

## 침구 임상시험에서의 중도탈락 관련요인

김애란<sup>1,2</sup>, 이무식<sup>2</sup>, 홍지영<sup>2</sup>

<sup>1</sup>한국한의학연구원, <sup>2</sup>건양대학교 보건복지대학원 보건학과

### Factors Related to Dropout in Clinical Trials of Acupuncture and Moxibustion

Ae-Ran Kim<sup>1,2</sup>, Moo-Sik Lee<sup>2</sup>, Jee-Young Hong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Standard Research, Korea Institute of Oriental Medicine

<sup>2</sup>Department of Public Health, Graduate School of Public Health and Welfare, Konyang University

**Objective:** This study aimed at providing preliminary data useful in reducing participant dropout and improving the quality of clinical trials, by analyzing the factors related to dropout.

**Methods:** The data came from 15 acupuncture and/or moxibustion clinical trials (n=638; August 2005 to December 2009). Logistic regression analysis was used to reveal factors influencing participant dropout.

**Results:** Gender, age, treatment method (intervention), treatment frequency, availability of follow-up, and presence of compensation treatment for the control group were factors influencing participant dropout.

**Conclusion:** Subsequent studies of large-scale acupuncture and moxibustion clinical trials should address dropout factors that consider the character of each clinical trial, or general characters like participants' gender, age, occupation, and diverse diseases.

**Key Words :** acupuncture, moxibustion, clinical trials, dropout

### 서론

최근 ‘근거중심의학(evidence-based medicine, EBM)’에 대한 국내외적 관심이 증가함에 따라 의약품 및 의료기기의 안전성과 유효성을 입증할 수 있는 임상시험에 대한 인식과 필요성이 점점 커지고 있다<sup>1)</sup>. 또한 이러한 움직임에 따라 국내 한의학계에서도 한의학의 과학화, 객관화를 위해 근거중심의학에 바탕을 둔 한방적인 치료, 특히 침구 치료의 임상적 유효성을 평가하는 임상시험이 증가하고 있는 추세이다. 그러나 국내 한의학계의 양적 성장은 세계적 성

장 수준에 미치지 못하고 있으며<sup>2)</sup>, 침구 관련 임상연구의 경우, 연구 방법론적 문제가 지속적인 과제로 남아있어 연구의 질적 성장을 방해하고 있다는 보고가 있다<sup>1)</sup>.

침구 치료의 효과를 제대로 평가하는 임상연구를 수행하기 위해서는 연구 계획 단계에서의 설계부터 수행, 분석과정의 타당성에 대한 검토가 필요하다. 통상적으로 실험설계를 계획할 때 적당한 피험자 수 또는 표본크기의 결정이 매우 중요하며, 특히 표본의 수가 실험의 비용에 막대한 영향을 주거나 윤리적인 문제를 야기할 수 있는 임상시험에서는 그 중

• Received : 14 June 2011

• Revised : 12 July 2011

• Accepted : 13 July 2011

• Correspondence to : 이무식(Moo-Sik Lee)

302-241 대전광역시 서구 가수원동 685번지 건양대학교 의과대학 예방의학교실

Tel : +82-42-600-6404, Fax : +82-42-600-6401, E-mail : mslee@konyang.ac.kr

요성이 강조되고 있다<sup>3)</sup>. 충분하지 못한 피험자 수는 유용한 결과를 얻지 못하므로 경제적으로는 자원의 낭비이고, 윤리적으로는 근거 있는 결과를 얻지도 못하는 불필요한 시험에 환자를 노출시키는 문제를 가지고 있다<sup>4)</sup>.

표본의 크기가 너무 부족하다는 점은 많은 침구 관련 임상시험에서 주요한 문제이므로 모집된 피험자 수는 연구 질문에 대한 적절한 답을 얻기에 충분해야 한다<sup>5)</sup>. 중도탈락은 치료의 효과 판정 시 잠재적으로 치우친 모수의 추정치로 인해 통계 분석을 복잡하게 하고, 통계적 검정력을 떨어뜨리며, 신뢰구간을 저하시켜 잘못된 추론을 유도할 수 있다<sup>6)</sup>. 임상시험에 등록된 피험자의 탈락률을 최대한 줄이고 임상시험의 종료시점까지 유지하는 것은 과학적이고 신뢰성 있는 연구 결과를 입증하는 데 중요한 요소가 된다. 또한 임상시험에 소요되는 막대한 비용을 줄이면서 질 높은 침구 임상시험을 수행하기 위해서는 중도탈락 관련 요인들에 대한 정확한 분석 및 검토가 필요하다. 그러나, 최근 활발하게 이루어지는 침구 임상시험 관련 논문들<sup>7-14)</sup>의 경우 중도탈락에 영향을 미치는 관련 요인을 면밀히 분석하거나 중도탈락을 줄이는 방안을 모색한 경우는 없는 실정이다.

