

메타분석(Meta-analysis)¹⁾

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 김춘배

1. 메타분석의 대두 배경과 정의

조깅이 건강에 유익하기 보다는 해로운 것 아닌가? Beta-blocker가 심근경색증으로 인한 사망을 예방할 수 있는가? BCG 백신의 효과가 전세계적으로 동일한가? 일반적으로 역학자(epidemiologist)를 포함한 많은 연구자들은 종종 이런 의문들을 갖게 된다. 흔히 그 대답은 '아니다'로 귀결된다. 즉, 의학의 한 특정 분야에 대해서 역학적으로 결점이 하나도 없는 연구를 수행했을 지라도 그 중요한 연구가설을 모두 검증할 수가 없기 때문이다. 따라서 연구자들은 특정 주제에 대한 기존의 연구결과들에 대한 폭넓은 검토를 모색하게 된다.

메타분석은 기존 연구논문 분석시 연구결과의 패턴 또는 추세를 설명하기 위해 해당 결과들을 통합(outcome synthesis)하여 총괄적인 결론을 유도(smoothing)할 수 있는 통계적 분석방법을 말한다. 그 목적은 연구결과(정보)의 확인, 오차(errors)의 발견, 추가적인 결론을 위한(귀납적) 탐색 및 향후 연구를 위한 새로운 가설의 제공 등이다.

최근까지 많은 의학자들은 질병의 발생률이 다빈도일 뿐만 아니라 중증도가 높아 생명을 위협해 온 만성질환의 효과적인 관리방법을 찾기 위해 그 위험요인의 규명에 대한 다양한 역학적 연구들을 시행해 왔다. 또한 새로이 개발된 의료기술이 전통적 방법에 비해 더 효과가 좋다는 것을 입증하기 위해서 주로 임상시험(clinical trials)을 포함한 수많은 연구들을 수행하기도 했다(Laupacis 등, 1992). 이 때 연구대상(연구시기나 연구지역 포함)을 달리하여 여러 연구자들이 동일 주제에 관한 연구를 진행하였을 경우, 그 연구결과들의 추세나 관련 연구들이 모두 동일한 효과를 갖는지를 알아보기 위해 동질성(homogeneity) 또는 이질성(heterogeneity) 검정의 필요성이 제기되었다. 즉, 연구결과가 다양할 때 각 연구의 결과를 유의수준 p 값으로 요약, 그 p 값들을 병합하여 종합적인 결론을 유추하는 것이 메타분석의 직접적인 배경이 되었다(Jenicek, 1989; 송혜향, 1992; Greenland, 1994).

2. 메타분석의 국내외 연구 동향

가. 메타분석의 국외 연구 동향

메타분석은 미국의 보건의료정책연구소(AHCPR) 등에서 의료서비스의 효과에 대한 평가와

1) 이 글은 현대역학에 게재된 메타분석에 관한 원본[박종구(김춘배), 1999]을 중심으로 재편집하여 작성된 원고입니다.

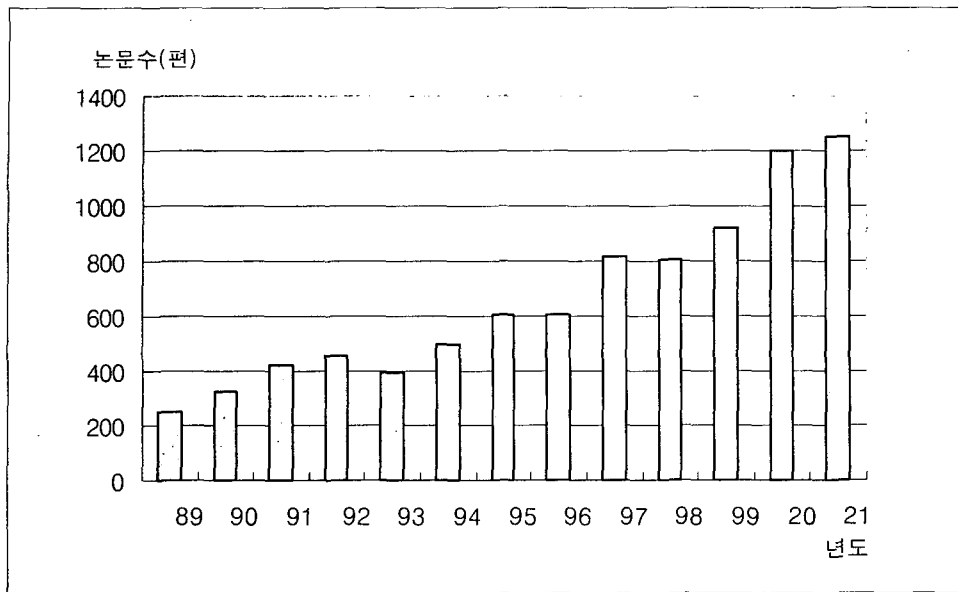


그림 1. 연도별 메타분석 관련 발표 논문의 추이(메드라인 검색)

진료의 향상을 위해 진료지침(clinical practice guidelines)의 개발을 시도하는 과정 중 핵심적인 단계로 관찰연구 등을 포함하여 기존 문헌에 대한 과학적 방법론을 광범위하게 적용함으로써 발전되었다(Fink 등, 1984; Wennberg 등, 1987; Eddy, 1990; Kelly와 Swartwout, 1990; ACP, 1995; Brownman, 1995). 이 외에도 미국 등에서 메타분석 관련 소프트웨어(StatXact, EGRET, FAST*PRO 등)의 개발과 적용(Hasselblad 등, 1995)이 발전의 촉매 역할을 하였다.

한편 그동안 메타분석의 한계로 지적되어 온 여러 편견(bias)의 개입을 극복하거나 평가할 수 있는 방법과 추정된 통합 유효크기(common effect size)의 엄밀성(robustness)을 검정할 수 있는 민감도 검정기법들이 개발됨에 따라 메타분석의 활용 가능성이 더욱 넓어졌다(Joseph 등, 1997). 물론 이러한 메타분석의 일차적 대상은 메타분석의 연구단위가 되는 개별연구에 편지의 개입 여지가 적은 확률할당 임상시험으로서 이 기법을 관찰연구에 적용하는 데에는 여러 한계가 있음이 지적되어 왔으며, 아직 이견들이 존재하고 있다(Shapiro, 1994; Cook 등, 1995). 그럼에도 불구하고 엄격한 방법이 적용되기 어려운 위험요인의 평가 등에 있어 메타분석의 의의가 입증되고 있어 의학분야에서도 관찰연구에 메타분석의 기법을 적용하는 사례들이 늘어나고 있다(Beral, 1995; Smith 등, 1997). 즉, RCTs 만을 대상으로 하는 메타분석이 대개 관찰연구에 대한 메타분석보다 더 선호되었지만, Stroup 등(2000)의 보고에 의하면, 보건분야에서 관찰연구와 관련된 메타분석 논문의 게재 수가 지난 40여년동안 눈에 띄게 급증(1955~1992년에 678편, 1992~1995년에 525편, 1996년 한 해에 400편 이상)해 왔다고 한다.

이런 결과의 하나로 메드라인 검색을 통해 확인된 최근 10여년동안의 연도별 메타분석 관련 연구의 동향을 보면, 1994년도까지는 연간 300~400여편이, 그 이후로는 급격히 증가된 연간 60

0~800여편 이상이, 1999년 이후에는 900~1,000여편 이상의 논문들이 발표되고 있는 추세이다. 따라서 1989년부터 2001년까지 메타분석 관련 연구논문들은 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>의 MEDLINE에서 확인한 바, 총 8,600여편이 발표되었다(그림 1).

나. 메타분석의 국내 연구 동향

이에 비해 국내 보건의료분야에서는 1960년대 말에서부터 대한내과학회 등 각 분과 학회별로 전문학술지의 발간을 계기로 연구논문이 축적되기 시작 이래로 1990년대 이후 그 게재량이 급속히 증가(지제근, 1995)하였음에도 불구하고, 연구방법론상 메타분석법을 이용한 연구들이 미진하기 때문에 그 연구결과에 대한 자료의 자체 뿐만 아니라 한국인에 대한 통합된 연구결과를 쉽게 파악하기가 어려운 상태이다(이형기 등, 1991; 유봉숙 등, 1994; 홍창기, 1995). 한 예로 일부에서 뇌혈관질환 관련된 연구논문의 질적 고찰을 시도하여 연구동향을 파악하고 향후 연구 방향을 제공해 왔으나(이원희 등, 1981; 이학중 등, 1991; 박종구, 1993), 이 연구들은 분석목적이 뇌혈관질환의 병형별 변화나 개별 논문에 근거한 부분적 평가를 제공해주는 기술적(narrative) 분석에 머물러 실질적인 위험요인의 규명이나 의미있는 연구결과들의 통합에 이르지 못하고 있다.

이런 중에 1991년(김원옥 등) 대한마취과학회지에 “기관내 삽관후 혈액학적 변화의 예방-모음분석(meta-analysis)”이라는 메타분석 관련 논문이 국내 보건의료분야에서는 처음으로 발표된 바 있다. 이후 메타분석법 관련 QBASIC 프로그램의 개발(송혜향, 1992)과 간호학탐구에 “메타분석법”의 소개(송혜향, 1992) 및 전산 소프트웨어의 개발없이 단순히 저서 차원에서의 『사회과학의 메타분석 방법론』의 발간(이지훈, 1993) 등이 국내 메타분석연구의 촉매 역할을 하게 되었다. 이를 계기로 대한간호학회지(1992), 소아과(1994), 한국보건통계학회지(1995), 대한간학회지(1996), 호스피스논집(1996), 대한산부인과학회잡지(1997) 및 예방의학회지(1997) 등의 기초의학, 임상 의학과 간호학 영역에서 질적 및 계량적 메타분석방법에 의한 연구들이 폭넓게 진행되어 발표되었다. 또한 메타분석 관련 SAS용 소프트웨어(송혜향, 1998) 및 보건의료 관련 한국문헌의 메타분석 시스템(김준배 등, 2001)의 개발(<http://www.metakorea.or.kr>)로 이 분야의 연구들이 보다 활성화되면서 최근 대두되고 있는 근거중심의학(evidence-based medicine)과의 연계도 모색(배종면, 2000)하게 되었다. 다음 표 1에는 인터넷의 보건의료정보시스템(<http://www.richis.org> /, <http://www.medric.or.kr/>)을 통해 검색이 가능하였던 메타분석 관련 국내 주요 연구논문의 현황을 제시하였다.

