 동위원소 주사, 전산화 단층촬영 등의 정보가,

19) 한국 통계청, 2007년 사망 및 사망원인 통계결과. 2008년.

17) Hwan Kim, Hee Jung Yoo, Yu Jin Kim, Oh Su Han, Kyoo Hyung Lee, Je Hwan Lee, Cheol Won Suh. Development and validation of Korean Functional Assessment Cancer Therapy-General(FACT-G). The Korean Journal of Clinical Psychology. 2003. 22(1). pp.215-229.

18) What is cancer? National cancer institute. Available at (<http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>). 2010. 6. 10.

병리학적으로 수술중의 촉진, 국소 및 원격 림프절 등의 침범 유무의 확인이 필요하며, 조직생검의 형태에 따라 병기가 분류된다.²⁰⁾

2007년에 IASLC(International Association for the Study of Lung Cancer)에 의해 분류된 폐암의 TNM 병기 분류체계는 다음과 같다. 소세포암의 경우는 제한병기(Limited stage)와 확장병기(Extensive stage)로 나누는데, 제한병기는 전체 소세포암의 30%를 차지하며, 한쪽 흉곽 및 국소림프절에 국한된 경우를 일컫는 반면 확장병기는 제한된 병기의 경계를 넘어선 경우를 말한다. 비소세포 폐암의 병기 결정은 TNM (Tumor Node Metastasis) 분류가 가장 널리 사용되는 병기 결정 체제이다.

비소세포 폐암의 경우에 T는 원발 종양의 크기 (Tumor size)를 의미하며 T0는 원발종양이 있다는 증거를 찾을 수 없는 경우, T1은 종양의 가장 큰 직경이 3cm 이하이고, 흉막을 침범하지 않았으며 기관지 소엽 말단을 침범하지 않은 경우를 의미하며, T2는 종양의 가장 큰 직경이 3cm이상이고 7cm 이하이거나, 기관분지로부터 2cm 이상 떨어진 주기관지의 침범이 있는 경우, 흉막을 침범한 경우, 또는 폐 전체를 포함하지 않고, 폐문(hilar region)을 포함한 폐색성 폐렴이나 폐확장부전이 있는 경우를 의미한다. T3는 종양의 크기가 7cm 이상이거나, 흉벽, 횡경막, 종격흉막, 심장 외막(parietal pericardium), 기관분지로부터 2cm이 내의 주기관지를 침범하거나, 전체 폐를 포함하는 폐색성 폐렴이나 폐확장 부전이 있는 경우이고, T4는 종양의 크기와 상관없이 종격막, 심장, 대정맥, 기관, 식도, 척추체 또는 기관분지 등을 침범하거나, 악성 흉수나 심장 삼출이 있는 경우, 또는 원발종양과 같은 폐엽에 다른 종양이 있는 경우를 의미한다.

N은 림프절(Lymph node) 침범의 유무(N0, N1)를 의미하며, N0는 국소 림프절을 침범하지 않은 상태를 말하며, N1은 원발종양과 같은 쪽의 폐기관지나 기관지 주위 림프절 또는 폐문부 림프절을 침범한 상태를 의미하며, N2는 같은쪽 종격이나 기관분지 아래쪽 림프절을 침범한 경우이다. N3의 경우는

반대쪽 종격이나 폐문부 림프절을 침범하였거나, 또는 어느쪽이던지 쇄골상 림프절이나 scalen 근육을 침범한 경우를 말한다.

M은 전이(metastasis)의 유무를 의미한다. M0는 원격전이가 없는 경우이고, M1은 원격지 전이가 있거나, 원발종양과 같은 쪽 다른 폐엽에 전이성 종양이 있는 경우를 말한다. TNM 분류에 따른 병기의 결정은 아래의 표와 같다.

2) 폐암의 치료 및 평가, 예후

(1) 폐암의 치료

암치료의 궁극적 목표는 종양을 완전히 없애는 것이다. 만약 근본적인 치료가 안된다면, 증상의 완화와 삶의 질 개선, 여명의 증가로 목표가 바뀌게 된다. 폐암 치료는 크게 4가지 형태로 분류가 되는데, 수술, 방사선(광역학적인 치료를 포함), 항암화학요법(호르몬 치료와 분자생물 표적치료를 포함), 생물학적 치료(면역요법이나 유전자치료를 포함)로 나누어 진다. 이러한 치료법은 단독으로 사용될 때도 있고 2개 이상의 치료가 결합되어지기도 한다. 원격전이가 없고 일부위에 국한된 암의 경우에는 수술로 제거하는 것을 기본치료로 하고 있으며, 원격지 전이가 있거나 재발된 4기암의 경우에는 항암항암화학요법을 기본치료법으로 삼는다. 방사선치료의 경우 근본적인 치료 보다는 증상의 완화나 수술, 항암화학요법의 보조 치료로서 시행된다.

병기상으로는 3기B 이전의 비소세포 폐암은 수술적 치료를 표준치료로 권유하며, 3기B 이상의 진행성 폐암 환자는 항암화학요법치료를 표준치료로서 권유하며, 경우에 따라 국소적으로 방사선 치료를 병행하기도 한다. 수술이 불가능한 진행성 암의 경우 항암제 투여로 종양을 치료하며, 이때의 치료 목표는 종양의 완전 소멸이나, 완치를 목적으로 하기 보다는 생명 연장과 종양으로 인한 증상의 완화, 삶의 질 상승 등을 치료의 주요 목표로 삼는다.²¹⁾

20) 대한 내과학회. 해리슨 내과학 16판. MP. 2006. 1. pp.546-559.

21) 박재갑, 박찬일, 김노경. 종양학. 일조각. 2003. pp.284-325.

(2) 폐암의 치료 평가

항암화학치료 전후에 CT나 MRI와 같은 영상 진단 장치를 이용하여 종양의 크기를 측정하며, 종양의 크기 변화에 따라 완전 관해(Complete response, CR), 부분 관해(Partial response, PR), 안정상태(Stable disease, SD), 병의 진행(Progressive disease, PD)의 4가지로 치료 반응을 평가한다. 이 4가지 반응의 정의는 임상연구마다 각각 달랐는데, 이러한 평가의 객관적 기준을 갖기 위해 세계보건기구(WHO) 주도 하에 표준안을 만들었고, 1980년대부터는 이 표준안에 의거하여 항암제의 반응평가를 실시하였다. 이후 1994년경부터는 WHO 표준안 측정의 불편함과 애매 모호함 대한 이의를 제기하고 미국 NCI와 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 그룹의 주도하에 2000년에 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)라는 새로운 표준화 보고 지침을 만들었다.²²⁾ RECIST Ver 1.1 지침에 따르면, 특별한 경우를 제외 하고는 MRI 보다는 CT로 측정을 하도록 권유하며, 4주 이상 경과된 CT 검사는 치료전 기본 검사에서 이용하지 않기길 권고한다.

CT 검사에서 10mm 이상의 측정가능한 종양과 15mm 이상의 림프절을 대상으로 측정하며, 한 장기당 2군데 이하를 측정하고, 전체 5곳을 측정대상으로 선정하고, 측정 대상 종양의 가장 긴 지름을 측정한다. 측정 가능한 대상의 가장 긴 지름을 측정할 값의 총합을 구하고, 이 값의 항암 전후 변화를 통해 치료의 반응을 결정한다. 완전관해(CR)은 모든 측정 대상이 사라진 것을 의미하며, 종양의 짧은 축의 길이가 10mm 이하인 것을 의미하는데, 4주후에 다시 한번 CT로 확진할 것을 권고한다. 부분관해(PR)는 모든 측정 가능한 대상의 장축 길이의 합이 30%이상 줄어든 것을 의미하며, 역시 4주후에 확진할 것을 권고한다. 질병의 진행(PD)은 측정된 대상의 장축 길이의 합이 최소 20% 이상 늘어나거나 측정을 한 이후 새로운 곳에 종양이 발견된 것을 의미한다. 안정상태(SD)는

CR, PR, PD 어느 곳에도 해당이 되지 않는 경우를 의미한다. 평가는 임상적으로 병과 관련된 새로운 증상이 나타나지 않는다 하더라도 6-8주 간격으로 가급적 동일한 장비와 동일한 의사들로서 평가하도록 권고하고 있다.

3) 폐암의 예후

소세포 폐암(small cell lung cancer)의 경우에는 처음 발견될 때부터 여러군데에 퍼져 있는 경우가 많아 항암치료를 처음부터 시작한다. 예후에 있어서 가장 중요한 인자는 처음 발견시의 병기이며, 제한기 병기를 가진 소세포 폐암 환자의 중앙 생존기간은 15개월에서 20개월 정도이고, 5년 생존기간은 10-13% 정도로 보고된다. 확장 병기인 경우에는 중앙 생존기간이 8개월에서 13개월 정도이고, 5년 생존율은 1-2% 정도이다.