이에 본 연구는 기존에 수행된 15건의 침구 임상시험의 피험자 중도탈락 관련 인자 및 각 임상시험의 특징을 분석함으로써 연구의 설계부터 수행, 완료 시점까지 피험자의 중도탈락을 낮추는 방안을 모색하고, 침구 임상시험의 질을 향상시켜 향후 더 많은 침구 임상시험을 보다 성공적으로 수행하기 위한 기초자료로 활용하고자 하였다.

## 연구방법

본 연구는 2005년 8월부터 2009년 12월 사이 일개 광역시 소재 2개 대학 부속한방병원의 임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받고, 진행한 15건의 침구 임상시험에 참여한 피험자 638명을 대상으로 하였다. 연구 대상 15건의

침구 임상시험은 비염(1건), 오십견(1건), 측두하악장애(1건), 담배 금단증상(1건), 건강한 남성에게 대한 사관혈 자침(1건), 갱년기 안면홍조(1건), 제2형 당뇨병에 의한 기능성 소화불량(1건), 알레르기 비염(2건), 비염을 동반한 만성부비동염(2건), 안구건조증(1건), 기능성 변비(1건), 비특이적 요통(1건), 만성신부전(1건)을 주제로 하여 시행하였고, 다음의 자료를 이용하여 필요한 정보를 수집하였다.

### 1. 임상시험 계획서

임상시험 계획서에서는 연구 설계, 맹검 유무, 위침 대조 유무, 참여기관 수, 피험자 방문 간격, 총 시술기간, 임상시험기간, 대조군 보상치료 유무, 연구 코디네이터 인원을 파악하였다. 특히 위침 대조 유무는 경혈 혹은 비경혈(non-acupoint)에 천자(shallow needling) 혹은 비투과 기법(non-penetrating technique)을 통한 불활성(inert) 치료를 제공하는 대조군인 거짓 대조군(sham control), 해당 질환에 대하여 기존에 사용되었던 표준 치료법 및 치료적 효과를 포함한 기타 치료법을 대조군으로 하는 활성 대조군(active comparator control), 시험기간 동안 아무런 처치 없이 대기하는 무처치 대조군(wait-list control)으로 분류하였으며 이들 대조군에 대한 보상치료 제공 여부를 조사하였다.

### 2. 모니터링 보고서

전체 피험자 등록 수, 중도탈락 인원 및 사유, 피험자 배정번호, 이상반응 및 중대한 이상반응 유무를 확인하였다.

### 3. 임상시험 기본문서

임상시험의 선정/제외 기준에 맞는 피험자를 스크리닝하는 단계에서 참여한 피험자에 대한 내용을 기록한 피험자 선별기록(screening log) 및 임상시험에 참여하게 되어 피험자 번호를 부여받은 피험자 수를 기록한 피험자 등재기록(enrollment log), 피험자 성별, 연령을 확인하였다.

#### 4. 자료 분석

전체 연구대상자 638명의 성별과 연령 및 참여한 임상시험의 특징은 SAS program(version 9.1.3)을 이용하여 빈도 분석 및 백분율로 산출하였으며, 임상시험 완료 여부에 따른 두 그룹간의 일반적인 특징과 참여한 임상시험의 특징은 카이제곱검정 및 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 이용하여 분석하였다. 피험자 중도탈락에 영향을 미치는 임상시험의 특징과 관련 요인들을 도출하기 위하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 실시하였다.

### 연구결과

#### 1. 성별과 연령에 따른 탈락 분포

전체 연구대상 피험자는 638명이었으며, 임상시험을 완료한 피험자는 남성이 246명(82%), 여성이 301명(89.1%)이었다. 중도탈락한 피험자는 남성이 54명(18.0%), 여성이 37명(10.9%)으로 남성이 여성에 비해 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.01$ ).

피험자의 연령별 분포에 따른 탈락은 35세미만 연령 그룹이 23명(9.1%), 35세이상-50세미만 연령 그룹이 34명(15.5%), 50세이상 연령 그룹이 34명(20.4%)으로 연령이 높을수록 중도탈락률이 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.01$ )(table 1).

#### 2. 임상시험 특징에 따른 탈락 분포

본 연구에 참여한 임상시험의 특징에 따른 탈락

분포를 살펴보면 무작위통제 임상시험(Randomized controlled trial;RCT) 설계가 86명(14.5%), case series 설계가 5명(10.9%)으로 RCT 설계에서 탈락이 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며( $p=0.49$ ), 처치그룹별에서는 시험군이 50명(16.4%)으로 대조군 34명(14.5%) 및 무처치 대조군 2명(5.7%)보다 높은 비율을 보였다. 일정한 기간이 경과한 후 시험군 또는 대조군이 되도록 배정하는 교차설계 및 대조군과의 비교가 없는 환자군 연구는 처치그룹 분석에서 제외하였다. 비교그룹에서의 중도탈락은 거짓 대조군이 77명(16.5%), 활성 대조군이 8명(8.6%), 무처치 대조군이 1명(3.1%) 순으로 나타났으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.02$ ). 이중 맹검 및 단일 맹검에 배정된 대상자의 탈락은 각각 51명(16.5%), 34명(13.6%)으로 이중 맹검에서 중도탈락이 더 높았고( $p=0.33$ ), 임상연구에 참여한 센터에서의 탈락은 단일기관이 82명(14.4%)으로 다기관 9명(12.9%)에 비해 더 높게 나타났다( $p=0.72$ ). 또 임상연구 코디네이터의 인원에 따른 중도탈락은 코디네이터가 1명인 경우 2명(7.7%), 2명인 경우 61명(16.1%), 3명인 경우는 28명(12.0%)으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.23$ )(table 2).

