

한약 임상시험의 특성 : 질병관리본부 임상연구정보서비스(CRIS)를 중심으로

정창운, 진선우, 조희근
청연중앙연구소

The Characteristics of KM Clinical Trials - Focusing on the Clinical Research Information Service (CRIS)

Chang-woon Jeung, Sun-woo Jeon, Hee-Geun Jo
Chung-Yeon Central Institute

ABSTRACT

Objectives: To examine the fundamental characteristics of interventional clinical trials registered in the CRIS (Clinical Research Information Service) database.

Methods: We systematically analyzed the status of Korean medical interventions using the search function of the CRIS database.

Results: From 2010 to January 2020, 267 Korean medicine-related clinical trials were registered with CRIS. The studies, which included many randomized trials (80.14%), focused primarily on demonstrating the effectiveness and safety of acupuncture and Korean herbal remedies. Most of these studies were government-sponsored and researcher-led clinical trials, but a few were company-sponsored trials. All trials were small and need improvement.

Conclusion: This study reviews the current status of clinical trials in the field of Korean medicine and the basic data that can be used to create evidence-based Korean medicine.

Key words: clinical trial, herbal medicine, Korean medicine, registries

1. 서론

증거기반의학이 확산됨에 따라, 국내에서도 증거에 입각한 보건의료의 개념이 중요해지고 있다. 이러한 증거기반의학의 핵심은 무작위대조시험을

비롯한 다양한 의학적 연구들에 대한 종합적인 고찰이며, 이들 연구의 객관성을 확보하고 임상시험 참여자에 대한 윤리적 보호를 위해서는 출간편향(Public Bias)을 제거하는 등 투명한 연구를 위한 임상시험의 공개 등록이 필요하다¹⁻³.

이에 2005년부터는 국제의학학술지편집자협의회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)는 학술지에 임상시험 결과를 발표하고자 할 때에 세계보건기구(WHO)의 국제임상시험 등록 플랫폼(International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) 등 공신력 있는 임상시험 등록 시스템에

- 투고일: 2020.10.07, 심사일: 2020.12.11, 게재확정일: 2020.12.14
- 교신저자: 조희근 광주광역시 서구 상무중앙로 64
청연중앙연구소
TEL: 062-371-1075 FAX: 062-371-1074
E-mail: jho3366@hanmail.net
- 본 연구는 청연중앙연구소 연구프로그램 지원에 따라 수행되었습니다.

연구정보를 사전에 등록하여야 함을 명시하고 있다. 국내에서도 질병관리본부가 2010년 2월부터 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)를 운영하고 있으며, WHO ICTRP에 primary registry로 참여하고 있다. 국내에서 보건복지부의 연구비 지원을 받는 임상연구 과제는 등록이 의무이며, 연구개요, 임상시험 윤리 심의, 연구자, 연구현황, 연구비 지원기관, 연구책임기관, 연구 요약, 연구 설계, 대상자 선정기준, 결과평가 변수, 연구결과 및 발표, 연구데이터 공유 등 WHO ICTRP 표준항목을 입력하도록 되어 있다^{4,5}.

임상시험에 대해 다양한 연구 등록플랫폼이 존재하며, 세계적으로 가장 널리 알려진 임상시험 등록 플랫폼인 ClinicalTrials.gov는 174개국에서 등록된 200,000개 이상의 임상시험 정보가 포함되어 있다. 이러한 데이터베이스들을 통해 의학연구의 현황을 파악하기 위한 연구들이 발표된바 있으며, 여기에는 한의학의 임상연구도 포함된다⁶⁻⁸. 이러한 연구 결과를 바탕으로 한의학적 중재에 대한 임상시험의 설계, 대상 질환, 중재의 종류, 연구 후원 그룹 등 다양한 정보와 한의학 임상시험의 현재 동향을 알 수 있다.

국내 CRIS에서도 2010년 71건, 2011년 302건의

임상시험 정보가 등록된 이래, 연간 지속적으로 증가하여 2019년말에는 4500건의 연구정보가 등록될 정도로 연구등록제도가 활성화되어 있음을 알 수 있다. 그러나 아직까지 국내 데이터베이스인 CRIS를 대상으로 한 한의학 임상연구의 현황에 대한 연구는 찾아보기가 어렵다.