비소세포 폐암에 있어서도 병기가 가장 중요한 예후 인자가 된다. 병소를 TNM 분류법에 따라 나누고, 그에 따라 병기를 결정하게 되며, 임상적으로 병기가 1A인 경우 5년 생존율은 73%이고, 점차 병기가 높아짐에 따라 생존율은 낮아지게 된다. 병기 2기의 중앙 생존 기간은 46개월이며, 3기A는 14개월, 3기B는 10개월, 4기는 6개월이다.²³⁾

또한, 병기 이외에도 환자의 운동능력(ECOG 등)이나 체중 감소 등의 임상 요소들이 생존에 큰 영향을 미친다. 미국의 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)에서는 환자의 일상생활 수행정도를 평가함으로써 환자의 예후나 적절한 치료를 결정하기 위한 척도를 개발하였는데 아래의 [표 1]²⁴⁾과 같다.

22) Patrick Therasse, Susan G. Arbuck et. al. New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. Journal of National Cancer Institute. 2000. 92(3). pp.206-216.

23) Peter Goldstraw, John Crowley, Kari Chansky. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming(seventh) edition of the TNM classification of malignant tumor. J Thorac Oncol. 2007. 2. pp.706-714.

24) Oken, M.M., Creech, Tormey, D.C., Horton J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982. 5. pp.649-655.

표 1. ECOG 수행 척도

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

4. 폐암의 한의학 임상연구 현황과 문제점

1) 한의학에서의 폐암

韓醫學에서 腫瘍을 인식한 최초의 기록은 BC 17-12C 殷墟의 甲骨文에서 발견된 瘤라는 病名으로 보고 있으며 腫瘍을 치료하는 최초의 기록은 BC 12C경 문헌인 周禮 天官冢宰 瘍醫 중의“瘍醫는 腫瘍 潰瘍 金瘍 折瘍등의 부스럼을 짜고 껌는 것을 관장 하였다(瘍醫 掌腫瘍 潰瘍 金瘍 折瘍之祝藥 劑殺之齊)”라는 기록인데, 이를 통하여 종기 및 腫瘍을 치료하는 역사가 아주 오래되었음을 알 수 있다.²⁵⁾

『靈樞·脹論』에 “肺脹者 虛滿而喘咳”라 하였고, 『素問·玉機眞臟論』에서는 “咳嗽脫形 脈小數疾 大骨枯槁 大肉陷下 胸中喘滿 喘息不便 內痛引肩項 身熱脫肉破膈”이라 하였으며, 『素問·咳論』에서는 “肺咳之狀 咳而喘息有音 甚則唾血”이라 하였고, 『難經』에 “肺之積 名曰息賁 在右脇下 覆大如杯 久不已 令人洒淅寒熱喘咳 發肺癰”이라 하여 폐암의 주요증상과 유사하게 기술되어 있다.²⁶⁾ 이로 미루어볼때, 현재의

폐암은 肺脹, 肺積, 息賁, 肺癰 등의 病證의 범주에 해당된다.

치료에 있어서 폐암 역시 積聚나 癰疽의 치료법을 기본으로 하고 개개인의 병증에 따라 咳嗽, 喘, 勞瘵 등의 치료법을 가감한다. 적취 치료의 근간인 養正積自除라는 치료원칙은 12세기 경 문헌에 최초로 나타나는데, 무조건적 補法만을 주장한 것이 아니라 병과 사람사이 관계의 兩面性을 고려한 治法으로 攻法혹은 攻補兼施에 있어서 病에 개재된 正氣虛를 잊지 말고, 邪氣인 腫瘍을 追逐하는데 치우쳐 근본이 되는 사람을 잊지 말라는 내용이며, 이후 중앙치료법에 있어 綱領이 된다.²⁷⁾

明代 이후 清代까지 각 醫家들이 공통적으로 주장하는 견해는 종양의 初期, 中期, 末期에 따라 攻補法이 다르다는 것이다. 기존의 醫論에서 한발 더 나아가 病期別 자세한 治法이 만들어지게 된 것인데 初期 積聚未久而元氣未損하고 正氣尙強 邪氣尙淺 하면 攻法을 사용하고 中期에 受病漸久邪氣較甚 正氣較弱해지면 攻補兼施를 사용하고 末期에 積聚漸久, 元氣日虛 해져서 邪氣侵凌 正氣消殘 해지면 補法을 사용해야 한다는 것이 初中末의 攻補有時的 방법이다.

2) 한의학적 폐암 연구의 현황

최근 한의학계에서도 난치성 질환인 암을 한방으로 치료하고자 많은 시도가 이뤄지고 있으며, 이는 1990년대 이후 국내 학술지에 암과 관련한 다수의 논문이 발표되는 것으로 알 수 있다. 특히 폐암에 대하여도 많은 논문이 발표되었는데, 종설연구로는 폐암에 관한 동서의학적 문헌 고찰²⁸⁾, 폐암의 동서의결합치료에 관한 문헌 고찰²⁹⁾, 폐암의 변증과 처방에 관한 문헌적 고찰³⁰⁾, 폐암의 한의치료에 관한 문헌적 고찰³¹⁾, 폐옹에 대한 문헌적 고찰³²⁾, 폐옹의

25) Seok ki Eom. Disease recognition of tumor, bump or mass until Han Dynasty. The Journal Of Korean Medical Classics and Medical History. 2008. 21(2). pp.39-48.

26) 배기채, 김성훈. 폐암의 변증과 처방에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997. pp.243-264.

27) JaeHyun Park, Goo Moon. Brief review of cancer treatment focused on JJU. J of Kor. Traditional Oncology. 2008. 13. pp.1-11.

28) 오태환. 폐암에 관한 동서의학적 문헌 고찰. 대한한의학회지. 1991. 12(2). pp.52-65.

29) 황충연. 폐암의 동서의결합치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한학회지. 1995. 16(2). pp.177-194.

30) 배기채, 김성훈. 폐암의 변증과 처방에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997. pp.243-264.

치료에 대한 문헌적 고찰³³⁾, 폐적, 폐옹, 폐저, 폐암에 관한 문헌적 고찰³⁴⁾ 등이 발표되었으며, 비임상 실험 연구로는 수종의 한약처방이 肺癌 세포에 미치는 영향에 관한 연구³⁵⁾, 肺癌 세포 주 H460에 補中益氣湯이 미치는 세포괴사 효과 및 기전 연구³⁶⁾, 길경 수용액 추출물에 의한 인체 肺癌세포의 성장억제 기전에 관한 연구³⁷⁾, 시험관내 肺癌,胃癌 및 神經膠腫 세포에 대한 石雄黃의 抗癌效果³⁸⁾, 인체폐암세포 NCL-H460 및 A539의 apoptosis 유발에 미치는 蔘芪補肺蕩의 영향³⁹⁾, A539 및 NCI-H460인체 肺癌 세포의 증식 및 apoptosis 유도에 미치는 가미삼기보폐탕의 영향⁴⁰⁾, 丹蔘 추출액이 Urethane으로 유발된 생쥐의 폐암에 미치는 영향⁴¹⁾, 폐암 세포주 H-157에서 가감증액탕과 As203의 병용처리에 의한 항종양 효과⁴²⁾, 가감길경탕이

인체 폐암세포의 증식 및 사멸에 미치는 영향에 관한 연구⁴³⁾ 등이 학술지에 발표되었다. 그러나, 아쉽게도 발표된 거의 대부분의 세포주 실험이나 동물실험 등이 임상연구로 연결되지 못하고 있는 한계를 보이고 있다.

2000년 이후엔 증례보고 논문도 국내 학술지에 많이 보고되었는데, 폐암 환자 1례에 대한 임상적 고찰⁴⁴⁾, 脾肺陽虛 폐암환자 1례에 대한 임상적 고찰⁴⁵⁾, 폐암으로 진단 받은 환자의 호흡곤란과 해수 호전 1례⁴⁶⁾, 제한병기 소세포폐암 환자의 치험례 임상보고⁴⁷⁾, 한약에 의한 소세포성 폐암의 퇴축⁴⁸⁾, 항암단을 투여한 재발성 편평상피폐암 환자에 대한 7년간의 추적보고⁴⁹⁾, 알려진 제거 윗나무 추출물 투여로 삶의 질 개선과 생존기간 연장을 보인 비소세포성폐암 환자 1례⁵⁰⁾, 호흡곤란을 주소로 한 폐암환자의 한방치료 증례보고⁵¹⁾, 산삼약침