#### 3. 치료 방법에 따른 탈락 분포

치료 방법에 따른 중도탈락은 침치료가 80명(16.5%), 뜸치료가 6명(7.8%), 기타 치료가 5명(6.5%) 순으로 높게 나타났으며, 치료법에 따라 유의한 차이를 보

Table 1. Distribution of Dropout Rates by Gender and Age

Variable		Dropout Group	Completer Group	Total	Unit: persons (%)
					p-value*
Gender	Male	54 (18.0)	246 (82.0)	300 (100.0)	0.01
	Female	37 (10.9)	301 (89.1)	338 (100.0)	
Age	<35 years	23 (9.1)	229 (90.9)	252 (100.0)	<0.01
	35-49 years	34 (15.5)	185 (84.5)	219 (100.0)	
	50 ≥ years	34 (20.4)	133 (79.6)	167 (100.0)	

\* calculated by chi-square test

Table 2. Distribution of Dropout Rates by Characteristics of Clinical Trials

Variable		Dropout Group	Completer Group	Total	p-value*
Design	RCT	86 (14.5)	506 (85.5)	592 (100.0)	0.49
	Case series	5 (10.9)	41 (89.1)	46 (100.0)	
Assignment Group	Treatment	50 (16.4)	254 (83.6)	304 (100.0)	0.23
	Control	34 (14.5)	200 (85.5)	234 (100.0)	
	wait-list	2 (5.7)	33 (94.3)	35 (100.0)	
Comparison group(Control)	Sham	77 (16.5)	390 (83.5)	467 (100.0)	0.02
	Active comparator	8 (8.6)	85 (91.4)	93 (100.0)	
	Wait-list	1 (3.1)	31 (96.9)	32 (100.0)	
Blinding	Single blind	34 (13.6)	217 (86.4)	251 (100.0)	0.33
	Double blind	51 (16.5)	258 (83.5)	309 (100.0)	
Participant center	Single-center	82 (14.4)	486 (85.6)	568 (100.0)	0.72
	Multer-center	9 (12.9)	61 (87.1)	70 (100.0)	
Clinical research coordinator	1 person	2 (7.7)	24 (92.3)	26 (100.0)	0.23
	2 person	61 (16.1)	318 (83.9)	379 (100.0)	
	3 person	28 (12.0)	205 (88.0)	233 (100.0)	
Total N(%)		91 (14.3)	547 (85.7)	638 (100.0)	

\* calculated by chi-square test

였다( $p=0.01$ ). 또한 치료기간에 따른 탈락은 3주 미만인 35명(14.9%), 3주이상-5주미만이 46명(13.8%), 5주이상-7주미만이 10명(14.3%)으로 거의 비슷한 분포를 보였다( $p=0.93$ ). 치료 빈도에서는 주 1-2회의 치료가 중도탈락 14명(6.5%), 3-4회의 치료에서 77명(18.3%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.01$ ).

치료시간에 따른 분포는 5분이상에서 15분미만이 22명(11.6%), 15분이상에서 25분미만이 66명(15.7%), 25분이상인 3명(11.1%)으로 15분이상-25분미만에서 탈락이 가장 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.36$ ). 총 치료횟수에 따른 탈락은 0회에서 6회가 39명(15.1%), 7회에서 10회가 12명(11.2%), 11회에서 14회가 40명(14.7%)으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.60$ ). 추적관찰의 유무에 따른 중도탈락은 추적관찰이 있는 경우가

72명(16.8%)으로 없는 경우의 19명(9.1%)에 비해 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.01$ ). 또 대조군에 대한 보상치료가 있는 경우 중도탈락이 14명(9.2%), 보상치료가 없는 경우 72명(16.4%)으로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.02$ )(table 3).

#### 4. 임상시험에서의 탈락 요인 분석

중도탈락에 영향을 미치는 임상시험의 특징들을 분석하기 위해 카이제곱 검정에서 유의하게 나온 변수를 대상으로 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 성별의 경우, 남성은 여성에 비해 중도탈락이 1.23배 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.44$ ). 연령 그룹별 중도탈락은 50세 이상의 연령이 35세미만 연령에 비해 2.78배( $p=0.04$ ), 35