이에 저자들은 국내 한의학 분야의 임상시험의 특성을 알아보기 위해 CRIS에 등록된 임상시험 정보를 분석하기로 하였다.

II. 방법

본 연구에서는 ‘침’, ‘뜸’, ‘한약’, ‘추나’, ‘약침술’이 다섯가지 한의학적 주요 중재의 현황을 파악하기로 하였다.

CRIS(<https://cris.nih.go.kr/>)의 검색기능을 이용하여, 각각 ‘침’, ‘뜸’, ‘추나’, ‘약침’에 대한 검색 결과를 검토하며, 평가 대상이 한의학적 중재에 해당하는 연구만을 선정하였다. 한약의 경우에는 분류별 검색 기능을 통해 의약품 중재로 분류된 연구 1505건을 검토하여 한약연구만을 선별하였다(Fig. 1).

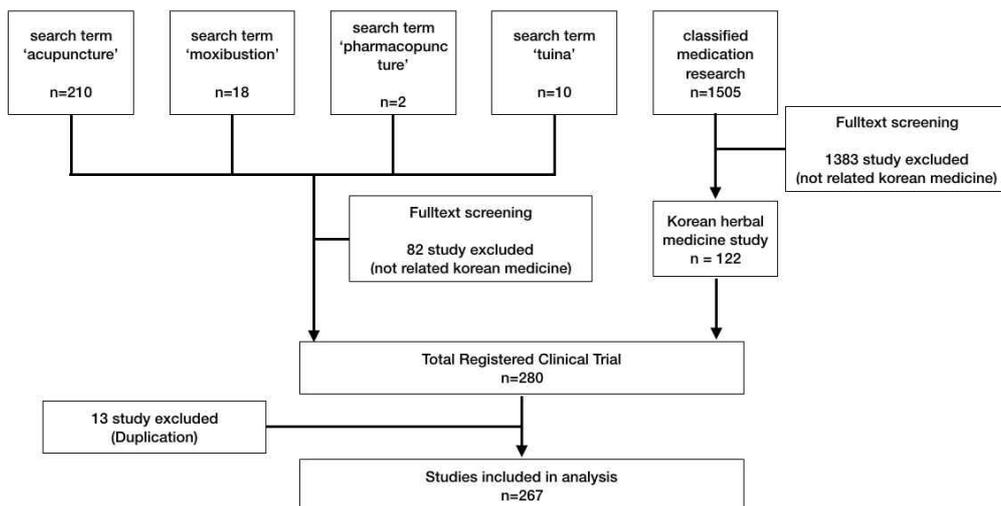


Fig. 1. Flowchart of review.

III. 결 과

2020년 1월 2일까지 CRIS에 등록된 연구들 중에서 키워드 검색을 통해 침, 뜸, 약침, 추나 연구 240건을 선별할 수 있었고, CRIS에 등록된 전체 연구내용을 통해 한의학과 무관한 82건의 연구를 배제하였다. 그리고 의약품 임상시험으로 분류된 1505건의 연구에 대해 별도로 전체 연구내용을 검토하여 1383건의 연구를 배제하여 122건의 한약 연구를 추출해낼 수 있었다. 침, 뜸, 약침, 추나, 한약 관련 연구 정보를 통합한 후, 중복된 13건의 연구

정보를 제거한 결과 총 267건의 임상시험정보가 분석대상이 되었다.

