

소아 청소년 만성기침 환자를 대상으로 한 중재 임상시험 등록 현황 분석 - WHO ICTRP를 중심으로 -

정윤경¹ · 최서연² · 방미란² · 이준환³ · 이보람^{3,*} · 장규태^{1,2,*}

¹경희대학교 대학원 한방소아과, ²강동경희대학교병원 한방소아과, ³한국한의학연구원 한의과학연구부

Abstract

The Analysis of Registration Status of Interventional Clinical Trials for Children and Adolescents with Chronic Cough - Focused on WHO ICTRP -

Jeong Yoon Kyoung¹ · Choi Seo Yeon² · Bang Miran² · Lee Jun-Hwan³ ·
Lee Boram^{3,*} · Chang Gyu Tae^{1,2,*}

¹Department of Korean Pediatric, Graduate School, Kyung Hee University

²Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University College of Korean Medicine,
Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

³KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

[#]Lee Boram and Chang Gyu Tae are equally contributed to this paper as corresponding authors

Objectives

We aimed to analyze the registration status of interventional clinical trials in children and adolescents with chronic cough.

Methods

All interventional clinical trials registered up to 3 July, 2023 on the international clinical trial registry platform (ICTRP) of the World Health Organization (WHO) were analyzed. Information was extracted including study design, interventions, inclusion and exclusion criteria, and outcome indicators.

Results

A total of 18 interventional clinical trials were analyzed. For study design, multicentre trials, randomized allocation, parallel group design and phase 4 trials were the most frequently reported. Blinding was used in 44.4% and informed consents were obtained from 61.1%. For intervention, drugs were used in 61.1%, using placebo control group in 27.8%. Quality of life questionnaires were most frequently reported in 50% as the primary outcome, and adverse events were the most as the secondary outcome. In most cases, the assessment timepoints were after two weeks.

Conclusions

Based on the characteristics of clinical trial design analyzed in this study, it is necessary to design traditional Korean medicine clinical trials with improved quality and accuracy of information.

Key words: Chronic cough, Children, ICTRP, Registry, Clinical trial, Interventional study.

• Received: July 25, 2023 • Revised: August 14, 2023 • Accepted: August 21, 2023

*Corresponding Author: Boram Lee

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672
Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon 34054, Republic of Korea

Tel.: +82-42-868-9622 / Fax: +82-42-868-9395 / E-mail: qhfk9357@kiom.re.kr

*Corresponding Author: Gyu Tae Chang

Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University,
Seoul, South Korea

Tel.: +82-2-440-7126 / Fax: +82-2-440-7143 / E-mail: gtchang@khu.ac.kr /

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

2013년 개정된 세계의사회 헬싱키 선언에 따르면 모든 인간 대상 연구는 최초 연구대상자 모집 전에 일반대중이 접근할 수 있는 레지스트리 데이터베이스에 연구정보를 공개하여야 한다¹⁾. 국제 임상시험관리기준 (Good clinical practice of the international council for harmonisation, ICH GCP)에서도 헬싱키 선언을 원칙으로 명시하고 있고²⁾, 국제의학학술지편집자협의회 (International committee of medical journal editors, ICMJE)에서는 2005년 7월 이후부터 임상시험 사전등록을 의무화함과 동시에 사전 등록되지 않은 임상시험에 대해서는 국제 학술지 논문 게재를 거부하고 있어 임상시험 등록의 중요성은 더욱 높아지고 있다³⁾.

현재 보건의료분야에서는 의료서비스 제공 시 합리적 의사결정을 내리기 위해 과학적이고 체계적인 근거를 기반으로 하는 근거중심의료의 필요성이 끊임없이 제기되고 있다⁴⁾. 근거중심의료의 대표적인 예로, 기존의 임상연구 결과들은 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 객관적인 근거를 지닌 임상진료지침의 형태로 의료현장에 보급되고 있다. 하지만 이러한 체계적 문헌 고찰의 신뢰도를 높이기 위해서는 일련의 과정을 방법론적으로 잘 수행하는 것도 중요하지만 포함된 개별 연구들의 질적 수준과 근거수준을 일정 수준 이상으로 유지시키는 것도 중요하다⁵⁾. 따라서 양질의 결과를 도출해내기 위해, 나아가 도출된 결과의 객관성에 방해요인으로 작용하는 출판 비뚤림 문제를 해결하기 위해 임상시험 등록의 필요성은 지속적으로 제기되고 있으며⁶⁾, 전 세계적으로 등록된 무작위배정 비교 임상시험의 수는 꾸준히 증가하여 2005년에 125건, 2017년에 4,973건으로 12년간 약 39.8배 증가하였다⁷⁾.

그러나 임상시험 등록이 다수의 플랫폼에서의 중복 등록으로 이어지면서 임상시험의 현황을 파악하기가 어려워졌고 이에 국제보건기구 (World Health Organization, WHO)에서는 임상시험 등록 플랫폼 (International clinical trial registry platform, ICTRP)을 구축하여 여러 국가의 임상시험 데이터베이스를 통합하였다⁸⁾. 현재 ICTRP의 primary registry로는 한국을 비롯한 유럽, 중국, 일본, 호주, 아프리카 등 17개국의 데이터베이스가 속해있으며⁹⁾, 국내에서는 국립보건연구원의 임상연구정보서비스 (Clinical research information service, CRIS)를 통해 등록된 임상시험이 WHO ICTRP을 통해 국제

적으로 공유되고 있다⁹⁾.

본 연구에서 다루고자 하는 만성기침은 소아에서 흔히 나타나는 호흡기 증상으로¹⁰⁾ 소아 유병률은 정확히 알려져 있지 않으나 5-10% 전후로 보고되고 있으며¹¹⁾, 알레르기 클리닉에 내원하는 신환의 20-40%에서 나타날 정도로 흔한 증상이다^{12,13)}. 현재 만성기침에 대한 한의치료의 효과를 입증하기 위해 많은 연구가 이루어지고 있으나 국내에서는 주로 성인 대상으로 연구가 시행되어왔으며, 소아를 대상으로 한 연구는 대한한방소아과학회지에 출판된 증례보고¹⁴⁾와 한의치료 이용 현황에 대한 후향적 차트리뷰¹⁵⁾ 등의 연구가 대부분이다. 따라서 앞으로 다양한 임상시험을 계획하여 소아 만성기침에 대한 한의학 중재의 효능과 안전성을 밝히려는 노력이 필요하며, 향후 소아 청소년을 대상으로 새로운 임상연구를 설계하기 위해서는 기존의 만성기침 소아를 대상으로 한 중재 임상시험 등록 현황을 분석하여 그 특성을 파악할 필요가 있다. 본 연구는 ICTRP를 통해 만성기침 소아에 대한 중재 임상시험을 분석하여 임상시험에 쓰이는 연구 설계의 특징과 보완이 필요한 점들에 대해 고찰하고자 하는 목적이 있으며, 향후 만성기침 소아의 한의학적 중재에 관한 임상시험 설계의 기초자료로 쓰이고자 하는 바이다.

II. Materials and Methods

1. 연구 검색

검색은 WHO의 레지스트리 검색원인 ICTRP을 통해 시행하였다. 검색일인 2023년 7월 3일까지 등록된 모든 중재 임상시험을 대상으로 검색을 수행하였고, 검색어로는 'chronic cough'를 사용하였다.

2. 연구 선정 및 제외 기준

검색 결과에서 만성기침 증상이 있는 소아 청소년을 포함한 모든 중재 임상시험을 분석 대상으로 선정하였다. 소아 청소년의 연령 기준을 만 19세 미만으로 간주하였을 때, 만 19세 이상의 성인만을 대상으로 포함하고 있는 연구는 제외하였고, 소아 청소년 및 성인을 모두 대상으로 한 연구는 포함하였다. 관찰 연구, 진단 및 예방을 목적으로 하는 연구, 역학 연구 등 치료를 목적으로 하는 개입이 포함되지 않은 연구는 제외하였다. 그 외 중복 연구 및 참가자의 연령에 대한 언

급이 없는 연구 또한 제외하였다. 검색 및 연구 선정은 연구자 한 명 (YKJ)에 의해 이루어졌으며 타 연구자들이 검색 결과에 대해 최종 검토하였다.

3. 자료수집 및 추출항목

WHO ICTRP에서 검색된 연구는 Comma Separated Value (CSV) 파일 형태로 Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)를 통해 추출되었으며 1차로 제목과 포함기준, 제외기준을 통해 적합한 중재 연구를 선별하였고 2차로 레지스트리 전문 검토를 통해 최종 포함 연구를 선정하였다.

자료 추출은 연구 설계에 따라 기본 정보 (연구 제목, Main ID, Source register, 임상시험 등록 연도, 시행 국가, 시행 기관 (단일/다기관) 및 후원자, 모집 현황, 결과 보고서 출판 여부, 출판 연도), 연구 정보 (연구 디자인, 연구 종점 유형 (Type of clinical endpoint), 연구 단계, 할당, 눈가림, 치료군 및 대조군의 중재, 대상자 수, 치료 기간, 평가지표, 윤리위원회의 사전 승인 획득 여부, 사전 동의서 작성 여부, 연구 자금 출처, 안전성 평가, 보상 여부), 연구 대상자 정보 (대상자의 성별 및 연령대, 주요 건강상태, 포함기준 및 제외기준)의 분류로 나누어 이루어졌다.

