

원 저

뇌혈관질환의 한양방적인 위험요인 규명 및 진단 표준화 연구를 위한 CRF 및 SOP 개발

고성규, 전찬용¹⁾, 박종형¹⁾, 한창호²⁾, 고호연³⁾, 윤유식³⁾, 최선미³⁾, 김종길³⁾, 정우상⁴⁾, 문상관⁴⁾, 조기호⁴⁾, 김영석⁴⁾, 배형섭⁴⁾

경희대학교 한의과대학 연구협연 및 분자역학센터, 강원대학교 한의과대학 내과학교실¹⁾
동국대학교 한의과대학 내과학교실²⁾, 한국한의학연구원 의료연구부³⁾, 경희대학교 한의과대학 내과학교실⁴⁾

Development of CRF and SOPs for the Identification of Risk Factors of the Cerebrovascular Diseases in the East and West Medicine

Seong-Gyu Ko, Chan-Yong Jun¹⁾, Jong-Hyeong Park¹⁾, Chang-Ho Han²⁾, Ho-Yeon Ko³⁾, Yoosik Yoon³⁾, Seon-Mi Choi³⁾, Woo-Sang Jung⁴⁾, Sang-Kwan Moon⁴⁾, Ki-Ho Cho⁴⁾, Young-Suk Kim⁴⁾, Hyung-Sup Bae⁴⁾

Clinical Research and Molecular Epidemiology Center, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungwon University, Seongnam, Korea¹⁾

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Koyang, Korea²⁾

Department of Medical Research, Korean Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea³⁾

Department of Cardiovascular and Neurology, College of Oriental Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea⁴⁾

Objectives : This study is to report the proceeding of the project sponsored by the ministry of science and technology of Korea for the stroke study titled as "fundamental study for standardization and objectification of differentiation and pattern identification of symptoms of Oriental Medicine in stroke".

Methods and Results : We works for clinical research and molecular epidemiology center and we are in charge of the development of case report form, education of the investigators, data entry, data validation, and analysis. In the process of this project, we need to development of standard operating procedures for development and education for the case report form.

Conclusions : This study is to let researchers for Traditional Korean Medicine and clinical research know how to develop of case report form and standard operating procedures in clinical researches and maintain the resource document and data.

Key Words: Standard Operating Procedure (SOP), Case Report Form (CRF), Stroke

緒 論

· 접수 : 2006년 2월 8일 · 논문심사 : 2006년 2월 18일
· 채택 : 2006년 2월 22일
· 교신저자 : 조기호, 서울 동대문구 회기동 1번지 경희대학교
한의과대학 내과학교실
(Tel : 02-958-9125, Email : johkiho@khmc.or.kr)

증례기록서 (Case Report Form; CRF)는 임상연구를 수행할 임상연구진들과 임상협연센터 혹은 다른 지원조직 구성원들이 임상시험계획서의 내용에 따라 연구 자료를 모으기 위해 고안된 인쇄 혹은 전자

문서 서식으로 이의 개발은 임상연구 수행의 필수적인 과정으로, 증례기록서는 개개 피험자 별로 계획서에서 규정한 정보를 최대한 효율적이며 정확히 기록하여 의뢰자에게 전달 할 수 있도록 고안되어져야 한다. 표준작업지침서 (Standard Operating Procedure; SOP)는 어떤 구체적인 기능 (specific function)을 수행하는데 있어 업무의 통일성 (uniformity)을 달성하기 위한 상세한 (detailed) 서면 지침 (written instruction)을 말한다. 임상시험을 포함한 임상연구 분야에서의 표준작업지침서의 도입은 임상시험에서 얻어진 자료의 상호수용성을 높이고, 피험자의 권리와 복지를 보호하면서 자료의 질과 신뢰도를 향상시키며, 연구의 중복을 줄임으로써 연구대상이 되는 신약이 시장에 더 빨리 진입하게 만들 수 있으며, 의뢰자와 국민이 지불해야 할 비용을 줄이는 경제적인 효과 또한 크다. 즉, 표준작업지침서를 통해 임상시험 수행의 효율성 (efficiency), 통일성 (uniformity), 환자의 안전성 (safety)을 보장하게 되는 것이다^{1,3)}.