연구 결과, 침 연구는 117건, 뜸 연구는 14건, 약침 연구는 1건, 추나 연구는 8건, 한약 연구는 117건, 복합적 한약 중재를 연구한 것은 10건으로 확인되었다(Fig. 2). 연도별로 보면, 2010년 4건, 2011년 7건, 2012년 14건, 2013년 17건, 2014년 15건에서 2015년 44건, 2016년 44건, 2017년 39건, 2018년 49건, 2019년 34건으로 연구가 증가한 것을 확인할 수 있었다. 특히 한약 연구의 경우 2016년 이후 연구 수가 뚜렷히 증가하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

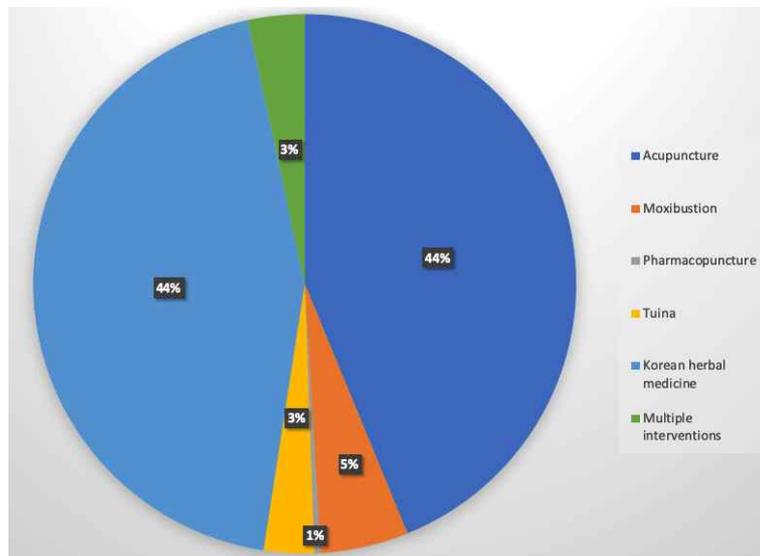


Fig. 2. Types of interventions in KM studies.

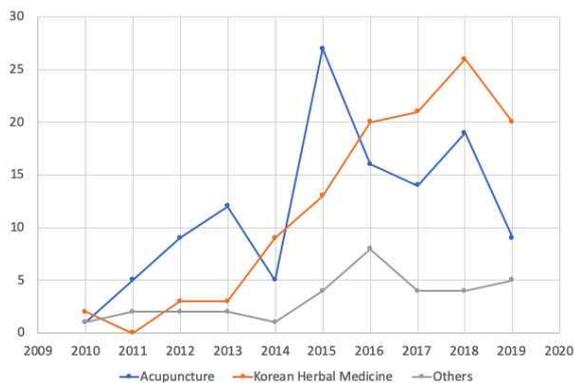


Fig. 3. Trends of KM studies.

연구의 대상으로 보면, 치료 관련 연구 219건, 예방 관련 연구 2건, 기타 기초연구 46건으로 치료 관련 임상연구가 많았음을 알 수 있었다. 연구 상태로 보면, 대상자 모집 전 62건, 모집 중 121건, 모집추가없이 진행중 4건, 모집 중단 3건, 연구 종결 77건으로 아직 많은 한의학 임상시험들이 시작 전 이거나 진행중임을 알 수 있었다. 이들 연구 중에서 무작위대조시험은 214건이었으며, 맹검법을 기재한 시험의 경우 단일맹검시험은 63건, 이중맹검 시험은 72건이었다. 그리고 연구 규모로는 피험자

수 50례 미만 149건, 50례 이상 100례 미만 74건, 100례 이상 200례 미만 39건, 200례 이상 5건으로 다수의 연구가 100례 미만의 환자를 대상으로 하고 있음을 알 수 있었다.

대상질환군으로는 근육계통과 연결조직, 상해에 의한 결과가 52건으로 가장 많았고, 다음으로 신경계통의 질병 31, 소화계통의 질병이 27, 다른곳에서 분류되지 않은 증상, 징후 25건이었다. 이하 순환계통의 질병 17건, 정신 및 행동장애 15건, 종양 15건, 내분비 영양 및 대사질병 11건, 비뇨생식계통관련

질병 10건, 피부와 피하조직 질병 9건, 호흡계통질환 9건, 눈, 귀, 부속기 질병 5건 등의 순이었다(Fig. 4).