III. Results

1. 연구 선정 결과

총 406건의 임상시험이 ICTRP에서 검색되었다. 그 중 중복된 연구 4건을 제외한 402건의 연구를 대상으로 제목, 선정기준 및 제외기준에 따라 1차 검토를 시행하였다. 만성기침 증상을 다루지 않은 104건의 임상시험이 제외되었고, 치료 목적인 아닌 연구들 또한 제외되었다. 그중 관찰연구는 74건이었고, 진단을 목적으로 한 연구는 6건, 역학 목적의 연구는 1건이었다. 이후 남은 217건의 임상시험을 대상으로 레지스트리 전문 검토를 실시하였고 소아 청소년을 포함하지 않고 성인만을 대상으로 하는 191건의 연구, 연령을 제시하지 않은 4건의 연구, 예방과 진단 등을 목적으로 하는 연구 4건을 제외하여 총 18건의 중재 임상시험이 최종 분석 대상 연구로 선정되었다. 그중 19세 미만의 소아 청소년만을 대상으로 하는 임상시험은 총 10건이었으며, 소아 청소년 및 성인을 모두 대상으로 포함하고 있는 임상시험은 총 8건이었다 (Fig. 1).

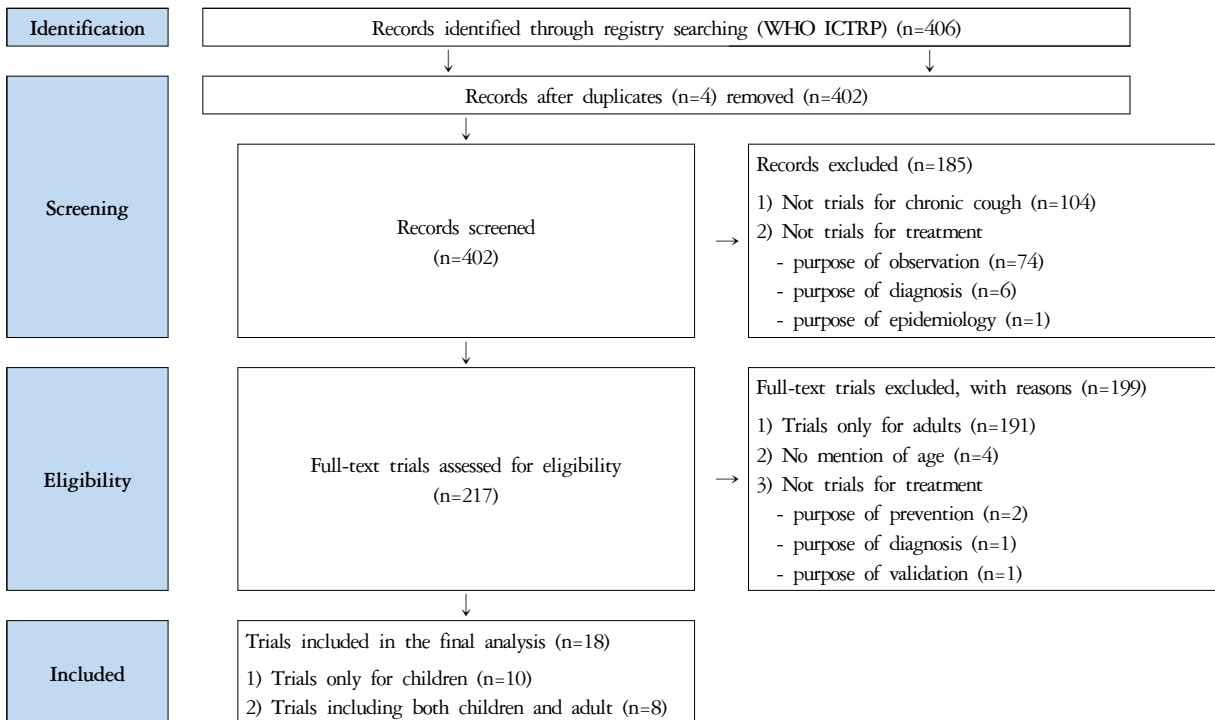


Figure 1. Flow chart of clinical trial research selection process

ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform, WHO: World health organization

2. 포함된 임상시험 분석

1) 임상시험 실시국가, 기관 또는 후원자

(1) 소아 대상

19세 미만의 만성기침 소아 청소년만을 대상으로 한 10건의 임상시험을 분석한 결과, 단일기관에서 이루어진 임상시험은 총 3건 (30%), 다기관 임상시험은 7건 (70%)이었다. 또한 실시된 국가는 호주 5건 (50%), 중국 2건 (20%), 일본 1건 (10%), 영국 1건 (10%), 보고된 바 없음 1건 (10%)으로 나타나 호주에서 만성기침 소아 청소년 대상으로 가장 많은 임상시험이 이루어지고 있음을 알 수 있었다. 임상시험 의뢰자인 후원자는 10건 (100%)의 임상시험에서 모두 명시되어 있었고, 퀸즈랜드 공과대학교(Queensland University of Technology)가 2건, 호주 소재의 개인 후원자 Professor Anne Chang이 2건으로 공동으로 최다 보고되었다 (Table 1).

(2) 소아, 성인 대상

연구대상자로 19세 미만의 만성기침 소아 청소년과 성인을 모두 포함하는 8건의 임상시험을 분석한 결과, 다기관 임상시험은 총 7건 (87.5%)으로 대부분을 차지하고 있었으며 단일기관에서 이루어진 임상시험은 1건 (12.5%)이었다. 실시국가는 중국이 2건 (25%)으로 가장 많았고 뒤이어 불가리, 인도, 이란, 이탈리아, 네덜란드, 영국이 각 1건 (12.5%)을 차지하고 있었다. 실시기관 또는 후원자는 연구철회된 1건을 제외한 7건에서 모두 명시되어 있었으며, 각 후원기관은 모두 상이하였다 (Table 2).

2) 모집 현황 및 연구 결과 보고

(1) 소아 대상

10건의 임상시험을 분석한 결과, 모집 현황은 연구종결이 5건 (50%), 모집 시작안함 2건 (20%), 모집중 1건 (10%), 모집중단 1건 (10%), 연구철회 1건 (10%)으로 나타났다. 모집중단 (1건)의 원인은 자금 부족이었으며 연구철회 (1건)의 원인은 서술되어 있지 않았다. 연구종결된 5건 중 연구 결과가 논문으로 출판된 경우는 오직 1건 (20%)이었으며 레지스트리에는 부분출판 (partially published)¹⁵⁾으로만 보고되어 있었다 (Table 1).

(2) 소아, 성인 대상

8건의 임상시험을 분석한 결과, 모집 현황은 연구종결이 5건 (62.5%), 모집 시작안함 2건 (25%), 보고없음 1건 (12.5%)으로 나타났으며 연구종결된 5건 중 3건¹⁶⁻¹⁸⁾(60%)에서 연구 결과가 논문으로 출판되었음을 보고하였다 (Table 2).

3) 중재 분석

(1) 소아 대상

10건의 임상시험에서 사용된 중재를 분석한 결과, 약물치료 (의약품)가 6건 (60%)으로 가장 많이 사용되었으며, 그중 항생제 단독치료가 3건 (30%), 류코트리엔억제제와 점액용해제 복합치료가 1건 (10%), 흡입용 스테로이드, 양성자펌프억제제 (Proton pump inhibitor, PPI) 단독치료가 각 1건 (10%)의 연구에서 보고되었다. 3건에서 보고된 항생제 종류는 모두 경구용 아목시실린/클라불란산 (amoxycillin/clavulanic acid)이었으며, 흡입용 스테로이드제로는 프로파노산 플루티카손 (Fluticasone propionate)이, 류코트리엔억제제의 종류는 상세 보고되지 않았다. 약물치료 연구 6건 모두에서 비교군이 설정되어 있었으며 위약 대조군과 비교한 연구는 3건 (50%), 동일 약물을 중재기간을 달리하여 투여한 연구 2건 (33.3%), 약물 단독치료와 병용치료를 비교한 1건 (16.7%)이 있었다. 약물의 이름과 투여용량, 빈도, 치료기간에 대해 모두 명확히 제시되어 있는 연구는 6건 중 3건 (50%)이었다. 그 외 중재로는 한의치료가 2건 (20%) 있었으며 2건 모두 평행설계로 디자인되어 한약 단독치료군과 한약과 혈위자극의 병용치료군을 비교한 연구였다. 한약 처방명 및 구성, 혈위명, 치료 빈도 및 치료기간 등을 포함한 한의치료의 상세 내용은 레지스트리 상 언급되어 있지 않았다. 다른 중재로는 전문의 진료와 일반의 진료를 비교한 1건 (10%), 표준화된 임상경로 (Clinical pathway, CP)를 적용한 진료와 일반 진료를 비교한 1건 (10%)이 있었다 (Table 1).