뇌혈관질환의 한의학 변증지표 표준화 및 과학화 기반연구는 한국한의학연구원, 경희대학교, 한국생명공학연구원이 주축이 된 과학기술부의 대형과제로 뇌혈관질환을 대상으로 한의학적 진단의 표준화를 위한 과제이다. 이 과제는 2005년 4월부터 경희대학교를 포함한 5개한의과대학 및 병원이 참가하여 뇌혈관질환의 한의학 변증지표 표준화 작업 및 한양방진단표준안을 만들고 있으며, 한의학연구원과 생명공학연구원의 유전체 및 단백질체에 대한 연구를 통해 융합진단기준을 만들고 있다. 그 중 두 번째 세부과제에 해당하는 본 연구팀은 뇌혈관질환의 한양방진단표준 개발을 목표로 하고 있으며, 세부책임자 밑에 임상자료 및 시료확보를 위한 3개의 임상기관네트워크와 임상기관의 증례기록서 개발, 자료수집, 자료의 질 검증, 자료입력, 모니터링, 분석 등을 담당할 임상연구협연센터로서 경희대학교 한의과대학의 연구협연 및 분자역학센터를 코디네이션센터로 두고 있다.

이번 논문에서는 과학기술부의 과제의 진행상황

과 더불어 임상시험 및 모든 임상연구와 임상연구수행기관이 기본적으로 갖추어야 할 내용인, 증례기록서의 기록 및 세부지침 작성, 표준작업지침서의 개발설계, 내용 및 방법, 그리고 임상연구의 사용될 근거자료의 작성, 보관 등에 대해 설명한다.

材料 및 方法

과학기술부과제의 해당 세부과제팀의 목표는 세 개 임상기관네트워크에서 수집할 임상자료 및 시료 확보를 위한 증례기록서의 개발과 이의 완성을 위한 연구진의 교육, 그리고 도아진 자료의 질 관리를 위한 모니터링, 자료의 입력, 임상자료수집과정의 체계화된 협연센터의 표준작업지침서의 개발이다. 자료는 연구계획서에 준하여 개발된 증례기록서를 이용하여, 등록된 대상 환자들의 인구학적 자료, 생활습관관련자료, 의학적 자료 및 생화학적, 혈액학적 자료와 시료는 자료의 질관리를 거쳐, 데이터베이스화가 되고, 대상환자들의 시료, 즉 혈액은 3, 4세부의 유전체적인 연구와 단백질체의 연구를 위해 사용되어진다. 유전체와 단백질체의 결과는 1, 2세부에 다시 피드백 되어서 전체적인 뇌혈관질환의 한의학적 변증지표 및 한양방 진단표준안을 개발하는데 도움을 주게 되며, 다시 임상적인 응용을 위해 변증 및 진단표준화팀의 의견이 다시 유전체학 및 단백질체학 팀에 피드백이 된다.

즉, 한방과 양방에서 뇌혈관질환의 진단을 위해 필요한 기본적인 임상자료와 혈액 등의 시료의 데이터베이스화와 더불어, 변증, 한양방진단 팀 및 3, 4세부의 유전체학과 단백질체학 팀과의 상호정보교환 등을 통해 뇌혈관질환의 융합진단법 개발의 총괄목표를 달성하는 것이다.

이러한 구체적인 목표의 수행을 위해서는 가장 첫 걸음 단계이며, 자료의 질과 정확성, 신뢰성을 보증할 필요가 있으며, 이러한 것은 적절한 증례기록서, 표준작업지침서 및 문서관리를 통해 이루어질 수 있어, 여기에 이러한 부분에 대한 기본적인 내용을 서술하도록 한다.

1. 증례기록서

증례기록서관 개개 피험자 별로 계획서에서 규정된 정보를 기록하여 의뢰자에게 전달 할 수 있도록 고안된 인쇄 혹은 전자 문서 서식으로, 일관성 (Consistency), 정확성 (Accuracy), 완결성 (Completeness) 및 명료성 (Clarity)을 갖추어야 한다.

