

소아 청소년 긴장성 두통 대상 중재 임상시험의 등록 현황 분석 - WHO ICTRP를 중심으로 -

최서연¹ · 정윤경^{1,2} · 한주희¹ · 방미란³ · 이선행^{1,2} · 장규태^{2,3,*} · 이진용^{4,*}

¹경희대학교한방병원 한방소아과, ²경희대학교 대학원 한방소아과학교실,
³강동경희대학교병원 한방소아과, ⁴한국한의학연구원

Abstract

The Analysis of Registration Status of Interventional Clinical Trials for Children and Adolescents with Tension-Type Headache - Focused on WHO ICTRP -

Choi Seo Yeon¹ · Jeong Yoon Kyoung^{1,2} · Han Ju Hui¹ · Bang Miran³ ·
Lee Sun Haeng^{1,2} · Chang Gyu Tae^{2,3,*} · Lee Jin Yong^{4,*}

¹Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital, Seoul, Korea

²Department of Korean Pediatric, Graduate School, Kyung Hee University

³Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University College of Korean Medicine,
Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

⁴Korean Institute of Oriental Medicine

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

Objectives

This study aimed to analyze registrations in the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform for children and adolescents with tension-type headaches.

Methods

We collected and analyzed information on the basic and clinical characteristics of patients who participated in related clinical trials. All relevant clinical trials registered on or before July 2, 2024 were included in this study.

Results

Twenty clinical trials were selected for the analysis. Behavioral therapy was the most common intervention (60%), followed by drug, device, and manual therapies. The type of headache was the most frequently mentioned inclusion criteria, noted in 70% of the patients. Outcome indicators included headache frequency and intensity, quality of life, daily functioning, and mood.

Conclusions

Further clinical trials should require informed consent, an appropriate research design, suitable controls, and clear presentation of diagnostic criteria for more accurate and ethical studies.

Key words: Tension-type headache, Clinical trial, ICTRP, Children, Adolescents

•Received: July 19, 2024 •Revised: August 13, 2024 •Accepted: August 14, 2024

*Corresponding Author1: 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

*Corresponding Author2: Lee Jin Yong
Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseongdae-ro,
Yuseong-gu, Daejeon 340543, Republic of Korea
TEL: +82-42-861-1994 / FAX: +82-42-861-5800 / E-mail: yjyee2080@hanmail.net

© 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

긴장성 두통은 기질적 원인 없이 발생하는 일차성 두통 중 하나로, 누르고 당겨지는 듯한 통증과 두개주변 압박통을 특징으로 한다¹⁾. 일반적으로 남성보다 여성에게서 유병률이 약간 더 높은 것으로 보고되고 있고, 원인으로 정확하게 규명된 바는 아직 없으며 현재는 유전적 요인과 환경적 요인 등이 다인자적으로 작용하는 것으로 여겨지고 있다^{2,3)}. 긴장성 두통은 가장 흔한 종류의 두통이자 신경계 질환으로 성인뿐만 아니라 소아 청소년에서도 쉽게 찾아볼 수 있는데, 한 연구에서는 전세계 19세 이하의 소아 청소년의 긴장성 두통 유병률이 약 38%라고 보고하고 있다⁴⁾. 또한 다른 연구에서는 긴장성 두통의 유병률이 청소년기에 급격히 증가하기 시작하여 40대에 최고점에 도달한 후 점차 감소하는 경향을 보였다고 보고하여 긴장성 두통이 소아 청소년의 유의하게 흔한 질환임을 알 수 있다⁵⁾.

긴장성 두통은 극심한 통증까지 일으키는 경우는 적으나 삶의 질이나 일상 생활의 기능에 명확한 영향을 미친다. 한 연구에서 삽화성 긴장성 두통을 앓는 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 직장에 나가지 못한 일수가 연간 9일, 업무 효율성이 크게 감소된 일수가 연간 5일 더 많았으며 만성 긴장성 두통을 앓는 사람은 직장에 나가지 못한 일수가 연간 27일, 업무 효율성이 감소된 일수가 연간 20일 더 많은 것으로 나타났다⁶⁾. 유사한 측면에서 소아 청소년의 경우 두통이 질병으로 인한 결석의 원인 중 세 번째를 차지하기도 하였다⁷⁾. 또한 청소년기의 반복적이고 지속적인 두통은 추후 신체적 문제의 악화와 정신병리적 문제 발생의 위험성을 높일 수 있다⁸⁾.

이러한 소아 청소년의 긴장성 두통을 치료하기 위해 현재 사용되고 있는 치료법은 크게 급성기 치료와 예방적 치료로 나눌 수 있다. 급성기 치료 방법은 두통이 발생한 상황에 고통을 경감하기 위해 적용되는 것으로 아세트아미노펜이나 비스테로이드성 항염증제처럼 진통제를 복용하는 것인데, 두통이 자주 재발하는 경우 소아 청소년에서의 진통제 장기 복용에 관한 연구가 많지 않다는 점에서 한계가 존재한다. 예방적 치료로는 행동 요법, 예방적 약물 요법, 건강하게 생활 방식을 조정하는 것 등이 있다. 이때 예방적으로 사용되는 첫 번째 약물은 저용량의 amitriptyline으로, 삼환계 항우울제라는 측면에서 환자가 중재 선택에 부담을

느낄 수 있을 뿐만 아니라 졸음, 기립성 저혈압 등의 부작용이 존재한다. 또한 국제 두통 학회 (International headache society, IHS)에서는 약물과용두통 (Medication-overuse headache)을 정의하고 있는데 이는 약물 요법의 장기간 과용이 두통의 치료가 아닌 또 다른 원인으로 기능할 위험성이 있음을 시사한다. 따라서 소아 청소년기의 높은 긴장성 두통의 유병률과 그 미치는 영향을 고려할 때 보다 다양하고 안전한 치료 중재가 요구된다.

레지스트리 임상시험 등록은 연구자가 연구의 배경, 목적, 설계, 방법, 결과 지표 등을 등록하는 것으로 추후 연구의 편향 및 유사한 타 연구의 반복을 효율적으로 감소시킬 수 있는 수단이다⁹⁾. 따라서 본 연구에서는 레지스트리 중 하나인 국제보건기구 (World Health Organization, WHO)의 임상시험 등록 플랫폼 (International clinical trial registry platform, ICTRP)에 등록된 임상시험 분석을 통해 소아 청소년의 긴장성 두통에 대한 연구들의 시행 현황, 중재 종류, 중재의 효과를 검증하기 위해 설정한 지표 등의 특징들을 살펴보고 한계를 파악함으로써 추후 후속 연구를 위한 보완점을 제시하고 소아 청소년의 긴장성 두통 연구의 방향을 모색하고자 한다.

II. Materials and Methods

1. 연구 검색

검색은 WHO의 레지스트리 검색원인 ICTRP를 통해 2024년 7월 2일 시행되었으며 그때까지 등록된 모든 중재 임상시험을 대상으로 하였다. 검색어로는 “headache” OR “tension-type headache” OR “tension type headache” OR “tension headache”를 사용하였으며, [search for clinical trials in children]을 사용하여 소아 청소년 대상의 중재연구를 검색하였다.