연구 단계로 보면, 1상 시험은 21건, 2상 및 3상 시험은 38건, 4상 시험은 29건이었다. 연구비 지원은 주로 보건복지부와 한국한의학연구원 등 정부 기관에서 나왔으며, 제약회사 등 기업후원 연구는 적은 편이었다. 대부분의 연구들은 CRIS상 연구결과를 등록하지 않았다. 연구들의 특성을 정리하면 다음과 같다(Table 1).

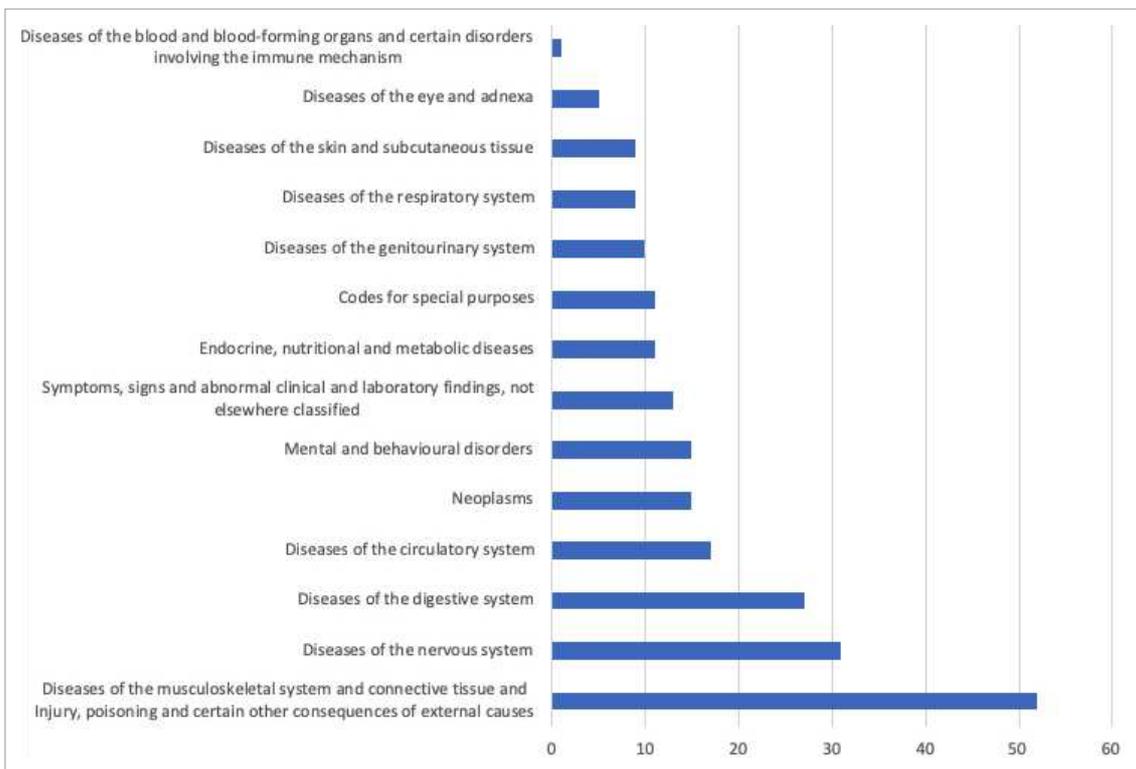


Fig. 4. Therapeutic areas of studies.