1) 기록 원칙

증례기록서의 기록방법에 대한 구체적인 사항은 다음과 같다. 첫째, 작성자를 사전 모임에서 결정한다. 둘째, 증례기록서에 기록된 자료는 검증 가능해야 한다. 셋째, 중요한 자료는 피험자 일지에 기록한 후 증례기록서에 옮긴다. 넷째, 검은색 볼펜을 사용한다. 다른 색을 사용할 경우, 깨끗하게 복사되지 않는다. 다섯째, 읽을 수 있도록 기록한다. 철자 및 세부사항이 맞는지 주의한다. 여섯째, 의학약어, 설명되지 않은 약자, 확인이 필요한 비의학적 용어는 기록하지 않는다. 일곱째, 증례기록서의 각 항목들의 빈칸은 남기지 않고 모두 기록한다. 어떠한 절차를 시행하지 않은 경우 증례기록서의 "Not done"이나 "No" 박스에 표시를 하고 없는 경우 페이지의 적당한 칸에 "Not Done (ND)" 또는 "Not Applicable (NA)" 이라고 적는다. 어떠한 빈칸이나 적절한 설명이 없이 대답을 하지 않는 경우 해명을 요구할 수도 있다. 여덟째, 서명과 날짜를 기록한다. 아홉째, 검사 결과치를 벗어난 경우 그 결과가 유의한지의 여부를 기록한다. 열 번째, 서로 다른 측정단위를 가지는 다기관 연구에서는 단위를 변경 없이 근거 자료를 그대로 기록한다.

2) 기록 세부사항

이상반응은 증례기록서에 기록되어야 할 중요한 사항 중의 하나이다. 이상반응을 기록할 이상반응 기록지에는 임상시험용 의약품과 관계없이 임상시험기간 동안 피험자에게 관찰되거나 보고 된 모든 이상반응을 기록한다. 비정상적인 실험실 검사소견은 그로 인해 임상시험용 의약품의 용량에 일시적이나 영구적인 변경을 초래할 경우에만 이상반응으로 기록한다. 이상반응의 발생 시간 등 모든 시간은 24시간 단위로 기록한다. 예를 들어 오후 3시의 경우

15:00로, 자정은 00:00으로 기재한다.

문서를 읽을 수 없거나 번역이 필요한 경우 증례기록서에 다시 정확히 기록한다. 이럴 때 누구든지 읽을 수 있도록 정확히 기록해야 한다. 서명은 책임 연구자 혹은 책임연구자로부터 권한을 부여받은, 즉 이력서 및 서명 등이 연구자 파일에 보관되어 있고 연구자에 등재되어 있는 (한)의사만이 그 방문에 해당하는 데이터가 믿을 수 있다는 증거로 증례기록서의 각 방문별 마지막 페이지에 서명하고 기록할 수 있다.

각 대상자의 마지막 요약지 (End of study subject summary page)는 대부분 연구책임자가 서명한다. 또 모든 증례기록서 페이지에 대해 Header detail을 기록하고, 피험자의 이니셜을 기록한다. 날짜는 다국가 임상시험일 경우 일/월/년 (예, 01/AUG/05)의 순으로 기록한다. 국내다기관연구의 경우 자체 기준에 의해 정해도 무방하나 다국가 임상시험 기준에 의해 정하는 것도 좋다. 자료의 수정은 본래의 기록을 훼손하지 않도록 한 줄을 긋고 자료기입을 하고 수정한 이유와 수정한 사람의 서명 또는 이니셜과 날짜를 기록한다.

2. 표준작업지침서

1) 표준작업지침서의 배경 및 장점

표준작업지침서는 다기관 공동연구의 경우 각 임상시험 실시기관에서 통일된 문서화가 필요하게 되면서 도입되게 되었으며, ICH/GCP 규정이 표준작업지침서의 도입의 촉매 역할을 하게 되었다. 우리나라는 2001년 1월부터 KGCP (Korean Good Clinical Practice)가 적용되면서 모든 임상시험 실시기관에서 표준작업지침서를 갖추도록 하고 있으며, 한국 식품의약품안전청은 기관실태조사 (site inspection), 즉 임상시험 수행기관의 실태조사를 통해 이를 확인하도록 하고 있다.