**Table 3.** Distribution of Dropout Rates by Treatment Characteristics

Unit: persons (%)					
Variable		Dropout Group	Completer Group	Total	p-value*
Intervention	Acupuncture	80 (16.5)	404 (83.5)	484 (100.0)	0.01
	Moxibustion	6 ( 7.8)	71 (92.2)	77 (100.0)	
	Other	5 ( 6.5)	72 (93.5)	77 (100.0)	
Treatment period (week)	<3	35 (14.9)	200 (85.1)	235 (100.0)	0.93
	3-4	46 (13.8)	287 (86.2)	333 (100.0)	
	5-6	10 (14.3)	60 (85.7)	70 (100.0)	
Treatment frequency (per week)	1-2	14 ( 6.5)	202 (93.5)	216 (100.0)	<0.01
	3-4	77 (18.3)	345 (81.7)	422 (100.0)	
Time of treatment (min)	5-14	22 (11.6)	168 (88.4)	190 (100.0)	0.36
	15-24	66 (15.7)	355 (84.3)	421 (100.0)	
	≥25	3 (11.1)	24 (88.9)	27 (100.0)	
Total treatment session	0-6	39 (15.1)	219 (84.9)	258 (100.0)	0.60
	7-10	12 (11.2)	95 (88.8)	107 (100.0)	
	11-14	40 (14.7)	233 (85.3)	273 (100.0)	
Follow-up	Yes	72 (16.8)	357 (83.2)	429 (100.0)	<0.01
	No	19 ( 9.1)	190 (90.9)	209 (100.0)	
Compensation treatment	Yes	14 ( 9.2)	139 (90.8)	153 (100.0)	0.02
	No	72 (16.4)	367 (83.6)	439 (100.0)	

\* calculated by chi-square test

세이상에서 50세미만 연령에 비해 2.35배 높게 나타났다( $p=0.20$ ). 비교그룹에서 무처치 대조군의 경우는 거짓 대조군보다 0.31배, 활성 대조군보다 0.15배 중도탈락이 더 높게 나타났고, 치료법에 있어서는 침 치료를 받은 경우가 기타의 치료법보다 1.97배 ( $p=0.86$ ), 뜸 치료를 받은 경우보다 5.56배 중도탈락이 더 높은 것으로 나타났으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.02$ ). 치료 빈도의 경우 주 1-2회에 비해 주 3-4회의 중도탈락이 3.89배로 더 높게 나타났으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p<0.01$ ). 추적관찰이 있는 연구가 없는 경우보다 3.5배 중도탈락이 높았고( $p<0.01$ ), 대조군 보상치료가 있는 경우가 없는 경우에 비해 0.34배 높게 나타

났다( $p<0.01$ )(table 4).

## 5. 이상반응 및 중대한 이상반응 유무에 따른 탈락 분포

본 임상시험에서 이상반응이 발생한 경우, 9명 (100.0%) 모두 탈락하였고, 이상반응이 없는 경우에는 82명(13.0%)이 탈락하였으며, 이상반응의 유무에 따른 중도탈락은 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p<0.01$ ). 또 중대한 이상반응이 발생한 경우에는 3명(75.0%), 발생하지 않은 경우에는 88명(13.9%)이 탈락하는 비율을 보였으며, 중대한 이상반응 유무에 따른 중도탈락 역시 유의한 차이를 보였다( $p<0.01$ ) (table 5).

**Table 4.** Logistic Regression Analysis on the Factors Influencing Participant Dropout

Variable	Odds Ratio	95% CI	p-value	
Gender Male (vs Female)	1.233	0.720-2.112	0.44	
Age (years)				
50 ≥ (vs. <35)	2.780	1.389-5.562	0.04	
50 ≥ (vs. 35-49)	2.345	1.255-4.382	0.20	
Comparison Group				
wait-list control (vs. Sham control)	0.316	0.010-9.581	0.87	
wait-list control (vs. active comparator control)	0.151	0.012-1.941	0.08	
Intervention				
Acupuncture (vs. Other)	1.973	0.168-23.125	0.86	
Acupuncture (vs. Moxibustion)	5.562	1.177-26.289	0.02	
Treatment frequency per week	3-4 (vs. 1-2)	3.892	1.405-10.779	<0.01
Follow-up	Yes (vs.No)	3.502	1.829-6.707	<0.01
Compensation treatment of control group	Yes (vs.No)	0.336	0.149-0.758	<0.01

본 연구에서 확인된 이상반응은 치료 후의 피로감(탈력감) 2명, 피부발적(알러지반응) 2명, 위장장애, 두통, 신종플루, 동정맥루 감염, 연구 참여 전 예정되어 있던 신·췌장이식수술이 각 1명씩 나타났다. 또한 중대한 이상반응으로는 장염으로 인한 입원 2명, 교통사고로 인한 입원 1명, 일산화탄소 중독 1명 등이었다.