3. 메타분석의 과정과 기법

메타분석은 ‘개략’ 또는 ‘개관’한다는 뜻으로 Glass(1976)가 ‘메타’라 명명하였으나 그 근본이 되는 통계적 이론으로는 이미 1930년대에 Fisher(1932)와 Pearson(1933)이 개별 연구의 유의성검정 결과를 병합하므로서 통합된 결론을 유도하려는 시도를 하였다. 이런 방법론이 1970년대

표 1. 메타분석 관련 국내 주요 연구논문의 현황

연구논문 제목	게재 학술지	발표연도
한국인 치료순응도 향상을 위한 개입효과에 대한 메타분석	보건행정학회지	2002
Is body mass index the prognostic factor in breast cancer? : A meta-analysis	J Korean Med Sci	2001
혈중 납과 혈압의 연관성에 관한 메타분석	예방의학회지	2001
Meta-analysis of hypertension as a risk factor of cerebrovascular disorders in Koreans	J Korean Med Sci	2001
지지 간호중재 효과에 메타분석	아동간호학회지	2001
메타분석을 통한 이완요법의 불안감소 효과	정신간호학회지	2001
Meta-analysis of AIDS prevention programs	Korean J Heal Edu & Prom	2001
A meta-analysis of mediating effects on adolescent psychosocial smoking prevention programs in the United States	Korean J Heal Edu & Prom	2001
메타분석을 이용한 정상 영유아의 뇌간척각유발전위의 잠시에 대한 연구	대한근전도전기진단의학회지	2000
Evidence-based Medicine을 이용한 임상활용 근거 요약법	대한의사협회지	2000
Inter-relationships between arteriosclerotic risk factors: a meta-analysis	Yonsei Med J	2000
Effects of general and locoregional anesthesia on reproductive outcome for in vitro fertilization: a meta-analysis	J Korean Med Sci	2000
관상동맥심질환에 대한 항고혈압제의 효능평가를 위한 메타분석	임상약리학회지	2000
만성적 소음노출과 혈압의 상관성에 관한 메타분석	예방의학회지	2000
직업성 전자장 노출과 백혈병 발생에 관한 메타분석	예방의학회지	2000
건강증진행위 설명요인에 대한 메타분석	대한간호학회지	2000
이완요법이 불안과 혈압에 미치는 효과에 대한 메타분석	대한간호학회지	2000
Self-efficacy as a predictor of self-care in persons with diabetes mellitus: meta-analysis	대한간호학회지	1999
Clonidine과 Meperidine의 마취후 전율에 대한 약물학적 예방효과: 메타분석	대한마취과학회지	1999
Sampling based approach to bayesian analysis of grouped random effects models in Meta-analysis	부산대 대학원(석사)	1999
방광암과 Glutathione S transferase mu (GSTM1) 유전적 다형성에 관한 메타분석	대한산업의학회지	1999
비케양성 소화불량에서 Helicobacter pylori 박멸치료후 증상개선에 대한 메타분석	예방의학회지	1999
한국인 관상동맥성 심질환의 위험요인으로서 혈청지질에 관한 메타분석	예방의학회지	1999
예방의학회지를 중심으로 한 예방의학 연구의 동향과 관련된 논문의 질적 메타분석	예방의학회지	1999
메타분석 방법을 적용한 서울시 대기오염과 조기사망의 상관성 연구(1991년-1995년)	예방의학회지	1999
The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials	Hypertension	1999
Clonidine과 meperidine의 마취후 전율에 대한 약물학적 예방효과: 메타분석	대한마취과학회지	1999
한국인 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 메타분석	예방의학회지	1998
Meta-analysis를 이용한 UVB 조사량에 따른 피부암 발생 위해도의 예측 연구	예방의학회지	1998
메타분석을 통한 만성 관절염 환자의 통합 프로그램과 운동 프로그램의 효과 비교	대한간호학회지	1998
수술환자에게 적용한 간호중재 효과분석	성인간호학회지	1998
통증에 대한 간호중재 효과의 메타분석	고려대 대학원(석사)	1998
국내 암환자와 관련된 연구논문의 메타분석(실험연구를 중심으로)	대한간호학회지	1997
전립선비대증의 진료지침 개발을 위한 한국문헌의 메타분석	예방의학회지	1997
전자기장에 대한 직업적인 노출과 뇌종양: 메타분석	산업보건	1997
산후 모체 합병증 및 태아, 신생아 합병증에 따른 노령산모의 메타분석	대한산부인과학회잡지	1997
일반적, 임상적 특성에 따른 노령산모의 메타분석	대한산부인과학회잡지	1997
암환자들의 증상완화를 위한 간호중재 효과의 메타분석	호스피스논집	1996
Meta-analysis의 이해: Variceal bleeding 치료에 관한 논문을 중심으로	대한간호학회지	1996
B형 간염백신 예방접종의 효과에 대한 메타분석	한국보건통계학회지	1995
극소 저출생 체중아에서 신생아 집중치료 발달이 신경발달 결과에 미치는 영향에 관한 Meta-analysis	소아과	1994
불안 및 스트레스에 대한 간호중재 효과의 메타분석	대한간호학회지	1992
메타분석법	간호학탐구	1992
기관내 삽관후 혈액학적 변화의 예방-모음분석(meta-analysis)	대한마취과학회지	1991

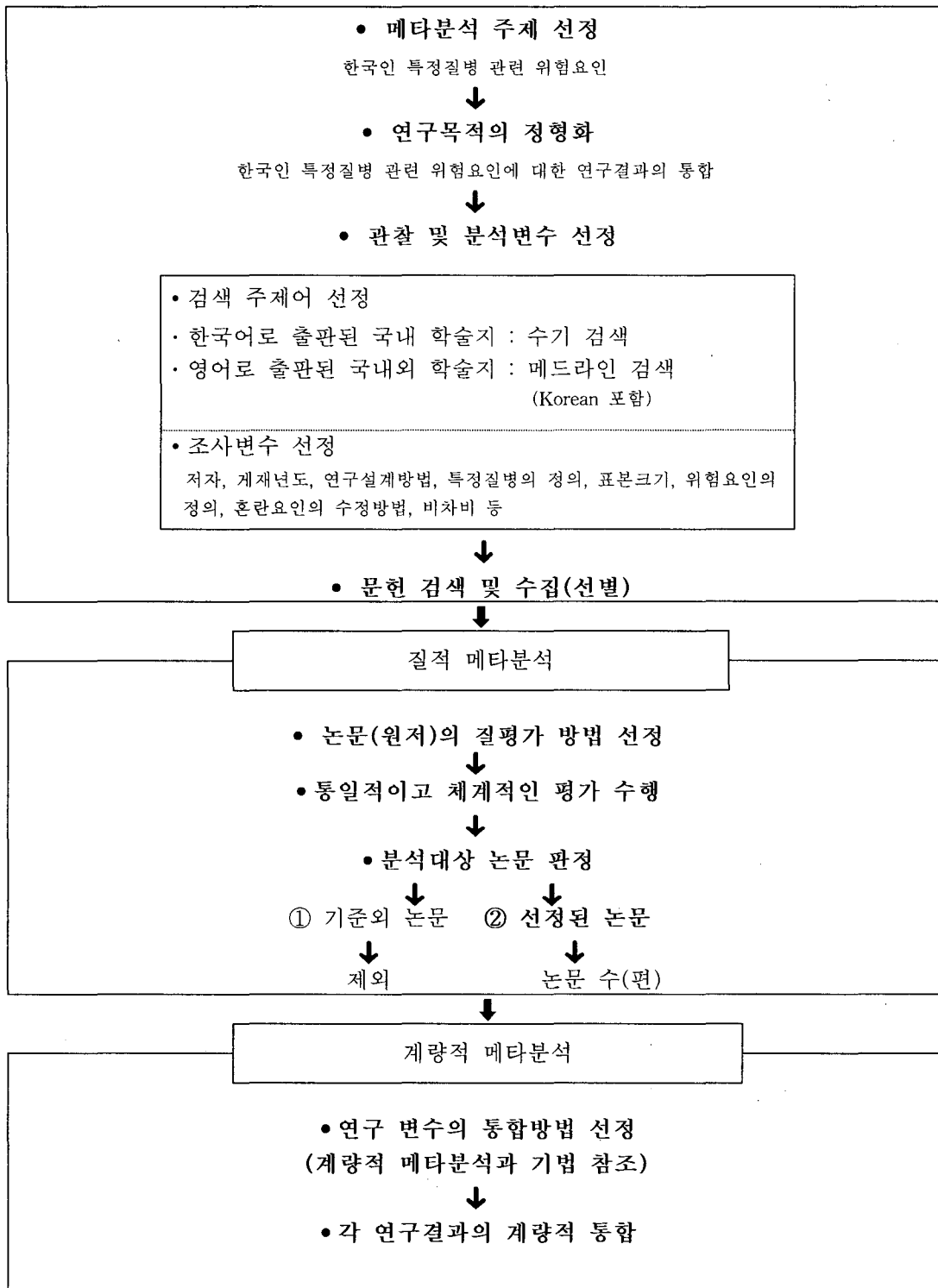


그림 2. 메타분석의 진행과정

자료원 : Jenicek M, Feinstein AR. Epidemiology : The logic of modern medicine (IX Meta-analysis in Medicine). Motreal, 1995.