일반적으로 임상시험 수행의 가장 기본이 되는 토대는 미국의 경우, Code of Federal Regulation, 한국의 경우 약사법과 같은 법적인 규정이 되며, 다음으로 GCP가 중요한 기준이 된다. 즉 설계, 수행, 모니터

링, 감사, 기록, 분석과 보고의 표준 (FDA의 Guidance documents and information sheets)이 있어야 하며, 한국의 경우 식품의약품안전청의 의약품의 안전성과 유효성에 관한 규정 등이다. 그리고 각 해당 임상시험관련기관은 해당 임상시험을 통일성과 효율성을 갖추고 수행할 수 있도록 각 기관마다 표준작업지침서를 구축하고 있어야 한다. 그래서 법과 안전성유효성규정과 같은 GCP (Good Clinical Practice)의 요구사항을 충족하기 위해, 각 실시기관에서 어떻게 수행하고 있는지 그 과정과 절차를 상세하게 기술할 필요가 있다. 이러한 표준작업지침서의 장점은 임상시험이라는 복잡한 분야에서 업무의 일관성 유지, 업무로부터의 이탈 (deviation) 최소화, 신규직원의 교육매체, 직원으로 하여금 해야 되는 최소한의 업무 파악 할 수 있도록 하며, 각종 문서화 및 파일정리를 용이하게 한다.

각 실시기관의 표준작업지침서는 의뢰자로 하여금 임상시험에서 나온 자료의 질 (Quality)과 통합성 (Integrity), 피험자의 안전성 (Safety)에 대한 최고수준의 표준을 사용하여 임상시험이 수행될 수 있음을 보증할 수 있다. 즉 경쟁력 있는 임상시험 실시기관은 얼마나 좋은 표준작업지침서를 구축하고 있는가와 같은 의미가 될 수 있다.

2) 표준작업지침서 개발

(1) 표준작업지침서 개발의 원칙

표준작업지침서를 개발하기 위해서는 다음과 같은 원칙이 필요하다. 첫째, 유용한 작업지침서는 이상 (ideal)과 실무 (practice) 간에 균형을 이루도록 해야 한다. 둘째, 규정이나 GCP를 다시 쓰거나 강조하는 것이 절대 아니라는 것이다. 표준작업지침서는 이러한 규정과 의무를 만족시키기 위해 실시기관에서 실제 수행해야 할 업무 등에 대해 구체적인 절차 및 과정에 대해 체계적으로 문서화 하는 것을 말한다. 예를 들어, 심각한 이상반응이 임상시험 도중 발생할 경우, 의뢰자에게 알리는 방법 (how), 그 외 알려야 할 대상 (who), 사용가능한 문서와 보고서 양식 (what), 보고서 작성에 필요한 정보가 전해져 오는 곳 (where), 보고서 완성 후 보내야 할 곳 (where), 이 일

을 언제 해야 할지 (when), 왜 이 일을 해야 하는지 (why)에 대한 내용이 구체적으로 기술되어져 있어야 한다. 셋째, 실제에 적용되어져야 한다. 양질의 임상 연구를 수행하기 위해서 점점 더 많은 임상시험 실시기관에서 표준작업지침서를 개발하고 있다. 그러나 실시기관에서의 표준작업지침서는 문서화되었다고 해서 끝난 것이 아니다. 표준작업지침서는 각 실시기관의 일차 자료원으로 적용될 수 있어야 하며 이를 위해 다음과 같은 조건을 충족하도록 해야 한다. 그 조건을 보면, 직원 (staff)은 입사 시는 물론 계속적으로 이에 대한 교육을 받아야 하며, 직원은 표준화된 절차에 따라서 업무를 수행해야 하고, 표준작업지침서는 정기적으로 검토되고, 규정 및 기관의 정책이 변할 때마다 적절하게 업데이트 되어야 한다. 또 FDA 규정과 지침, 각 실시기관의 정책은 표준작업서에 통합되어 연속성 (continuity)과 일관성 (consistency)을 가질수 있어야 하며, 표준작업지침서의 준수 여부에 대해서도 문서화되어야 한다.