31) 박정희, 김병탁, 김성훈. 폐암의 한의치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지. 1995. 16 (1). pp.71-95.
32) 나동규, 김병탁. 폐옹(肺癰)에 대한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1998. 13 . pp.775-782.
33) 이동건, 오태환, 정승기, 이형구. 폐옹의 치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지. 1992. 13(1). pp.9-22.
34) 한재수, 권형성, 정승기, 이형구. 肺積 肺癰 肺疽 肺癆에 關한 文獻的 考察;原因·症狀 中心으로. 대한한의학회지. 1994. 15(1). pp.26-35.
35) 진중철, 강필구, 박동일, 최원철. 수종의 한약처방이 폐암 세포에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2007. 28(2). pp.321-332.
36) 이승언, 홍재의, 이시형, 신조영, 노승석. 肺癌 세포주 H460에 補中益氣湯이 미치는 세포괴사 효과 및 기전 연구. 대한한방내과학회지. 2004. 24(4). pp.278-288.
37) 강락원, 홍현우, 신우진, 김지윤, 김재연, 이성도 외. 길경 수용액 추출물에 의한 인체 肺癌 세포의 성장억제 기전에 관한 연구. 대한한방내과학회지. 2004. spr(1). pp.62-72.
38) 방대건, 류봉하, 김진성. 시험관내 肺癌,胃癌 및 神經膠腫 세포에 대한 石雄黃의 抗癌效果. 대한한방내과학회지. 2007. 28(2). pp.294-303.
39) 허태을, 김기탁, 변미권, 김진영, 심성흡, 김광록 외. 인체 폐암세포 NCL-H460 및 A549의 apoptosis 유발에 미치는 蔘芪補肺蕩의 영향. 대한한방내과학회지. 2007. 28(3). pp.473-491.
40) 김진영, 김현중, 정광석, 박 철, 최영현, 감철우, 박동일. A539 및 NCI-H460인체 肺癌 세포의 증식 및 apoptosis 유도에 미치는 가미삼기보폐탕의 영향. 대한한방내과학회지. 2008. 29(1). pp.130-148.
41) 박재석, 김희철. 丹蔘 추출액이 Urethane으로 유발된 생쥐의 폐암에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2008. 29(3). pp.595-607.

42) 이병호, 원진희, 김동용, 이종덕, 문구. 폐암 세포주 H-157에서 가감증액탕과 As203의 병용처리에 의한 항종양 효과. 대한한의학회지. 2004. 25(3). pp.191-202.
43) 이충섭, 정희재, 신순식, 정승기, 이형구. 가감길경탕이 인체 폐암세포의 증식 및 사멸에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한의학회지. 2002. 23(1). pp.24-36.
44) 김재연, 김지윤, 김기탁, 이성도, 감철우, 박동일. 폐암 환자 1례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2005. aut(1). pp.144-152.
45) 박정진, 이강령, 최창원, 이영수, 김희철, 김종석. 脾肺陽虛 폐암환자 1례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2002. 23(3). pp.486-496.
46) 김정근, 김종원, 배한호, 조중식, 박형선. 폐암으로 진단받은 환자의 호흡곤란과 해수 호전 1례. 대한한방내과학회지. 2005. spr(1). pp.255-261.
47) 박정섭, 이시형, 임영남, 정기용, 전찬용, 박종형, 김동우. 제한병기 소세포폐암 환자의 치험례 임상보고. 대한한방내과학회지. 2005. 26(3). pp.677-684.
48) 최재호, 유화승, 손창규, 조종관. 한약에 의한 소세포성 폐암의 퇴축; 8년간의 추적조사를 통한 증례보고. 대한암한 의학회지. 2005. 10(1). pp.87-91.
49) 유승후, 유화승, 조종관, 이연월. 항암단을 투여한 재발성 편평상피폐암 환자에 대한 7년간의 추적보고. 대한한방내과학회지. 2007. 28(2). pp.385-390.
50) 유승민, 어완규, 윤성우. 알려진 제거 윗나무 추출물 투여로 삶의 질 개선과 생존기간 연장을 보인 비소세포성 폐암 환자 1례. 대한암한의학회지. 2008. 13. pp.63-69.
51) 손지영, 최규호, 유효정, 김희준, 구자환, 박미연, 최혜윤, 김종대. 호흡곤란을 주소로 한 폐암환자의 한방치료 증례 보고. 대한한방내과학회지. 2009. 30(1). pp.233-240.

혈맥주입을 시행한 비소세포성폐암 환자 2례⁵²⁾, 6개월간 산삼약침요법을 시행받은 III기 편평세포폐암 환자에 대한 증례보고⁵³⁾, 감마나이프 시술 후 옷나무 추출물 투여로 전이성 뇌종양 소퇴 및 생존기간이 연장된 환자 1례, 알러젠 제거 옷나무 추출물 위주의 한방치료와 항암화학요법을 병용한 폐암 환자 2례⁵⁴⁾, 반하백출천마탕 가감방을 투여하여 비소세포성폐암의 뇌전이에 의한 두통이 호전된 1례⁵⁵⁾, 쑥뜸 치료로 호전된 비소세포성폐암 환자의 암성 통증 1례⁵⁶⁾ 등이 보고 되었다. 해외로는 SCI-E급 해외학술지인 Explore지 2009년도 판에 이상현⁵⁷⁾등이 Successful outcome of advanced pulmonary adenocarcinoma with malignant pleural effusion by the standardized rhus verniciflua stokes extract: a case study 를 보고하였다. 증례 보고는 무작위 대조군 임상시험의 결정력이나 대규모 코호트 연구의 통계적 검정력, 그리고 환자-대조군 연구 등과는 과학적 신뢰도에 있어서 비교가 되지 못하며 근거중심의학에서의 근거 수준이 낮은 단계의 연구지만, 임상에서 쉽게 접근할 수 있는 연구방법 이고 또한 추가적인 연구를 가능케 하는 연구가설의 시초가 되며, 제대로 작성된 증례보고는 임상가들에게 과학적으로 많은 도움을 준다. 좀 더 근거 수준이 높은

환자군 연구로는 수레바퀴 암치료법을 시행한 폐암 환자에 대한 후향적 코호트분석⁵⁸⁾이 학술지에 보고 되었고, Effect of Nexia for advaced non-small cell lung cancer on patient's survival and quality of life⁵⁹⁾의 연구가 학술대회에서 보고되었다. 증례 보고 자체가 질병과 치료방법간의 연관성을 강하게 입증하기 어렵지만, 가능한한 혼란변수를 제거하고, 적절한 방법으로 쓰여진다면 나름의 근거로 제시될 수 있으며 임상가들에게 많은 도움이 된다.

3) 한의학적 폐암 임상연구의 문제점

한의학적 폐암 증례보고의 유형은 크게 세가지로 분류되는데, 첫 번째는 한약을 이용한 폐암 생존기간 연장의 증례보고, 두 번째로는 한약을 이용하여 폐암과 관련된 증상 완화의 증례보고, 세 번째로는 한양방 병행치료를 통한 생존기간 연장의 증례보고 등으로 나눌 수 있다. 하지만 기존의 증례보고에선 몇 가지 문제점이 발견되었는데, 먼저 폐암의 진단이 정확하지 않은 경우가 있으며, 두 번째로는 대부분의 환자들이 보편의학에서 항암이나 방사선 등의 처치를 받음으로 인해 이것들이 혼란변수로 작용한다는 점이다. 즉 보편 의학에서의 치료가 한방치료중의 환자들에게 미치는 영향을 최대한 배제한 상태로 고찰이 되어야 한다. 세 번째, 한방치료 후 CT 검사를 하지 않음으로 인해 대리평가 변수의 측정이 불가능하다는 점이다. 현재 한의계의 여건상 주기적인 CT 등의 영상검사의 추적이나 경과 관찰이 어렵다는 현실적인 제약이 있지만, 생존기간의 연장과 같은 결과는 단기간에 관찰될 수 없고 한방치료 이후의 다른 치료에 대한 통제나 정보를 얻기 힘들기 때문에 가능한 대리평가변수의 채택이 요구된다. 네 번째로 대부분의 증례보고에서 사용된 한약물이나 약침액은 몇 개의 제형화된 한약을 제외

52) 방선희, 권기록, 유화승. 산삼약침 혈맥주입을 시행한 비소세포성폐암 환자 2례. 대한약침학회지. 2008. 11(2). pp.13-19.
 53) 박봉기, 조종관, 권기록, 유화승. 6개월간 산삼약침요법을 시행받은 III기 편평세포폐암 환자에 대한 증례보고. 대한약침학회지. 2007. 10(3). pp.143-147.
 54) 정의민, 김혜미, 정종수, 이진수, 김경석, 윤성우. 알러젠 제거 옷나무 추출물 위주의 한방치료와 항암화학요법을 병용한 폐암 환자 2례. 대한한의학회지. 2009. 30(5). pp.157-162.
 55) 이선행, 이진수, 정현식, 최원철, 김경석. 반하백출천마탕 가감방을 투여하여 비소세포성폐암의 뇌전이에 의한 두통이 호전된 1례. 대한암학회지. 2009. 14(1). pp.45-52.
 56) 김민경, 이진수, 이상현, 정현식, 최원철, 김경석. 쑥뜸 치료로 호전된 비소세포성폐암 환자의 암성 통증 1례. 대한암학회지. 2009. 14(1). pp.53-59.
 57) Lee SH, Kim KS, Choi WC, Yoon SW. Successful outcome of advanced pulmonary adenocarcinoma with malignant pleural effusion by the standardized rhus verniciflua stokes extract: a case study. Explore (NY). 2009. Jul-Aug. 5(4). pp.242-244.