2. 연구 선정 및 제외 기준

소아 청소년의 긴장성 두통에 관한 모든 중재 임상시험을 대상으로 하였다. 중재 대상에 긴장성 두통이 포함되지 않는 경우는 제외하였고, 관찰연구나 예방, 진단, 검토, 조사 등을 목적으로 하는 연구와 같이 치료 목적이 아닌 경우와 보존적 치료 목적인 연구는 제외

하였다. 또한 중재 대상에 20세 이상의 성인이 포함되거나 나이의 상한선을 명시하지 않은 연구는 제외하였고, 포함 기준상 긴장성 두통 이외에 반드시 다른 질환이 동반되어야 하는 연구, 중재의 대상이 환아가 아닌 보호자에만 국한되는 경우는 제외하였다.

검색 및 연구 선정은 연구자 한명에 의해 이루어졌으며 타 연구자들이 검색 결과에 대해 최종 검토하였다.

3. 자료수집 및 추출 항목

검색된 연구의 자료는 엑셀을 이용하여 Comma Separated Value (CSV)파일 형태로 추출되었다. 수집된 자료는 임상시험의 기본적인 특성 (제목, 레지스트리 등록 연도, 임상시험 실시 기관 및 후원자, 임상시험 실시 국가, 모집 현황, 결과 보고 여부), 임상시험의 임상적 특성 (연구 설계, 연구 단계, 연구 중점, 중재 및 대조군, 대상자 수, 사전 동의서 작성 여부, 포함 기준, 제외 기준, 일차 결과지표, 이차 결과지표), 임상시험의 대상자에 관한 특성 (시험대상자의 연령, 성별, 건강 상태)이다.

III. Results

1. 연구 선정 결과

검색 결과 총 167건의 임상시험이 검색되었고 중복되는 8건의 연구를 제외한 159건의 임상시험을 대상으로 스크리닝을 시행하였다. 관찰연구 33건을 제외하였고, 긴장성 두통을 포함하지 않는 연구를 제외하기 위해 일차성 두통에 관한 연구이나 긴장성 두통을 포함하지 않는 연구 54건, 외상이나 기저 질환 등으로 발생한 이차성 두통에 관한 연구 30건, 두통에 관한 것이 아닌 연구 2건을 제외하였다. 이후 남은 40건의 연구를 대상으로 전문 검토를 시행하였고 치료 목적이 아닌 예방 연구 1건, 진단 연구 2건, 검토 연구 1건, 조사 연구 1건, 기타 목적의 연구 3건 및 보존적 치료 목적의 연구 1건을 제외하였다. 또한 20세 이상의 성인을 포함하는 7건의 연구와 포함된 대상의 나이의 상한선을 명시하지 않은 연구 1건을 제외하였고, 포함 기준에 긴장성 두통 이외에 반드시 다른 질환이 동반되어야 하는 연구 2건, 중재의 대상이 환아가 아닌 보호자인 연구

1건을 제외하였다. 최종적으로 긴장성 두통을 가진 소아 청소년을 대상으로 한 치료 목적의 중재 연구 20건이 선정되었다 (Figure 1).

2. 임상시험 분석

1) 임상시험 실시국가, 후원자

선정된 임상시험을 분석한 결과 실시된 국가는 미국 11건 (55%), 덴마크 3건 (15%), 이란 1건 (5%), 영국 1건 (5%), 이탈리아 1건 (5%), 독일 1건 (5%), 터키 1건 (5%), 보고하지 않음 1건 (5%)으로 미국이 가장 많은 것으로 나타났다. 20건의 임상시험 모두 시험의 후원자가 명시되어 있었으며 시애틀 아동병원 (Seattle Children's Hospital) 3건 (15%), 존스홉킨스 대학 (Johns Hopkins University) 2건 (10%)이외 나머지는 각각 상이하였다 (Table 1).

2) 모집 현황 및 연구 결과보고

선정된 임상시험의 모집현황은 연구종결 14건 (70%), 모집 진행중 3건 (15%), 모집 시작하지 않음 1건 (5%), 모집 중단 1건 (5%), 연구철회 1건 (5%)으로 나타났으며, 모집 중단 및 연구철회의 원인은 서술되어 있지 않았다. 종결된 14건의 연구 중 결과가 보고된 연구는 2건 (10%)이었다 (Table 1).

3) 중재 종류

선정된 임상시험의 중재 종류로는 행동요법이 총 12건 (60%)으로 가장 많았고, 약물요법, 도구를 이용한 요법, 수기 요법이 각각 3건 (15%)이었으며 한의학적 치료가 1건 (5%)이었다. 행동요법으로는 다양한 중재가 등장하였는데 인지행동치료 4건 (20%), 요가 요법 3건 (15%), 온라인으로 진행되는 비대면 행동요법 1건 (5%), 근력 훈련 요법 1건 (5%), 식이요법 1건 (5%), 침 치료 중재와 병행된 행동요법 1건 (5%), 약물요법 중 Amitriptyline 중재와 병행된 행동요법 1건 (5%)이 있었다. 약물요법으로는 Ropivacaine 1건 (5%), Amitriptyline 1건 (5%)과 대추, 생강, 박하, 캐모마일, 레몬 등으로 구성된 시럽 1건 (5%)이 있었다. Ropivacaine은 근육주사 형태였고 Amitriptyline과 시럽은 경구 투여 형태였으며 세 가지 중재 모두 용량과 주기가 명확히 보고되어 있었다. 도구를 이용한 요법으로는 어플 2건 (10%), compact disc 1건 (5%)이 있었으며 모두 치료를 위해 자체적으로 고안되었다. 수기 요법으로는 정골 수기