(2) 소아, 성인 대상

8건의 임상시험에서 사용된 중재를 살펴보면, 양방 약물치료가 5건 (62.5%)으로 가장 많이 보고되어 있었는데 항생제 단독치료가 1건 (12.5%), 스테로이드와 기관지확장제 복합치료가 1건 (12.5%), 류코트리엔억제제 단독치료가 2건 (25%), 단일군 내에서 항히스타민제와 PPI의 병용치료와 경구철분제를 교차설계한 연

구가 1건 (12.5%) 존재하였다. 그중 단일군 중재연구 2건 (25%)을 제외한 3건 (37.5%)의 연구에서 비교군이 설정된 평행설계 (Parallel assignment) 모형을 가지고 있었으며, 약물의 이름과 용량, 빈도, 투여기간에 대해 상세히 제시한 임상연구는 5건 중 3건 (60%)이 있었다. 의약품 외 중재로는 인도의 전통의학인 아유르베다 (Ayurveda)가 1건 (12.5%), 물리치료와 언어치료가 병행된 행동요법이 1건 (12.5%), 3단계로 이루어진 전신요법이 각 1건 (12.5%)의 연구에서 보고되었다 (Table 2).

4) 연구 단계 및 디자인

18건의 임상시험 중 연구 단계에 대해 명시되어 있는 연구는 총 7건 (38.9%)이었다. 그중 Phase 4가 4건 (22.2%)으로 다수를 차지하고 있었으며 Phase 1과 Phase 3이 각 1건 (5.6%)씩, Phase 2-3으로 명시된 연구도 1건 (5.6%) 존재하였다. 연구 중점이 명시된 연구는 총 11건 (61.1%)이었으며, 그중 8건에서 효능을 단독 중점으로 제시하고 있었고, 2건에서는 효능과 안전성을 복합 중점으로 제시, 1건에서는 치료 (Therapy)와 안전성을 복합 중점으로 제시하고 있었다. 할당 (Allocation)으로는 할당을 언급하지 않은 연구 3건을 제외한 연구 15건 (83.3%) 중 무작위 할당 (Random allocation)이 13건 (72.2%)으로 가장 많았으며 비무작위 할당 (Non-randomized allocation)은 2건 (11.1%)을 차지하였다. 임상시험 중재 모델로는 평행설계 (Parallel assignment)가 14건 (77.8%)으로 가장 많이 보고되어 있었고, 단일군 배정 (Single group assignment)이 3건 (16.7%), 보고없음이 1건 (5.6%)을 차지하고 있었다. 총 14건의 평행설계 임상시험 중 대부분인 11건 (78.6%)이 2개군으로 진행된 연구였으며, 보고없음이 2건 (14.3%), 3개군으로 진행된 연구는 1건 (7.1%)이었다. 눈가림은 18건 중 8건 (44.4%)의 연구 (삼중 눈가림 1건 (5.6%), 이중 눈가림 4건 (22.2%), 단일 눈가림 1건 (5.6%), 상세 보고없음 2건 (11.1%))에서 시행되었고, 5건 (27.8%)에서는 연구참여자와 시험자가 모두 할당에 대해 인지하고 있는 오픈라벨 (open label)로, 나머지 5건 (27.8%)에서는 눈가림에 대해 해당 사항이 없거나 보고된 바가 없었다 (Table 3).

5) 윤리위원회 사전 승인 및 사전 동의서

(1) 소아 대상

소아 대상 임상시험 10건 중에서, 윤리위원회의 승인을 받았음을 명시한 연구는 7건 (70%)이었으며, 승인을 받지 않은 연구는 1건 (10%), 승인에 관한 내용을 언급하지 않은 연구는 2건 (20%)이었다. 임상시험 진행 시, 소아 혹은 부모 (법정대리인)의 사전 동의에 대해 명시한 연구는 6건 (60%)이 존재하였으며 그중 소아와 부모 (법정대리인) 모두에게 동의받은 임상연구는 2건 (20%), 부모에게만 동의받은 연구는 3건 (30%), 동의는 받았으나 정확히 누구에게 받았는지 상세한 내용이 없는 연구는 1건 (10%)이 있었다. 소아와 부모 모두에게 동의받은 2건의 연구를 살펴보면, 12세 이상의 소아에게 동의서를 받은 연구 1건, 8세 이상의 소아에게 동의서를 받은 연구 1건으로 동의를 받는 소아의 나이 기준이 상이하게 나타났다 (Table 1).

(2) 소아, 성인 대상

전체 8건의 임상시험 중 7건 (87.5%)이 윤리위원회의 승인을 받은 것으로 나타났고 나머지 1건에서는 윤리위원회 승인 신청이 철회되어 임상연구가 실시되지 않았다. 사전 동의에 관해서는 8건 중 5건 (62.5%)에서 참여자의 동의를 얻었음을 명시하고 있었으며 5건 모두 적어도 12세 이상의 소아 청소년을 대상으로 하고 있었고 본인 외 부모의 동의에 관해 언급한 연구는 없었다. 5건을 제외한 나머지 연구 3건 (37.5%)에서는 동의 여부에 대해 명시되어 있지 않았다 (Table 2).

6) 연구 자금 출처

전체 18건의 임상시험 중 16건 (88.9%)에서 연구 자금 출처가 명시되어 있었고, 자금을 제공받지 않은 연구 1건 (5.6%), 해당내용이 명시되어 있지 않은 연구 1건 (5.6%)이 있었다 (Table 1, 2).

7) 보상 및 안전성 평가

임상시험 참가자들에게 보상여부에 대해 언급한 연구는 없었으며, 안전성 평가를 시행한 연구 또한 없었다. 안전성 평가에 관해서는 2건의 연구에서만 아직 시행하지 않은 상태라고 보고하였고, 관련하여 언급이 없는 연구는 16건이었다 (Table 1, 2).

Table 1. Characteristics of Included Interventional Clinical Trials for Children

Main ID	Year	Country	Institution or Sponsor	Single/ multicentre	Recruitment status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment group		Duration	Results report (year)	Consent	Fund ing/ ECA
									Control group	TCM combination therapy				
ChiCTR1800019299	2018	China	Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	Single	Not yet Recruiting	Both, 1-14y	chronic cough	120 (60:60)		: oral Chinese herbal medicine + acupoint application : oral Chinese herbal medicine	NR	X	Parents only	O/O
ACTRN12616001725459	2016	Australia	Queensland University of Technology	Multicentre	Completed	Both, 2mo-19y	Pediatric cough, chronic wet or productive cough	100		: amoxicillin clavulanic acid (antibiotic), 25-30 mg/kg/dose in oral liquid, 2 times/d, 4 wk : 1) amoxicillin clavulanic acid, 25-30 mg/kg/dose, 2 times/d, 2 wk 2) liquid placebo as the same volume, 2 wk	4 wk	X (O, 2021) ^{2a)}	NR	O/O
ACTRN12616001713482	2016	Australia	Prof Anne Chang (Individual)	Multicentre	Recruiting	Both, 1.5-16y	Chronic cough (≥4 wk)	77		: 250 µg fluticasone propionate (inhaled corticosteroid) via inhaler and spacer, 2 times/d : inhaler with no active ingredient.	2 wk	X	Parents only	O/O
JPRN-U MIN000024787	2016	Japan	Department of Pediatrics, Hiroshima City Hospital	Multicentre	Completed	Both, 0.5-2y	Recurrent chronic cough, wheeze by RSV infection	50		: LTRA (leukotriene receptor antagonist) + carbocysteine and ambroxol (mucolytic) : only LTRA	6-12 mo	O, partially (2016) ⁵⁾	NR	O/O
ChiCTR1600019404	2016	China	Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	Multicentre	Not yet Recruiting	Both, 1-14y	Chronic cough	360 (180:180)		: oral Chinese herbal medicine + auricular point striking : oral Chinese herbal medicine	NR	X	Parents only	O/X
ISRCTN88611534	2015	United Kingdom	Royal Stoke University Hospital	Single	Stopped (Lack of funding)	Both, 0.5-10y	Chronic wet cough	80		: oral amoxicillin/clavulanate acid (0.5-1y: 0.25ml/kg of 125/31 suspension, 3 times/d. 1-6y: 5ml of 125/31 suspension, 3 times/d. 6-10y: 5ml of 250/62 suspension, 3 times/d) : oral amoxicillin/clavulanate, same dose	6 wk	X	NR	O/O

Main ID	Year	Country	Institution or Sponsor	Single/ multicentre	Recruitment status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment group		Results report (year)	Consent	Fund ing/ ing/ ECA
									Control group	Control group			
ACTRN1 2615000 132549	2015	Australia	Queensland University of Technology	Multicentre	Completed	Both, 0-14y	Cough, acute respiratory infection	214 (107:107)	Pediatric respiratory physician care : evidence-based cough management algorithm care General practitioner (GP) care : standard care, consultation up to 5 times before referral to pediatrician	4 wk	X (O, 2019) ²³⁾	Parentsand children (≥12 years old)	O/O
NCT007 71706	2008	NR	Massachusetts Eye and Ear Infirmary	Multicentre	Withdrawn (This study was not activated, nodata was collected.)	Both, 2-18y	Gastroesopha geal Reflux, cough (>3 wk)	24	Drug : proton pump inhibitor (PPI), 1mg/kg/dose, 2 times/d. (minimum dose: 7.5 mg/time, 2 times/d; maximum dose: 30 mg/time, 2 times/d) Placebo : sugar pill	2 wk	X ²⁴⁾	Parentsand children (≥8 years old)	NR/ NR
ACTRN1 2607000 526471	2007	Australia	Prof Anne Chang (Individual)	Multicentre	Completed	Both, 0-18y	Chronic cough (>4 wk)	250	Standardised clinical pathway treatment : specialist starts clinical pathway within 2 wk Usual care : existing care until review by specialist at 6 wk	6 wk	X (O, 2012) ²⁴⁾	NR	O/O
ACTRN1 2605000 533695	2005	Australia	Department of Respiratory Medicine, Royal Children's Hospital	Single	Completed	Both, 0.5-14y	Chronic (>3 wk) moist cough	60	Drug : oral amoxicillin/clavulanate acid 400mg/5ml suspension Placebo : placebo suspension 22.5mg/kg, 2 times/d	2 wk	X (O, 2012) ²⁵⁾	Report 'written consent' only	O/O

Abbreviations: CG: control group, di: day, ECA: Ethics committee approval, mo: month, NR: Not reported, RSV: respiratory syncytial virus, TCM: Traditional Chinese medicine, TG: treatment group, wk: week, y: year.