교육학과 심리학분야의 연구물 분석에 실제로 활발히 이용되기 시작하여 1980년대 중반 이후 의학과 보건학분야에서도 널리 활용되게 되었다(Berry 등, 1984; Alywood 등, 1989; Cook 등, 1995; Joseph 등, 1997).

가. 메타분석의 과정

고전적인 메타분석법이 소개된 이후 최근 미국 등에서는 Cook 등(1995) 또는 Jenicek와 Feinstein(1995)이 제안한 메타분석의 과정을 보면 그림 2와 같다. 전체적으로 크게 문헌수집과정, 질적 메타분석(qualitative meta-analysis) 및 계량적 메타분석(quantitative meta-analysis)으로 대별해 볼 수 있다.

나. 문헌수집과정과 질적 메타분석

1) 질적 메타분석의 정의

문헌수집과정과 질적 메타분석은 일종의 기술적 분석(narrative analysis)에 해당되므로 특별한 구분없이 모든 메타분석에서 일상적으로 이루어지게 된다(Hunter 등, 1983; Henry, 1997; Sandelowski 등, 1997). 이 단계는 특정 주제에 따라 연구진간에 문헌검색 전략을 먼저 설정해야 되는데, 해당 주제의 문헌들을 모두 포함시키는 단계부터 전문가집단에서 선정한 문헌들만 검색하는 단계까지 각 전략별 장단점을 비교하면 표 2와 같다. 문헌수집과정에 투입되는 시간과 비용뿐만 아니라 최근 인터넷의 상용화로 구축된 국내외 검색정보시스템²⁾을 고려한다면 국내외 전문학술지에 게재된 논문들을 대상으로 한 선수집 전략을 선택할 필요가 있으며, 이 때 국내문헌을 중심으로 한 연구일 경우에는 출판편의(publication bias)의 발생을 가능한 줄이기 위해 수집된 개별 논문의 참고문헌에 인용된 논문이나 학위논문에 대한 검색을 추가하면 된다.

이렇게 수집된 문헌들을 관련 연구팀이 작성한 문헌평가양식에 의해 분류한 후 연구논문의 게재년도, 게재학술지, 통계방법 및 연구설계방법에 의한 질적 수준평가 등의 자료를 변수화하여 각종 통계패키지를 이용하여 분석하면 된다. 특히 논문의 질적 수준의 단계는 진료지침 개발과정에서 적용하였던 온타리오암연구소(Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, OCTRF)의 기준(표 3)을 인용하여 분류할 수도 있다(Brownman 등, 1995).

2) 검색 web sites로는 보건연구정보센터 (<http://www.richis.org>), 의학연구정보센터 (<http://medric.or.kr>), Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), 광주과학기술원 (<http://library.kjist.ac.kr>), 국가과학기술정보센터(<http://ndsl.or.kr>), 국회도서관 (<http://www.nanet.go.kr>), 의학관계학술잡지 종합정보시스템(<http://medunion.snu.ac.kr>), 한국과학기술정보연구원(<http://www.kisti.re.kr>), 한국과학재단(<http://www.kosef.re.kr>), 한국교육학술정보원(<http://www.riss4u.net>), 국가전자도서관 (<http://www.dlibrary.go.kr/korean>), 국립중앙도서관(<http://www.nl.go.kr/>) 등이 이용 가능

표 2. 문헌검색 전략 단계별 장단점 비교

Search Strategy	Advantages	Disadvantages
Include all studies	Completeness	Time and expense
	Eliminates debate about "best" studies	Fundamentally flawed studies weaken findings
Stratify by study characteristics	Representativeness without 100% inclusion	Requires detailed knowledge about all studies
Include only published studies	Easy access	Publication bias
	Quality control	
Have experts choose studies	Capitalize on expert wisdom	Expert bias(e.g., preference for large samples or frequently cited studies)
	Identify studies highly valued by policymakers	
	Identify studies outside of academic mainstream	

자료원 : Light RJ 등. Summing Up: The Science of Reviewing Research. Harvard University Press 1984: p.40

표 3. 증거의 강도에 따른 임상 문헌의 질적 수준의 평가기준

- 질적 수준 I
다음의 결과들 중 한 결과를 얻을 가능성이 큰 확률할당된 임상시험
(1) 위양성의 결과가 내포될 여지가 있는 양성반응이나
(2) 위음성의 결과가 내포될 여지가 있는 음성반응이나
(3) 메타분석
- 질적 수준 II
다음의 결과들 중 한 결과를 얻을 가능성이 있는 확률할당된 임상시험
(1) 위양성의 결과가 내포될 여지가 크지만, 통계적으로 유의하지 않은 양성 반응의 추세나
(2) 위음성의 결과가 내포될 여지가 크지만, 유의하지 않은 음성반응의 추세
- 질적 수준 III
비확률할당된 대조군에 의한 전형적인 비교연구
- 질적 수준 IV
후향성 대조군에 의한 전형적인 비교연구
- 질적 수준 V
증례 보고

자료원 : Brownman GP 등. The Practice Guidelines Development Cycle.

J Clin Oncol 1995;13:502-512

2) 질적 메타분석의 사례

예방의학회지에 발표된 예방의학 연구의 동향중 연관된 논문의 질적 메타분석 결과를 사례(김춘배 등, 1999)로 설명하면 다음과 같다. 즉, 역학연구방법론의 연구설계에 따르면, 단면적연구와 지역(사업장, 학교 포함) 중심의 환자-대조군연구가 각각 18편(39.1%), 14편(30.5%)이었다. 이를 Campbell과 Stanley(1963)의 연구설계방법으로 재분류하면, 비대등통제집단설계(non-equivalent control group design)와 단발사례연구(one shot case study design)가 각각 25편(54.3%), 19편(41.3%)이었다. 상관분석(14편, 30.4%)과 중회귀분석(10편, 21.7%) 등의 통계방법이 주로 사용되었다(표 4). 이를 연구진의 자체적으로 작성한 평가기준에 의해 조사된 연 관련 논문의 질 점수는 평균 37.8점(만점 50점)이었으며, 항목별로 살펴보면, '연구목적이나 가설은 명확하게 제시되었는가?'의 항목만이 평균 4.9점(만점 5점)으로 대부분 '우수'에 속하였다. 반면에 '논문주제의 창의성(독창성이나 시의 적절성)'과 '영문초록의 체제와 오자빈도' 등의 항목이 평균 3.4점으로 상대적으로 낮은 평가(표 5)를 받은 바 있다.

표 4. 예방의학회지내 연 관련 논문의 연구설계 및 통계방법에 따른 논문 게재 현황
단위 : 편(%)

연구설계 및 통계방법	논문수
연구설계 I*	
증례보고	2(4.3)
단면적연구	18(39.1)
병원 중심 환자-대조군연구	1(2.2)
지역 중심 환자-대조군연구#	14(30.5)
전향적 코호트연구	2(4.3)
치료시험	4(8.7)
중도차단시험	5(10.9)
연구설계 II**	
단발사례연구	19(41.3)
단일집단 사전-사후검사설계	1(2.2)
독립집단 사전-사후검사설계	1(2.2)
비대등통제집단설계	25(54.3)
통계방법	
기술적 통계량	6(13.0)
t-검정	3(6.5)
분산분석	4(8.7)
X ² 검정 등 분할표분석	1(2.2)
상관분석	14(30.4)
중회귀분석	10(21.7)
로지스틱 회귀분석	3(6.5)
비모수검정	5(10.9)

* 역학연구방법론에 따른 연구설계

** Campbell과 Stanley(1963)에 따른 연구설계

사업장, 학교 등 포함

자료원: 김춘배 등. 예방의학회지를 중심으로 한 예방의학 연구의 동향과 연관된 논문의 질적 메타분석. 예방의학회지 1999; 32(2): 113-122

표 5. 연 관련 논문의 질 평가항목 및 평가결과

단위 : 편

평가항목	평가 척도					평균 점수
	우수	양호	보통	저조	불량	
1. 연구목적이나 가설은 명확하게 제시되었는가?	41	5	0	0	0	4.9
2. 연구주제와 관련하여 참고문헌이나 기존의 지견에 대한 검색(특히 예방의학회지내의 동일 주제 논문의 인용여부)은 충분히 하였는가?	13	13	11	9	0	3.7
3. 관측(측정)(scoring: rating)이나 자료수집 방법이 객관적이고 신빙성이 있는가?	10	23	7	4	2	3.8
4. 수집자료의 처리 분석 또는 평가방법이 적절하였는가?	0	28	15	1	2	3.5
5. 연구성적의 제시는 조리있게 구성되었는가?	4	30	11	1	0	3.8
6. 연구성적에 대한 해석, 고찰, 추론은 논리적인가?	6	20	16	4	0	3.6
7. 논문제목은 연구내용에 합당한가?	11	12	22	1	0	3.7
8. 논문주제의 창의성, 독창성 또는 시의적절성은 있는가?	8	13	15	10	0	3.4
9. 본문체계(표, 그림 포함)상의 준수여부와 오자빈도	9	25	11	1	0	3.9
10. 영문초록의 체제와 오자빈도	9	5	29	3	0	3.4
논문의 질 점수*	평균±표준편차(37.8±4.3)					

* 논문의 질 점수의 범위 : 최저점(25) ~ 최고점(45)

자료원: 김춘배 등. 예방의학회지를 중심으로 한 예방의학 연구의 동향과 연관된 논문의 질적 메타분석. 예방의학회지 1999; 32(2): 113-122

다. 계량적 메타분석과 기법

1) 계량적 메타분석과 기법

계량적 메타분석은 논문간의 통합에 필요한 유효크기(effect size, effect magnitude, θ)를 계산할 수 있는 정보를 제공하고 있는 논문이 일정 편 수 이상인 경우(최소 5편)에 시행하게 된다. 유효크기란 여러 연구들을 비교하거나 종합하고자 할 때 중재(intervention) 또는 치료효과의 크기를 서로 비교해 볼 수 있는 동일한 척도로 정의하는데(송혜향, 1992; Jenicek 등, 1997), 자료유형별 유효크기로는 표 6과 같다. 따라서 질적 메타분석 과정을 거쳐 최종 선정된 논문의 연구설계와 통계분석방법에 따라 유효크기를 결정하면 된다.