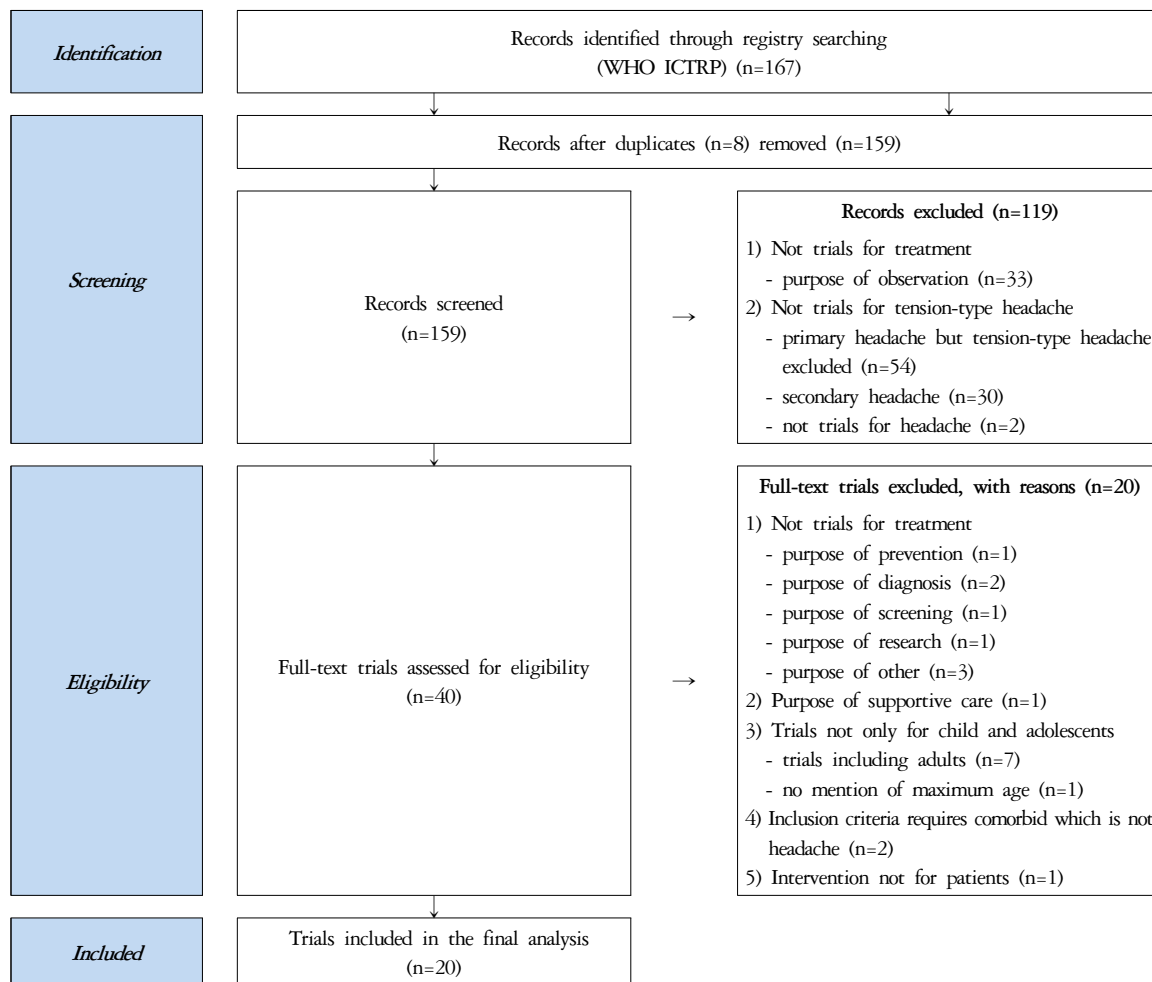


Figure 1. Flow chart of clinical trials research selection process

WHO: World health organization, ICTRP: International clinical trial registry platform

요법 (Osteopathic manipulative therapy) 1건 (5%), 카이로프랙틱 수기 요법 (Chiropractic manipulation treatment) 1건 (5%), 연부조직 수기 요법 (Connective tissue massage) 1건 (5%)이 있었다. 한의학적 치료로는 침치료와 행동 요법을 병행한 연구가 1건 (5%)이 있었다.

대조군의 중재 종류로는 무처치대조군 8건 (40%), 치료군의 중재와 같은 범주이나 세부적인 종류가 다른 중재를 사용한 연구 6건 (30%), 플라시보를 사용한 연구 3건 (15%)이었다 (Table 1).

4) 연구 단계 및 연구 설계

선정된 임상시험 중 연구 중점을 명시한 연구는 총 6건 (30%)이었으며 그중 5건 (25%)에서 효능을 단독 중점으로 제시하고 있었고 1건 (5%)에서는 효능과 안전을 복합 중점으로 제시하고 있었다. 연구 단계를 명시한 연구는 총 6건 (30%)이었으며 그중 Phase 2가 3건

(15%)으로 다수를 차지하고 있었고, Phase 3은 2건 (10%), Phase 1은 1건 (5%)이었다.

할당 방법으로는 단일군 배정을 제외한 16건 (80%)의 연구 모두 무작위 할당을 제시하였다. 연구 설계 (Intervention model)로는 평행 설계 (Parallel assignment)가 14건 (70%)으로 가장 많았으며, 단일군 배정 (Single group assignment)가 4건 (20%)으로 그 다음으로 많았다. 또한 요인 설계 (Factorial assignment)가 1건 (5%), 교차 설계 (Crossover assignment)가 1건 (5%) 존재하였다. 총 14개의 평행 설계 임상 시험 중 13건 (65%)의 연구가 2개군으로 진행되었으며 1건 (5%)의 연구가 3개군으로 진행되었다. 눈가림으로는 눈가림을 시행하지 않는 오픈라벨 (Open label)이 9건 (45%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로는 단일 눈가림 5건 (25%), 이중 눈가림 4건 (20%), 삼중 눈가림 1건 (5%), 사중 눈가림 1건 (5%)순이었다 (Table 2).

Table 1. Characteristics of included Interventional Clinical Trials

Main ID	Year	Country	Sponsor	Recruitment Status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment Group	Control Group	Duration	Results report (year)	Consent
IRCT20220222705414IN1	2022	Islamic Republic of Iran	Shahre-kord University of Medical Sciences	Pending	Both, 6-15y	tension-type headache or migraine	60	Drug : babysed syrup 10 cc, twice a month Placebo : placebo syrup 10 cc, twice a month		3 mo	X	NR
NCT05337930	2022	United Kingdom	Happyr Ltd	Withdrawn	Both, 10-16y	primary headache	0	Device : Happyr App		8 wk	X	Parents
NCT04080258	2019	Italy	Antonio Francesco Urbino	Recruiting	Both, 8-18y	primary headache	90	Massage : osteopathic manipulative therapy Massage : light touch therapy		3 mo	X	NR
NCT04043962	2019	United States	Seattle Children's Hospital	Completed	Both, 12-17y	chronic headache or other chronic pain	86	Behavioral : Web based cognitive behavioral therapy		8 wk	X	NR
NCT03426800	2018	Denmark	Vendsyssel Hospital	Completed	Both, 9-17y	headache	3	Acupuncture + Behavioral : acupuncture + training Behavioral : training	Acupuncture 3 wk + training 6 wk	6 wk	X	NR
NCT03166558	2017	United States	Marthew Morris	Recruiting	Both, 13-18y	tension-type headache	40 (20:20)	Behavioral : hatha yoga No intervention : waitlist		8 wk	O (2018, 2019)	NR
NCT02721849	2016	Germany	Universitat Duisburg-Essen	Completed	Both, 12-16y	tension-type headache or migraine	45	Behavioral : hatha yoga No intervention : waitlist		12 wk	X	NR
NCT02684916	2016	Denmark	Nordic Institute of Chiropractic and Clinical Biomechanics	Completed	Both, 7-14y	chronic headache	200	Massage : Chiropractic treatment Placebo : Non-therapeutic placebo message treatment		4 mo	X	NR
NCT02475005	2015	United States	Stephen F Butler, PhD	Completed	Both, 13-17y	primary headache	144	Device : pain self management app on smartphone No intervention : waitlist		2 mo	X	NR