**6. 사유별 중도 탈락 분포**

각 임상시험의 중도탈락 사유별 분포는 피험자의 순응도와 관련한 항목 중에서도 특히 프로토콜 위반

(계획위반) 사례가 28명으로 높게 나타났다. 그 다음으로 위반약물을 복용한 경우가 7명, 다른 치료 병행이 6명, 연락이 안 되거나 더 이상 추적이 불가능한 경우가 6명, 불참 횟수를 초과한 경우가 2명 순이었으며 치료 부적응 및 치료 거부도 각각 1명씩 나타났다. 또 치료의 효과가 없어서 동의를 철회한 경우가 13명, 시간을 내는데 어려움이 있어 동의를 철회한 경우가 7명, 순수 동의 철회가 6명으로 나타났다. 그리고 이상반응 발생 9명, 중대한 이상반응 발생 3명, 치아인성통증 및 잇몸통증으로 인한 중도 탈락도 각각 1명씩 분포하였다(table 6).

**Table 5.** Distribution of Dropout Rates by Occurrence of Adverse Events and Serious Adverse Events

Variable	Dropout Group	Completer Group	Total	p-value	
Adverse event	Yes	9 (100.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	<0.01
	No	82 (13.0)	547 (87.0)	629 (100.0)	
Serious AE	Yes	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (100.0)	<0.01
	No	88 (13.9)	546 (86.1)	634 (100.0)	

\* calculated by chi-square test

### 고 찰

본 연구는 15건의 침구 임상시험에 참여한 638명의 피험자를 대상으로 임상시험의 특징에 따른 중도탈락 관련 요인을 분석하여 임상시험을 수행하는 데 있어 중도탈락을 낮추는 방안을 모색하고, 침구 임상시험의 질을 향상시키기 위한 기초자료로 활용하고자 시행되었다.

중도탈락은 무작위배정임상시험에서 매우 흔한 문제이며, 확실한 결과를 도출하는데 있어 위협이 될 수도 있다<sup>15)</sup>. Baron 등<sup>16)</sup>의 보고에 의하면 중도탈락률이 20% 이상일 경우, 일부 연구 결과의 타당성에 대한 의구심이 제기될 수 있다고 한다. 또한 높은 중도탈락률은 치료의 효과를 평가하는데 있어 편향된 결과를 유발하여 연구 결과를 일반화하는 것을

어렵게 만든다. 중도탈락자의 일일 비용이 완료자에 비해 약 4배 정도 더 높게 나타난다는 Oostenbrink 등<sup>17)</sup>의 연구 결과처럼 중도탈락은 임상시험에서 중요하게 고려되고 있는 시간, 비용, 질의 세 가지 요소에 많은 영향을 미칠 수 있다.

본 연구에서는 전체 피험자 638명 중 91명이 탈락하여 14.3%의 중도탈락률을 보였다. 이는 Oostenbrink 등<sup>17)</sup>과 Yin 등<sup>18)</sup>의 연구에서 보고된 탈락률 보다는 조금 낮은 수치였다. 또 남성의 중도탈락이 여성에 비해 1.23배 높게 나타났는데 이는 여성이 남성보다 탈락률이 높다고 보고한 Glasgow 등<sup>19)</sup>의 연구결과와는 차이를 보였다. 이것은 여성보다 남성의 참여율이 훨씬 높았던 담배 금단증상 임상시험에서 남성들의 탈락이 많은 비중을 차지했기 때문인 것으로 생각된다. 임상시험의 특성 상 여성보다는 남성들의

**Table 6.** Distribution of Reasons for Dropout

Contents	Reason for Dropping out	N(%)
Withdrawal of consent	Voluntary withdrawal of consent	6 ( 6.6)
	No effect of treatment	14 ( 14.3)
	Difficult to make time	7 ( 7.7)
	N(%)	27 ( 28.6)
Compliance	Other combination treatments	6 ( 6.6)
	Drug violations	7 ( 7.7)
	Protocol violations	28 ( 30.7)
	Exceeds the number of absent tracking failure	2 ( 2.2)
	Treatment maladjustment	6 ( 6.6)
	Refusing treatment	1 ( 1.1)
	N(%)	51 ( 56.0)
other	Tooth pain	1 ( 1.1)
	Gum Pain	1 ( 1.1)
	Adverse event	9 ( 9.9)
	serious AE	3 ( 3.3)
	N(%)	14 ( 15.4)
Total N(%)		91 (100.0)

참여가 높았던 반면, 남성의 직업이 대부분 사무직 중으로 근무 중에 시간을 내기 어렵고, 업무 특성상 스트레스를 받아 금연을 하지 못하고 중간에 휴연을 하게 되어 탈락한 경우가 중도탈락의 사유 중 절반을 넘게 차지한 것이 큰 원인으로 작용하였다고 본다.

연령에 따른 중도탈락은 50세 이상의 연령에서 가장 높게 나타나 유의한 차이를 보였는데, 이 결과 역시 어린 연령일수록 중도탈락이 높다는 Glasgow 등<sup>19)</sup>과 Oleske 등<sup>20)</sup>의 연구 결과와는 차이를 보였다. 본 연구에서는 임상시험에 참여하는 피험자의 직업과 탈락에 대한 연관성 여부, 정확한 임상시험 참여 동기 여부가 조사되지 않았다. 그리고 방문기간이 1일에서 3개월까지 소요되는 임상시험 모두를 대상으로 하여 중도탈락을 조사하였기 때문에 탈락에 대한 사유가 좀 더 본질적이고, 명확하게 수집되지 않은 점과 중도탈락한 시점 또는 시간이 조사되지 않은 점이 본 연구의 한계라고 할 수 있다. 따라서 후속 연구에서는 임상시험 참여자의 모든 특성을 고려한 중도탈락의 원인 및 중도탈락이 발생한 시간에 대한 영향도 추가적으로 조사하여야 할 필요가 있다.