이렇게 추출된 유효크기의 산정과 통합과정을 중심으로 계량적 메타분석 과정을 보다 구체적으로 상술하면 다음과 같다(Rosenthal 등, 1982; Joseph 등, 1997; 송혜향, 1998).

표 6. 자료 유형에 따른 효과크기

Data Type	Effect Size
Means ± Standard Deviation	Hedges의 d, g
2x2 Contingency Table	Odds Ratio (OR)
	Relative Rate (RR)
	Rate Difference (RD)
	Number Needed to Treat ($NNT = \frac{1}{P_{ci} - P_{ti}}$)
Correlation Coefficients (γ)	Fisher's Z-transform
Regression Coefficients (β) ± SE	t → P transform, t → γ transform

강대룡. Meta-Analysis를 위한 통계분석. 제7차 메타분석연구회 연례집. 2002

가) 동질성 검정 및 통합방법

유의성 검정은 k개의 독립적인 연구들의 유의수준 p가 비슷한 값이라고 할 수 있는지를 검정하기 위한 목적으로 시행한다. 즉, 이는 여러 독립적인 연구들의 동질성 또는 내부일치성 (homogeneity or internal consistency)에 대한 검정, 또는 대립가설을 중점으로 이질성 (heterogeneity)에 대한 검정이라고도 한다.

두 연구를 평가하고자 할 때 주어진 유의수준 p만을 가지고 할 수도 있고 연구결과로부터 정보를 더 구할 수 있다면 유효크기를 가지고도 할 수 있다. 이의 구체적인 과정으로써 여러 연구들을 비교하고 이들이 비슷하면 통합하게 되는데, 이 과정에서 사용되는 통계량이 서로 다르기 때문에 유의수준과 유효크기의 비교와 통합에 따라서 표 7의 ①, ②, ③, ④로 구분한다.

표 7. 두 연구결과의 비교 및 통합

	유의수준	유효크기
비 교	①	②
통 합	③	④

① 유의수준의 비교

일반적으로 두 연구의 유효크기를 비교하고자 원하지만 유의수준 p값만이 주어진 경우에 유의수준을 비교($H_0 : p_1 = p_2$)하게 된다. 두 연구의 p_1 과 p_2 를 역정규법(inverse normal method)에 의해 Z_1 과 Z_2 로 변환시키면 Z_1 과 Z_2 는 표준정규분포 $N(0, 1)$ 를 하며, 따라서 두 독립된 연구로부터 구한 $Z_1 - Z_2$ 는 $N(0, 2)$ 분포를 한다. 이로부터 $Z_1 - Z_2$ 를 $\sqrt{2}$ 로 나눈 통계량이 표준정규분포 $N(0, 1)$ 함을 이용하여 두 연구의 유의성 검정을 행한다.

② 유효크기의 비교

연구결과에서 p값보다 더욱 자세한 정보(검정통계량, 표본수)가 제시되어 유효크기를 구할 수 있다면 바로 그 두 연구결과의 유효크기(d 또는 r)가 동일한가를 검정하는 것이 이에 해당한다.

③ 유의수준의 통합

두 연구결과를 비교하여 유의수준이 서로 다르지 않다는 결론이 나오면 두 연구의 유의수준을 통합하여 하나의 값을 제시하는 것을 말한다. 이는 구체적으로 Z를 합해가는 방법이며, 두 연구의 경우 Z_1+Z_2 를 $\sqrt{2}$ 로 나눈 통계량이 표준정규분포 $N(0, 1)$ 함을 이용하여 유의수준을 통합한다. 두 연구결과를 자유도(df) 또는 전체 표본수($N=n_1+n_2$)를 가중치로 사용하기도 하며, 또는 연구의 양질(quality)과 특성에 따라 가중치를 부여하여 통합할 수도 있다.

④ 유효크기의 통합

유효크기로써 d를 사용할 경우 두 연구의 유효크기의 통합은 매우 단순하며, d의 평균 또는 가중평균을 제시하면 된다. 그러나 유효크기로써 r을 사용할 경우에는 각 연구의 r을 Fisher에 의한 Z변환하여 이 Z_r 을 평균 또는 가중평균한 후 이 평균 Z_r 에 해당하는 r로 다시 변환한 값(부표 사용)이 통합된 유효크기 r이 된다.

⑤ 통계적 모형 선택

각 연구의 유효크기 추정량($\theta_i \rightarrow \theta$)를 병합함에 있어, “k편의 연구논문은 서로 독립적이다 또는 각 연구의 모수는 고정적이다”라는 기본 가정하에 고정효과모형(fixed effect model)을 선택할 경우 연구대상으로 선정된 연구에 대해서만 추론의 결과를 국한적으로 해석하면 된다. 고정효과모형에 의한 동질성검정에서 기각(대상 논문이 서로 이질적임)되면, 하위집단분석(subgroup analysis)를 시도할 수 있다. 또한, “연구마다의 모수가 임의로 변한다”라는 가정으로 랜덤효과모형(random effect model)이 선정된 경우 연구대상논문이 연구논문 모집단에서 무작위 추출되었음을 가정하고 추론의 결과를 일반화시켜 해석하면 된다. 이 랜덤효과모형의 경우에는 서로 다른 연구의 이질성(연구에 참여한 대상자의 특성, 연구 계획·시행과정상의 편의 발생 등)을 감안하게 되므로 고정효과모형보다는 실제적인 활용성이 더 높다고 볼 수 있다(강대룡, 2002).

나) 계량적 메타분석을 위한 전산프로그램 활용

이 때 계량적 메타분석과정은 현재 국내외에 소개되고 있는 통계프로그램(송혜향, 1998)이나 메타분석용 전산프로그램을 활용할 수도 있다. 메타분석 전용 도구로서 EasyMA, Meta-Analysis Calculator, MetaWin 2.0, Meta-Analysis^{0.988}, FAST*PRO, MetaView 2.0 등의 다양한 소프트웨어 툴들이 존재하며, 이들의 주요 특성을 보면 표 8과 같다. 최근 국내에서 개발된 메타분석용 전산프로그램으로는 MetaKorea³⁾(그림 3)가 있는데, 분할표에 의한 명목형 자료나 회귀계수, 평균차이 등의 연속형자료의 경우에는 인터넷(<http://www.metakorea.or.kr/>)에서 쉽게 접근하여 고정효과모형(fixed effect model) 또는 확률효과모형(random effect model)에 의해 제시된 Q 통계량으로 동질성 여부를 판정하고, 그 채택된 모형에 따라 통합 비차비와 95% 신뢰구간을 해석하면 된다(김춘배 등, 2001).

3) MetaKorea는 1998년 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(HMP-98-I-4-0014)의 지원으로 개발되어 운용중인 웹에서의 메타분석 자동화시스템임.

표 8. 메타분석 소프트웨어 프로그램별 주요 특징(요약)

Software Package	Arcus	Review Manager (Meta View)	SAS Macro Suite	Stata Macros	Easy MA	MetaGraphs
Version reviewed	1.0	3.0	Slightly updated since Ref.15	As described in Refs 17-22	97b	1.1
Fixed-effect						
<i>Continuous outcomes</i>						
Mean differences	0	0		0		0
Standardised mean differences	0	0		0		0
<i>Binary outcomes</i>						
Odds ratios	0	0	0	0	0	0
Inverse variance weighted			0	0	0	0
Peto method		0	0		0	
Mantel Haenszel method	0	0	0		0	
Maximum likelihood					0	
Relative risk	0	0	0	0	0	0
Risk difference	0	0	0	0	0	0
Adjustment for zeros in cells	0		0		0	0
Random-effect						
<i>Continuous outcomes</i>						
Mean differences	0	0		0		0
Standardised mean differences	0	0		0		0
<i>Binary outcomes</i>						
Odds ratios	0	0	0	0	0	0
Inverse variance weighted	0	0	0	0	0	0
Peto method			0			
Relative risk	0	0	0	0	0	0
Risk difference	0	0	0	0	0	0
Test(s) for heterogeneity	0	0	0	0	0	0
Cumulative analysis				0	0	
Publication bias assessment				0	0	
Subgroup analyses					0	
Study level covariates (regression models)				0		0
Hierarchical Bayesian modeling						0

자료원: Sutton 등. Meta-analysis in practical: A critical review of available software.