Table 2. Characteristics of Included Interventional Clinical Trials for Both Children and Adults

Main ID	Year	Country	Institution or Sponsor	Single/multi centre	Recruitment status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment group		Duration	Result report (year)	Consent	Fundi ng/ECA
									Control group	Drug				
IRCT20091111002695N10	2020	Islamic Republic of Iran	Islamic Azad University	Single	completed	Both, $\geq 15y$	Chronic cough (≥ 1 mo), parasites (Lophomonas Blatrarum)	60 (30:30)	Drug : Tinidazole tablet (antibiotic) 500 mg, one each 12 hours	Placebo : Vitamin B1 tablet 300 mg, one each 12 hours	2 wk	X (O, 2022) ⁽²¹⁾	0	O/O
ChiCTR1800020151	2018	China	Gansu University of Chinese Medicine	Single	Not yet recruiting	Both, 15-75y	Chronic cough (≥ 8 wk)	60	Drug (3 groups) : Budesonide (corticosteroid), Formoterol (β_2 agonist)		12 wk	X	NR	O/O
CTRI/2018/01/011549	2018	India	Central Council for Research in Ayurvedic Sciences	Single	Not Yet Recruiting	Both, 16-70y	Stable chronic Bronchitis (Cough)	75	Ayurveda medicine (Thalisedi Churna powder) : Dosage 3 gm TDS with honey after food		12 wk	X (O, 2022) ⁽⁸⁾	NR	O/O
NCT01754220	2012	Bulgaria	Association Asthma, Bulgaria	Single	Completed	Both, 12-60y	Chronic cough	14	Drug : Montelukast tablets (leukotriene receptor antagonist) (dose: adults: 10 mg/d, children: 5 mg/d)		2 wk	O (2014) ⁽⁶⁾	0	O/O
NCT01507792	2011	Italy	University of Turin, Italy	Single	Completed	Female, 15-70y	Chronic cough, Laryngeal/Bronchial disease, Iron deficiency	22	Drug 1) Loratadine (anti H1-histamine) 10 mg + Omeprazole (proton pump inhibitor) 20 mg twice, 2 mo 2) (1 month later) oral iron sulfate tablets 330 mg/kg, 1-2 tablets/d, 2 mo		4 mo	O (2012) ⁽¹⁷⁾	0	O/O
ISRCTN73039760	2011	United Kingdom	King's College Hospital NHS Foundation Trust	Multicentre	Completed	Both, 17-100y	Refractory chronic cough (> 2 mo)	88 (44:44)	Behavioral Therapy (PSALTI: Physiotherapy, speech and language therapy) Session 1 (Week 1): education, laryngeal hygiene and hydration, cough suppression/distraction techniques, 1 time/wk, 1 hour Session 2 (Week 2): cough suppression techniques in more detail, including breathing exercises, 1 time/wk, 45 min Session 3 (Week 3): psychoeducational counselling, 1 time/wk, 45 min Session 4 (Week 4): all aspects of PSALTI, 1 time/wk, 45 min		4 wk	O (2016) ⁽⁸⁾	0	O/O
									Placebo (equal attention group) Session 1 (Week 1): general advice on exercise and physical activity, 1 time/wk, 1 hour Session 2 (Week 2): dietary and nutritional advice, 1 time/wk, 45 min Session 3 (Week 3): stress management, 1 time/wk, 45 min Session 4 (Week 4): relaxation, 1 time/wk, 45 min					

Main ID	Year	Country	Institution or Sponsor	Single/multi centre	Recruitment status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment group		Duration	Result report (year)	Consent	Funding/ECA
									Control group					
ChiCTR-T RC-08000	2008	China	Tongji Hospital Affiliated to Tongji University	Single	Completed	Both, 16-75y	Chronic cough (> 8 wk)	200 (100:100)			16 wk	X	NR	O/O
<p>Improved systemic three-step treatment</p> <p>Step 1: cetirizine 10 mg once a night and diprophylin 200 mg 3 times/d, 1 wk.</p> <p>-step 1 effective-> continue step 1 until cough ceases</p> <p>-step 1 ineffective-> stop step 1</p> <p>Step 2: prednisone 25 mg once a day, 1 wk.</p> <p>-step 1 effective but cough does not disappear within 4 wk -> step 1 + inhale budesonide dry powder 200 µg, twice a day until cough disappears.</p> <p>Step 3:</p> <p>-step 1,2 ineffective-> oral omeprazole 20 mg twice a day, 16 wk domperidone 10 mg 3 times/d.</p> <p>-step 1,2 effective, but cough does not disappear within 4 wk-> step 1 + step 2 + step 3 + adjust diet and sleep position, simultaneously.</p> <p>-step 3 effective -> continue step 3 until cough disappears</p> <p>-step 3 ineffective for 8 wk -> stop the drugs.</p> <p>Systemic three-step treatment</p> <p>Step 1: cetirizine 10 mg once a night and compound methoxyphenamine 2 capsules, 3 times/d, 1 wk.</p> <p>Step 2 & Step 3: same as 'Improved' treatment</p>														
EUCTR20 06-00553 3-38-NL	2006	Netherlands	NR	Single	NR	Both, 16-90y	Chronic cough (> 8 wk)	182			NR	X	O	X/ Withd rawn
<p>Drug</p> <p>Study 1 : Montelukast tablet (leukotriene receptor antagonist)</p> <p>Placebo</p> <p>: Placebo in oral tablet form</p> <p>Drug</p> <p>Study 2 : Amitriptyline (TCAs) (There is no control group)</p>														

Abbreviations: CG: control group. ECA: Ethics committee approval, min: minute, mo: month, NR: Not reported, TCAs: Tricyclic antidepressants, TG: treatment group, wk: week, y: year.

3. 만성기침 임상시험 특성

1) 모집의 특징

18건의 임상시험 중 연구대상자의 남, 여 성별에 제한을 두지 않은 연구는 17건 (94.4%)이었으며 여성으로만 한정된 연구는 1건 (5.6%)이었다. 모집 연령은 18건 모두에 명시되어 있었고 19세 미만 소아 청소년만을 대상으로 하는 연구는 10건, 소아 청소년과 성인을 모두 포함하는 연구는 8건이었다. 대상자의 주요 건강 상태에 만성기침 혹은 3주 이상 지속되는 기침을 명시

한 연구는 14건 (77.8%)이었으며, 기침 증상만 언급한 연구 3건, 안정형 만성기관지염 (stable chronic bronchitis)을 언급한 연구 1건이 있었다. 기침 이외의 다른 동반 질환을 언급한 연구는 6건 (33.3%)이었으며 각각 기생충, 안정형 만성기관지염, 호흡기세포융합바이러스 (respiratory syncytial virus, RSV), 급성 호흡기 감염, 후두 기관지 질환 및 철분 결핍, 위식도역류로 보고되었다 (Table 1, 2).