Main ID	Year	Country	Sponsor	Recruitment Status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment Group		Duration	Results report (year)	Consent
									Control Group			
NCT02549300	2015	Turkey	Hacettepe University	Recruiting	Both, 10-19y	tension-type headache	30 (15:15)	Message : Connective tissue massage No intervention : waitlist	Control Group	4 wk	X	NR
NCT01974791	2013	United States	Boston Children's Hospital	Completed	Both, 8-18y	headache or limb pain or back pain	34	Behavioral : Cognitive behavioral therapy	Control Group	6 wk	X	NR
NCT01316471	2011	United States	Seattle Children's Hospital	Completed	Both, 11-17y	chronic headache or chronic abdominal pain	273	Behavioral : Online Behavioral Intervention Behavioral : Online Patient education	Control Group	8 wk	X	NR
NCT01155557	2010	Denmark	Herlev Hospital	Completed	Both, 9-18y	tension-type headache	58	Behavioral : strength training No intervention : waitlist	Control Group	10 wk	X	NR
NCT01182051	2010	United States	Johns Hopkins University	Completed	Both, 7-17y	tension-type headache or migraine	30	Behavioral : Cognitive behavioral therapy Behavioral : Relaxation Training	Control Group	8 wk	X	Parents or Guardian
NCT00853138	2009	NR	Seattle Children's Hospital	Completed	Both, 12-18y	chronic headache or chronic abdominal pain or chronic musculoskeletal pain	48	Behavioral : Cognitive behavioral therapy No intervention : waitlist	Control Group	8 wk	X	NR
NCT00726843	2008	United States	Medical College of Wisconsin	Completed	Both, 13-17y	headache	7	Behavioral : Iyengar Yoga No intervention : waitlist	Control Group	8 wk	X	NR
NCT00680823	2008	United States	Robert Hickey	Completed	Both, 7-17y	headache	150	Drug : Ropivacaine, 1.5 mL IM, lower cervical paraspinous muscle, each side Placebo : Normal saline, 1.5 mL IM, lower cervical paraspinous muscles, each side No intervention : waitlist	Control Group	30 min	O (2017)	NR

Main ID	Year	Country	Sponsor	Recruitment Status	Gender, Age (year)	Health condition	Total sample size (TG:CG)	Treatment Group		Duration	Results report (year)	Consent
								Treatment	Control			
NCT00389038	2006	United States	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati	Active, not yet recruiting	Both, 10-17y	chronic headache	132	Drug + Behavioral : Amitriptyline (up to 1 mg/kg capsule, once daily, bedtime) + Coping Skills Training	Drug + Behavioral : Amitriptyline (up to 1 mg/kg capsule, once daily, bedtime) + Headache Education	16 mo	X	NR
NCT00269581	2005	United States	Michael Rapoff, Ph.D.	Completed	Both, 7-12y	tension-type headache or migraine	35	Device : Headstrong CD-rom	Device : Educational CD-rom	NR	X	NR
NCT00181064	2005	United States	Johns Hopkins University	Completed	Both, 12-19y	chronic headache	10	Behavioral : Modified Atkins diet		3 mo	X	NR

Abbreviation: TG: Treatment group, CG: Control group, y: year, mo: month, wk: week, NR: Not reported

Table 2. Study Design of Included Clinical Trials

Main ID	Year	Insitution or sponsor	Study design				
			Type of endpoint	Phase	Allocation	Intervention model	Masking
IRCT20220227054141N1	2022	Shahre-kord University of Medical Sciences	NR	2	RCT	Parallel Assignment	Double blinded
NCT05337930	2022	Happyr Ltd	NR	NA	NA	Single Group Assignment	Open Label
NCT04080258	2019	Antonio Francesco Urbino	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Triple blinded
NCT04043962	2019	Seattle Children's Hospital	NR	NA	NA	Single Group Assignment	Open Label
NCT03426800	2018	Vendsyssel Hospital	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Double blinded
NCT03166358	2017	Matthew Morris	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Single
NCT02721849	2016	Universitat Duisburg-Essen	NR	NA	RCT	Factorial Assignment	Double blinded
NCT02684916	2016	Nordic Institute of Chiropractic and Clinical Biomechanics	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Single
NCT02475005	2015	Stephen F Butler, PhD	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Open Label
NCT02549300	2015	Hacettepe University	Efficacy	NA	RCT	Parallel Assignment	Open Label
NCT01974791	2013	Boston Children's Hospital	NR	NA	NA	Single Group Assignment	Open Label
NCT01316471	2011	Seattle Children's Hospital	NR	2	RCT	Parallel Assignment	Open Label
NCT01155557	2010	Herlev Hospital	Efficacy	NA	RCT	Parallel Assignment	Single
NCT01182051	2010	Johns Hopkins University	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Single
NCT00853138	2009	Seattle Children's Hospital	Efficacy	2	RCT	Parallel Assignment	Single
NCT00726843	2008	Medical College of Wisconsin	NR	NA	RCT	Crossover Assignment	Open Label
NCT00680823	2008	Robert Hickey	NR	NA	RCT	Parallel Assignment	Quadruple
NCT00389038	2006	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati	Efficacy	3	RCT	Parallel Assignment	Double blinded
NCT00269581	2005	Michael Rapoff, Ph.D.	Efficacy	3	RCT	Parallel Assignment	Open Label
NCT00181064	2005	Johns Hopkins University	Safety/Efficacy	1	NA	Single Group Assignment	Open Label

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

5) 사전 동의

선정된 임상시험 중 사전 동의를 받은 연구는 2건 (10%)이었다. 동의 대상의 경우 1건 (5%)은 부모님, 1건 (5%)은 부모님 혹은 보호자를 지정하고 있었다 (Table 1).

3. 긴장성 두통 임상시험 특성

1) 모집의 특징

선정된 임상시험 중 20건 (100%)의 모든 연구에서 성별에 제한을 두지 않고 모집하였다. 또한 20건 (100%) 모두 모집 대상자의 최소 연령과 최고 연령을 명시하고 있었다. 한편 대상자의 건강 상태로는 긴장성 두통 3건 (15%), 일차성 두통 3건 (15%), 긴장성 두통 혹은 편두통 4건 (20%), 만성 두통 3건 (15%)이 있었고 두통 증상만 언급한 연구 3건 (15%)이 있었다. 두

통 외 다른 질환도 포함하는 연구는 4건 (20%)이 있었으며 만성 통증 1건 (5%), 만성 복통 1건 (5%), 만성 복통 혹은 만성 골격근통 1건 (5%), 사지통 혹은 요통 1건 (5%)으로 보고되었다 (Table 1).

2) 포함 기준 및 제외 기준

선정된 임상시험 중 13건 (65%)의 연구에서 포함기준으로 연령을 제시하였으며 성별을 제시한 경우는 존재하지 않았다.

포함 기준으로 두통의 종류를 언급한 연구는 14건 (70%)이었으며 언급된 종류로는 긴장성 두통 3건 (15%), 일차성 두통 3건 (15%), 긴장성 두통 혹은 편두통 3건 (15%), 긴장성 두통 혹은 편두통 혹은 만성 두통 1건 (5%), 만성 두통 1건 (5%), 두통 3건 (15%)이 있었다. 두통의 진단을 언급한 연구는 5건 (25%)이었

고 진단 기준으로는 전문가에 의한 진단을 언급한 연구 3건 (15%), 국제두통질환분류 (International Classification of Headache Disorders, ICHD) 2건 (10%)이 있었다. 포함 기준으로 두통의 빈도를 언급한 연구는 8건 (40%)이었으며, 빈도는 주 1회 이상부터 한 달에 15일 이상 까지 다양하였다. 포함 기준으로 두통의 강도를 언급한 연구는 단 1건 (5%)이었으며 visual analogue scale (VAS)상 4점에서 7점을 그 기준으로 언급하였다. 포함 기준으로 두통의 지속 기간을 언급한 연구는 6건 (30%)이었으며 언급된 기간으로는 3달 이상이 4건 (20%), 6달 이상이 2건 (10%)이었다. 그 외에 포함 기

준으로 functional disability inventory (FDI) 척도를 언급한 연구 1건 (5%), fear of pain questionnaire (FOPQ) 척도를 언급한 연구 1건 (5%), screen for child anxiety related disorders (SCARED) 척도를 언급한 연구 1건 (5%), pediatric migraine disability assessment (PedMIDAS) 척도를 언급한 연구 1건 (5%)이 있었으며, 일상 생활에의 방해 정도를 언급한 연구 1건 (5%), 이전 다른 치료의 무효한 경험을 언급한 연구 2건 (10%)이 있었다 (Table 3).