58) 박봉기, 유화승, 이연월, 한성수, 조정효, 손창규, 조종관. 수레바퀴 암치료법을 시행한 폐암환자에 대한 후향적 코호트 분석. 대한한방내과학회지. 2008. 30(1). pp.233-240.
 59) Kim SH, Yie S. Effect of Nexia for Advanced Non-small cell Lung Cancer on Patient's Survival and Quality of Life: a Prospective Cohort Study. The 2nd International East-West Cancer Symposium. 2007.

하고는 기시법이 명확하지 않으며, 이는 치료의 객관성을 유지시키는데 저해요소로서 작용한다. 다섯 번째, 객관적인 한방평가변수의 부재이다. 환자의 진술이나 주관적인 증상의 개선을 객관화 시켜줄 한의학적 평가도구가 없고, 일부는 잘못된 평가도구를 사용하기도 하였다. 마지막으로 전문가 리뷰의 부족이다. 증례 보고가 학술지에 발표되기 전에 전문가들의 리뷰(peer-review)를 거쳐 게재가 확정되는데, 암과 같은 질병은 대부분 보편의학에서의 치료나 진단, 검사를 병행하게 되므로 보편의학쪽이나 한의학 부분에서의 암치료 전문가들의 리뷰가 필요하다. 이는 증례보고가 국내학술지에 주로 보고되며, 외국의 SCI나 SCI-E급 학술지에 게재되지 못하는 이유이기도 하다.

근거 수준이 좀 더 높은 후향적 코호트 연구나 유사 실험연구(Quasi-experimental study)들이 최근에 보고 되었는데, 이러한 연구에서는 연구대상군(inclusion criteria)을 명확하게 정의해주는 것이 중요하며, 폐암의 병기나 선행 치료방법, 선행치료후의 질병상태에 따라 해석이 달라질 수 있으므로 유의해야 한다.

III. 考察

한의학이 근거중심의학인지, 또 한의학이 근거중심의학으로 가야하는지에 대한 논쟁 또한 한의계 내부에서 활발히 진행되고 있는 것도 사실이다. 임상적 세 가지 요소는 수준 높은 근거와 풍부한 임상가의 경험, 그리고 환자의 선호도이다. 이는 결국 환자에게 최선의 치료를 제공하기 위한 의학의 요소이기도 하다. 한의학을 비롯한 보완대체의학에서는 최선의 근거보다는 환자의 선호도와 만족도, 그리고 임상가의 풍부한 경험을 바탕으로 최선의 치료를 시행해 왔다. 하지만 시대는 바뀌어 환자에게도 많은 정보가 제공되고, 환자의 권익이 더욱 중요해졌으며, 임상가의 경험이나 과거의 의학적 지식에 대해서도 객관적인 증거가 요구되어지고 있다. 근거, 특히 한의학의 특성을 반영한 수준 높은 근거를 마련하는 일은 결코 한의학계만을 위한 일이 아니며, 환자를 위하는, 환자중심 한의학을 구현하는 필수 요소이다.

기존의 연구방법론에 대한 논문으로 한의학의 연구방법론에 관한 고찰⁶⁰⁾, 한의학 방법론에 관한 고찰⁶¹⁾, 한의학의 연구방법⁶²⁾, 한의학연구방법론에 관한 연구(보편성과 특수성을 중심으로)⁶³⁾ 등이 있었지만, 임상에서의 연구방법이라기보다는 한의학 전반에 걸친 원론적이며 이론적 설명에 그쳐, 실제 임상연구에 적용되지 못하고 있다.

또한, 현재 대부분의 SCI나 SCI-E 학술지에 실리는 한의학 논문들이 임상 연구 논문이나 임상 사례 논문 보다는 동물실험이나 세포주 실험위주인 경우가 대부분인데, 근거중심의학에서 최상위 근거는 체계적 문헌 고찰이나, 메타 분석에 기초한 연구이고, 실험연구나 종설 논문 보다는 환자 사례 보고서나, 환자군 사례 연구, 관찰 연구 등이 더 높다. 즉, 동물 실험 등의 in vitro 실험을 통해 한약의 작용기전을 밝히는 것도 중요하지만, 사례 연구 같은 단편적인 임상 논문들이 많이 나오고, 더 나아가 여러 가지 비뚤림을 내포한다하더라도 실험적 연구설계를 이용한 임상 연구들이 지속적으로 발표되어야 한다.

보편의학에서의 연구 설계는 위약효과를 비롯한 비뚤림을 최소화한 무작위 배정 대조군실험을 최선의 설계로 권장하고 있으나, 인구집단을 대상으로 무작위 임상시험이나 코호트 연구를 수행하여 얻어진 '진리'를 환자 개개인에게 똑같이 적용시키기는 어렵다. '진리'는 표본의 이야기일 뿐이며 환자 개개인의 이야기가 아니다. 보편의학에서는 무작위 대조군 임상시험(RCT) 설계를 비뚤림을 최소화 할 수 있고, 근거의 수준이 높은 임상 시험 설계로 인정하고 있으며, 보완대체의학 연구에서도 무작위 대조군 임상시험과 이를 기반으로 한 체계적 문헌고찰을 실시할 것을 요구하고 있다.

60) 서동진. 한의학의 연구방법론에 관한 고찰. 대한예방의학회지. 1997. pp.14-26.

61) 최한수. 한의학 방법론에 관한 고찰. 대전대학교 박사학위 논문. 1999.

62) 김광중. 한의학의 연구방법. 동서의학. 대구한의대. 1988. p.10, 12, 14.

63) 유병완, 정현영, 이시형, 조은희, 금경수. 한의학 연구방법론에 관한 연구. 대한한의학원전학회지. 2008. 21(4) pp. 133-159.

많은 전문가 그룹은 무작위화 되지 않은 임상연구 논문은 읽을 필요가 없으며, 관찰연구 같은 설계의 논문은 근거중심의학으로 정의하기 곤란하다고 한다. 하지만, 1998년 영국의 Health Technology Assessment Group에 의해 수행된 연구에서는, 8개의 치료법에 대해 무작위 대조군 시험과 관찰연구의 결과를 비교했을 때, 이중 7개에서는 두 그룹의 차이가 전혀 없었으며, systemic bias 또한 없었다고 발표하였다.⁶⁴⁾ 또한 1985년과 1998년 사이에 보고된 19종의 치료법과 관련된 136개의 보고들을 무작위 대조군 시험과 관찰연구의 결과를 비교하였을 때, 2종의 치료법을 제외하고는 치료효과가 유사하게 나왔다.⁶⁵⁾ 수많은 무작위 대조군 시험과 체계적 문헌고찰로서 근거중심에서 확고한 지위를 차지하고 있는 보편 의학의 경우에도 2001년에 발표된 한 연구에서는, 자주 사용되는 159개의 치료법에 관한 Cochrane의 체계적 문헌고찰을 다시 분석해보니, 23%에 있어서는 긍정적인 효과의 근거가 있었으며, 21%에서는 효과를 입증하기에는 그 근거가 충분하지 못했고, 20%에서는 효과가 없는 것으로, 7%에서는 오히려 환자에게 해롭다는 근거가 있는 것으로 나타났다.⁶⁶⁾ 또한, 2007년에 발표된 연구에서는 Cochrane Collaborative Review Group에서 발표된 1,016개의 체계적 문헌고찰을 다시 분석해 보았더니, 44%에서 중재(intervention)가 환자에게 유익하나, 이중 43%는 추가적인 연구가 더 필요하다고 나왔으며, 7%에서는 중재가 오히려 해로운 것으로 보인다는 분석이 나왔고, 49%에서 임상에서 중재를 수행하기에는 그 근거가 부족하다고 하여, 이중 48%는 역시 추가적인 연구가 필요하다고 하였다. 전체적으로는 96%의 분석에서 추가적인 연구를

요구하였다.⁶⁷⁾ 즉, 근거중심의학에서의 근거는 이미 확립된 것이 아니라 만들어가는 과정이며, 보편의학에서의 근거 또한 완전한 것은 아니다.

보완대체의학에서 많이 사용되어지는 실용적 임상설계나 n-of-1 설계, 유사실험설계 등은 환자의 무작위 배정이 힘들고, 또 균일한 그룹을 만들기 어려워 내적 타당도를 높이는 어려우나, 실제 임상 상황을 반영하며 임상과 연구의 간격을 좁힐 수 있고, 환자의 개인적 상황과 선호에 맞출 수 있다는 점에서 개인화된 치료를 지향하는 한의학의 임상 연구 설계로서 적당하다. n-of-1 설계는 한 환자를 대상으로 하는 다중 교차설계 무작위 연구라고 할 수 있으며, 개인의 치료를 결정하는 데 있어서는 강한 근거를 제공하여 많은 보완대체의학에서 사용되어져 왔다. 하지만, n-of-1 설계는 처치시 치료 효과가 빨리 나타나고, 또 처치를 중단했을 때 효과가 빨리 사라지는 경우에 더욱 적절한 연구 설계이며, 각 치료 사이에는 전 처치에 들어간 약물의 효과가 사라지기 충분한 시간이 필요하다.⁶⁸⁾ 따라서 암환자, 특히 진행성 폐암 환자를 대상으로 한 연구 설계로는 제한이 많으며, 환자의 선호도를 고려하면서도 실제 임상 상황을 반영할 수 있고 대조군과의 비교가 가능한 유사실험연구 설계가 더 적절하다.