(2) 표준작업지침서 개발의 준비 및 설계

표준작업지침서의 개발을 위해서는 준비하여야 할 사항이 많다. 구체적인 준비사항으로는, 첫째, 임상시험실시기관의 요구(needs)를 기술하고, 둘째, 임상시험 과정의 전문가 및 자원해당조직의 직원을 적극적으로 참여시키며, 셋째, 관련된 직원으로부터 피드백 과정을 통해 자신이 알고 있는 사실을 비교한다. 그리고 넷째로는 연구과정 동안에 주고받은 편지, 견해, 기존의 표준작업지침서와 다른 책자들 등을 적극적으로 활용해야 한다.

표준작업지침서의 설계를 위해서는 표준작업지침서를 기술하는 동안 준수해야 하는 단계를 포함하는 표준 포맷을 우선 개발해야 하며, 개발과정 동안 전체적으로 통일성을 유지할 수 있도록 주의해야 한다.

(3) 표준작업지침서에 기본적으로 포함되어야 할 내용과 기술방법

표준작업지침서에 반드시 포함되어야 할 항목으로는 제목 (title), 목적 (purpose), 정책 (policy), 범위 (scope), 담당자 (responsibility), 정의 (definition) 및 절

Table 1. 임상시험실시기관에서 주로 기술되어야 할 표준작업지침서 제목 및 내용

단계	내용
방문 (visits)	site evaluation visit
	initiation visit
	monitoring visit
	dose out visit
	informed consent
과제관리 (study management)	delegation of authority
	source documentation
	general correspondence
	case report form completion
	clinical trial material management
감사와 실태조사	adverse experience reporting
	serious adverse experience management
	sponsor initiated site audit
윤리위원회	FDA inspection
	IRB approval
	IRB correspondence
	protocol amendment
	advertisement

차 (procedure) 등이다. 구체적인 기술방법을 보면 첫째, 책임 당사자가 알기 원하는 것을 기술하고, 둘째, 일상적 상황은 물론 기대되는 응급상황에 대한 내용도 기술한다. 셋째, 어떻게 자신의 업무를 정확하고 효율적으로 수행할 수 있는지에 대해 기술하고, 넷째, 표준작업지침서에 제시되어지는 절차에 대해 기능적인 기술 (functional description)을 하며, 다섯째, 광의의 정의보다 과학적 과정에 따른 정의를 사용하여 사용자로 하여금 혼돈을 초래하지 않도록 한다. 여섯째, 업데이트 일정을 구체적으로 기술해야 하는데, 여기에는 가장 최근의 내용 반영을 반영한다. 즉 관련 규정 등이 변화될 때마다 혹은 매년 업데이트 하도록 한다. 마지막 일곱째로는 효력발생일 (effective date)에 대해 기술한다.

작성스타일은 되도록이면 짧은 단어와 문장을 사용하되 핵심을 잘 표현하도록 해야 하며, 표준작업지침서를 읽는 모든 사람이 이해할 수 있는 언어를 사용해야 한다. 즉 기본적인 언어를 사용하며, 전문어에 대해서는 반드시 이에 대해 정의를 하여야 한다. 또, 논리적 순서에 따라 업무를 제시하며, 필요한 경우 흐름도 (flow chart)를 사용하며, 단계적 (step by

step)으로 절차를 기술하고, 필수적이지 않지만 사용자가 알면 도움이 될만한 내용은 부록으로 둔다. 필요한 서식의 복사본은 반드시 첨부해야 하며, 사용자 중심으로, 표준화된 양식을 사용하여 조직화하며 중요한 정보를 즉시 찾을 수 있도록 만들어야 한다.

(4) 표준작업지침서 제목 및 내용

임상시험이 실제로 시행되는 임상시험관련 기관에서도 표준작업지침서는 필요하며, 이러한 표준작업지침서가 갖추어야 할 제목 및 내용은 다음 표와 같다.

최근 들어 한의학계 또한 임상시험에 대한 관심과 임상시험센터 구축에 준비를 서두르고, 혹은 경희대 한의대의 경우처럼 임상협연센터 등이 구축되고, 또 다기관연구 등을 위해 각 병원마다 임상시험 지정병원의 지정병원이 점점 늘어나고 있는 추세이다. 한의학계의 경우, 임상시험 수행을 위한 전반적인 혹은 각 질환별의 한의학적 진단기준, 치료기간 및 용량, 평가지침 등의 설정이 필요하며, 이러한 경과를 거쳐 윤리적, 과학적 임상시험을 잘 수행한 후 그 결과를 한의학분야의 각 질환 혹은 증후 등에 대

한 임상진료지침 등에 활용할 수 있어야 한다. 그러나 이러한 모든 과정은 반드시 임상연구협연센터 뿐만 아니라 해당 임상시험 기관마다 모두 각 기관에 맞는 표준작업지침서의 개발을 통해 업무수행을 통일성 효율성, 신뢰성 확보를 할 수 있어야 만이 그 임상시험의 질을 보장받을 수 있다.