Table 1. Summary of Trials

Intervention type (n=267)	Acupuncture	117 (43.82%)
	Moxibustion	14 (5.24%)
	Herbal medicine	114 (43.82%)
	Tuina	8 (3%)
	Pharmacopuncture	1 (0.37%)
	Multiple intervention	10 (3.74%)
Registration years (n=267)	2010	4 (1.50%)
	2011	7 (2.62%)
	2012	14 (5.24%)
	2013	17 (6.37%)
	2014	15 (5.62%)
	2015	44 (16.48%)
	2016	44 (16.48%)
	2017	39 (14.61%)
	2018	49 (18.35%)
	2019	34 (12.73%)
Primary purpose (n=267)	Treatment	219 (82.02%)
	Prevention	2 (0.75%)
	Others (included diagnostic)	46 (17.23%)
Anticipated enrollment. No. of participants (n=267)	1-50	149 (55.81%)
	50-100	74 (27.72%)
	100-200	39 (14.61%)
	200-	5 (1.87%)
Overall status (n=267)	Not yet recruiting	62 (23.22%)
	Recruiting	121 (45.32%)
	Active, not recruiting	4 (1.5%)
	Terminated	3 (1.12%)
	Completed	77 (28.84%)
Randomization (n=267)	Yes	214 (80.14%)
	No or missing	53 (19.85%)
Blinding (n=267)	Single blind	135 (50.56%)
	Double blind	72 (26.97%)
	Open or missing	132 (49.44%)
Trial phase (n=267)	Phase 1	21 (7.87%)
	Phase 2 or 3	38 (14.23%)
	Phase 4	29 (10.86%)
	Missing	179 (67.04%)
Lead sponsor (n=267)	Ministry of Health and Welfare	85 (31.84%)
	Korea Institute of Oriental Medicine	81 (30.34%)
	University and Academic Medical Center	29 (10.86%)
	Others	72 (26.97%)

IV. 고 찰

이 연구는 질병관리본부가 운영하는 임상연구정보서비스(CRIS)의 데이터를 바탕으로 한의학 임상시험의 현황을 보여주며, 이를 통해 현재 한의학 임상연구의 주요 연구기금의 출처, 연구의 성격, 연구의 결과, 연구의 대상을 확인할 수 있었다. 또한, 이를 바탕으로 하여 한국 한의학 임상시험의 몇 가지 특성들을 파악할 수 있었다.

먼저 연구 중재의 다수는 침구치료 및 한약치료의 치료적 효과와 안전성을 평가하기 위한 것이었으며, 이러한 연구들은 무작위화와 맹검법을 적용한 양호한 설계의 임상시험들이었음을 알 수 있었다. 이러한 설계를 통한 연구 결과들은 한의학적 중재들의 효과를 평가하는데 있어서 비뚤림(bias)을 최소화 할 수 있으므로 진행중인 다수의 연구들이 종결되어 그 결과가 발표되면, 한의학의 증거 기반의학적 발전에 큰 도움을 주는 결과를 제시할 것으로 기대할 수 있다⁹.

그러나 연구 규모가 대부분 피험자 100명 이하(83.53%)의 작은 규모의 연구로 이러한 설계의 연구로 인해 2중 오류가 발생 할 수 있을 가능성이 시사되었다. 이에 대한 대표적인 사례로 GERAC (German acupuncture)의 경우가 있다. 이들 연구에서는 통증에 있어 sham-needle의 위약효과 크기를 명확히 평가하지 못하여 상당한 규모의 임상시험이었음에도 불구하고 침 치료의 효과를 적절히 보여주는데 실패한 바 있다¹⁰⁻¹². 적은 피험자 수의 문제는 국내 한의학계만의 문제는 아니지만, 적은 피험자 수, 짧은 연구기간을 포함한 낮은 연구의 품질은 한의학적 중재의 확산에 있어 장애물이 될 수 있으므로 개선이 필요하다¹³. 질병의 특성과 중재에 따라, 상당한 규모의 임상시험이 아니면 한의학적 중재의 임상적 효과가 명확히 드러나지 않을 위험이 존재하므로, 향후 연구설계에서는 이러한 부분을 고려할 필요가 있다. 또한, 피험자 모집이 어려운 현실적인 어려움을 개선하기

위해 한의계 내적으로도 피험자를 확보할 수 있는 다양한 노력들이 이뤄져야 할 것이다.