제외 기준으로 두통의 종류를 언급한 연구는 총 10건 (50%)으로 10건 모두 이차성 두통을 언급하였다. 제외 기준으로 특정 질환이나 상태를 언급한 연구는 총

Table 3. Inclusion criteria of Included Clinical Trials

Inclusion criteria	Number	Percentage (%)
Age	13	65
Gender	0	0
Type of headache	14	70
Tension-type headache	3	15
Primary headache	3	15
Tension-type headache or migraine	3	15
Tension-type headache or migraine or chronic headache	1	5
chronic headache	1	5
headache	3	15
Diagnosis of headache	5	25
Diagnosis by expert	3	15
Diagnosis by ICHD	2	10
Frequency of headache	8	40
≥ 1 day a week	2	10
≥ 3 days a month	1	5
≥ 4 days a month	2	10
≥ 8 days a month	1	5
≥ 15 days a month	2	10
Intensity of headache	1	5
Duration of headache	6	30
≥ 3 months	4	20
≥ 6 months	2	10
Other	7	35
FDI ≥ 13	1	5
FOPQ ≥ 41	1	5
SCARED ≥ 20	1	5
PedMIDAS ≥ 21	1	5
Interference with more than one kind of daily life	1	5
Invalid for other previous treatments	2	10

Abbreviations: ICHD: International Classification of Headache Disorders, FDI: Functional disability inventory, FOPQ: Fear of pain questionnaire, SCARED: Screen for child anxiety related disorders, PedMIDAS: Pediatric migraine disability assessment

14건 (70%)으로, 제시된 항목들은 정신질환 8건 (40%), 암 5건 (25%), 대사 질환 3건 (15%), 신경학적 질환 3건 (15%), 심혈관계 질환 2건 (10%), 면역 질환, 간 질환, 자율신경계 질환, 정형외과적 질환, 신장 질환이 각 1건 (5%)씩 제시되었으며 이외에도 불면증, 발열, 염증이 각 1건 (5%)씩 제시되었다. 또한 해당 시험에서의 치료 중재인 진통제에 알리지 반응이 있는 경우를 제외한 연구가 1건 (5%) 있었으며, 외상성 손상은 2건 (10%)의 연구에서 언급되었다. 제외 기준으로 치료 경험을 언급한 연구는 총 15건 (75%)이었으며 이 중 7건

(35%)의 연구에서는 해당 시험의 중재와 동일한 치료를 받은 경우를 명시하였고, 6건 (30%)의 연구에서는 두통에 대해 약물을 포함하여 어떤 종류의 치료라도 받고 있는 경우, 2건 (10%)의 연구에서는 두통이 아닌 여타 다른 질환에 대하여 약물 치료를 받고 있는 경우를 제시하였다. 이외에도 임신을 언급한 연구가 4건 (20%), 바늘에 대한 공포, 자살기도 경험, 비정상적인 심전도 결과, PedMIDAS 척도, 심각한 저체중을 언급한 연구가 각 1건 (5%)씩 존재하였다 (Table 4).

Table 4. Exclusion criteria of Included Clinical Trials

Exclusion criteria	Number	Percentage (%)
Type of headache	10	50
secondary headache	10	50
Disease or condition	14	70
Mental disease	8	40
Cancer	5	25
Metabolic disease	3	15
Neurologic disease	3	15
Cardiovascular disease	2	10
Immune disease	1	5
Hepatic disease	1	5
Autonomic disease	1	5
Orthopedic disease	1	5
Renal disease	1	5
Insomnia	1	5
Fever	1	5
Active inflammatory state	1	5
Drug allergy	1	5
Traumatic injury	2	10
Treatment experience	15	75
Same treatment	7	35
Drug for headache	4	20
Drug for any disease	2	10
Treatment for headache	2	10
Other	9	45
Pregnancy	4	20
Fear of needles	1	5
Suicidal ideation	1	5
Abnormal ECG	1	5
PedMIDAS \geq 141	1	5
Underweight	1	5

Abbreviations: ECG: electrocardiogram, PedMIDAS: pediatric migraine disability assessment

3) 결과 지표

일차 결과지표로 두통의 빈도를 언급한 연구는 총 9건 (45%)으로, 그 중 5건 (25%)은 구체적으로 두통의 발생 일자를 제시하였다. 두통의 강도를 언급한 연구는 총 10건 (50%)으로, 강도의 기준으로 numeric rating scale (NRS)를 언급한 연구 3건 (15%), VAS를 언급한 연구 2건 (10%)이 있었으며 두통의 강도가 퇴원할 수 있을 정도로 충분히 감소된 경우를 언급한 연구 1건 (5%)이 있었다. 두통이 삶의 질에 미치는 영향을 언급한 연구는 1건 (5%)으로, quality of life-short form-36 (QoL-SF-36) 척도를 기준으로 제시하였다. 두통이 일상 기능에 미치는 영향을 언급한 연구는 총 6건 (30%)으로, 그 기준으로 척도를 언급한 연구 중 child activity limitations interview-9 (CALI-9) 2건 (10%), FDI 1건

(5%), PedMIDAS 1건 (5%)이 있었으며 기준으로 두통으로 인한 학교 결석 일수를 언급한 연구도 1건 (5%) 존재하였다. 두통이 기분에 미치는 영향을 언급한 연구는 2건 (10%)으로, 그 중 1건 (5%)에서는 pediatric anxiety rating scale (PARS)를 제시하였다. 통증에 관한 척도를 언급한 연구는 총 3건 (15%)으로, pain coping questionnaire (PCQ), McGill SF pain questionnaire, FOPQ가 각각 1건씩 언급되었다. 두통으로 인해 발생한 다른 치료에의 수요를 언급한 연구는 1건 (5%)으로, 구체적으로 약물 복용량을 제시하였다. 기타 결과 지표로는 해당 시험의 중재 완수율, 자체적으로 제작된 설문지, 정부 근골격계의 여러 지표들이 언급되었다 (Table 5).