Table 3. Study Design of Included Clinical Trials

Main ID	Year	Institution or sponsor	Study design					
			Type of endpoint	Phase	Allocation	Intervention model	Masking	Arms
IRCT20091111002695N10	2020	Islamic Azad University	NR	2-3	RCT	Parallel Assignment	Double blinded	2
ChiCTR1800019299	2018	Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	NR	NR
ChiCTR1800020151	2018	The 940 Hospital of Joint Logistics Support force of Chinese People's Liberation Army	NR	NR	Non-randomized	Parallel Assignment	NR	3
CTRI/2018/01/011549	2018	Central Ayurveda Research Institute for Respiratory Disorders	NR	NR	NA	Single Group Assignment	Open Label	NR
ACTRN12616001725459	2016	Queensland University of Technology	Efficacy/Safety	4	RCT	Parallel Assignment	Triple blinded	2
ACTRN12616001713482	2016	Prof Anne Chang	Efficacy	4	RCT	Parallel Assignment	Blinded	2
JPRN-UMIN000024787	2016	Department of Pediatrics, Hiroshima City Hospital	Efficacy	NR	Non-randomized	Parallel Assignment	Open Label	2
ChiCTR-INR-16009404	2016	Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	NR	NR
ISRCTN88611534	2015	Royal Stoke University Hospital	NR	NR	RCT	Parallel Assignment	NR	2
ACTRN12615000132549	2015	Queensland University of Technology	Efficacy	NR	RCT	Parallel Assignment	Open Label	2
NCT01754220	2012	Association Asthma, Bulgaria	Efficacy	4	NA	Single Group Assignment	Open Label	NR
NCT01507792	2011	University of Turin, Italy	Efficacy	NR	NA	Single Group Assignment	Open Label	NR
ISRCTN73039760	2011	King's College Hospital (UK)	Efficacy	NR	RCT	Parallel Assignment	Single blinded	2
NCT00771706	2008	Massachusetts Eye and Ear Infirmary	NR	3	RCT	Parallel Assignment	Double Blinded	2
ChiCTR-TRC-08000152	2008	Tongji Hospital Affiliated to Tongji University	Efficacy/Safety	1	RCT	Parallel Assignment	NR	2
ACTRN12607000526471	2007	Prof Anne Chang	Efficacy	NR	RCT	Parallel Assignment	Blinded	2
EUCTR2006-005533-38-NL	2006	NA	Therapy/Safety	4	RCT	NR	Double blinded	NR
ACTRN12605000533695	2005	Department of Respiratory Medicine, Royal Children's Hospital	Efficacy	NR	RCT	Parallel Assignment	Double blinded	2

Abbreviations: RCT: Randomised controlled trial, NA: Not applicable, NR: Not reported

2) 포함 기준 및 제외 기준

임상시험의 포함기준에 연구대상자의 나이를 제시한 연구는 11건 (61.1%), 성별을 제시한 연구는 5건 (27.8%)이 있었다. 만성기침 증상을 포함기준에 언급한 연구는 18건 중 총 17건 (94.4%)이었으며 나머지 1건에서는 단순 기침 증상만을 언급하였다. 그중 만성기침의 지속 기간에 대해 언급한 연구는 총 13건 (72.2%)이었고 만성기침으로 정의하는 기간은 연구마다 상이하였는데 8주 이상의 기간을 언급한 연구가 6건 (33.3%), 4주 이상은 5건 (27.8%), 3주 이상을 언급한 연구는 2건 (11.1%) 존재하였다. 만성기침 가래 동반 여부에 대해 언급한 연구는 6건 (33.3%)이 있었으며

그중 가래 섞인 습성기침이 4건 (22.2%), 건성기침이 2건 (11.1%)에서 보고되었다. 만성기침의 종류에 관해 언급한 연구는 2건 (11.1%)이 있었으며, 모두 과거 약물치료에 반응하지 않았던 난치성 기침에 관한 것이었다. 만성기침의 원인 혹은 동반 질환을 명시한 연구는 6건 (33.3%) 있었고, 기관지과민성이 2건 (11.1%)으로 가장 다수를 차지하고 있었으며, 만성 기관지염과 RSV 감염으로 인한 세기관지염, 철분 결핍, 미란성 식도염이 각 1건 (5.6%)씩 언급되었다. 또한 흉부 X선 검사상 정상 소견을 제시한 연구는 7건 (38.9%), 폐기능검사 정상 소견을 제시한 연구는 4건 (22.2%), 사전 동의 획득에 관해 제시한 연구는 3건 (16.7%) 보고되었다 (Table 4).

Table 4. Inclusion Criteria of Included Clinical Trials

Inclusion criteria	Number	Percentage (%)	Detail
Age	11	61.1	
Gender	5	27.8	
Diagnosis of chronic cough	17	94.4	
1) Duration	13	72.2	
≥ 8 weeks	6	33.3	
≥ 4 weeks	5	27.8	
≥ 3 weeks	2	11.1	
2) No information of duration	4	22.2	
Characteristics of cough	6	33.3	
Wet cough	4	22.2	
Dry cough (or little white sticky sputum)	2	11.1	
Type of chronic cough	2	11.1	
refractory cough	2	11.1	
Cause of cough or comorbidity	6	33.3	
Bronchial hyperreactivity	2	11.1	
Chronic stable bronchitis	1	5.6	
Bronchiolitis due to RSV	1	5.6	SpO2 < 92 %, considered for hospitalization
Iron deficiency	1	5.6	
Erosive esophagitis	1	5.6	
Normal chest X-ray	7	38.9	
Normal pulmonary function test	4	22.2	
FEV1 > 80%	2	11.1	
FEV1/FVC > 70%	1	5.6	
Normal spirometry	1	5.6	
Informed consent	3	16.7	
Other			
Good compliance	3	16.7	
Normal physical examination	1	5.6	

Abbreviations: FEV1: Forced expiratory volume in one second, FVC: Forced vital capacity, RSV: Respiratory syncytial virus

임상시험의 제외기준을 살펴보면, 과거 특정 약물치료 경험을 언급한 연구는 총 12건 (66.7%)이 있었다. 그중 환자에게 일시적으로 만성기침을 유발할 수 있는 안지오텐신전환효소 억제제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)¹¹⁾와 기존의 치료 중재인 스테로이드제가 각 5건 (27.8%)으로 최다 보고되었고, 항생제 2건 (11.1%), 기관지 확장제 약물 2건 (11.1%), 항우울제와 베타 아드레날린성 차단제 약물이 각 1건 (5.6%)에서 언급되었다. 약물 알레르기를 언급한 연구는 11건 (61.1%)이었고, 특정 질환 혹은 상태를 제외기준으로 제시한 연구는 16건 (88.9%)이었다. 그중 결핵, 폐렴, 기관지 확장증, 낭포성섬유증, 만성폐쇄성폐질환 등과 관련된 중증 호흡기 질환은 16건 모두에서 언급되어 있었고, 4건 (22.2%)은 상기도 감염을 특정하고 있었다. 이 외 흡연과 임신이 각각 4건 (22.2%)과 3건

(16.7%)에서 보고되었으며 의사의 판단에 따라 연구에 참여하기 어려울 것 같은 자를 제외기준으로 명시한 3건 (16.7%), 최근 다른 임상시험에 참여했던 자를 제외한 1건 (5.6%)을 찾아볼 수 있었다 (Table 5).

3) 결과지표

주요 결과지표에서는 삶의 질 설문지 점수가 18건 중 9건 (50%)으로 최다 보고되었다. 그중 소아만을 대상으로 한 연구에서는 전체 10건 중 4건이 해당되었으며, 그중 부모 대리 기침 삶의 질 (parent proxy cough specific quality of life, PC-QoL) 설문지 2건, 소아용 삶의 질 검사 (Pediatric Quality of Life inventory, PedsQL)가 1건, 상세 설문지 종류를 명시하지 않은 연구가 2건 언급되었다. 성인을 포함하는 소아 연구에서는 전체 8건 중 5건에서 삶의 질 설문지를 주요 결과지표로 제시

Table 5. Exclusion Criteria of Included Clinical Trials

Exclusion criteria	Number	Percentage (%)	Detail
Drug treatment experience	12	66.7	
ACEI	5	27.8	
Steroid	5	27.8	
Antibiotics	2	11.1	
Bronchodilator drugs	2	11.1	
Antidepressants	1	5.6	
Anticholinergics	1	5.6	
Beta-adrenergic blocking drugs	1	5.6	
Drug allergy	11	61.1	
Disease or condition	16	88.9	
Respiratory disease	16	88.9	Recent upper respiratory tract infection: 4
Neurologic disease	7	38.9	
Cardiovascular disease	6	33.3	
Hepatic disease	4	22.2	
Gastrointestinal disease	4	22.2	
Renal disease	4	22.2	
Endocrine disease	4	22.2	
Immunodeficiency	4	22.2	
Smoking	4	22.2	
Pregnancy	3	16.7	
Blood disease	3	16.7	
Cancer	3	16.7	
Other	1	5.6	Psychiatric disease, ophthalmic disease, surgical history
By judgement of physicians	3	16.7	
Recently participated in other clinical trials	1	5.6	

Abbreviations: ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor

하였고 5건 모두 레스터 기침 설문 (Leicester cough questionnaire, LCQ)을 제시하였다. 기침 중증도 점수를 보고한 연구는 전체 연구 중 7건 (38.9%)이 있었으며 기침 증상 점수 (Cough symptom score, CSS)가 5건 (27.8%), 언어 범주 설명 (verbal category descriptive, VCD) 점수가 2건 (11.1%)의 연구에서 존재했다. 주요 결과지표로 시각아날로그척도 (Visual analog scale, VAS)를 제시한 연구는 3건 (16.7%)이었고, 특정 검사를 제시한 연구도 3건 (16.7%) 있었다. 검사는 폐기능

검사와 기관지폐포세척술 (Bronchoalveolar lavage, BAL), 호흡기 감염을 일으키는 원생동물인¹⁹⁾ 로포모나스블라타룸 (Lophomonas blattarum) 도말표본검사를 제시한 연구가 각 1건씩 보고되었다.