한편으로, 본 연구에서는 전체 한의학 중재 관련 임상연구가 2015년 크게 증가한 이후, 담보상태에 놓여있음을 알 수 있다. 물론 식약처에서 승인 받은 임상시험의 상당수가 CRIS에 등록되고 있지 않으므로 이러한 추정에는 오류 가능성이 존재하지만 주로 연구자 주도 임상시험이 주류를 이루는 국내 한의학계 여건을 고려할때, 연간 등록되는 연구가 지속적으로 증가하지 않는 것으로 볼 수 있을 것이다. 중국에서는 지속적으로 침구와 한약 임상시험이 증가하는 추세이며 특히 양질의 침구연구가 발표되고 있음을 고려하면 국내에서도 이러한 흐름에 발맞추어 한의학 임상연구 활성화와 확산을 위한 다양한 노력이 필요할 것이다^{4,10}. 한의학 분야에 대한 임상시험 후원이 대부분 보건복지부 혹은 한국한의학연구원에 의해 이뤄지는 것으로 확인된 본 연구 결과를 고려하면, 보건복지부 차원의 한의약 연구개발 예산의 현실화와 제약회사 등 기업참여를 활성화하기 위한 한의약 산업 육성이 필요하다는 것을 알 수 있다¹⁴.

본 연구에서 드러난 한의학 분야의 임상시험의 문제로 연구결과 발표의 부진이 존재한다. 미국에서도 주요 대학병원에서 진행된 임상시험중 29%만이 연구종료 2년 내 논문을 출판하며, 13%만이 일정 기간 내에 연구결과를 등록한다는 보고를 감안할 때, 이는 국내만의 문제는 아닐 것이다¹⁵. 이에 대해서 2018년 7월 1일 현재 국제의학저널 편집자위원회(ICMJE)는 회원 학술지에 연구결과를 발표하기 위해서는 데이터공유를 의무화하고 있으며, 2019년 1월 1일 이후 참가자를 등록하기 시작하는 임상시험도 데이터 공유계획을 포함하여야 함을 명확히 하고 있다¹⁶. 현재 CRIS에 명확히 등록되지 않은 많은 임상시험 결과 정보들은 데이터공개를 의무화하는 정책이 시행됨에 따라 지속적으로 충실해질 것으로 기대할 수 있다. 실제 국가한의임상정보포털(National Clearinghouse for Korean Medicine,

http://www.nckm.or.kr/)의 임상연구 데이터베이스는 CRIS에 미 기재된 연구 결과를 포함하여 임상시험 결과를 발표한 논문현황을 확충하고 있으며, 이러한 결과가 CRIS에도 반영될 필요가 있을 것이다.

2015년 증가한 한의학 분야의 임상시험 등록의 증가는 제3차 한의약육성발전계획과 같은 정부정책과 무관하지 않다. 제3차 한의약육성발전계획에 따라 한의약 표준진료지침(CPG) 발간 사업이 진행되었으며, 이 과정에서 다양한 한의약분야의 연구가 탄력을 받은 바 있다. 근거창출을 위한 신규 무작위대조시험의 진행은 이를 바탕으로 한 건강보험급여화와 떼어놓을 수 없으므로, 향후 한의학 분야의 보장성 확보라는 측면에서도 임상시험에 대한 지속적인 지원이 필요하다. 이에 있어 양질의 근거를 창출하는데에는 상당한 자원이 필요한 것이 현실이므로, 이를 위해 한의계 연구자들의 기관간 연구 네트워크 확장 및 한의사협회 등의 예산 활용에서 뚜렷한 연구결과를 남길 수 있는 임상시험에 대한 지원항목을 신설하는 방안도 고려할 수 있을 것이다.

미국, 중국, 유럽 등에서 발표된 한의학적 중재들에 대한 양질의 대규모 연구들은 과거 논란이 되어왔던 침 치료의 효과에 대해서 명확한 결론을 제시하고 있으며, 이는 필요한 치료와 불필요한 치료를 구분하는데 있어서도 중요한 의의가 있어, 임상현장에서의 높은 참고가치를 가지게 된다^{17,18}. 이러한 양질의 연구는 주로 2000년대 이후에 주로 등장하게 되었으며, 이들은 한의학적 중재들이 확산되는데 주요한 기여를 하고 있다^{19,20}. 국내에서도 한의학의 저변을 넓히기 위해서는 더욱 양질의 임상시험을 진행하여 이를 바탕으로 한 증거기반의 한의학 진료를 확산시키는 것이 도움이 될 것이다.