3. 문서관리

증례기록서에 기재된 기록들은 반드시 근거자료를 가지고 있어야 한다. 그래서 이러한 근거자료를 담고 있는 서류들에 대한 문서화가 반드시 필요하며, 이러한 문서화의 목적은 완전, 정확, 적절한 근거문서를 통해 자료가 정확하게 보고 되었고 연구가 프로토콜에 의해 수행되었음을 증명하기 때문이다. 즉 약물, 기기(device) 및 생물학적 제제 등의 마케팅을 위한 증빙자료로서 서면동의서는 어떤 임상시험의 과정 보다 앞선 증빙자료로 인정된다. 임상시험에서 근거문서(Source documents)는 임상연구의 전반적인 부분에서 가장 중요한 것 중 하나로서, 한국 식품의약품안전청(KFDA)의 실태조사나 의뢰자의 점검 시에 발견되는 큰 문제점 중 하나이다. 자료를 관리하게 되는 코디네이터 혹은 연구간호사는 피험자를 만나는 시간 외에 기록과 문서를 관리하기 위해 많은 시간을 할애해야 한다.

1) 문서의 종류

문서에는 근거문서, 근거자료 및 증례기록서 등이 있다. 근거문서는 임상시험이 진행되는 동안 어떠한 관찰이나 피험자 자신으로부터 발생한 자료의 처음 기록이 근거문서가 된다. 이러한 근거문서는 모든 임상연구의 기초가 되고, 완전성, 자료수집의 정확성 및 연구가 프로토콜에 따라 윤리적으로 시행되었음을 보여준다. 한국식품의약품안전청의 KGCP에 의한 근거문서의 정의는 병원기록, 의무기록, 피험자기록, 메모, 병리검사결과, 피험자일기 또는 평가 점검표, 의약품 입출기록, 자동화 검사기에 기록된 자료, 검사인증서 및 공식사본, 마이크로 필름, 방사선학적 검사자료, 자기테이프, 약국기록 자료, 병리검사실 기록자료 등과 같이 근거자료를

담고 있는 모든 문서와 자료 기록을 말한다(1장 2조 38항). 근거자료(Source data)는 임상시험을 재현 또는 평가하는 데 필요한 관련 임상조건, 관찰, 기타 행위 등이 기록된 원본 또는 공식 사본에 담겨있는 모든 정보를 말한다(1장 2조 37항). 증례기록서(Case Report Form)란 개개 피험자 별로 계획서에서 규정된 정보를 기록하여 의뢰자에게 전달 될 수 있도록 고안한 문서화되거나 전자 문서화된 서식을 말한다(1장 2조 6항).

2) 문서화의 기능

문서화의 기능을 보면, 근거자료의 역할은, 첫째, 시험자/시험기관 및 의뢰자가 기본문서를 적절하게 정리, 보존함으로써 시험책임자, 의뢰자 및 모니터가 임상시험을 성공적으로 관리하는데 도움을 준다. 둘째, 기본문서들은 임상시험이 타당하게 수행되었고 수집된 자료가 정확함을 확인하기 위하여 의뢰자가 독립적으로 실시하는 점검 및 식품의약품 안전청장이 실시하는 실태조사의 검토대상이 된다. 셋째, 자료의 정확성과 완전성을 증명한다. 넷째, 연구가 윤리적으로 수행되었음을 증명한다. 다섯째, 연구결과의 통합성과 타당성을 명확히 해 준다(연구물질 판매승인 지지). 감사기관에서는 증례기록서에 요약된 자료의 연구결과를 평가하므로 자료와 문서간의 증거적 연계가 필요하기 때문이다.