침구 임상시험에서는 처치군에 대한 치료의 효과를 잘 규명할 수 있는 치료방법 및 윤리적 문제와 연결된 대조군의 설정, 그리고 맹검이 매우 중요한 요소이다. Lindström 등<sup>21)</sup>의 연구에 의하면 일반적으로 대조군에 배정되었을 경우, 피험자가 느끼는 실망감은 대조군에서 더 높은 중도탈락의 이유가 될 가능성이 있다고 한다. 특히 한국, 일본, 중국과 같이 침술이 발달한 동양에서는 사람들이 침에 대한 많은 경험을 갖고 있기 때문에 대조군의 설정이 쉽지 않은 편이며, 피험자가 진짜 침과 대조군 침을 구별할 수 있게 된다면 그로 인한 편견이 발생하게 되고, 피험자는 치료의 효과에 대해 만족하지 못할 수도 있게 된다. 반대로 임상시험에 대한 충분한 정보를 전달받지 못하거나, 연구에 대한 이해가 많이 부족한 상태에서 치료의 효과에 대한 지나친 기대만을 가지고 참여하는 피험자도 본인이 치료의 효과를

별로 못 느끼거나 효과가 없다고 쉽게 판단할 경우 중도탈락의 가능성이 존재하게 된다. 그러므로 피험자에게 보다 상세한 정보를 전달해 주어야 하며, 동시에 임상시험에 대한 피험자의 인식도 개선시켜 줄 필요가 있다.

Tam 등<sup>22)</sup>의 연구결과와 마찬가지로 본 연구에서도 거짓 대조군이 다른 비교군에 비해 중도탈락이 높게 나타났다. 그러나 피험자 본인이 어떤 군에 해당되었는지의 가능성을 추측하는 방법에 대한 확인은 이루어지지 않았다. 따라서 향후 연구에서는 피험자의 실제 배정군과 예상하는 배정군의 일치도를 확인하여 중도탈락과 관련이 있는지, 또 실제 탈락에 얼마나 많은 영향을 미치는지를 파악해 볼 필요가 있다.

Liu와 Gould<sup>23)</sup>의 연구에 의하면 임상시험에서 피험자는 안전성의 문제, 효과의 부재, 이사, 동의 철회 등과 같은 다양한 이유로 탈락을 하게 된다고 한다. 본 연구에서 피험자들은 프로토콜에 명시된 계획을 위반하여 탈락하는 사례가 가장 많았으며, 다른 금지 치료의 병행 및 위반약물의 복용, 효과 없음으로 탈락한 사례도 적지 않게 나타났다. 본 연구에 포함된 임상시험의 경우, 참여 기간 중 복용을 제한하는 약물이 임상시험 중에 발생한 어떤 증상이나 질환을 호전시키기 위한 약물로 처방되어 피험자가 본의 아니게 그 약물을 복용 한 후 탈락하게 되는 사례도 있었다. 이런 경우 피험자에게 무조건 약을 먹지 말라고 하는 것은 무리이며, 만일 피험자가 임상시험 중에 약을 복용할 일이 발생하게 된다면 미리 연구진과 상의하여 복용하는 것이 중도탈락을 낮출 수 있는 하나의 방안이 될 것이다.

침구 임상시험의 경우, 침이나 뜸과 같은 한방치료를 많이 경험해 본 피험자가 많은 편이다. 2008년 보건복지가족부의 한방의료이용 실태조사<sup>24)</sup>에 의하면 일반인의 78.3%가 침을 맞아본 경험이 있으며, 처음으로 침을 맞아본 평균 나이는 27.4세로 나타났다. 반면에 이런 치료를 처음 접해보는 피험자의 경우도 있어 치료에 대한 두려움과 치료경험의 부재에서 오는 치료 효과에 대한 모호한 판단력이 자칫 임



상시험의 유효성과 안전성을 입증하는데 장애가 될 수도 있다. 본 연구에서는 침 치료에서의 탈락율이 가장 높게 나타났다. 이는 예전에 침을 경험해 본 피험자가 거짓 대조군에 배정되어 원하는 만큼의 효과를 느끼지 못하거나, 침을 처음 경험해 보는 피험자가 유침시의 득기감을 단순히 아픈 감각으로만 판단하여 효과가 없다고 느끼는 경우가 다수 있었기 때문이다. 그러므로 침구 임상시험을 설계할 때, 피험자의 치료 경험을 고려하여 해당 질환(증상)에 대한 치료의 유효성을 보다 적절하게 검증하기 위한 더 많은 방법론적 노력이 필요하다고 생각된다.