주요 결과지표의 평가는 평가시점이 명시된 14개 연구 중 시험 시작 2주 후에 이뤄진 경우가 4건 (22.2%)으로 가장 많았으며, 매일 하루 한 번 이루어진 경우도 3건으로 두 번째로 많았다 (Table 6).

Table 6. Primary Outcome Measurements of Included Clinical Trials

Outcome	Number	Percentage (%)	Detail
Quality of Life Questionnaire	9	50	
LCQ	5	27.8	
PC-QoL	2	11.1	
PedsQL	1	5.6	
Not reported	2		
Cough Score	7	38.9	
Cough symptom score	5	27.8	
Cough VCD score	2	11.1	
VAS	3	16.7	
Test	3	16.7	
Pulmonary function test	1	5.6	FEV1, FVC, FEV1/FVC
Bronchoalveolar lavage	1	5.6	
Lophomonas Blattarum smear test	1	5.6	
Other			
Proportion of cured patients	2	11.1	
Number of patients without acute exacerbation	1	5.6	
Laryngeal histamine threshold	1	5.6	
Hydrogen, nitric oxide, pH	1	5.6	
Cough reflex sensitivity	1	5.6	C2, C5
Cough frequency	1	5.6	
Time to cough resolution	1	5.6	
Chronic cough grading	1	5.6	According to GINA guideline
Recurrence	1	5.6	
Timepoints of outcome measurement	14	77.8	
daily	3	16.7	
1 week	1	5.6	
2 weeks	4	22.2	
4 weeks	2	11.1	
6 weeks	2	11.1	
every 1-2 months	1	5.6	
2 months	1	5.6	
6 months	1	5.6	

Abbreviations: FEV1: Forced expiratory volume in one second, FVC: Forced vital capacity, LCQ: Leicester Cough Questionnaire, PC-QoL: Parent proxy cough specific quality of life, PedsQL: Pediatric Quality of Life inventory, GINA: Global Initiative for Asthma, VAS: Visual analog scale, VCD: Verbal category descriptive

이차 결과지표로는 부작용과 삶의 질 설문지 점수가 각 4건 (22.2%)으로 최다 보고되었고 뒤이어 치료 비용에 대한 경제성 평가와 혈액 검사상 염증 수치를 제시한 연구도 각 3건 (16.7%)씩 존재하였다. 이차 결

과지표의 평가 시점은 주요 결과지표와 동일하게 시험 시작 2주 후에 이루어진 경우가 시점이 명시된 전체 12건 중 6건 (33.3%)으로 가장 많았다 (Table 7).

Table 7. Secondary Outcome Measurements of Included Clinical Trials

Outcome	Number	Percentage (%)	Detail
Adverse events	4	22.2	
Quality of Life Questionnaire Score	4	22.2	
PC-QoL	2	11.1	
SGRQ	1	5.6	
SF-36	1	5.6	
Cost effectiveness	3	16.7	
Cough frequency	2	11.1	
VAS	1	5.6	
Test			
Inflammation blood test	3	16.7	
Pulmonary function test	1	5.6	FVC, FEV1, PEF
Liver and renal function test	1	5.6	
PCR test	1	5.6	
Induced sputum test	1	5.6	
FeNO test	1	5.6	FeNO: markers of airway inflammation ³⁴⁾
Modified ACT test	1	5.6	
Other			
Functional Exercise capacity	1	5.6	
Bronchial histamine threshold	1	5.6	
Lung Clearance Index (LCI)	1	5.6	
Bacterial Sequencing	1	5.6	
Antimicrobial resistance	1	5.6	
Dyspnea	1	5.6	
Cough intensity	1	5.6	
Cough severity	1	5.6	
Percentage of patients whose primary diagnosis is achieved	1	5.6	
Body temperature	1	5.6	
Exhaled breath temperature	1	5.6	
Timepoints of outcome measurement	12	66.7	
1 day	1	5.6	
1 weeks	2	11.1	
2 weeks	6	33.3	
4 weeks	2	11.1	
6 weeks	1	5.6	
8 weeks	2	11.1	
12 months	1	5.6	
Other	2	11.1	When coughing stops or recurs

Abbreviations: FEV1: Forced expiratory volume in one second, FVC: Forced vital capacity, LCQ: Leicester Cough Questionnaire, PC-QoL: parent proxy cough specific quality of life, PCR: Polymerase Chain Reaction, PEF: Peak expiratory flow, GINA: Global Initiative for Asthma, SF-36: Short Form 36, SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, VAS: Visual analogue scale, FeNO: Fractional exhaled nitric oxide

IV. Discussion

본 연구에서는 만성기침 소아 청소년만을 대상으로 하는 10건의 임상연구 뿐 아니라 소아 청소년 및 성인을 모두 대상으로 하는 8건의 임상연구를 선별하여 총 18건의 임상연구를 선정하였고, 향후 만성기침 소아 청소년 환자를 대상으로 하는 한의 임상연구 설계를 위한 기초자료로 사용하고자 WHO ICTRP에 등록된 기존의 만성기침 소아 청소년을 대상으로 한 모든 중재 임상연구의 특성을 분석하였다.

18건의 연구 중 대부분에 해당하는 14건 (77.8%)이 다기관 임상시험으로 진행되었으며 단일기관 임상시험은 오직 4건 (22.2%) 존재하였다. 이는 다기관 임상시험으로 진행할 경우 여러 기관에서 신속하게 연구대상자를 모집할 수 있어 연구기간을 단축할 수 있는 장점이 있고 편향 (bias)를 감소시켜 연구결과의 일반화에 유리²⁰⁾하기 때문에 선호되는 것으로 보인다.

연구종결된 전체 10건의 연구 중 레지스트리상 연구 결과를 보고한 임상시험은 오직 4건¹⁵⁻¹⁸⁾ 존재하였고, 연구등록 시점이 2005년에서 2020년 사이에 분포하는 것으로 보아 이미 종결된 지 오랜 시일이 지난 연구가 많음에도 불구하고 결과가 보고되어 있지 않음을 알 수 있었다. 하지만 main ID 검색을 통해 확인해본 결과, 연구 결과와 출판 여부에 대해 보고하지 않은 나머지 6건의 연구 중 5건²¹⁻²⁵⁾이 이미 연구 결과가 출판되었으나 레지스트리에 그 여부를 업데이트하지 않은 것으로 나타났고, 1편의 연구는 출판 여부를 확인할 수 없었다. 연구철회된 1건을 제외한 연구 상태를 모집 중, 모집 시작안함, 연구 중단, 보고없음으로 명시한 나머지 연구 7건에 대해서도 검색을 시행한 결과, 7건 중 1건²⁶⁾이 연구종결되어 출판물로 연구결과를 보고한 상태였으나 레지스트리에는 여전히 연구 상태를 모집 중으로 명시해 놓은 것으로 나타났다. 따라서 연구자들은 임상시험등록에서 멈추지 않고 연구 진행 상태에 대해 지속적으로 업데이트하여 타 연구자들과 연구 진행을 공유하는 것이 필요하며, 출판 비뚤림 문제 해결을 위해 연구종료 후 일정기간 안에 긍정적인 결과 뿐 아니라 부정적이고 확정되지 않은 결과에 대해서도 출판물 하거나 레지스트리에 보고할 필요성이 있다.

전체 연구에서 사용된 중재를 분석한 결과, 18건 중 11건 (61.1%)에서 약물치료 (의약품)를 사용하였으며 그중 항생제 단독치료가 4건 (22.2%)으로 다수를 차지

하고 있었다. 4건 중 3건에서는 기침의 성상으로 습성 기침을 명시하고 있었으며 1건에서는 호흡기 증상의 원인이 되는 *Lophomonas Blattarum*²¹⁾ 감염을 동반질환으로 명시하고 있었다. 위식도역류와 동반되는 기침 증상에 PPI를 단독 약물중재로 사용한 연구는 소아만을 대상으로 한 연구에서 2008년 등록된 1건이 있었지만 등록 후에 연구철회되어 실제로는 시행되지 않은 상태였다. 이와 관련해서는 성인에 있어서는 위식도역류가 만성기침의 중요 원인이지만 소아에서는 인과 관계에 대한 연구가 희소하고¹¹⁾, 최근 발표된 어린이의 만성기침과 위식도역류 관계를 다룬 미국흉부외과의 사협회 (The American college of chest physicians, CHEST)의 가이드라인에 따르면 14세 이하 만성기침 소아에게는 위식도역류 증상이 있더라도 위산억제제 단독 치료를 하지 않도록 강력하게 권고²⁷⁾하고 있는 것과 연관 지어볼 수 있었다.

소아 만성기침 대상 한의 중재 연구는 오직 2건으로 그 수가 적었고, 모두 중국에서 설계된 평행설계 연구였으나 2건 모두 한약명, 한약 구성, 혈위명, 치료 빈도나 기간 등과 같은 중재에 대한 상세 정보가 언급되어 있지 않아 분석이 어려웠다. 또한 결과지표로는 기침 증상 점수와 VAS, 삶의 질 설문지를 언급하고 있었으나 설문지의 상세 종류와 평가시점에 관한 정보는 찾아볼 수 없었다. 향후 한의 임상시험을 등록할 때에는 정확도와 정보의 질을 높여 편향을 최소화하고 연구가 진행됨에 따라 진행 상황을 정기적으로 업데이트하여 데이터 활용도를 높여야 할 필요가 있다.