[Stangl DK, Berry DA. Meta-analysis in medicine and health policy, New York, Basel. Marcel Dekker, Inc. 1st ed. 2000]. p.364-5

다) 잠재적 편이의 평가

일반적으로 메타분석의 기법을 관찰연구에 적용할 때 대상 논문의 질뿐 아니라 연구과정에 개입될 수 있는 잠재적인 편이를 평가할 수 있는 방법을 고려하여야 한다. Egger(1998)는 깔대기 점도표법으로 여러 메타분석 연구를 고찰한 후 그 모양상의 비대칭성의 원인이 되는 편이를 크게 5가지로 범주화하여 제시하였는데(표 9), 향후 연구에 있어서 이 목록에서 제시된 선택편

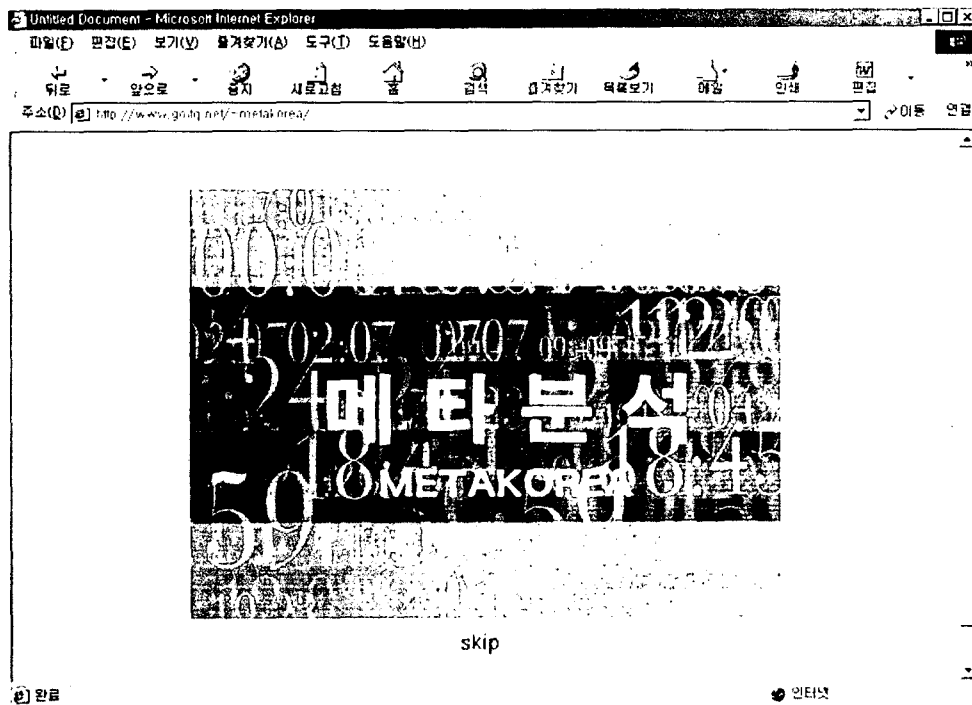


그림 3. MetaKorea의 초기 접속화면

표 9. 메타분석에서의 잠재적 편익

<p>선택편의(<i>Selection bias</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 출판편의(Publication bias) • 위치편의(Location biases) : <ul style="list-style-type: none"> 사용언어(영어)편의(English language bias) 인용편의(Citation bias) 중복출판편의(Multiple publication bias)
<p>이질성의 근원(<i>True heterogeneity</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 표본크기에 따른 효과크기의 차이 : <ul style="list-style-type: none"> 중재의 강도(Intensity of intervention) 잠재 위험요인의 차이(Differences in underlying risk)
<p>불완전한 자료(<i>Data irregularity</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 미진한 연구설계방법(Poor methodological design) • 부적합한 분석방법(Inadequate analysis) • 의도적인 부정(Fraud)
<p>인위적인(<i>Artefactual</i>) 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> • 효과 측정의 선택(Choice of effect measure)
<p>우연(<i>Chance</i>)</p>

자료원 : Egger 등. Meta analysis, Bias in location and selection of studies. BMJ 1998;316:61-66

의 중 연구과정에서 통제하기 어려운 출판편의(Dickersin, 1997)를 제외하고는 분석 전단계와 분석 진행과정에서 이들의 배제를 위해 필요한 절차를 강구할 필요가 있다. 가령, 연구과정에서 인용편의를 배제하기 위해 연구대상 선정시 국문문헌 외에 영문으로 출판된 문헌 등 모든 관련 학술지를 망라해야 하고, 중복출판편의를 배제하기 위해서는 동일집단을 대상으로 여러 편의 논문이 발간된 경우 시기적으로 최근에 발표된 논문 1편만을 대상으로 하고 나머지는 제외하여야 한다.

표 10. Characteristics of 9 Epidemiological Studies of Relationship between Hypertension and Cerebrovascular Disorders in Koreans

Author, Year(No)	Design	Sample Size	Definition of Hypertention (mmHg)	CT Diagnosed (Stroke) %	Male (%)	Ischemic(%)	Controlled For
Kim JS, 1984(36)	Case -control	community survey Cases, 154; Controls, 154	160/95	0 (diagnosed by symptom & P/E)	59.1	55	sex, age 1:1 matching
Shin GM, 1988(45) ^{1,2}	Case -control	hospital survey Cases, 260; Controls, 262	diastolic BP - more than 90	100	50.4	48.1	sex, age frequency matching
Han SH, 1988(59)	Case -control	community survey Cases, 80; Controls, 80	160/95	0 (diagnosed by family physicians)	51.3	not reported	sex, age, occupation individual matching
Kim JS, 1989(60) ¹	Case -control	hospital survey Cases, 208; Controls, 208	past history or 160/90 (WHO standard) ³	partial	54.8	100	sex, age, DM duration matching (DM patients)
Lee HC, 1991(54) ^{1,2}	Case -control	hospital survey ICVD, 546, Controls, 383	past history or 160/90 (WHO standard) ³	100	43.8	100	sex, age matching
		HCVD 459, Controls, 383		100	58.8	0	
O KY, 1992(47) ¹	Case -control	hospital survey Cases, 303; Controls, 207	160/90	100	50.8	100 lacunae 92; thrombotic 170; embolic 41	sex, age matching
Kim JR, 1995(34) ^{1,2}	Case -control	hospital survey Cases, 127; Controls, 127	160/90 (WHO standard) ³ or fundoscopy abnormality	100	50.4	58.3	sex, age matching
O SW, 1996(48) ¹	Case -control	hospital survey Cases, 102; Controls, 102	160/90 (WHO standard) ³	partial (& MRI)	50.0	100	sex, age 1:1 matching
Rhee KH, 1997(52) ¹	Case -control	NIDDM cases with ICVD, 32; NIDDM cases without ICVD, 32	160/90	partial (& MRI)	65.5	100	age matching

ICVD indicates ischemic CVD, HCVD hemorrhagic CVD, NIDDM non-insulin dependent diabetes millitus

1 : the articles that provides data for ICH besides that of overall CVD

2 : the articles that provides data for ICVD besides that of overall CVD

3 : confirm the definition of hypertension by direct contact with authors

* : a number of article presented at appendix

자료원 : Park JK 등. Meta-Analysis of hypertension as a risk factor of Cerebrovascular Disorders in Koreans. J Korean Med Sci 2001; 16(1): 2-8

2) 계량적 메타분석의 사례

계량적 분석기법을 적용하여 발표한 논문(Park 등, 2001)을 인용하여 이를 좀 더 자세히 설명해 보겠다. 뇌혈관질환의 위험요인에 대한 메타분석시 문헌 선별 기준에 맞는 위험요인은 고혈압이었다. 관련 주제에 따라 수집된 논문을 다음과 같은 기준에 의해 그 질을 평가하였고, 이 기준에 미달되는 논문은 유효크기를 산정할 수 있는 정보를 제공하고 있더라도 분석에서 제외하였다. 적용된 질평가의 기준은 첫째, 정상대조군이 설정되어 있고 환자군과 대조군이 지역사회나 병원 중 동일한 집단으로부터 추출된 논문을 일차로 선정하고 둘째, 연구설계과정이나 분석과정에서 주요 혼란요인(성과 연령)에 대해서 통제된 경우만을 대상으로 하였다. 이런 과정을 거쳐 계량적 메타분석 대상으로 최종 선정된 9편의 논문들(표 10)을 중심으로 Joseph Lau가 개발한 메타분석용 컴퓨터 프로그램인 Meta-Analysis^{0.988}(1990-1995)를 이용하여 고정효과모형(Fixed Effect Model)에 의한 각 논문별 비차비, 95% 신뢰구간, 누적비차비, 통합 비차비(common estimate; common effect size)를 산정하였다.

가) 자료의 동질성 검정

고혈압과 전체 뇌혈관질환의 관계를 분석하기 위해 고정효과모형을 시행하여 그 결과로 제시된 χ^2 값 통계량을 이용하여 동질성 여부를 판정하였다. 다른 모형의 결과에 비해 고정효과모형에 따른 동질성 검정 결과, χ^2 값이 15.02(d.f.=8, $p>0.05$)로 각 논문으로부터 얻은 자료는 동질적이었다(표 11). 따라서 각 논문별 연구결과의 통합에는 보다 적합한 모형인 고정효과모형을 채택하였고, 이 모형에 따라 뇌혈관질환 전체의 통합 비차비, 95% 신뢰구간, 논문별 비차비 및 누적비차비를 계산한 결과를 <그림 4>에 제시하였다.

나) 통합 비차비 추정

고정효과모형에 따라 계산된 결과에 따르면 한국인 뇌혈관질환 전체에 대한 고혈압의 비차비는 4.10이었고 95% 신뢰구간은 3.56-4.71이었다. 9편의 논문 중 고혈압의 출혈성 뇌혈관질환에 비차비를 구할 수 있는 정보를 제시하고 있는 논문은 3편, 허혈성 뇌혈관질환에 대한 정보를 제시하고 있는 논문은 7편이었으며 두 모형에 따른 동질성 검정 결과는 전체 뇌혈관질환과 동일하였다(표 11).