V. 결론

한의학 연구에서 양질의 임상시험은 증거기반한

의학의 발전에서 필수불가결한 요소이며, 임상진료상의 많은 의문을 해결해 줄 수 있는 강력한 증거의 원천이 된다. 이에 본 연구는 현재 국내 한의학 분야의 임상시험의 현황을 제시하며, 한의학의 근거창출에 활용할 수 있는 기초자료를 제시한다. 이 연구의 결과는 향후 한의학 분야의 임상시험에 있어 더 큰 규모의 확증적 임상시험이 필요함을 시사하며, 연구결과의 보고가 개선되어야 함을 보여준다. 또한, 산업계와의 협력을 비롯한 다양한 방안을 통해 임상시험의 양과 질을 개선할 필요성을 제안한다.

참고문헌

1. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4(10):1529-41.
2. Dickersin K, Rennie D. Registering clinical trials. *JAMA* 2003;290(4):516-23.
3. Dobrow MJ, Goel V, Upshur RE. Evidence-based health policy: context and utilisation. *Soc Sci Med* 2004 Jan;58(1):207-17.
4. Choi EK, Park HY. Review of Worldwide Regulatory and Institutional Requirements regarding Clinical Trial Registration. *Weekly Health and Disease* 2015 Aug;8(30):690-6.
5. Kim MJ, Choi EK, Park HY. Review of clinical studies registered with the Clinical Research Information Service. *Weekly Health and Disease* 2018 Aug;10(34):920-3.
6. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA* 2012 May 2;307(17):1838-47.
7. Chen J, Huang J, Li JV, Lv Y, He Y, Zheng Q. The Characteristics of TCM Clinical Trials: A Systematic Review of ClinicalTrials.gov. *Evid*

- Based Complement Alternat Med* 2017;2017:9461415.
8. Zhang X, Tian R, Yang Z, Zhao C, Yao L, Lau C, et al. Quality assessment of clinical trial registration with traditional Chinese medicine in WHO registries. *BMJ Open* 2019 Feb 19; 9(2):e025218.
 9. Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reprod Sci* 2011;4(1):8-11.
 10. Yoon JY, Han KI, Jeong JS, Lee SH, Jang IS. Review of the Large-Scale Clinical Researches on Acupuncture in Germany: ASH, ART, ARC, and GERAC. *Korean Journal of Acupuncture* 2013 Mar;30(1):21-6.
 11. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain* 2018 May;19(5):455-74.
 12. MacPherson H, Vickers A, Bland M, Torgerson D, Corbett M, Spackman E, et al. Acupuncture for chronic pain and depression in primary care: a programme of research. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017 Jan.
 13. Zhang X, Tian R, Yang Z, Zhao C, Yao L, Lau C, et al. Quality assessment of clinical trial registration with traditional Chinese medicine in WHO registries. *BMJ Open* 2019 Feb 19; 9(2):e025218.
 14. Jeung CW, Choi CH, Jo HG, Song MY, Baek EH. Trends of Government Funded Research for Kampo Medicine in Japan and It's Implication. *J Korean Med Rehabi* 2018 Jan;28(1):121-31.
 15. Chen R, Desai NR, Ross JS, Zhang W, Chau KH, Wayda B, et al. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. *BMJ* 2016 Feb 17;352:i637.
 16. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, et al. Data Sharing Statements for Clinical Trials - A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2017 Jun 8;376(23):2277-9.
 17. Smith CA, de Lacey S, Chapman M, Ratcliffe J, Norman RJ, Johnson NP, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture on Live Births Among Women Undergoing In Vitro Fertilization: A Randomized Clinical Trial. *Send to JAMA* 2018 May 15;319(19):1990-8.
 18. Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, et al. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017 Apr 1;177(4):508-15.
 19. Fung FY, Linn YC. Developing traditional chinese medicine in the era of evidence-based medicine: current evidences and challenges. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:425037.
 20. Jeon SH, Lee IS, Lee HS, Chae YB. A Bibliometric Analysis of Acupuncture Research Trends in Clinical Trials. *Korean J Acupunct* 2019 Dec;36(4):281-91.