3) 문서작성 방법

이상적인 문서작성을 위해서는 첫째, 정확성과 완전성(Complete and Accurate)을 갖추어야 한다. 근거문서는 정확해야 하는데, 증례기록서를 분실했을 경우에도 자료를 완전히 복구할 수 있을 정도로 완전하고 충분한 기록이 있어야 한다. 피험자의 등록 현황, 중대한 변수, 이상반응과 추후관리, 스폰서와 CRO간의 의사소통(e.g 프로토콜을 벗어난 follow-up 승인) 등과 같은 내용 포함되어야 한다. 둘째로는 일상적(Routine)이어야 한다는 것이다. 의뢰자/CRO는 연구기록이 의무기록에 연대적으로 혹은 설정된 양식으로 기록되길 원한다. 의무기록과 통합된 근거문서는 가장 강력한 문서이다. 셋째, 문서작성은 가능한 실용적(Practical)이어야 한다. 일반화하기

쉬워야 하고 표준화되어야 하나 일상적인 상황에도 적합하도록 융통성도 요구되어야 한다. 문서는 실제적이고 꼭 필요한 것만 있어야하고 일상화하는데 쉬워야 하고 표준화되어야 하지만 예측하지 못했던 상황을 포함할 수 있도록 충분히 유연성(flexible)이 있어야 한다.

근거문서는 원칙적으로 옮겨 적지 않는다. 한 줄 긋고 수정하는 것보다 다시 옮겨 적는 것이 좋다는 생각을 가질 수는 있지만 거기에는 항상 옮기는 과정에서 오류가 있을 수 있다. 흔적을 없애거나 원래 문서를 버려서는 안된다. 이전기록에 정보를 추가해야 하는 경우 의무기록지 뒷부분에 "late entries 또는 추가사항"으로 삽입해야 한다.

승인된 프로토콜의 위반이나 미준수 사항은 타당한 사유와 더불어 문서화하고 의뢰자에게 반드시 알려야 하며, 연구책임자는 문서작성이나 기록을 포함한 연구수행의 일부를 연구담당자에게 위임할 수 있으나 신중하게 해야 하며 연구시작 시점에 관련업무와 담당자를 기술하여 문서로 작성한다.

4) 근거문서의 확인사항

근거문서로서 반드시 확인되어야 할 사항으로는 피험자 동의서, 환자의뢰서 등을 포함한 의무기록지, 실험기기에서 인쇄되어 나온 인쇄내용과 임상검사 결과, 시험약 및 병용요법 처방기록, 방문일(방문예약기록 또는 Subject notes), 중대한 이상반응, 피험자 차트, 피험자 과일, 시험약 최초 투약일, 시험 종료일, 안전성 및 유효성 평가일, 전화통화일, 각 평가에 임한 사람의 이름/직위(서명자 명단에 기록이 없는 경우), 임상시험 계획서에 근거하여 구체화된 유효성 평가인자, 기타 시험에 따라 요구되는 평가항목(임상시험 계획서에 근거하여 구체화 할 것), 역시 계획서에 의해 구체화된 순응도 확인서 및 피험자 카드가 필요하다.

考 察

본 세부 팀의 1단계의 목표는 첫째, 과제수행을 위한 전문가그룹의 구축이며, 둘째는 임상자료입력을

위한 증례기록서의 개발, 세 번째는 임상기관네트워크에서 증례기록서의 완결을 위한 연구진의 교육이다. 이러한 교육은 연구원내 및 연구원간의 신뢰도를 높이는데 목적을 두고 있다. 한편으로는 협연센터는 각 임상기관네트워크를 통제하면서, 발생할 수 있는 모든 업무수행과 상황에 대해 표준작업지침서의 개발을 목표로 하고 있다. 2단계의 목표는 첫째는 각 증례기록서의 완결에 대한 모니터링 혹은 점검, 둘째는 자료의 질관리, 셋째는 임상자료와 시료에 대한 데이터베이스 구축, 넷째는 결과에 대한 분석 및 이 분석의 해석과 응용 등에 대한 연구진의 보조업무이다. 현재 본 세부팀은 2단계의 첫째 단계에 진입해 있다.