다) 통합 추정치의 민감도 검정(sensitivity test)

논문의 게재년도 순으로 누적비차비를 계산해 보면, 1984년에 발표된 연구에서 1997년도에 출판된 연구까지 9편 모두가 통계적으로 의미있는 영역($p<0.0001$)안에 있어 안정된 결과를 보였

☞ 11. Common Odds Ratios of CVD and It's Subtype in Relation to Hypertension in Koreans(Fixed Effect Model)

Stroke Subtype	N	OR(95% CI)	Test for Homogeneity	
			χ^2 *	P
Hemorrhagic	3	6.56(4.92 - 8.80)	5.06	p>0.05
Ischemic	7	3.28(2.77 - 3.90)	21.17	p>0.05
Total [†]	9	4.10(3.56 - 4.71)	15.02	p>0.05

OR indicates odds ratio(common OR), CI confidence interval, N number of studies

* degree of freedom=N-1

[†]actual number of articles with exception of overlapping articles

자료원 : Park JK 등. Meta-Analysis of hypertension as a risk factor of Cerebrovascular Disorders in Koreans. J Korean Med Sci 2001; 16(1): 2-8

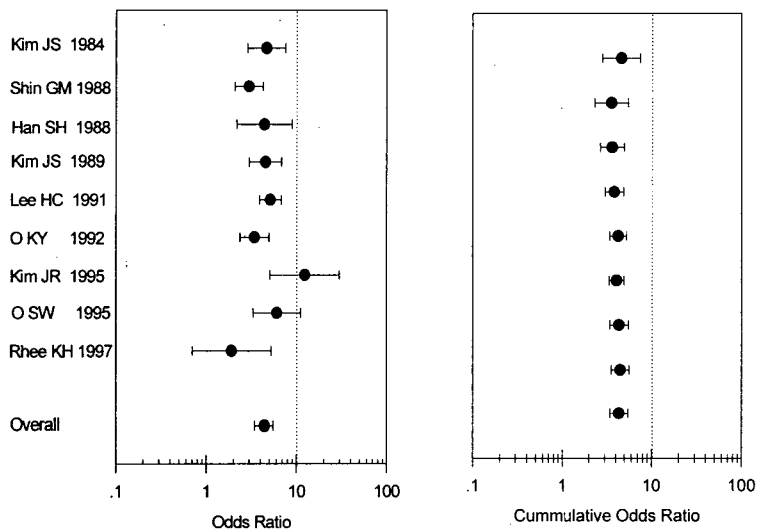


그림 4. Odds Ratios, Common Odds Ratio and 95% Confidence Interval(left), Cumulative ORs(right) of CVD in Relation to Hypertension in Koreans

자료원 : Park JK 등. Meta-Analysis of hypertension as a risk factor of Cerebrovascular Disorders in Koreans. J Korean Med Sci 2001; 16(1): 2-8

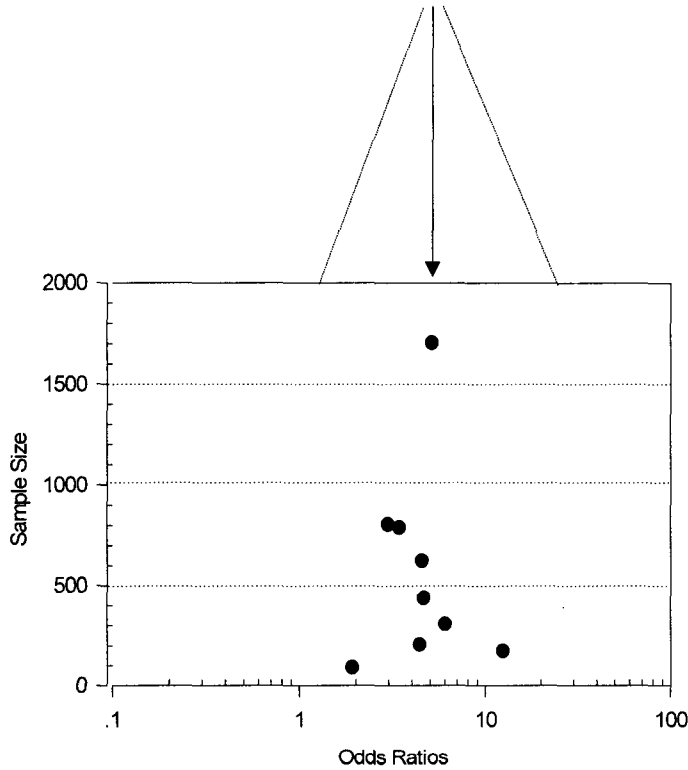


그림 5. Inverse Funnel Plotting between Sample Size and Odds Ratios of CVD in Relation to Hypertension

자료원 : Park JK 등. Meta-Analysis of hypertension as a risk factor of Cerebrovascular Disorders in Koreans. J Korean Med Sci 2001; 16(1): 2-8

으며 출판된 논문이 누적됨에 따라 95% 신뢰구간은 지속적으로 감소하였다(그림 4). 출혈성 뇌혈관질환도 이와 동일하였으나 허혈성 뇌혈관질환의 경우 1988년에 발표된 논문(신건민 등, 1988)은 유의수준 안에 들지 않았으나($p=0.02$) 그 이후의 논문부터 유의한 양상을 보였다.

라) 잠재적 편이의 평가(exploring and explaining putative bias)

9편의 논문을 논문별 비차비와 표본수로 직교좌표상에 점도표화해 본 결과, 통합 비차비를 중심(화살표)으로 점선으로 표시한 삼각형 안에서 주로 표본수와 비차비가 큰 영역에서의 연구가 결측되어 있음을 확인하였다(그림 5). 이는 그 원인이 출판편의라기보다는 대규모의 연구를 포함, 이

영역에서의 연구가 제대로 이루어지지 않았기 때문에 판단된다.

4. 메타분석의 장단점

메타분석의 장점⁴⁾은 첫째, 한 연구로부터의 결과가 일반적으로 연구 대상자나 시료수가 적어 신뢰성이 있는 결론을 제시하지 못하는 데 비해, 메타분석으로는 결과를 요약할 때 연구 대상자의 증가로 인해 통계적으로 신뢰성 있는 결론을 제시할 수 있다. 둘째로는 다양한 연구 결과들을 메타분석으로 요약, 결론지음으로 인해 그 결과를 일반화시킬 수 있는 근거를 마련해 준다. 셋째로, 각 연구들이 각각의 연구 제한점에 의해 결론을 내리지 못한 부분을 메타분석을 통해 구체적으로 지적함으로써 장래에 요구되는 연구방향을 제시할 수 있다는 것을 들 수 있다.

반면에 메타분석을 수행할 때 이러한 장점과 동시에 연구의 제한점도 따르게 된다. 그 첫째는 각 연구결과를 종합할 때 서로 상이한 비중을 두어야 하는데 현실적으로 어려움이 있기 때문에 메타분석에 적용되는 각 연구결과를 동일한 비중을 두어 종합하는데서 오는 편견을 들 수 있다. 둘째로는 기본적으로 메타분석에 이용하는 자료가 기존의 학술지에 발표된 것으로부터 얻어지기 때문에 연구가설과 역방향(negative)의 결론을 얻은 연구들은 학술지에 실릴 가능성이 상대적으로 낮다(출판편의에 해당)는 것이다. 따라서 메타분석의 결과가 실제보다 과장될 가능성 때문에 이에 대한 충분한 주의를 필요로 한다.

5. 메타분석의 활용

가. 임상시험연구에 대한 메타분석의 적용

최근들어 외국의 유명 잡지에 게재되는 메타분석 관련 논문들은 대부분이 임상시험연구를 연구대상으로 시행한 것으로 이는 기본적으로 메타분석에서 도출되는 결과가 개별 연구의 질(quality)에 절대적으로 의존되기 때문이다. 다음은 임상시험연구에서의 메타분석을 적용할 경우를 예로 제시하였다.

① 연구결과에 상당한 차이가 존재할 때

4) 참고로 메타분석의 장점과 대비하여 체계적 분석(systemic review)의 장점을 설명하면 다음과 같다(Greenhalph, 1997-신승수, 2001). ① 연구들을 파악하고 제외시키는데 명확한 방법을 사용함으로써 편견의 소지를 줄일 수 있다. ② 결론의 신뢰도와 정확도가 높다. ③ 의료인, 연구자, 정책당국자들이 다량의 정보를 신속하게 얻을 수 있다. ④ 연구결과가 효과적인 진단 및 치료 전략으로 실행되기까지의 기간이 훨씬 단축된다. ⑤ 다양한 연구결과들의 공식적인 비교가 가능하기 때문에 현상의 일반화 및 결과의 일관성을 달성할 수 있다. ⑥ 이질성(연구마다 결과가 일치하지 않음)의 원인을 파악할 수 있고, 특정 세부군에 대한 새로운 가설을 수립할 수도 있다. ⑦ 양적인 체계적 분석(메타분석)이 전반적인 결과의 정밀성을 향상시킨다.

- ② 작은 결과(small effects)를 보이는 많은 임상시험이 있을 때
- ③ 작은 결과(small effects)도 보건학적으로 중요할 경우
- ④ 여러가지 대치되는 결과(conflicting results)를 보일 경우
- ⑤ 현실적으로 대형 임상시험이 불가능할 경우

나. 관찰연구에 대한 메타분석의 적용

Glass(1976)에 의해 메타분석의 기법이 개발된 이래 의학분야에도 도입되어 기존 종설(review article)에 의한 연구의 종합방법이 지니는 주관성의 한계를 보완하였다. 그러나 방법론상 메타분석의 기법을 관찰연구에 적용하는데 따르는 문제점들이 지속적으로 제기되어 왔으며 원칙적으로 확립할당된 임상시험에 제한되어야 한다는 주장도 있다(Shapiro, 1994). 특히 관찰연구를 대상으로 한 메타분석이 관찰연구가 가지는 연구설계상의 한계를 반영하지 못하고 오히려 그 한계가 은폐된다는 점이 주로 지적되어 왔다. 이는 근본적으로 옳지만 그로 인해 관찰연구가 가지는 장점과 가능성이 폐기되지 않는다면 집적되는 관찰연구의 종합과 정리가 필요하게 된다. 이를 위해 엄밀한 적용기준을 마련하여 메타분석을 도입한다면 종설에 의한 기존 연구의 종합방법과 함께 중요한 방법론으로 인정될 수 있다는 반론이 과학적으로 보다 설득력 있게 받아들여지고 있다(Petitti, 1994; Greenland, 1994). 이에 서구에서는 관찰연구에 대한 메타분석의 올바른 적용사례로 폐암과 흡연의 관계 분석이 예로서 거론되기도 하며, 상기 국내 연구사례에서 제시한 뇌혈관질환 분야에서도 관찰연구를 대상으로 그 위험요인을 규명하기 위해 다양한 시도들이 행해지고 있다(Shinton 과 Beevers, 1989; Ernst과 Resch, 1993; Jiang 등, 1995; Smith 등, 1997; 박종구 등, 1998; Park 등, 2001).