임상시험 수행 시 피험자의 직장 또는 집이 임상시험센터와 가깝고 교통이 편리하다면 방문이 보다 수월하겠지만, 그렇지 않을 경우, 피험자들이 방문 일정을 미루거나 불참하는 횟수가 늘어나고, 예정된 시간보다 늦게 와서 다른 참여자들과 겹치는 일이 발생할 수 있다. 이처럼 시간이 없거나 불참횟수를 초과하여 탈락할 우려가 있는 피험자에 대해서는 가급적 본인이 원하는 여유로운 시간에 방문할 수 있는 일정을 잡아 주고, 전화 등을 통해 계획된 일정대로 방문가능한지 여부를 확인하고 독려해 주어야 한다. 임상시험에서 피험자의 동의 후 스크리닝 기간이 늘어나거나 임상시험의 개시가 지연될 경우, 피험자의 탈락 가능성이 증가될 수 있으며, 임상시험의 참여를 길게 미루는 사람들은 완료 이전에 탈락할 수 있다는 Siddiqi 등<sup>25)</sup>의 연구결과에서 알 수 있듯이 피험자와의 지속적인 연락을 통해 참여 동기를 부각시킬 필요가 있다. 연구 시작 시 피험자의 참여 동기를 파악하고, 어떤 매체나 경로를 통해 임상시험에 참여했는지를 아는 것도 중요한 요소가 될 수 있다. 그리고 무엇보다 피험자가 나름 본인의 시간과 노력을 할애하여 임상시험에 기대를 가지고 참여하는 만큼 연구자도 그 기대에 부응해야 할 의무가 있으므로 연구에 참여하는 모든 인력들은 임상시험의 완벽한 수행을 위해 노력해야 하며, 피험자와의 관계에 있어서도 유대감 및 상호 존중감을 가져야 할 것이다. 본 연구는 일개 광역시 소재의 2개 대학병원을 중심으로 일부 지역에 국한된 피험자를 연

구 대상으로 하였기에 결과의 대표성이 떨어진다는 한계를 가지고 있다. 향후 연구에서는 이러한 점을 보완하여 연구결과를 보다 객관화할 필요가 있다고 본다.

본 연구에서는 피로감(탈력감), 피부발적(알러지 반응), 두통, 위장장애 등과 같은 이상반응, 장염과 교통사고로 인한 입원 등의 중대한 이상반응이 발생하였다. 임상시험 중에는 치료로 인한 인과성에 따른 이상반응 및 중대한 이상반응 여부도 존재하지만, 그렇지 않은 경우도 존재하게 된다. 임상연구에서는 치료의 효과 못지않게 안전성이 중요시되므로 피험자 보호를 위한 차원에서도 이러한 이상반응 발생에 대한 명확한 원인 규명이 필요하다. 또한 임상시험 전에 이상반응의 발생 가능성에 대한 충분한 검토가 이루어지고, 예측 가능한 이상반응에 대해서는 미리 예방할 수 있는 표준시스템을 만들어야 할 필요가 있다. 이것이 곧 이상반응 또는 중대한 이상반응으로 인한 중도탈락을 낮출 수 있는 방안이 될 것이다.

## 결론

1. 본 연구 결과 침구 임상시험 중도탈락에 영향을 미치는 요인은 성별, 연령, 치료법, 치료의 빈도, 추적관찰기간의 유무, 대조군에 대한 보상치료 유무로 나타났다.
2. 후속 연구에서는 보다 많은 피험자가 참여한 대규모 침구 임상시험을 대상으로 하여 각 임상시험별 특성과 피험자의 성별이나 연령, 직업상태 등과 같은 일반적 특성 및 다양한 질환을 고려한 중도탈락의 요인들을 보완 분석해야 할 것이다.
3. 침구 임상시험에서 가장 어려운 과제인 비교 집단에서의 치료의 효과를 잘 나타낼 수 있는 정확한 대조군의 선정을 위한 방법을 수립하고, 각 비교 집단에서의 중도탈락의 원인과 양상을 좀 더 구체적으로 검토하는 과정이 필요하다.

4. 치료나 평가를 위한 너무 잦은 방문횟수나, 참여 기간, 추적관찰 기간이 너무 긴 연구는 피험자의 방문 일정 및 시간 할애에 부담을 줄 수 있으므로 연구의 전체적인 일정을 계획할 때 방문 시기의 적절성을 검토해야 하며, 피험자에 대한 많은 이해와 관심을 가질 필요가 있다.
5. 연구의 목적에 맞는 적절한 보상이나 혜택이 요구되며, 피험자의 치료 시 이상반응 또는 중대한 이상반응이 발생하지 않도록 최선의 노력을 다해야 할 것이다.