임상시험 단계는 전체 임상연구 중 7건 (38.9%)에서만 보고되어 있었으며 그중 Phase 4가 4건 (22.2%)으로 가장 많이 차지하고 있었다. 이는 소아 특이 질환에 해당하지 않고, 생명을 위협하는 질환이 아닌 기타 질병 및 증상 치료를 위한 의약품의 경우, 대부분 성인에서 먼저 시판되어 많은 정보가 모아진 이후 소아에게 임상시험이 수행²⁸⁾되기 때문에 후기 단계에 속하는 임상연구가 많이 포함된 것으로 사료된다.

또한 약물중재 (의약품)가 사용된 11건 (61.1%) 중에서는 평행설계 연구가 9건 있었고 그중 활성대조군과 비교한 연구가 4건, 위약대조군과 비교한 연구가 5건으로 나타나 위약대조군을 사용한 연구가 없었던 성조숙증 소아의 임상 중재연구²⁹⁾ 설계와 차이를 나타냈다. 위약대조군을 사용한 연구 5건을 살펴보면, 연구철회되어 임상연구가 수행되지 않은 1건을 제외한 4건은 신체 검사상 정상 소견이나 기존 치료에 반응이 없었

던 만성기침 1건, 기관지과민을 보이거나 임상평가를 요하는 이상소견은 보이지 않는 만성기침 1건, 만성 호흡기, 폐 질환 및 중증질환을 배제한 습성 만성기침 1건과 단순 만성기침 1건에 관한 것이었다. 위약대조군의 경우, 위약군에 배정되어도 심각하고 비가역적인 위해가 가해지지 않을 것으로 예상되는 경우에는 윤리적으로 정당화³⁰⁾되어 중증 질환 및 만성 폐질환이 배제된 만성기침 연구에서 고려될 수 있었을 것으로 사료된다. 또한, 원인이 명확하지 않아 효과적인 치료 방법이 알려지지 않은 경우에는 동반 증상에 근거하여 경험적 치료를 시행하며, 표준 치료제 개발을 위해서는 위약을 기반으로 한 효능 근거가 필요하므로 위약대조군을 사용할 수 있다³¹⁾. 더불어 치료기간을 언급한 4건 모두에서 2주의 기간을 명시하고 있었다는 점에서, 단기 위약 대조 시험일 경우 상황에 따라 위약대조군의 사용이 윤리적으로 수용 가능하다³¹⁾는 점과도 연관지어 볼 수 있었다.

그 밖에 사전 동의를 명시한 연구는 전체 18건 중 11건 (61.1%)이었으며 그중 소아만을 대상으로 한 연구에서는 소아, 부모 모두에게 동의받은 연구가 2건, 부모의 동의만 명시한 연구가 3건, 동의는 받았으나 대상을 언급하지 않은 연구가 1건 있었으며, 성인을 포함한 소아 연구에서는 부모 동의에 대한 언급 없이 연구 참여자인 소아 본인의 동의만 명시한 연구가 5건 있었다. WHO에서 권장하는 임상시험에 관한 국제윤리기준에 따르면 소아를 대상으로 하는 연구에서는 소아의 부모 혹은 법정대리인에게 반드시 동의를 받아야 하며 소아의 동의는 소아가 수용할 수 있는 범위 내에서 얻도록 명시되어 있다³²⁾. 하지만 법적으로 소아가 동의할 수 있는 나이는 각 국가의 입법기준에 따라 상당히 다르고³²⁾, 국내 기준을 살펴보면 식품의약품안전처에서 발표한 소아 대상 임상시험 가이드라인에서는 만 7세 이상의 소아부터 임상시험에 대한 동의 능력이 있는 것으로 간주하고 있었다²⁸⁾. 하지만 시행 국가가 동일함에도 불구하고 동의를 얻는 소아 연령 기준을 12세 이상으로 언급하거나 아예 소아 동의에 대해 명시하고 있지 않은 등 통일적으로 나타나고 있지 않았기 때문에 향후 소아 대상의 임상시험을 계획할 경우, 반드시 법정대리인의 동의를 언급하고 동의받은 객체의 기준에 대해서도 명확히 명시할 필요가 있다.

보상 및 금전적 대가에 관한 내용은 소아임상시험 내용에서 반드시 언급되어야 하는 내용²⁸⁾이지만 ICTRP에 필수적으로 기재해야 하는 20개 항목에는 포함되어

있지 않기 때문에 모든 연구에서 관련 내용을 확인할 수 없었다.

포함기준으로는 만성기침 증상이 17건 (94.4%), 연령이 11건 (61.1%), 기침 지속기간이 13건 (72.2%), 흉부 X선 검사 정상 소견이 7건 (38.9%), 기침과 동반되는 질환이 6건 (33.3%), 성별이 5건 (27.8%), 폐기능검사 정상 소견과 사전 동의가 각 4건 (22.2%)으로 다빈도 보고되어 있었다. 소아의 기침은 보통 지속기간에 따라 4주 이내의 급성기침과 4주 이상의 만성기침으로 구분되는데, 3주 이상에서 8주 이내의 기침을 아급성기침으로 정의하여 만성기침의 범주로 분류하기도 한다^{11,13)}. 본 연구에서도 8주 이상의 지속 기간을 언급한 연구가 6건, 4주 이상은 5건, 3주 이상을 언급한 연구가 2건 찾을 수 있어 분류 기준을 확인할 수 있었다. 또한 소아 만성기침의 치료를 위해서는 지속성 세균성 기관지염 (Protracted bacterial bronchitis, PBB), 천식 등 호산구성 기도 질환, 후비루 등 상기도 질환, 위식도역류 등의 원인질환 감별이 중요하여 흉부 X선과 폐기능 검사를 대부분의 환자에게 권장하고 있다¹¹⁾. 이에 해당 임상시험의 연구 대상에 맞는 참가자를 모집하기 위해서는 적합한 진단 검사를 통해 배제 질환을 rule-out 하는 것이 필요하므로 진단 검사가 포함기준에 다빈도 보고된 것으로 보인다.

주요 결과지표로는 삶의 질 설문지가 9건 (소아 연구 4건, 성인 포함 연구 5건)으로 최다 보고 되었고, 나아가 소아만을 대상으로 한 연구에서는 부모가 대신 설문문에 참여하는 PC-QoL이 4건 중 2건에서 주로 사용되었고 성인을 포함한 소아 연구에서는 5건 모두 LCQ가 사용되었다는 점을 발견할 수 있었다. 두 번째로 많이 언급된 기침 점수는 총 7건 중 6건 (CSS가 4건, VCD 점수 2건)이 소아만을 대상으로 한 연구에서 나타났다.

본 연구는 WHO ICTRP만을 검색원으로 사용하여 전 세계 모든 임상시험연구를 포괄하지 못했다는 한계가 있으나, ICTRP는 중국, 한국, 일본, 호주, 아프리카, 유럽 등 17개국의 주요 데이터베이스를 primary registry로 포함하고 있으며 미국 국립보건원의 데이터베이스인 ClinicalTrials.gov에 등록된 임상연구까지 함께 볼 수 있다³³⁾는 점에서 단일 검색원임에도 분석을 시행한 의의가 있다. 향후 본 연구에서 분석한 소아 청소년의 만성기침에 대한 중재 임상시험의 특성을 기초자료로 활용하여 다양한 한의임상연구가 시행될 수 있는 초석이 되기를 바라며, 임상연구 등록 이후에도 지속적인 연구 정보 업데이트를 통하여 국제적으로 임상시험 현

황에 대한 파악이 용이하도록 개선 방안이 필요할 것으로 생각한다.

V. Conclusion

임상시험 레지스트리 플랫폼인 WHO ICTRP에서 2023년 7월 3일까지 등록된 소아 청소년 만성기침 환자 대상 중재 임상시험을 검토한 결과 총 18건이 선정되었고 분석 결과는 다음과 같다.

1. 총 18건의 임상시험 중 19세 미만의 소아 청소년만을 대상으로 하는 임상시험은 10건, 성인과 소아 청소년을 모두 포함하고 있는 임상시험은 8건 존재하였다.
2. 사용된 중재를 분석한 결과, 약물치료가 11건으로 최다 보고되었으며 그중 항생제 단독치료가 4건으로 가장 많은 수를 차지하고 있었다. 한의치료 관련 중재는 오직 2건의 임상시험에서만 찾아볼 수 있었지만 한약명, 처방 구성 혹은 혈위, 치료기간 및 빈도 등 중재 상세정보에 대해 명시되어 있지 않아 추후 한의치료 임상시험 계획 등록 시 보완이 필요하다.
3. 연구 디자인에 대해 분석한 결과, 연구 단계를 명시한 연구는 7건 있었으며 그중 Phase 4가 4건으로 최다 보고되었다. 연구 중점으로는 효능을 중점으로 제시한 연구가 10건으로 최다 보고되었다. 무작위 할당은 13건에서 이루어졌고, 설계 모형으로는 평행 설계가 14건으로 가장 많았으며 대부분 2개군 연구 (11건)였다. 눈가림은 8건의 연구에서 시행되었고 이중 눈가림 (4건)이 다수 채택되었다.
4. 윤리위원회의 승인을 받고 진행한 연구는 14건이었으며 사전 동의에 대해 보고한 연구는 11건이었는데, 소아, 부모 모두에게 동의받은 2건, 부모에게만 동의받은 3건, 소아 본인 (12세 이상)에게 동의받았으나 부모 동의에 대해서는 명시하지 않은 5건, 동의는 받았으나 정확히 대상을 언급하지 않은 1건의 연구가 있었다.