한의학 인프라의 한계로 대규모 전향적 연구를 진행하기는 어렵겠지만, 다기관 공동 임상연구 같은 방법을 통해 꾸준히 한의학의 근거를 높이는 작업이 필요하다. 임상연구는 결국 돈과 인력, 그리고 시간의 문제이다. 모든 분야의 연구를 지원하긴 어렵지만, 한정된 국가 프로젝트를 채워나가는 한의학 재원을 모아, 임상 연구를 지원하는 노력이 절실히 요구된다. 또한 최근 교수의 역량 평가나 학교 평가에 있어서 SCI 학술지에 얼마나 실리는가가 중요한 항목으로 인식되고 있으며, 한의

64) Britton A, McPherson K, McKee M, Sanderson C, Black N, Brain C. Choosing between randomised and non-randomised studies: a systemic review. Health Technology Assess. 1998. 2(13). i-iv. pp.1-124.
 65) Kjell Benson, B.A, Arther J. Hartz. A comparison of observational studies and randominzed, controlled trials. NEJM. 2000. 342. pp.1878-1886.
 66) Ezzo J, Bausell B, Moerman D, Berman B, Hadhazy V. How strong is the evidence? How clear are the conclusion? Int J Technol Assess Health Care. 2001. 17. pp.457-466.

67) Regina P. El Dib, Alvaro N. Attallah, Regis B. Andriolo. Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2007. 13. pp.689-692.
 68) David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson 외 共著. 안형식, 배희준, 이영미, 박형준 共譯. 근거중심의학. 아카데미아. 2004. pp.141-143.

학계에서도 연구 논문들을 SCI 학술지에 신고자 부단히 노력하고 있다.

한의학계에서도 한의학회를 중심으로 다양한 학회지들을 발행하고 있으나, SCI(Science Citation Index)나 SCI-E 에 등재된 학회지는 2009년 현재 1종도 없다. SCI에 등재된 학술지에 실리는 논문이 SCI 이외의 학술지에 실리는 논문보다 우수하다는 것에는 이견이 있을 수 있으나, 연구의 객관성이나 전문성을 담보하기 위해서는 한의학 관련 학술지의 SCI, SCI-E 등재가 반드시 필요하다. 최근 한의학회 산하 학술지들 가운데 일부는 SCI-E 등재를 위해 노력하고 있지만, 이러한 노력들이 각각의 학회로 분산되어 결실을 맺지 못하고 있다. 한의학계의 한정된 인원과, 적은 재원을 고려한다면 선택과 집중의 원칙을 고려해 봐야 할 것이다.

환자를 대상으로 하는 임상 연구에 있어 가장 중요시 되는 것이 환자의 안전과 권리이다. 모든 연구에 있어서 먼저 선행되는 것은 약물이 환자에게 안전한 것인가를 증명해야 하고, 이 약물이 환자에게 도움이 될 수 있다는 것을 증명해야 한다. 우리나라의 경우 예로부터 사용되어진 한의학의 특수성으로 인해 다른 서양의 약물과는 달리 한의사가 10종 의서에 등재된 약물이나 처방을 환자에게 투여하는 것이 법적으로 보장되어 있다.⁶⁹⁾ 세계의 의료를 주도하는 미국 FDA에서도 1930년대 이전의 약물에 대해서는 안정성과 유효성을 증명하는 것을 면제하고 있으며, 1930년 이후에 개발된 약물의 경우에는 안정성을, 1962년 케파우-해리스 법안 제정 이후에 개발된 약물은 안정성과 유효성을 증명하도록 요구하고 있다.

서양의료계에서는 제약회사에 의해 지속적인 신약이 허가를 받고 임상에서 쓰여짐에 따라 이전에 개발된 약물들은 서서히 사용빈도가 적어지며 시장에서 도태되어 지고 있지만, 한국의 한의학은 오히려 의료보험에 일부 편입되어지면서 시장규모가 확대되고 있다. 하지만 언제까지나 한약이 전통적으로 사용되어져

왔다고 해서, 안전하며 효과가 있다고 주장할 수만은 없다. 예전에 비해 인체에 대한 이해가 더욱 깊어졌으며 환자의 권리가 더욱 증진되었기 때문에 지금부터라도 상용되어지는 약물이나 처방에 대해 안전성과 유효성에 대한 임상연구를 시작하여야 한다.

서양의 연구 방법론을 기반으로 하는 것이 한의학적인가, 아닌가에 대한 논의도 활발하게 진행 중이지만 통계를 이용한 연구 방법론의 개발과 임상연구의 시행은 많은 재원과 인력과 시간이 소요될 것이나 국민의 건강과 한의학의 발전을 위해서 꼭 필요한 일이다. 보편의학에서 새로운 약물의 임상효과를 검증하기 위해서는 약물의 안전성과 유효성을 동물을 대상으로 한 전임상 시험과 사람을 대상으로 안전성을 확보하기 위한 phase 1과 유효성을 phase 2를 거쳐, 많은 표본수와 무작위 비교군을 이용한 확증적 임상시험을 실시해야 한다. 한의학 임상연구의 형태는 허가를 위해 약물의 안전성과 유효성을 평가하는 Phase 1, 2, 3의 단계를 밟는 것이 아니라 기존 약물의 부작용 및 새로운 약효를 평가하는 PMS(Post Marketing Surveillance) 연구를 활용하되 Phase 2 형식을 갖추는 것이 적절하다.

약물을 이용한 임상연구에서 기준시험법(Quality control)은 중요하다. 매번 환자에 투여하는 약물의 질이 일정하지 않다면 과학적인 연구의 진행은 불가능하다. 한약은 합성약품과 달라서 기준이 되는 단일 물질로 성분을 표시하기가 쉽지는 않지만, 한약을 이용한 무작위 대조 임상시험 권고안에서도 약물의 추출 형태나, 화학적 지문을 이용한 정성시험을 표기하도록 하고 있다. 한약물의 기시험과 유효성이 허가 임상시험을 통해 의약품으로 승인이 되면 환자에게 사용할 수 있게 된다. 예를 들어 위염 치료제인 스티렌(애엽 추출물), 관절염 치료제인 조인스정(위령선, 과루인, 하고초 등), 그리고 살사라진(방풍통성산) 같은 약품은 한약을 기반으로 개발되었는데, 아이러니한 것은 복용하기 편하고 제형화된, 거기에 가격도 저렴한 한약 기원 약품들을 정작 당사자인 한의사들은 법적으로 사용할 수 없다는 것이다. 현행 법에서는 한의사는 한약제라고 규정된 약물만을 사용할 수 있으며,

69) Eom Seok-ki, Kim kyung-suk. On estimation of indication, property and processing of Rhus Verniciflua Stokes. The Journal Of Korean Medical Classics and Medical History. 2008. 21(2). pp.29-37.

약전에 올라간 한약 기원 약품은 의약품이 되어 의사만이 처방 가능하다. 따라서 한약 유래 의약품 사용에 대한 정책적 지원이 필요하다.

임상연구의 프로토콜을 작성할 때 지금의 양방 프로토콜을 그대로 차용하기 보다는 한의학적 시각에 기초하여 작성해야 한다. 한 예로 경희대학교 동서의학대학원에는 현재 수십 명의 석박사급 기초과학자들이 일하고 있고 매년 30-40편의 SCI 논문을 발표하고 있다. SCI에 논문이 제출되어 심사하는 과정에서 세계 보편적인 용어나 개념 및 방법을 따르지 않으면 안되기 때문에 한의학 이론이나 개념이 제거되고 순수 과학 논문으로 탈바꿈하는 현상이 발생하기도 한다. 즉 SCI 논문게재는 한의학이 탈색되면서 보편과학으로 편입되는 과정으로 볼 수도 있다.⁷⁰⁾

단순히 서양의 프로토콜에 한약을 대상으로 하는 것은 한의학의 특수성을 표현하기 어렵다. 한의학의 변증체계가 사상체질과 같은 생·병리관을 임상프로토콜에서 구현해야 하며, 이는 임상시험에서 층화구조를 이용함으로써 충분히 가능하다. 단, 이를 위해서는 선행조건이 필요한데, 변증을 임상연구에서 구현한다면 각 변증의 정확한 정의가 필요하고 객관적으로 이를 평가할 수 있는 도구가 필요하다. 즉 한열변증을 임상연구에서 구현한다면 한증과 열증을 나누는 객관화된, 그리고 타당성이 검증된 평가 도구가 필요하다. 국내에서는 1990년대 후반부터 변증설문개발이 본격화돼 ‘한열설문지’, ‘열증설문지’, ‘담음설문지’, ‘음허설문지’, ‘사상체질설문지’, ‘팔체질설문지’ 등이 개발되었으나, 신뢰도와 타당도 등 평가 도구의 객관성이 충분히 확보되지 않았으며, 몇몇 설문지의 경우에는 의사의 주관적 평가가 정확하게 정의되지 않은 채 들어가거나, 설문지임에도 절진을 포함하는 등으로 인해 임상연구에서 사용하기 힘든 문제점을 내포하고 있다.