Table 5. Primary Outcome Measurements of Included Clinical Trials

Outcome	Number	Percentage (%)
Frequency of headache	9	45
Number of days of headache	5	25
Intensity of headache	10	50
NRS	3	15
VAS	2	10
relief enough to be able to discharge	1	5
Impact on quality of Life	1	5
QoL-SF-36	1	5
Impact on functional ability	6	30
CALI-9	2	10
FDI	1	5
PedMIDAS	1	5
Number of days absent from school	1	5
Impact on mood	2	10
PARS	1	5
Scale of pain	3	15
PCQ	1	5
McGill Short Form Pain Questionnaire	1	5
FOPQ	1	5
Demand for other treatment	1	5
Drug dose	1	5
Other	2	10
Completion rate of intervention	1	5
Self-made questionnaire	1	5
Cervical MVC, RFD, FS	1	5

Abbreviations: NRS: numeric rating scale, VAS: visual analogue scale, QoL-SF-36: quality of life-short form-36, CALI-9: child activity limitations interview-9, FDI: functional disability inventory, PARS: pediatric anxiety rating scale, PCQ: pain coping questionnaire, FOPQ: fear of pain questionnaire, MVC: maximal voluntary static capacity, RFD: rate of force development, FS: force-steadiness

이차 결과지표로 두통의 빈도를 언급한 연구는 단 1건 (5%)이었다. 두통의 강도를 언급한 연구는 총 6건 (30%)으로, 그 기준으로 NRS와 total tenderness score (TTS)를 언급한 연구는 각각 1건씩 존재하였다. 두통이 삶의 질에 미치는 영향을 언급한 연구는 총 6건 (30%)으로, pediatric quality of life inventory를 기준으로 언급한 연구가 3건 (15%)으로 가장 많았고, 그 외 삶의 질에 관한 다양한 종류의 척도가 각 1건씩 언급되었다. 두통이 일상 기능에 미치는 영향을 언급한 연구는 총 8건 (40%)으로, 그 기준으로 PedMIDAS를 언급한 연구가 3건 (15%)으로 가장 많았고 그외 FDI와 adolescent sleep wake scale (ASWS)가 각각 1건씩 존재하였다. 두통이 기분에 미치는 영향을 언급한 연구는 총 3건 (15%)으로, depressions inventar fur kinder und jugend-

liche (DIKJ), beck depression inventory (BDI), children's depression inventory (CDI)가 각각 1건씩 언급되었다. 통증에 관한 척도를 언급한 연구는 총 4건 (20%)으로, pain catastrophizing scale for parents (PCS-P)가 2건 (10%)으로 가장 많았으며 그외 다양한 종류의 척도가 1건씩 언급되었다. 두통으로 인해 발생한 다른 치료에의 수요를 언급한 연구는 3건 (15%)으로, 2건 (10%)의 연구에서 약물 복용량을 그 기준으로 제시하였다. 기타 지표로는 해당 시험의 중재 완수율이 4건 (20%)으로 가장 많았고, 부작용을 언급한 2건 (10%)의 연구도 있었으며 그 외에 각종 설문지, 호르몬 농도, 근골격의 가동 범위, 유산소 능력, 만족도 등 다양한 종류의 지표들이 이차 지표로 언급되었다 (Table 6).

Table 6. Secondary Outcome Measurements of Included Clinical Trials

Outcome	Number	Percentage (%)
Frequency of headache	1	5
Intensity of headache	6	30
NRS	1	5
TTS	1	5
Impact on quality of Life	6	30
Pediatric quality of life inventory	3	15
PedsQL multidimensional fatigue scale	1	5
Quality of life	1	5
WHOQL-BREF	1	5
Impact on functional ability	8	40
PedMIDAS	3	15
FDI	1	5
ASWS	1	5
Impact on mood	3	15
DIKJ	1	5
BDI	1	5
CDI	1	5
Scale of pain	4	20
PCS-P	2	10
P-PDI	1	5
PPCI-R	1	5
Pain self efficacy scale	1	5
BAPQ	1	5
Demand for other treatment	3	15
Drug dose	2	10
Other	14	70
Completion rate of intervention	4	20
Side effect	2	10

Outcome	Number	Percentage (%)
PROMIS pediatric global health scale	1	5
TEI	1	5
Problem Questionnaire	1	5
PSS-10	1	5
ARCS	1	5
CSRI	1	5
HHI	1	5
TSA-II	1	5
Cortisol measured by hair, saliva	1	5
Salivary alpha-amylase measured by saliva	1	5
DHEA measured by saliva	1	5
Cervical ROM	1	5
Ergometer bicycle test	1	5
Number of days absent school	1	5
Number of patients admitted for further treatment	1	5
Number of ER visits in 72 hours	1	5
Improvement measured by likert scale	1	5
Satisfaction for treatment	1	5

Abbreviations: NRS: numeric rating scale, TTS: total tenderness score, PedsQL: pediatric quality of life, WHOQL-BREF: World Health Organization quality of life bref, PedMIDAS: pediatric migraine disability assessment, FDI: functional disability inventory, ASWS: adolescent sleep wake scale, DIKJ: depressions-inventar fur kinder und jugendliche, BDI: beck depression inventory, CDI: children's depression inventory, PCS-P: pain catastrophizing scale for parents, P-PDI: paediatric pain disability index, PPCI-R: paediatric pain coping inventory revise, BAPQ: bath adolescent pain questionnaire, TEI: treatment evaluation inventory, PSS-10: perceived stress scale-10, ARCS: adult responses to children's symptoms, CSRI: client service receipt inventory, HHI: helping for health inventory, ROM: range of motion, ER: emergency room

IV. Discussion

본 연구는 소아 청소년의 긴장성 두통 치료 목적으로 WHO ICTRP에 등록된 중재 임상시험을 대상으로 하여 분석하였다. 의약품 국제조화회의 (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH)에서는 1996년 임상시험 등록에 대한 가이드라인을 제정 후 2016년 개정하였으며 이는 임상시험의 설계, 수행, 기록, 보고를 위한 윤리적이고 과학적인 국제적 표준으로 사용되고 있다¹⁰⁾.

해당 가이드라인에 따르면 연구자는 시험대상자에게 관련 시험의 모든 정보를 고지한 후 자발적으로 참여할 것인지에 대해 확인 및 서명과 날짜를 포함하여 동의서를 받아야 하며, 동의서에는 시험의 목적, 치료법, 절차, 잠재적 위험성과 이익, 손상에 대한 보상과 치료, 금전적 보상 등이 명시되어야 한다. 그러나 본 연구에서 선정된 임상시험 20건 중 시험대상자의 보호자에게 동의를 받은 연구는 단 2건이며 나머지 18건에

서는 동의에 관한 절차가 언급되어 있지 않다. 동일 가이드라인에서는 미성년자인 소아 청소년은 취약한 환경에 있는 시험대상자 (Vulnerable subjects)에 해당함을 명시하고 있으며, 시험대상자 또는 법적 권한이 있는 대리인 (Legally acceptable representative)이 문서를 읽을 수 없는 경우 입회인이 대신하는 등 소아 청소년의 참여 동의에 대하여 자세하고 구체적인 기준점과 방법을 제시하고 있다. 시험 참여에 대한 동의는 종류를 불문하고 모든 임상시험의 중요한 과정이며 해당 시험이 윤리적이고 공정하게 이루어질 수 있는 기초이므로 추후 소아 청소년을 대상으로 하는 후속 임상시험에서는 동의에 보다 면밀한 주의가 필요할 것으로 생각한다. 또한 해당 가이드라인에 따르면 연구자는 시험이 완료되거나 조기 종료된 경우, 시험결과보고서를 준비 및 제출해야 하는 반면 종결된 임상시험 14건 중 결과를 보고한 연구는 단 2건이었으며, 종결되지 않은 시험 중 모집을 중단한 1건과 연구를 철회한 1건은 그 이유를 보고하지 않았다. 임상시험에서의 중재의 유효성을 입증하기 위해서는 결과 보고가 필요하며 연구가 종결될

수 없었던 원인을 보고하는 것 또한 후속 연구의 계획 수립에 도움이 될 수 있으므로 결과 보고에 보다 많은 노력이 기울여져야 할 것이다.