이렇듯 RCTs만을 대상으로 하는 메타분석이 대개 관찰연구에 대한 메타분석보다 더 선호되었지만, 관찰연구의 자료에 대한 통계적 통합의 장점과 한계점을 이해하는 가운데 보건분야에서 관찰연구와 관련된 메타분석 논문의 게재 수가 늘어내면서 최근 메타분석 관련 다른 많은 연구자, 사독자, 편집자 및 독자에게 관찰연구의 메타분석 보고서의 이용을 촉구하고자 일명 MOOSE 그룹(Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology)에서는 메타분석 보고서를 위한 최종 권고안을 도출, 발표하였다(Stroup 등, 2000). 향후 메타분석 연구시 이 권고안에 의한 점검표(표 12)를 활용하여 해당 논문의 배경, 검색 전략, 방법, 연구결과, 고찰 및 결론의 항목으로 구분하여 검토할 필요가 있겠다.

6. 국내에서의 메타분석의 향후 전망

메타분석은 보건의료연구의 연구방법론으로서 이제 중요한 비중을 차지하게 되었다. 최근 보고된 Egger 등(1988)의 메타분석 관련 종설에 의하면, 메타분석에서 비영문잡지(한국어 사용 학술지

등)나 미발표된 논문(세계적으로 학회에서 발표되는 연구의 25-50%가 잡지에 게재되지 않고 있음)이 제외되는 경우가 많아 심각한 오류를 범할 수 있다는 지적을 하고 있어 국내에서의 메타분석에 대한 활발한 시도는 매우 필요하다. 따라서 현재까지 국내 보건의료 연구분야에 활성화되지 못한 메타분석, 특히 표준진료지침 등의 개발시 계량적 메타분석방법을 체계적으로 활용해야한다. 향후 보건연구정보센터나 의학연구정보센터 등의 국내에서 이용 가능한 문헌검색용 데이터베이스(표 13)에서 메타분석 관련 국내외 문헌을 검색하여 계량적 메타분석방법론에 관한 논문을 수집하여 검토하고 이를 통해 메타분석용 프로토콜 작성과 포괄적인 문헌검색을 위한 지침을 개발할 필요도 있다(Counsell C, 1977; Peipert JF 등, 1997). 또한 미국의 Cochrane Collaboration(Gillespie WJ 등, 1997)과 같은 연구문헌 종합서비스를 실시할 수 있는 국내 기반의 마련(표 13 참조)이나 외국의 Liver Infusion Meta-analysis Groups(1997)과 Meta-analysis Group in Cancer(1997) 등의 사례처럼 메타분석 전문연구팀의 구성(증거중심의학연구회나 메타분석연구회와의 연계 가능)도 도모해야 한다.

메타분석방법의 적용과 관련하여 무엇보다 중요한 점은 메타분석이 가지는 한계를 직시하고 엄격하게 이를 적용하여야 한다는 점이다. 아직 한국인을 대상으로 이루어진 질 높은 대규모의 전향적 연구는 매우 드물고 특히 상기 사례에서 제시하였던 뇌혈관질환의 위험요인과 관련된 경우에 국한시켜 보아도 이러한 연구논문은 한 편도 없었다. 따라서 보다 강조되어야 할 점은 단순한 메타분석의 방법론적 적용보다 그 대상이 되는 질 높은 전향적 연구에 대한 관심과 노력이다. 그 결과 양질의 연구문헌들이 양적으로 축적되면 비로소 계량적 메타분석방법은 기존의 종설적인 질적 메타분석과 더불어 수준 높은 연구결과의 통합에 기여하게 될 것이다.

한편, 국내의 보건의료분야의 보건의료기술연구기획평가단을 포함한 각종 정부의 연구지원기관에서 “메타분석”의 중심용어와 관련된 연구프로젝트에 연구비를 지원(조희숙, 2001; 박은철, 2002)하고 있으므로 이 영역에 대한 관심도 지속될 필요가 있겠다.

⌘ 12. A Proposed Reporting Checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies

Reporting of background should include

Problem definition
Hypothesis statement
Description of study outcome(s)
Type of exposure or intervention used
Type of study designs used
Study population

Reporting of search strategy should include

Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords
Effort to include all available studies, including contact with authors
Databases and registries searched
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)
List of citations located and those excluded, including justification
Method of addressing articles published in languages other than English
Method of handling abstracts and unpublished studies
Description of any contact with authors

Reporting of methods should include

Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principle or convenience)
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results
Assessment of heterogeneity
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated
Provision of appropriate tables and graphics

Reporting of results should include

Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate
Table giving descriptive information for each study included
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)
Indication of statistical uncertainty of findings

Reporting of discussion should include

Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)
Assessment of quality of included studies

Reporting of conclusions should include

Consideration of alternative explanations for observed results
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)
Guidelines for future research
Disclosure of funding source

자료원: Stroup 등. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting.
JAMA 2000; 283: 2008-2012.

표 13. 주요 보건의료 관련 문헌검색용 데이터베이스 현황

특성	Sites 구분	내용	국내 이용여부
데이터베이스	AIDSLINE	에이즈와 관련된 연구문헌	가능
	AIDSTRIALS	에이즈와 관련된 임상시험	
	AVLINE	보건전문인을 위한 시청각자료	
	BIOETHICS	의학관련 연구윤리와 관련된 문헌	
	CANCERLIT HEALTH	각종 암연구 관련 문헌	가능
	MEDLINE	일반적인 의학연구 문헌	가능
	TOXLINE	독성학 관련 연구문헌	가능
인터넷	http://www.ahcpr.gov/	미보건의료정책연구소의 Home Page	가능
	http://www.guideline.gov/	National Guideline Clearinghouse	가능
	http://text.nlm.nih.gov/	Health Service/Technology Assessment Text	가능
국내 자료	KoreaMed	대한의학학술지편집인협회 주관	
	http://www.medic.or.kr	의학연구정보센터 주관	가능
	http://www.richis.org	보건연구정보센터 주관	가능
	TiSRIC™	전문연구정보센터 통합검색시스템	가능

자료원: 김춘배. 우리나라에서의 임상진료지침 개발과 적용 방안. 한국의료QA학회지 2001; 8(1): 108-132

참고문헌

- 강대룡. Meta-Analysis를 위한 통계분석. 제7차 메타분석연구회 연세집. 2002
- 구혜원. 정귀옥, 김대성, 손대원, 박병주. 관상동맥심질환에 대한 항고혈압제의 효능평가를 위한 메타분석. 임상약리학회지 2000; 8(1): 80-90
- 김남초, 송혜향, 김재욱. 수술환자에게 적용한 간호중재 효과분석. 성인간호학회지 1998; 10(3): 523-534
- 김병일, 최중환, 윤종구. 극소 저출생 체중아에서 신생아 집중치료 발달이 신경발달 결과에 미치는 영향에 관한 Meta-analysis. 소아과 1994; 37(7): 937-945
- 김상은, 이승욱. B형 간염백신 예방접종의 효과에 대한 메타분석. 한국보건통계학회지 1995; 20(1): 13-26
- 김수진. 통증에 대한 간호중재 효과의 메타분석. 고려대학교 대학원 석사학위논문 1998
- 김원옥, 길혜금, 신양식, 안은경. 기관내 삽관후 혈액학적 변화의 예방-모음분석(meta-analysis). 대한마취과학회지 1991; 24(4): 754-759
- 김춘배. 우리 나라에서의 임상진료지침 개발과 적용 방안. 한국의료QA학회지 2001; 8(1): 108-132
- 김춘배, 이정애, 박종구, 손석준. 예방의학회지를 중심으로 한 예방의학 연구의 동향과 관련된 논문의 질적 메타분석. 예방의학회지 1999; 32(2): 113-122
- 김춘배, 조희숙, 현숙정, 박애화. 한국인 치료순응도 향상을 위한 개입효과에 대한 메타분석. 보건행정학회지 2002; 12(2): 23-42
- 김춘배, 한규정, 남정모, 지선하, 이종태, 강대룡 등. 보건의료 관련 한국문헌의 메타분석 시스템 개발. 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 최종보고서. 2001
- 김희승, 송혜향, 최소은. 이완요법이 불안과 혈압에 미치는 효과에 대한 메타분석. 대한간호학회지 2000; 30(2): 282-292
- 민상기, 김원옥, 남용택, 한상건, 이성중, 이영석. Clonidine과 Meperidine의 마취후 전율에 대한 약물학적 예방효과: 메타분석. 대한마취과학회지 1999; 37(1): 63-72
- 박성희, 이평숙, 한금선. 메타분석을 통한 이완요법의 불안감소 효과. 정신간호학회지 2001; 10(3): 317-323
- 박영주, 오가실, 이선옥, 오경옥, 김정아, 김희순, 최상순, 이숙자, 이성은, 정추자. 지지 간호중재 효과에 메타 분석. 아동간호학회지 2001; 7(2): 225-235
- 박영주, 이숙자, 박은숙, 유호신, 이재원, 장성옥. 건강증진행위 설명요인에 대한 메타분석. 대한간호학회지 2000; 30(4): 836-846
- 박은철. 시스템적 접근법과 메타분석을 통한 임상영양진료서비스의 비용-효과성 평가. 보건의료기술연구개발사업 단독 기초연구지원 신규선정과제. 보건복지부 보건의료기술연구기획평가단. 2002
- 박종구, 강명근, 김춘배, 김기순, 지선하. 한국인 뇌혈관질환의 위험요인에 관한 메타분석. 예방의학회지 1998; 31(1): 27-48
- 박종구. 우리나라 심혈관질환의 연구현황. 한국역학회지 1993; 15(1): 47-55
- 박종구(김춘배). 현대역학(제20장 메타분석). 서울, 연세대학교출판부. 초판. 1999
- 배종면. Evidence-based Medicine의 발전방향: Evidence-based Medicine을 이용한 임상활용 근거 요약법. 대한의사협회지 2000; 43(12): 1172-1179
- 송혜향. 메타분석법. 간호학탐구 1992; 1(1): 148-157
- 송혜향. 메타분석법. 서울. 자유아카데미, 초판. 1992
- 송혜향. 의학, 간호학, 사회과학 연구의 메타분석법. 서울, 청문각. 1998
- 신건민, 이동국, 이상도, 서정규, 박영춘. 뇌졸중의 위험인자에 관한 조사. 대한신경과학회지 1988; 6(2): 218-227
- 신동천, 이종태, 양지연. Meta-analysis를 이용한 UVB 조사량에 따른 피부암 발생 위험도의 예측 연구. 예방의학회지 1998; 31(1): 91-103