폐암은 전체의 75%를 차지하고 있는 비소세포암과 20% 정도를 차지하는 소세포암으로 나뉘고, 소세포

암의 경우 제한기와 확장기로 병기를 구분한다. 소세포암은 초기 항암제와 방사선 치료에 대한 반응이 좋으며, 또 상대적으로 진행이 빨라 단기간내에 직접적으로 종양의 축소(response) 시키기 어려운 한방치료의 특성상 접근하기가 쉽지 않다. 따라서 임상연구의 방법을 한양방 병행치로나 항암요법과 방사선요법 이후 휴식기에 질병을 유지(Disease control rate, DCR, Progression free survival, PFS)시키거나, 항암 약물치료의 부작용을 감소시키는 것을 평가 변수로 설정하는 것을 고려해 볼만하다.

비소세포암은 병기에 따라 수술이 가능한 병기와 수술이 불가능한 병기로 나뉘어지며, 대부분의 비소세포암은 발견당시 수술이 불가능한 진행성 혹은 전이성 병기인 경우가 많다. 수술이 가능한 비소세포암의 경우, 수술적 처치로서 완치까지도 가능하므로 우선적인 처치는 수술로서 제거하는 것이다. 하지만 근치적 절제술을 받았다 하더라도 환자의 50% 정도는 재발하게 된다. 일부 환자에게 수술 이후 보조 항암요법과 방사선 치료를 병행하고 있으나, 효과에 대해서는 완전히 증명되지 않았다. 이러한 관찰기간에 한방치료를 시행함으로써 재발을 억제하거나 종양 진행기간(Time to progression, TTP)을 늘릴 수 있다면 결국 전체 생존기간(Overall survival, OS)을 늘릴 수 있다.⁷¹⁾ 재발하거나 수술이 불가능한 진행성 비소세포암의 경우 기본 치료로 항암제를 이용한 약물치료를 하게 되며, 이 경우 암의 완치보다는 전체 생존기간을 연장하고, 암과 관련된 증상을 완화시키는 데에 치료의 목적을 두게 된다.

현재 폐암에 사용되는 항암제는 수십 종이 있으나, 여러 무작위 비교 임상연구를 통해 그 유효성(전체 생존기간)이 밝혀진 약물들로 가이드라인이 미국 NCCN에서 매년 개정을 통해 제시되어 있고, 한국에서도 한국 식약청의 허가사항을 고려하여 NCCN 가이드라인 한국어판이 발표되고 있다. 이에 따르면

70) 조병희 교수의 2008년 2월 경희대학교 동서의학병원 통합암센터 초청강연 내용 및 ‘한의학의 과학화’에 관한 강의자료 중에서 발췌.

71) Kent R Johnson, Clare Ringland, Barrie J Stokes et. al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small cell lung cancer: meta-analysis. Lancet Oncol. 2006. 7. pp.741-746.

2009년 현재 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 비소세포암의 표준 1차 항암제로서는 백금기반(Platinum based)의 항암제를 다제병용요법으로 사용할 것을 권고하고 있으며, 보통 2제 병행요법을 권장하고 있다.

단 선행한 객혈의 과거력, 편평세포암(squamous histology), 암세포가 뇌로 전이된 경우, 진행중인 항응고 치료 또는 혈액 응고 이상이 없고, 치료 이력이 없는 ECOG 0-1 환자에 대한 bevacizumab 치료는 예외이다. 이는 무작위 비교 임상 연구에서 백금기반의 항암제 투여를 하는 것이 진행성 또는 완치가 불가능한 병소에서 최선의 지지요법(Best Supportive Care) 생존기간 중앙값은 6-12주의 향상을 보였으며, 1년 생존율은 2배가량 증가하였기 때문이다.

1차 항암 약물을 4-6 cycle 투여하고 난 후 CT 등의 영상검사로 종양의 반응을 평가하여 병이 진행되지 않았다면 이후 항암치료는 더 이상 진행하지 않고 주기적(보통 6-8주)으로 검사를 하게 된다.

1차 항암치료중 질병이 진행되거나 다른 곳으로의 전이가 확인이 되면 약물을 바꾸어야 하는데 2차 치료제로는 docetaxel 또는 pemetrexed 단독 투여, 또는 tyrosine kinase 억제제인 erlotinib 혹은 gefitinib의 단일요법이 있다. Docetaxel은 기존의 vinorelbine이나 ifosfamide 보다 효과가 더 좋고, 최선의 지지요법(BSC) 보다 생존을 향상시키는 것으로 보고되었고, Pemetrexed, gefitinib은 docetaxel과 대등한 효과를 보이면서도 부작용은 보다 경미한 것으로 보고되었다. Erlotinib은 유의하게 생존을 향상시키고 증상이 악화되기까지의 시간을 지연시키므로 BSC에 비해 우월한 것으로 증명되었다.

2차 항암치료중 질병이 진행되었다면 다시 약제를 바꾸어 치료하게 되는데 3번째로는 erlotinib, gefitinib 혹은 기타 항암제를 사용한다. 3번째 항암치료에도 불구하고 병이 진행된다면, 더 이상 표준 항암치료를 하기 보다는 최선의 지지요법(BSC)을 하거나, 새로운 항암제의 신약 임상시험에 참여할 것을 권고하고 있다. 1차, 2차, 3차 항암 치료를 하는데 있어서도 환자의 상태가 ECOG 기준 3, 4일 경우에는 항암 치료 보다는 최선의 지지요법을 권하고 있다.⁷²⁾

한방 암치료의 경우 법적으로 폐암 환자에게 한약을 투여하는 것이 문제없다고 하지만, 표준 항암 약물 치료는 생명연장이나 삶의 질 개선에 있어 높은 수준의 근거가 있는데 반해 한방의 암치료는 아직 그 근거의 수준이 낮거나 임상연구 조차도 드문 실정이다.

따라서 환자의 권익을 고려한다면 진행되거나 전이된 폐암 환자의 치료는 기본적으로 양방의 항암 약물 치료를 권유하는 것이 타당하다. 하지만, 환자의 몸상태가 ECOG 3, 4에 해당하거나, ECOG 0~2에 해당하더라도 고령이거나 혹은 간이나 신장, 심장의 문제로 항암치료를 하기 힘든 경우, 또 3차 항암치료 후에 병이 진행된 경우라면 한방 약물 치료를 권고하는 것이 결코 비윤리적이 아니다.

또한 ECOG이 0, 1 보다 3, 4일 경우 중앙생존값이 낮은 것을 고려한다면 종양의 직접적인 축소보다는 전체생존일이나 삶의 질 향상을 목표로 하는 한방 치료의 경우, ECOG이 좋을 때 치료를 하는 것이 좀 더 좋은 결과를 얻을 수 있다. 또한 앞서 지적했듯이 임상연구에 있어 높은 수준의 근거가 있다고 해도 실제 환자 진료 현장에서 개개인의 상황이나 선택을 무시하고 그대로 적용할 수 있는 것은 아니다. 즉 기존의 높은 수준의 근거의 결과를 충분히 제시하고 항암 약물 치료를 권고하였으나, 환자의 선택이 그것과 다르다면 임상으로서 환자의 선택을 존중해야 할 것이다.

한의학적 폐암 임상연구에 있어 평가변수는 매우 중요하다. 대부분의 항암제는 첫 번째 주 평가변수(primary endpoint)로서 종양의 크기에 비중을 두며, 두 번째 보조 평가변수(secondary endpoints)로는 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS), 종양 진행 기간(time to tumor progression, TTP) 등을 많이 사용한다. 한의학적 폐암치료나 한방약제들의 경우 직접적인 종양의 축소효과보다는 삶의 질을 높이고 인체 정기를 북돋아주며, 조화를 추구함으로써 전체 생존기간을 늘리거나 삶의 질과 더불어 환자의 만족도를 높이는 쪽에 더 강점이 있다.

72) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. 2010. 6. 10.

따라서, 임상연구를 실시할 경우 종양의 크기를 평가하는 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR) 보다는 질병 조절율(Disease Control Rate, DCR), 무진행 생존기간(PFS)등을 이용하며 시간과 비용이 더 소요된다 하더라도 전체생존기간(Overall Survival, OS)을 주평가변수로 설정하는 것이 타당하다고 사료되며, 보조 평가변수로는 암환자 만족도 조사(Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire, CTSQ) 혹은 폐암 환자 삶의 질 평가 도구인 FACT-L과 같은 환자의 주관적 평가가 함께 사용되는 것이 적절하다.