사용된 중재의 종류로는 행동요법이 12건으로 가장 많았으며 다음으로는 도구를 이용한 요법, 수기 요법이 약물 요법과 함께 각 3건으로 두 번째로 많았다. 이는 시험대상자가 소아 청소년인 만큼 비침습적이고 대상자에게 가해지는 고통과 부담이 적은 중재가 우선적으로 선택된 것으로 생각해볼 수 있다. 또한 중재가 온라인으로 진행되거나 자체적으로 제작된 어플리케이션 및 CD를 사용하는 등 현대적인 도구가 동원되는 연구들이 존재하였는데 이 또한 인터넷, 핸드폰 등의 이용에 어려움이 없는 대상자의 특성에 기반하여 선정되었음을 알 수 있다. 한편 행동요법 중에서도 가장 많이 사용된 방법은 인지행동치료였는데, 이는 긴장성 두통이 기질적인 원인과는 무관하며 최근 그 기전으로 중추신경계의 통각 수용로가 스트레스와 부정적인 감정 발생 시 세로토닌과 뉴로펩타이드를 매개로 더욱 민감해지고 활성화된다는 점이 지목되고 있는 것과 유관한 것으로 사료된다^{11,12}. 한편 한의학적 치료로는 단 1건의 연구에서 행동 요법과 병행된 침 치료가 언급되었는데, 사용된 혈위, 침의 규격, 유침 시간 등 시술에 필요한 구체적인 정보가 기재되지 않아 추후 결과 보고에서 해당 부분의 보완이 필요할 것으로 사료된다.

연구 설계 중 할당 방법을 살펴보면 단일군 연구를 제외한 모든 연구에서 무작위 할당을 제시하여 비뉘림의 위험성이 낮다고 볼 수 있으나 연구 종점과 연구 단계는 각각 6건의 연구에서만 언급되어 추후 보완이 필요할 것으로 생각한다. 특히 중재의 안정성을 판단할 수 있는 연구 단계는 위에서 언급했듯 시험대상자인 소아 청소년이 취약한 시험대상자임을 고려할 때 반드시 언급해야 하는 정보라고 할 수 있다.

연구 설계로는 평행 설계가 14건으로 가장 많았으며 4건에서 언급된 단일군 배정 외에 요인 설계와 교차 설계가 각각 1건씩 존재하였다. 요인 설계를 사용한 연구는 두통을 호소하는 환자 당사자와 부모님 모두를 그 대상으로 하여 각 대상이 중재를 받는 경우와 무처치를 받는 경우를 계산하여 총 4가지 그룹으로 나눈 것으로, 중재 대상으로 환자뿐만 아니라 보호자까지 포괄함으로써 효과를 확인하고자 했다는 점에서 타 연구와 차별점을 갖는다. 교차 설계를 사용한 연구는 임상 시험에 자발적으로 참여한 모든 대상자들이 중재를 받을 수 있다는 점, 적은 수의 표본으로도 많은 결과를

수집할 수 있다는 점 등의 장점을 갖는다. 그러나 종료된 중재의 잔류효과가 있을 수 있어 중재적 개입이 중단되자마자 질환이 재발하는 경우에 적합한 설계이므로, 긴장성 두통의 특성을 고려할 때 잔류효과를 배제할 수 없다는 측면에서 한계가 존재한다¹³.

대조군으로는 무처치 대조군이 가장 많았고 그 다음으로는 치료군의 중재와 유사한 범위의 다른 중재를 사용한 연구와 위약을 사용한 연구가 각각 뒤를 이었다. 위약과 무처치 대조군을 모두 언급한 한 연구는 그 대상이 두통의 통증으로 인해 응급실에 내원한 환아로, 무작위 할당을 통해 실험군에 배정된 환아는 Ropivacaine을 투여받은 반면 위약군은 같은 용량의 식염수를 투여받고 무처치 대조군은 30분간 처치 없이 대기하는 것으로 설계되어 있었다. 위약의 사용은 의료 윤리의 기본 중 하나인 자발적 동의의 특성과 충돌하기 쉬우므로 그 효과와 윤리성에 대하여 지속적인 논쟁이 있으며 그 사용이 정당화되는 상황은 다소 제한적이다¹⁴. 실제로 미국 의학협회 (American Medical Association, AMA)에서는 환자의 동의 없이는 위약 사용이 결코 허용되지 않는다는 기준을 제시하기도 하였다¹⁵. 위약과 윤리성의 충돌에 대한 대안 중 하나는 의사의 판단하에 환자에게 위약 처치가 해롭지 않다는 전제하에 위약에 관한 정보를 생략하는 것이다. 그러나 해당 시험은 응급실에 내원할 정도의 강한 통증을 호소하는 경우이므로 위약의 사용이나 무처치의 실행이 무해하다고 보기에는 어려움이 있다. 해당 중재의 효과를 입증하면서도 대상자에게 가해지는 해를 최소화 할 수 있는 다른 형태의 연구 설계가 필요할 것으로 사료된다.

포함 기준으로는 두통의 종류, 빈도, 강도, 기간 등이 언급되었다. 국제두통질환분류 3판 (International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3)에 따르면 두통은 기질적 원인의 유무에 따라 크게 일차성과 이차성으로 나눌 수 있으며, 일차성은 다시 긴장성 두통, 편두통, 삼차자율신경두통, 기타원발두통으로 나눌 수 있다¹⁶. 이중 일차성 두통 내에서 아형을 구별 및 진단하는 것은 아형 사이 증상이 유사하거나 겹칠 수 있어 어려움이 있다¹⁷. 일부 연구에서 포함 기준으로 일차성 두통 전체를 명시하거나, 긴장성 두통만이 아닌 긴장성 두통 혹은 편두통으로 확대하여 명시한 것은 이러한 이유에서 기인한 것으로 사료된다. 다만 두통의 세부적인 진단이 어려운 과정인 만큼 포함 기준에서 진단 기준을 명시한 연구가 총 5건에 그친 것은

한계라고 볼 수 있다. 마찬가지로 제외 기준에서 이차성 두통이 총 10건으로 가장 많이 언급되었는데, 진단 기준을 명시한 연구는 단 한건도 존재하지 않았다. 추후 연구에서는 질환의 세부적인 진단이 필요한 경우 구체적인 진단기준을 제시하는 것이 연구의 정확도를 높이는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

일차 결과지표로는 두통의 빈도, 강도, 삶의 질에 미치는 영향, 일상 기능에 미치는 영향, 기분에 미치는 영향, 통증의 정도, 다른 치료의 필요성 등이 제시되었다. 두통의 강도와 빈도가 각각 첫 번째, 두 번째로 많이 언급된 것은 두통 완화의 정도를 직관적으로 비교할 수 있는 기준이므로 선택된 것으로 사료된다. 또한 삶의 질과 일상 기능 및 기분에의 영향이 지표로 선택된 것은 두통이 생활 전반에 걸쳐 광범위한 영향을 미치는 질환임을 시사하는데, 특히 소아 청소년이 대상인만큼 생활 중 중요한 측면인 학교 결석일수가 지표로 선정된 것을 볼 수 있다. 다만 이차 결과지표에서도 볼 수 있듯 관련된 항목들을 평가하기 위해 매우 다양한 척도와 설문지가 제시되었다. 각 항목을 평가할 때 사용되는 대표적인 척도가 설정된다면 연구 결과 사이의 비교가 용이할 것이며 결론의 신빙성에도 기여할 것이다.