### 감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 침구경락과제(K10010)의 지원을 받았음.

### 참고문헌

1. Lee RM, Nam SS, Lee SH, KimYS. Research Trends in Evidence Based Medicine on Acupuncture -Randomized Controlled Trial-. J Korean Acupunct Moxibustion Soc. 2009; 26(2): 147-158.
2. Park JE, Oh DS, Shin SH, Choi JY, Koo CM, Kim AR, et al. Analysis of Recent Trends in Clinical Research Publications on Acupuncture and Moxibustion Studies. Korean journal of oriental medicine. 2007; 13(2): 101-112.
3. Lee KH, Sample Size Calculations with Dropouts in Clinical Trials. Communication of the Korean Statistical Society. 2008; 15(3): 353-365.
4. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall. 1991.
5. MacPherson H, Hammerschlag R, Lewith G, R Schnyer R. Acupuncture Research: Strategies for Establishing an Evidence Base. Elsevier Korea. 2009.
6. Leona AC, Demirtasb H, Hedekerb D. Bias reduction with an adjustment for participants' intent to dropout of a randomized controlled clinical trial. J Clin Trials. 2007; 4: 540-547.
7. Park YC, Jo JH, Hong KE, Kang WC, Choi SM. Effect of Acupuncture on Nasal Obstruction in Patients with Persistent Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. J Korean Acupunct Moxibustion Soc. 2005; 22(6): 229-239.
8. Hyun MK, Lee MS, Kang KW, Choi SM. Body acupuncture for nicotine withdrawal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2010; 7(2): 233-238.
9. Lee IS, Youn HM, Jung KK, Kim SM, Min YK, Kim CH, et al. Effect of Sa-am Acupuncture Treatment on the Dysmenorrhea(Pilot Study, Single Blind, Randomized, Sham Acupuncture, Controlled Clinical Trial). J Korean Acupunct Moxibustion Soc 2007; 24(3): 63-79.
10. Byun H, Kim SW, Ahn JH, Kim YS, Seo JC, Choi SM, et al Individualized Acupuncture versus Standardized Acupuncture in Symptomatic Treatment of Osteoarthritis of the Knee-a Randomized Controlled Trial. J Korean Acupunct Moxibustion Soc 2007; 24(4): 183-195.
11. Kwak BM, Kim MJ, Kim YM, Lee JM, Park YC, Jo JH, et al. Persisting Effects of Acupuncture Method for Chronic Tension-type Headache;A Randomized Controlled Trial. J Korean Acupunct Moxibustion Soc. 2008; 25(2): 165-177.
12. Park IS, Jung CY, Jang MK, Kang MS, Lee SW, Kim EJ, et al. A Randomized Clinical Trial of Local Acupoints Compared with Distal Acupoints in Degenerative Osteoarthritis on Knee. J Korean Acupunct Moxibustion Soc. 2008; 25(2): 227-242.
13. Park JE, Lee MS, Jung SY, Kim AR, Kang KW, Choi JY et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. Menopause 2009; 16(4): 1-6.

14. Kim KH, Yoon HM, Hwang DS, Lee JM, Kim DI, Jung HJ, et al. Methodologic Lessons Learned from Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Acupuncture for Hot Flashes in Peri- and Postmenopausal Women. *J Oriental Obstet Gynecol* 2010; 23(1): 42-52.
15. White IR, Carpenter J, Evans S, Schroter S. Eliciting and using expert opinions about dropout bias in randomized controlled trials. *J Clin Trials* 2007; 4: 125-139.
16. Baron G, Boutron I, Giraudeau B, Ravaud P. Violation of the intent-to-treat principle and rate of missing data in superiority trials assessing structural outcomes in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6): 1858-1865.
17. Oostenbrink JB, Maiwenn AI, Maureen PMH, Rutten-van Molken. Methods to analyse cost data of patients who withdraw in a clinical trial setting. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(15): 1103-1112.
18. Yin CS, Seo BK, Park HJ, Cho MR, Jung WS, Choue RW et al. Acupuncture, a promising adjunctive therapy for essential hypertension: a double-blind, randomized, controlled trial. *Neurol Res* 2007; 29: S98-S103.
19. Glasgow R, Nelson C, Kearney K, Reid R, Ritzwoller D, Strecher V et al. Reach, engagement, and retention in an internet-based weight loss program in a multi-site randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2007; 9(2): e11.
20. Oleske DM, Kwasny MM, Lavender SA, Andersson GB. Participation in occupational health longitudinal studies: predictors of missed visits and dropouts. *Ann Epidemiol* 2007; 17(1): 9-18.
21. Lindström D, Sundberg-Petersson I, Adami J, Tönnesen H. Disappointment and drop-out rate after being allocated to control group in a smoking cessation trial. *Contemp Clin Trials* 2010; 31(1): 22-26.
22. Tam LS, Leung PC, Li TK, Zhang L, Li EK. Acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 35 doi:10.1186/1472-6882-7-35
23. Liu G, Gould AL. Comparison of alternative strategies for analysis of longitudinal trials with dropouts. *J Biopharm Stat* 2002; 12(2): 207-226.
24. Utilization Patterns of Oriental Medical Care. Ministry of Health & Welfare. 2008
25. Siddiqi AE, Sikorskii A, Given CW, Given B. Early participant attrition from clinical trials: role of trial design and logistics. *J Clin Trials* 2008; 5(4): 328-335.