또한 보완대체의학과 마찬가지로 한의학은 치료의 평가가 단순히 생리적인 것 뿐만 아니라, 정신적, 사회적, 영성적, 삶의 질을 고려하기 때문에 이러한 것을 반영하는 평가변수의 개발이 필요할 것이다.⁷³⁾⁷⁴⁾

현재 한의학계가 임상현장에서 수행할 수 있는 폐암 임상연구의 단계를 제안한다면, 첫째, 임상현장에서의 유력 후보물질 발굴, 둘째, 유력후보물질 및 대상 질환군의 병인병기 치법 등에 대한 10종 의서 중심의 문헌적 고찰, 셋째, 유력후보물질에 대한 기준시험법(Quality control) 연구, 넷째, 기준시험법으로 조제된 유력후보물질에 대한 안전성 독성 유효성 기전 등의 비임상 연구, 다섯째, 임상현장에서의 증례 및 증례군 보고, 여섯째, 문헌고찰 비임상연구 증례보고 등에 기반한 유효한 평가변수의 발굴 혹은 개발, 일곱째, 유효한 평가변수를 활용한 한의학적 관찰연구 혹은 유사실험 연구 방법 개발, 여덟째, 유효한 평가변수를 활용한 한의학적 관찰연구 혹은 유사실험 수행, 아홉 번째, 한방병원 연구자임상시험 형식의 PMS 연구 등의 순서이다.

이는 법적으로 허용된 한의학 임상현장의 특성과 전통한의학 지식체계 및 한방병원 연구자임상시험 가이드라인, 과학적 임상 및 비임상연구 방법 등을 적절하게 조화한 것이다. 특히 셋째와 다섯째, 여섯째, 일곱째 단계의 연구를 얼마나 한의학 지식과 임상현장의 특성을 반영하며 충실하게 창의적으로 수행하는가가 관련 연구의 성패를 좌우한다고 할 것이다. 또한, 이러한 단계의 연구를 수행하여 유효한 연구성과 등을 이끌어 낸다면, 이를 기초로 한국 식품의약품안전청의 임상시험승인 심사과정을 거친 후 임상시험을 허가 받아 한의학임상기반의 천연물신약 임상시험 혹은 한약제제 임상시험 등을 수행하는 단계로 진행할 수 있을 것이다.

하나의 예로 광혜원한방병원 및 동서신의학병원 한방암센터 연구팀 주도로 이루어지고 있는 한의학 암 임상연구의 경우, 광혜원 한방병원 연구진에 의하여 수행된 유력후보물질로서의 ‘건칠’ 발굴 및 건칠의 알러지 반응을 유발하지 않으면서 암 치료효과를 최적화한 기준시험법을 개발 그리고 이러한 기준시험법으로 제조한 약재를 이용한 안전성, 독성, 유효성, 기전 연구 등의 비임상시험 및 광혜원 한방병원 진료환자를 대상으로 한 후향적 탐색연구 등의 연구가 일차적으로 1996년부터 2006년까지 수행하였다.

이러한 연구 결과를 토대로 하여 동서신의학병원 한방암센터에서 임상활용하게 되었으며, 임상활용의 과정에서 다양한 증례와 증례군 등의 연구 및 이를 토대로 한 여섯째 단계의 유효성 평가변수 발굴 및 일곱째 단계의 유사실험연구 디자인 개발 그리고 여덟째 단계의 유사실험 임상연구 수행 등이 동서신의학병원 한방암센터 연구진에 의하여 이차적으로 2006년에서 2009년까지 진행하였다. 또한 이러한 연구를 토대로 한 최적의 신약 임상시험 디자인 개발 및 식품의약품안전청의 천연물신약 제2상 임상시험 신청 및 허가까지를 관련 연구진 주도로 이룩할 수 있었다.

73) Marja J Verhoef, Laura C Vanderheyden, Trish Dryden, Devon Malloy, Mark A Ware. Evaluating complementary and alternative medicine interventions: in search of appropriate patient-centered outcome measures. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2006. 6. 38.

74) Andrew F. Long, B.A., M. Phil. Outcome measurement in complementary and alternative medicine: unpicking the effects. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2002. 8(6). pp.777-786.

IV. 結論

임상연구에 대해 개괄적으로 알아보았고, 폐암의 한의학 임상연구 현황과 문제점을 분석하여, 폐암의 한의학적 임상연구시 다음과 같은 점을 고려하여 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

1. 한의학의 임상연구 설계는 보편의학에서 요구하는 무작위 대조군 임상시험(RCT)보다는 실용적 임상설계나 유사실험설계가 더 현실적이고, 한의학의 특성을 반영할 수 있다.
2. 임상연구에 있어 한의학 기반의 평가변수를 개발하여야 하며, 개발된 도구들은 타당성 검토를 거쳐 객관성을 확보해야 한다.
3. 식약청에서 인정하는 10종 한약서에 등재된 한방약제나 처방을 이용하여 국내에서 한의사가 암환자를 치료하는 것은 현행법상으로는 적법하다. 따라서 약물의 최적의 사용법이나, 부가적인 정보를 얻기 위해 시행하는 제 4상 임상시험(post marketing surveillance)이나 새로운 효과를 입증하기 위한 제 2상의 형식을 사용하는 것이 적절하다.
4. 한의학 폐암 임상연구의 주평가변수로는 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)보다는 전체 생존기간, 질병 조절율, 무진행 생존기간을 적용하는 것이 타당하며 암환자 기대감/만족도 조사(Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire, CTSQ)나 폐암 환자 삶의 질 평가 도구인 FACT-L과 같은 환자의 주관적 평가가 함께 사용되는 것이 적절하다.

參考文獻

<단행본>

1. 대한 내과학회. 해리슨 내과학 16판. MIP. 2006. pp.546-559.
2. 박재갑, 박찬일, 김노경. 종양학. 일조각. 2003. pp.284-325.

3. David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson 외 共著. 안형식, 배희준, 이영미, 박형준 共譯. 근거중심의학. 아카데미아, 2004. pp.141-143.

<학술논문>

A. 국내

1. 강락원, 홍현우, 신우진, 김지윤, 김재연, 이성도 외. 길경수용액 추출물에 의한 인체 肺癌 세포의 성장 억제 기전에 관한 연구. 대한한방내과학회지 2004. spr(1). pp.62-72.
2. 광정진, 이강령, 최창원, 이영수, 김희철, 김종석. 脾肺陽虛 폐암환자 1례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지 2002. 23(3). pp.486-496.
3. 김민경, 이진수, 이상현, 정현식, 최원철, 김경석. 쑥뜸 치료로 호전된 비소세포성폐암 환자의 암성 통증 1례. 대한암한의학회지. 2009. 14(1). pp.53-59.
4. 김재연, 김지윤, 김기탁, 이성도, 감철우, 박동일. 폐암 환자 1례에 대한 임상적 고찰. 대한한방내과학회지. 2005. aut(1). pp.144-152.
5. 김정근, 김종원, 배한호, 조충식, 박형선. 폐암으로 진단받은 환자의 호흡곤란과 해수 호전 1례. 대한한방내과학회지. 2005. spr(1). pp.255-261.
6. 김진영, 김현중, 정광식, 박 철, 최영현, 감철우, 박동일. A539 및 NCI-H460인체 肺癌 세포의 증식 및 apoptosis 유도에 미치는 가미삼기보폐탕의 영향. 대한한방내과학회지. 2008. 29(1). pp.130-148.
7. 나동규, 김병탁. 폐옹(肺癰)에 대한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1998. 13. pp.775-782.
8. 박봉기, 유화승, 이연월, 한성수, 조정효, 손창규, 조종관. 수레바퀴 암치료법을 시행한 폐암환자에 대한 후향적 코호트 분석. 대한한방내과학회지. 2008. 30(1). pp.233-240.
9. 박봉기, 조종관, 권기록, 유화승. 6개월간 산삼약 침요법을 시행받은 IIIB기 편평세포폐암 환자에 대한 증례보고. 대한약침학회지. 2007. 10(3). pp.143-147.