본 연구는 레지스트리 검색원 중 WHO ICTRP만을 대상으로 했다는 점에서 한계가 있을 수 있으나, ICTRP는 ClinicalTrials 뿐만 아니라 한국, 중국, 일본, 호주, 네덜란드, 브라질, 인도, 유럽 연합, 쿠바, 독일, 이란, 스리랑카, 태국, 페루, 레바논 등 다양한 국가에 걸쳐 Australian new Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), Clinical Trials Registry - India (CTRI) 등 17종의 레지스트리가 등록되어 있으며 International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)의 권고사항에 부합되는 레지스트리만을 등록하고 있으므로 대표적인 레지스트리 검색원이며 분석에 그 의의를 가진다. 긴장성 두통은 앞서 언급했듯 특성상 환자의 일상 생활에 상당한 영향을 미치는 질환이다. 본 연구가 소아 청소년의 긴장성 두통을 대상으로 하는 추후의 연구에 참고 자료를 제공함으로써 환자의 삶의 질에 긍정적인 영향을 미칠 것을 기대한다.

V. Conclusion

본 연구는 소아 청소년의 긴장성 두통 치료 목적으로 WHO ICTRP에 2024년 7월 2일까지 등록된 중재 임상시험을 대상으로 분석하였고 그 결과는 다음과 같다.

1. 동의 여부를 분석한 결과 2건 (10%)에서 시험대상자의 법적 권한이 있는 대리인의 동의를 언급하였고 18건 (90%)에서는 동의를 언급하지 않았다. 소아 청소년이 취약한 환경에 있는 시험대상자임을 고려할 때 추후 임상시험에서는 동의를 위한 보다 면밀한 주의가 요구된다.
2. 사용된 중재를 분석한 결과 행동요법이 12건 (60%)으로 가장 많았고 이외에도 약물 요법, 도구를 이용한 요법, 수기 요법 등이 언급되어 소아 청소년을 고려하여 대상자에게 부담이 적고 비침습적인 중재 위주로 선택되었음을 알 수 있다. 행동요법 중 가장 많이 제시된 것은 인지행동치료로, 이는 스트레스와 부정적인 감정이 신경학적 물질을 매개로 긴장성 두통을 일으킬 수 있다는 기전과 유관한 것으로 사료된다.
3. 연구 설계를 분석한 결과 평행 설계가 14건 (70%)으로 가장 많았고 단일군 배정 외에 요인 설계와 교차 설계가 각 1건 (5%)씩 제시되었다. 교차 설계는 두통의 특성을 고려할 때 중재가 종료된 이후 잔류효과를 배제하기 어렵다는 점에서 한계가 있으므로 해당 중재에 대해 보다 적합한 연구 설계가 요구된다.
4. 대조군을 분석한 결과 무처치, 유사한 범위의 다른 중재, 위약 순으로 언급되었다. 무처치와 위약은 그 특성상 환자에게 위해를 주지 않는다는 전제하에 실행되어야 하므로 대조군 설계시 시험대상자의 상황이나 질환의 경중에 따라 신중한 윤리적 고려가 필요할 것으로 사료된다.
5. 포함 기준을 분석한 결과 두통의 빈도와 종류가 가장 많이 언급되었으며, 두통의 종류를 언급한 14건 (70%) 중 진단 기준을 제시한 연구는 총 5건 (25%)이었다. 일차성 두통은 아형 사이 증상의 유사성, 동시성으로 인해 진단의 어려움이 있으므로 두통의 종류를 기준으로 제시할 시 진단 기준을 함께 언급하는 것이 필요하다.

6. 결과 지표를 분석한 결과 두통의 빈도와 강도 외에 삶의 질, 일상 기능, 기분 등 다양한 지표들이 포함되었으며 이는 두통이 생활 전반에 걸쳐 광범위한 영향을 미칠 수 있음을 보여준다. 생활 전반의 다양한 지표 비교시 대표적인 척도가 설정된다면 임상 시험들을 비교하고 결론을 도출하는 것이 더욱 용이할 것이다.

VI. References

- Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, Ashina H, Buse DC, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Diener HC, Lipton RB. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):24.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147.
- Scripter C. Headache: tension-type headache. *FP Essent*. 2018;473:17.
- Jensen RH. Tension-type headache - the normal and most prevalent headache. *Headache*. 2018;58:339.
- Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Allah FA, Abdelalim A, Raddadi RM, Ansha MG, Barac A, Bensenor IM, Doan LP, Edessa D, Endres M, Foreman KJ, Gankpe FG, Gopalkrishna G, Goulart AC, Gupta R, Hankey GJ, Hay SI, Hegazy MI, Hilawe EH, Kasaeian A, Kassa DH, Khalil I, Khang YH, Khubchandani J, Kim YJ, Kokubo Y, Mohammed MA, Mokdad AH, Lakeh MM, Nguyen HLT, Nirayo YL, Qorbani M, Ranta A, Roba KT, Safiri S, Santos IS, Satpathy M, Sawhney M, Shiferaw MS, Shiue I, Smith M, Szoeki CEI, Truong NT, Venketasubramanian N, Weldegwergs KG, Westerman R, Wijeratne T, Tran BX, Yonemoto N, Feigin VL, Vos T, Murray CJL. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:954.
- Ashina S, Buse DC, Bjorner JB, Bendtsen L, Lyngberg AC, Jensen RH, Lipton RB. Health-related quality of life in tension-type headache: a population-based study. *Scand J Pain*. 2021;21:778.
- Obermeier V, Murawski M, Heinen F, Landgraf MN, Straube A, von Kries R, Ruscheweyh R. Total health insurance costs in children with a migraine diagnosis compared to a control group. *J Headache Pain*. 2021;22:140.
- Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, Trillo S. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia*. 1998;18:455.
- Yu H, Liu JP. A review of international clinical trial registration. *Chin J Integr Med*. 2007;5(3):234.
- Ministry of Food and Drug Safety. Intergrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. [place unknown]: Clinical Drafting Department; 2024 [cited 2024 Jul 9]. Available from: database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Abbdendum.pdf
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20:486.
- Vandenhede M, Schoenen J. Central mechanisms in tension-type headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6:392.
- Craig MM. How to choose your study design. *J Pediatr Child Health*. 2020;56(7):1018.
- Faden RR, Beauchamp TL. A history and theory of informed consent. New York: Oxford University Press. 1986.
- American Medical Association. Code of medical ethics opinion 2.1.4: use of placebo in clinical practice [Internet]. [place unknown]: American Medical Association; 2018 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://code-medical-ethics.ama-assn.org/ethics-opinions/use-placebo-clinical-practice>.
- International Headache Society. International classification of headache disorders 3rd edition [Internet]. [place unknown]: International Headache Society; 2018 [cited 2024 Jul 10]. Available from: <https://ichd-3.org/>.
- Dale PC, Thomas JC, Hazle CR. Physical therapist clinical reasoning and classification inconsistencies in headache disorders: a United States survey. *J Man Manip Ther*. 2019;28(1):28.