- 신승수(역). 의학논문 제대로 읽기(8장 다른 논문을 요약한 논문: 체계적 분석, 메타분석). 서울, 몸과 마음. 2001: 169-191(Greenhalgh T. How to read a paper: The basics of evidence based medicine. BMJ 1997)
- 오현수, 서연옥. 메타분석을 통한 만성 관절염 환자의 통합 프로그램과 운동 프로그램의 효과 비교. 대한간호학회지 1998; 28(4): 941-957
- 원종욱. 전자기장에 대한 직업적인 노출과 뇌종양: 메타분석. 산업보건 1997; 106(1): 24-25
- 유봉숙, 윤미영, 홍성호, 조주연. 국내 가정의학회지와 국외잡지(The Journal of Family Practice)에 게재된 논문의 분석. 가정의학회지 1994; 15(4·5): 252-264.
- 유승흠, 김춘배, 강명근, 송재만. 전립선비대증의 진료지침 개발을 위한 한국문헌의 메타분석. 예방의학회지 1997; 30(3): 643-664
- 유승흠, 채수용, 김춘배, 강명근, 송재만, 이은식, 이정구, 이춘용, 홍성준. 전립선비대증의 진료지침 개발. 한국의료QA학회지 1996; 3(2): 36-51
- 이선미. 암환자들의 증상완화를 위한 간호중재 효과의 메타분석. 호스피스논집 1996; 1(1): 71-82
- 이원희, 김정순. 우리나라에서 연구발표된 뇌혈관질환에 관한 문헌고찰. 한국역학회지 1981; 3(1): 1-22
- 이은옥, 송혜향, 김주현, 이병숙, 이은희, 이은주, 박재순, 전경자, 정면숙. 불안 및 스트레스에 대한 간호중재 효과의 메타분석. 대한간호학회지 1992; 22(4): 526-551
- 이지훈. 사회과학의 메타분석 방법론. 충북대학교 출판부, 1993
- 이학중, 위봉애, 박옥규, 강정채, 신영기, 이시래, 박요한, 박의현, 박영춘, 유원상, 이영, 유언호, 정문성, 지영구, 양인석, 김진옥, 박원, 이홍순. 문헌고찰과 아울러 본 뇌혈관질환의 추이. 대한의학협회지 1991;34(7): 758-768
- 이형기, 허봉렬, 안윤옥. 1980년대에 발표된 국내 의학연구논문의 방법론 및 통계처리 기법의 타당성에 관한 평가 연구. 가정의 1991; 12(6): 46-67.
- 임선옥, 홍은영. 국내 암환자와 관련된 연구논문의 메타분석(실험연구를 중심으로). 대한간호학회지 1997; 27(4): 857-870
- 임송, 이세용. 산후 모체 합병증 및 태아, 신생아 합병증에 따른 노령산모의 메타분석. 대한산부인과학회잡지 1997; 40(9): 1923-1925
- 임송, 이세용. 일반적, 임상적 특성에 따른 노령산모의 메타분석. 대한산부인과학회잡지 1997; 40(11): 2550-2560
- 조희숙, 김춘배. 건강신념 모형을 적용한 한국인 건강행태 관련요인 연구에 대한 메타분석. 한국학술진흥재단 2001년도 지방대학육성 지원사업과제. 2001
- 지제근. 우리나라 의학학술지의 현황과 전망(심포지움). Seoul J Med 1995; 36: 213-240
- 홍창기. 질 향상을 위한 질 평가 시도 - 대한내과학회지의 비교연구 논문에 대한 연구 -. 대한내과학회지 1995; 47(Suppl. II) : 6-22
- 황어성, 이경무, 김현. 메타분석을 이용한 정상 영유아의 뇌간척각유발전위의 잠시에 대한 연구. 대한근전도전기진단의학회지 2000; 2(2): 110-119
- Alywood GP, et al. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: A meta-analysis. J Ped 1989; 115: 515-520
- American College of Physicians. Clinical Practice Guidelines. 1995 Edition, Philadelphia, Pennsylvania. 1995
- Beral V. "The practice of meta-analysis" : Discussion. Meta-analysis of observational studies: a case study of work in progress. J Clin Epidemiol 1995; 48(1): 165-166
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474-9

- Brownman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13:502-512.
- Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(1): 167-170
- Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127(5): 380-7
- Durand Zaleski I, Roche B, Buyse M, Carlson R, O'Connell MJ, Rougier P, Chang AE, Sondak VK, Kemeny MM, Allen Mersh TG, Fagniez PL, Le Bourgeois JP, Piedbois P. Economic implications of hepatic arterial infusion chemotherapy in treatment of nonresectable colorectal liver metastases. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(11): 790-5
- Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Educ Prev* 1997; 9 Suppl A: 15-21
- Eddy DM. Anatomy of a decision. *JAMA* 1990; 263: 441-3.
- Egger M, Smith GD. Meta analysis, Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998;316:61-66
- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a Cardiovascular Risk Factor: A Meta analysis and Review of the Literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963
- Fink A, Koseoff J, Chassin MR, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74: 979-83.
- Fisher RA. *Statistical methods for research workers*. London: Oliver and Boyd, 4th ed. 1932
- Gillespie WJ, Handoll H. Evidence based medicine: The Cochrane Collaboration. *Br J Sports Med* 1997; 31(3): 172
- Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5:3-8
- Greenland S. Invited commentary: A critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J epidemiol* 1994; 140(1): 290-302.
- Hasselblad V, Mosteller F, Littenberg B, Chalmers TC, Hunink MGM, Turner JA, Morton SC, Diehr P, Wong JB, Powe NR. A survey of current problems in meta-analysis: discussion from the Agency for Health Care Policy and Research Inter-PORT work group on literature review/meta-analysis. *Med Care* 1995; 33: 202-220
- Hwang MHS, Petosa R, Yeagley KL. A meta-analysis of mediating effects on adolescent psychosocial smoking prevention programs in the United States. *Korean Journal of Health Education and Promotion* 2001; 3(1): 99-112
- Henry D. Systematic reviews provide information not contained in traditional narrative reviews. *BMJ* 1997; 314(7097): 1832-3
- Hunter JE, Schmidt FL, Jackson GB. *Meta-analysis cumulating research finding across studies*. London, SAGE, 1983.
- Jenicek M, Feinstein AR. *Epidemiology : The logic of modern medicine (IX. Meta-analysis in Medicine)*. Montreal, 1995.
- Jenicek M. Meta-analysis in Medicine. Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 35-44.
- Jiang He, Michael JK, Zhengai Wu, Whelton PK. CVD in the People's Republic of China II. Meta-analysis of Hypertension and Risk of CVD. *Hypertension* 1995; 26(12): 2229-2232

- Joseph Lau, John PA, Christopher HS. Quantitative synthesis in systemic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127(9): 820-826
- Kelly JT, Swartwout JT. Development of practice parameters by physician organizations. *QRB* 1990; 16(2): 54-57.
- Kim WO, Kil HK, Koh SO, Kim JI. Effects of general and locoregional anesthesia on reproductive outcome for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2000; 15(1): 68-72
- Kim YH. Meta-analysis of AIDS prevention programs. *Korean Journal of Health Education and Promotion* 2001; 3(1): 129-142
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J* 1992; 146(4): 473-81
- Lee HY. Self-efficacy as a predictor of self-care in persons with diabetes mellitus: meta-analysis. *대한간호학회지* 1999; 29(5): 1087-1102
- Light RJ, Pillemer DB. *Summing Up: The Science of Reviewing Research*. Cambridge, Massachusetts, and London. Harvard University Press. 1st ed. 1984
- Park JK, Kim CB, Kim KS, Kang MG, Jee SH. Meta-analysis of hypertension as a risk factor of Cerebrovascular Disorders in Koreans. *J Korean Med Sci* 2001; 16(1): 2-8
- Pearson K. On a method of determining whether a sample of given size supposed to have been drawn from a parent population having a known probability integral has probably been drawn at random. *Biometrika* 1933; 25: 379-410
- Peipert JF, Gifford DS, Boardman LA. Research design and methods of quantitative synthesis of medical evidence. *Obstet Gynecol surv* 1997; 90(3): 473-8
- Petitti DB. Of babies and bathwater. *Am J Epidemiol* 1994; 140(9): 779-782
- Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. Liver Infusion Meta-analysis Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(7): 497-505
- Rosenthal R, Rubin DB. Comparing effect sizes of independent studies. *Psychological Bulletin* 1982; 74: 708-712
- Sandelowski M, Docherty S, Emden C. Focus on qualitative methods. Qualitative metasynthesis: issues and techniques. *Res Nurs Health* 1997; 20(4): 365-71
- Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 9(1): 771-778
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and CVD. *BMJ* 1989; 298: 789-794
- Smith GD, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis and data synthesis in medical research. in *Oxford Textbook of Public Health(Vol 2)*. New York, Oxford University Press, 1997
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
- Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, Jones DR, Hellmich M. Meta-analysis in practical: A critical review of available software. [Stangl DK, Berry DA. *Meta-analysis in medicine and health policy*. New York, Basel. Marcel Dekker, Inc. 1st ed. 2000]. 364-5
- Wennberg JE, Freeman JL, Culp WJ. Are hospital services rationed in New Haven or overutilized in Boston? *Lancet* 1987; I: 1185-9.