10. 박정섭, 이시형, 임영남, 정기용, 전찬용, 박종형, 김동우. 제한병기 소세포폐암 환자의 치험례 임상 보고. 대한한방내과학회지. 2005. 26(3). pp.677-684.
11. 박정희, 김병탁, 김성훈. 폐암의 한의치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지. 1995. 16(1). pp.71-95.
12. 방대건, 류봉하, 김진성. 시험관내 肺癌, 胃癌 및 神經膠腫 세포에 대한 石雄黃의 抗癌效果. 대한한방내과학회지. 2007. 28(2). pp.294-303.
13. 방선희, 권기록, 유화승. 산삼약침 혈맥주입을 시행한 비소세포성폐암 환자 2례. 대한약침학회지. 2008. 11(2). pp.13-19.
14. 배기채, 김성훈. 폐암의 변종과 치방에 관한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997. pp.243-264.
15. 손지영, 최규호, 유효정, 김희준, 구자환, 박미연, 최혜윤, 김중대. 호흡근관을 주사로 한 폐암환자의 한방치료 증례보고. 대한한방내과학회지. 2009. 30(1). pp.233-240.
16. 오태환. 폐암에 관한 동서의학적 문헌 고찰. 대한한의학회지 1991. 12(2). pp.52-65.
17. 유승민, 어완규, 윤성우. 알려진 제거 옷나무 추출물 투여로 삶의 질 개선과 생존기간 연장을 보인 비소세포성 폐암 환자 1례. 대한암한의학회지. 2008. 13. pp.63-69.
18. 유승후, 유화승, 조종관, 이연월. 항암단을 투여한 재발성 편평상피폐암 환자에 대한 7년간의 추적 보고. 대한한방내과학회지. 2007. 28(2). pp.385-390.
19. 이동건, 오태환, 정승기, 이형구. 폐암의 치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지. 1992. 13(1). pp.9-22.
20. 이병호, 원진희, 김동웅, 이종덕, 문구. 폐암 세포주 H-157에서 가감증액탕과 As2O3의 병용치리에 의한 항종양 효과. 대한한의학회지. 2004. 25(3). pp.191-202.
21. 이선행, 이진수, 정현식, 최원철, 김경석. 반하백출천마탕 가감방을 투여하여 비소세포성폐암의 뇌전이에 의한 두통이 호전된 1례. 대한암한의학회지. 2009. 14(1). pp.45-52.
22. 이승언, 홍재의, 이시형, 신조영, 노승식. 肺癌 세포주 H460에 補中益氣湯이 미치는 세포괴사 효과 및 기전 연구. 대한한방내과학회지. 2004. 24(4). pp.278-88.
23. 이충섭, 정희재, 신순식, 정승기, 이형구. 가감길경탕이 인체 폐암세포의 증식 및 사멸에 미치는 영향에 관한 연구. 대한한의학회지. 2002. 23(1). pp.24-36.
24. 전종철, 강필구, 박동일, 최원철. 수종의 한약처방이 폐암세포에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2007. 28(2). pp.321-332.
25. 정의민, 김혜미, 정중수, 이진수, 김경석, 윤성우. 알려진 제거 옷나무 추출물 위주의 한방치료와 항암화학요법을 병용한 폐암 환자 2례. 대한한의학회지. 2009. 30(5). pp.157-162.
26. 최재호, 유화승, 손창규, 조종관. 한약에 의한 소세포성 폐암의 퇴축; 8년간의 추적조사를 통한 증례 보고. 대한암한의학회지. 2005. 10(1). pp.87-91.
27. 한재수, 권혁성, 정승기, 이형구. 肺積 肺癰 肺疽 肺癌에 관한 文獻的 考察;原因·症狀 中心으로. 대한한의학회지. 1994. 15(1). pp.26-35.
28. 허태을, 김기탁, 변미권, 김진영, 심성흠, 김광록 외. 인체폐암세포 NCL-H460 및 A549의 apoptosis 유발에 미치는 蓼苳補肺湯의 영향. 대한한방내과학회지. 2007. 28(3). pp.473-491.
29. 황충연. 폐암의 동서의결합치료에 관한 문헌적 고찰. 대한한의학회지. 1995. 16(2). pp.177-194.
30. 박재석, 김희철. 丹蔘 추출액이 Urethane으로 유발된 생쥐의 폐암에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2008. 29(3). pp.595-607.
31. 서동진. 한의학의 연구방법론에 관한 고찰. 대한예방한의학회지. 1997. pp.14-26.
32. 최한수. 한의학 방법론에 관한 고찰. 대전대학교 박사학위논문. 1999.
33. 김광중. 한의학의 연구방법. 동서의학. 대구한의대. 1988. p.10, 12, 14.

34. 유병완, 정현영, 이시형, 조은희, 금경수. 한의학 연구방법론에 관한 연구. 대한한의학원전학회지. 2008. 21(4) pp. 133-159.
 35. Hwan Kim, Hee Jung Yoo, Yu Jin Kim, Oh Su Han, Kyoo Hyung Lee, Je Hwan Lee, Cheol Won Suh. Development and validation of Korean Functional Assessment Cancer Therapy-General (FACT-G). The Korean Journal of Clinical Psychology. 2003. 22(1). pp.215-229.
 36. JaeHyun Park, Goo Moon. Brief review of cancer treatment focused on JIJU. J of Kor. Traditional Oncology. 2008. 13. pp.1-11.
 37. Seok ki Eom . Disease recognition of tumor, bump or mass until Han Dynasty. The Journal Of Korean Medical Classics and Medical History. 2008. 21(2). pp.39-48.
 38. Seok ki Eom, kyung-suk Kim . On estimation of indication, property and processing of Rhus Verniciflua Stokes. The Journal Of Korean Medical Classics and Medical History. 2008. 21(2). pp.29-37.
 39. Back Sangyoung, Kim Saehyn. A study of guideline in writing a protocol of clinical trials in orient medicine. Korean Journal of oriental medicine. 2002. 8(2). pp.37-46.
- B. 국외
1. Andrew F. Long, B.A., M. Phil. Outcome measurement in complementary and alternative medicine: unpicking the effects. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2002. 8(6). pp.777-786.
 2. Ramzi Dagher, John Johnson, Grant Williams, Patricia Keegan. Accelerated approval of oncology products: a decade of experience. Journal of the National Cancer Institute. 2004. 96(20). pp.1500-1509.
 3. Bradley C. Johnston, Edward Mills. N-of-1 randomized controlled trials: An opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2004. 10(6). pp.979-984.
 4. Britton A, McPherson K, McKee M, Sanderson C, Black N, Brain C. Choosing between randomised and non-randomised studies: a systemic review. Health Technology Assess. 1998. 2(13) i - iv. pp.1-124.
 5. Center for Drug Evaluation and Research. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The Oncologist. 2008. 13(suppl2). pp.19-21.
 6. Cornelis J. A. Punt, Marc Buyse, Claus-Henning KoHne et. al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systemic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. J Natl Cancer Inst. 2007. 99. pp.998-1003.
 7. David Moher, Kenneth F Schulz, Douglas G Altman. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. The Lancet. 2001. 357. pp.1191-1194.
 8. Ezzo J, Bausell B, Moerman D, Berman B, Hadhazy V. How strong is the evidence? How clear are the conclusion? Int J Technol Assess Health Care. 2001. 17. pp.457-466.
 9. Gribbons, Barry & Herman, Joan. True and quasi-experimental designs. Practical Assessment, Research & Evaluation. 1997. 5(14).
 10. Jeremy Grimshow, Marion Campbell, Martin Eccles, Nick Steen. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. Family Practice. 2000. 17. pp.11-18.
 11. Joel J Gannier, Paula Rochon, David Moher, Joanne Barnes, Claire Bombardier. Reporting

- randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2006. 144. pp.364-367.
12. John R. Johnson, Grant Williams, Richard Pazdur. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol.* 2003. 21(7). pp.1404-1411.
 13. Kent R Johnson, Clare Ringland, Barrie J Stokes et. al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small cell lung cancer: meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006. 7. pp.741-746.
 14. Kjell Benson, B.A, Arther J. Hartz. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *NEJM.* 2000. 342. pp.1878-1886.
 15. Lee SH, Kim KS, Choi WC, Yoon SW. Successful outcome of advanced pulmonary adenocarcinoma with malignant pleural effusion by the standardized rhus verniciflua stokes extract: a case study. *Explore (NY).* 2009. 5(4). pp.242-244.
 16. Lillian Sung, Brian M. Feldman. N-of-1 Trials: Innovative methods to evaluate complementary and alternative medicines in pediatric cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006. 28(4). pp.263-266.
 17. Marja J Verhoef, Laura C Vanderheyden, Trish Dryden, Devon Malloy, Mark A Ware. Evaluating complementary and alternative medicine inter-ventions: in search of appropriate patient-centered outcome measures. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2006. 6. 38.
 18. Marja J. Verhoef, George Lewith, Cheryl Ritenbaugh, Heather Boon, Susan Fleishman, Anne Leis. Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT. *Complementary Therapies in Medicine.* 2005. 13. pp.206-212.
 19. Oken, M.M., Creech, Tormey, D.C., Horton J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982. 5. pp.649-655.
 20. Patrick Therasse, Susan G. Arbuck et. al. New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. *Journal of National Cancer Institute.* 2000. 92(3). pp.206-216.
 21. Peter Goldstraw, John Crowley, Kari Chansky. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming(seventh) edition of the TNM classification of malignant tumor. *J Thorac Oncol.* 2007. 2. pp.706-714.
 22. Regina P. El Dib, Alvaro N. Attallah, Regis B. Andriolo. Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2007. 13. pp.689-692.
 23. Tomasz Burzykowski, Marc Buyse, Martine J et. al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008. 26(12). pp.1987-1992.
 24. Kim SH, Yie S. Effect of Nexia for Advanced Non-small cell Lung Cancer on Patient's Survival and Quality of Life: a Prospective Cohort Study. *The 2nd International East-West Cancer Symposium.* 2007.

<기타>

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-cam/HealthProfessional/allpages/print#Section_21. 2010. 6. 10.
2. What is cancer? National cancer institute. Available at (<http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>). 2010. 6. 10.
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. 2010. 6. 10.
4. 한국 통계청, 2007년 사망 및 사망원인 통계결과. 2008년.
6. <http://clinicaltrials.kfda.go.kr/guide/info6.jsp>. 2010. 6. 10.
7. 보건복지가족부. 2009년 보건복지가족통계연보.