5. 포함기준으로 만성기침의 증상 및 기간을 제시한 연구는 13건 있었다. 만성기침의 기준은 연구 별로 상이하였으나 8주 이상의 기침 기간과 4주 이상의 기침 기간을 명시한 연구가 각 6건과 5건으로 다빈도 보고되었다. 제외기준으로 특정 질환을 언급한 연구는 16건이었으며, 그중 중증 호흡기 질환 혹은 감염이 16건 모두에서 언급되었다. 과거 특정 약물치료 경험을 제외기준으로 언급한 연구는 12건으로 ACEI와 스테로이드제가 각 5건으로 다빈도 보고되었다.

6. 주요 결과지표로는 삶의 질 설문지가 9건으로 최다 보고되었고, 설문지 종류로는 LCQ 5건, PC-QoL 2건이 언급되었다. 이차 결과지표로는 부작용과 삶의 질 설문지 점수가 각 4건으로 최다 보고되었고, 치료 비용에 대한 경제성 평가와 혈액 검사상 염증 수치가 각 3건으로 제시되었다. 가장 많이 보고된 결과지표의 평가시점은 주요 결과지표와 이차 결과지표 모두에서 2주 후로 나타났다.

VI. Acknowledgement

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HF22C0011).

VII. References

1. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4.
2. Ministry of Food and Drug Safety. Good clinical practice of the international council for harmonisation (ICH GCP) [Internet]. Clinical Drafting Department; 2020 [cited 2023 Jul 17]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=33329.
3. Catherine DA, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke

- AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB. Clinical trial registration: a statement from the international committee of medical journal editors. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1250-1.
4. Lee SM. Evidence-based healthcare: seeking for the broken virtuous circle. *J Korean Med Assoc*. 2009;52(6):534
 5. Ahn HS, Kim HJ. An introduction to systematic review. *J Korean Med Assoc*. 2014;57(1):49-55.
 6. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;703(1):146-8.
 7. Lamberink HJ, Vinkers CH, Lancee M, Damen JAA, Bouter LM, Otte WM, Tjink JK. Clinical trial registration patterns and changes in primary outcomes of randomized clinical trials from 2002 to 2017. *JAMA Intern Med*. 2022;182(7):779-82.
 8. World Health Organization. International clinical trials registry platform (ICTRP) | primary registries [Internet]. WHO: World Health Organization; 2023 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/partner-registries>.
 9. Park HY. Primary registry of the WHO international clinical trial registry platform: clinical research information service (CRIS). *J Korean Med Assoc*. 2011;54(1):92.
 10. Koo EJ, Kweon JH, Kim KB, Kim BNR, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Sung HK, Yu SA, Lee SH, Lee JH, Lee JY, Lee HL, Chang GT, Jung MJ, Jung AR, Jung HS, Cheon JH. *Pediatrics of Korean medicine*. 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2020:966-7.
 11. Choi SH, Song DJ, Yum HY, Park YM, Rha YH. Chronic cough in children. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2016;4(4):235-47.
 12. Lee ES, Bang JS, Oh YJ, Lee JW, Sung TJ, Lee YJ, Lee KH. Risk factors of allergic sensitization in preschool children with chronic cough. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2015;3(2):105.
 13. Seo HS, Kim HY, Kim JR, Kim SM, Lee SH, Lee JY. A retrospective chart review of the use of Korean medicine in children with chronic cough. *J Pediatr Korean Med*. 2022;36(4):2.
 14. Lee SY. The clinical study in children with cough. *J Pediatr Korean Med*. 1999;13(14):1-8.
 15. Yasui K, Nagaoka Y, Ogawa K, Itamura S, Yashiro M, Ochi H. Recurrent chronic cough, wheeze and their control without corticosteroids in 1 to 5 year-old children. *Int J Pediatr Neonat Care*. 2016;2:1-5.
 16. Mincheva RK, Kralimarkova TZ, Rasheva M, Dimitrov Z, Nedeva D, Staevska M, Papochieva V, Perenovska P, Bacheva K, Dimitrov VD, Popov TA. A real - life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough*. 2014;10(1):2.
 17. Bucca C, Culla B, Brussino L, Ricciardolo FL, Cicolin A, Heffler E, Bugiani M, Rolla G. Effect of iron supplementation in women with chronic cough and iron deficiency. *Int J Clin Pract*. 2012;66(11):1095-100.
 18. Chamberlain MS, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, Fowler SJ, Ludlow S, Hull JH, Chung KF, Lee KK, Bellas H, Pandyan A, Birring SS. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax*. 2017;72(2):129-36.
 19. Chaudhury A, Parija SC. *Lophomonas blattarum*. A new flagellate causing respiratory tract infections. *Trop Parasitol*. 2020;10(1):7-11.
 20. Korean National Institute for Bioethics Policy. Basic textbooks for those involved in clinical trials [internet]. Korea Food and Drug Administration; 2006 [cited 2023 Jul 19]. Available from: https://www.nibp.kr/xe/info4_5/1495.
 21. Anhaee Nasser Z, Mirsadraee M, Manafi Varkiani M, Ghaderi Y, Berenji F, Ghaffari S. Effective treatment of chronic cough with tinidazole as the newest anti-protozoa against *lophomonas blattarum*. *J Parasitol Res*. 2022;1-5.
 22. Ruffles TJC, Goyal V, Marchant JM, Masters IB, Yerkovich S, Buntain H, Cook A, Schultz A, Upham JW, Champion A, Versteegh L, Chang AB. Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children (DACs): a multi-centre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1121-9.
 23. O'Grady KF, Grimwood K, Torzillo PJ, Rablin S,

- Lovie-Toon Y, Kaus M, Arnold D, Roberts J, Buntain H, Adsett D, King A, Scott M, Anderson J, Toombs M, Chang AB. Effectiveness of a chronic cough management algorithm at the transitional stage from acute to chronic cough in children: a multicenter, nested, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(12):889-98.
24. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, Teoh L, Tjhung I, Morris PS, Petsky HL, Willis C, Landau LI. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. 2012;142(4):943-50.
25. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. 2012;67(8):689-93.
26. Tomar R, Yadav B, Singh H, Hetalben A, Khanduri S, Sharma BS, Rana R, Singhal R, Chandrasekhararao B, Sirkanth N, Dhiman KS. A clinical study to evaluate the efficacy of Ayurvedic intervention in management of chronic bronchitis. *J Res Ayurvedic Sci*. 2022;6(3):101-8.
27. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, Rubin BK, Weinberger M, Irwin RS. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019;156(1):131-40.
28. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Guidelines for clinical trial evaluation in children [Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2018 [updated 2018 Nov 30; cited 2023 Jul 18]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14302&srchFr=&srchTo=&srchWord=%EC%95%BD%EB%AC%BC%EC%9D%B4%EC%83%81%EB%B0%98%EC%9D%91+%EB%B0%8F+%EC%9D%B4%EC%83%81%EC%82%AC%EB%A1%80+%EC%A0%84%EC%9E%90%EB%B3%B4%EA%B3%A0+%EA%B0%80%EC%9D%B4%EB%93%9C%EB%9D%BC%EC%9D%B8&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts_gubun=C9999&page=1.
29. Shim SB, Seo HS, Hee LH, Lim LH. The Current state of registration of interventional clinical trials for children and adolescents with precocious puberty. *J Pediatr Korean Med*. 2022;36(3):1-18.
30. Koh HJ, Min DG, Baek SH, Ahn SY, Joo AY, Jong YH, Lee YH, Lim DS, Jeon YG, Jeon J, Jung HG, Cho HY, Choi IY. Guidelines for clinical trials, basic guide for understanding and executing clinical trials. Cheongju: Korea Health Industry Development Institute. 2018:30.
31. Ministry of Food and Drug Safety. Guidelines for establishing control groups for pharmaceutical clinical trials [Internet]. Cheongju: Food and Drug Safety Evaluation Institute, Drug Review Division Oncology Drug Division; 2018 [cited 2023 Jul 22]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=33336&srchFr=&srchTo=&srchWord=srchTp&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=4
32. Ministry of Food and Drug Safety. International ethical standards for clinical trials recommended by WHO [Internet]. Seoul: National Institute of Toxicology Clinical Pharmacology Team; 2005 [cited 2023 Jul 18]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=742&srchFr=&srchTo=&srchWord=%EC%8B%AC%EC%82%AC&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=7.
33. Choi EK, Park HY. Review of worldwide regulatory and institutional requirements regarding clinical trial registration. *Public Health Wkly Rep*. 2015;8(30):691.
34. Kim SH, Yoon HJ. Exhaled nitric oxide measurement for asthma management. *Korean J Med*. 2017;92(5):453-7.