이 논문에서는 이러한 연구과정 중의 이번 과제의 연구를 위한 증례기록서의 개발 과정 및 증례기록서, 여러 단계, 여러 기관에서 필요한 표준작업지침서에 대한 내용, 문서화의 내용에 대하여 설명하고 고찰해보도록 한다.

본 세부연구팀은 2005년 3월 26일 총괄연구팀 전체 모임 이후, 4월 4일 세부연구원 전체 모임을 가지면서 전문가그룹을 구성하였다. 그리고 4월 18일, 5월 2일, 5월 7일, 5월 16일, 5월 28일의 6번의 모임을 가지면서, 세부과제에서 수행해야 할 업무과목, 각 연구진의 책임 및 역할 설정, 임상데이터 변수 검토, 선정, 증례기록서 초안 완성 및 검토 등의 과정을 수행하였고, 6월 16일에서 17일은 증례기록서 초안을 가지고 환자를 대상으로 예비연구를 직접 수행한 후 이에 대한 워크샵을 수행하였다. 6월 24일에서 26일까지는 이미 한의학진단표준화를 수행하여 전자의무기록지를 사용하고 있는 홍콩의 동화병원을 방문하여 현장 점검회의를 가졌었고, 6월 19일, 7월 30일, 8월 17일 3회에 걸쳐 증례기록서에 수정과 토론을 거쳐 2세부안의 최종 증례기록서를 완성하였다. 완성된 증례기록서를 가지고 전체총괄연구원들과의 워크샵을 8월 20일 가져서 연구진들에 대한 의견 및 신뢰도제고 교육을 수행하였다.

최종 증례기록서에는 총 53개의 변수항목과 19개의 혈액, 생화학적 변수항목이 들어가 있다. 구체적

인 항목들에 대해 보면, 사회인구학적 변수 12항목, 식생활변수 13개 항목, 임상 및 의학적 변수 25항목, 혈액생화학적 변수 항목 19항목 등으로 구성되어, 진단 및 위험요인에 대한 기존 그리고 한의학적인 유의성이 있을 것으로 추정되는 변수들은 모두 포함되어있다.

증례기록서를 완결함에 있어 가장 중요한 것은 환자군의 선정 및 등록이다. 환자들의 서면동의를 얻어 등록이 된 환자들을 대상으로 하는데, 그 전에 필요한 것이 어떤 대상의 환자들을 모집하는 가이다. 본 세부연구팀은 뇌중풍 (Stroke, 뇌혈관질환)의 정의를 세계보건기구에서 정의를 한, 국소 혹은 전반적 신경학적 결손이 갑작스럽게 생기고, 24시간 이상 지속되며, 혈관인성으로 인한 질환으로 정의하였으며, 환자군은 WHO 기준에 의해 뇌중풍 (뇌졸중, 뇌혈관질환)으로 진단된 한국인으로 하였다. 이에 대한 구체적인 선정기준은 첫째, 다기관연구로 프로젝트에 참가한, 즉 경희대부속한방병원, 경원대부속인천병원 및 동국대부속일산한방병원에 입원한 자, 둘째, 뇌중풍이 처음으로 발병된 자, 셋째, 뇌중풍 발병 2주 이내인 자로서 신경학적 결손이 있고, 증상지속 기간이 24시간 경과 된자, 넷째, 뇌전산화단층촬영, 뇌자기공명영상, 뇌자기공명혈관조영, 혹은 한방신경과(심계내과)전문의에 의해 확진된 자로 하였다. 제외기준으로는 변증지표에 대한 정보수집 등을 고려하여하여, 정보수집시기에 혼수상태 등으로 인해 의식이 명료하지 못한 자, 심부전, 신부전, 간부전, 악성종양 등의 말기질환이 있는 자로 이는 뇌중풍에 대한 표현형보다 기존 질환의 영향이 커 담당의와 각 세부위탁책임자가 인정하는 자로 하였고 동의를 제출하지 않거나, 동의를 제출했으나 도중에 참여를 거부하거나 자 등은 당연히 제외하였다.

증례기록서를 그대로 보고 작성한 것은 근거문서가 아니다. 제약회사나 CRO (Contract Research Organization, 위탁시험기관)에서 종종 과제수행자료 등을 제공하여 연구자 또는 코디네이터를 도와주기도 하지만 일반적으로 병원 환경이나 진료과의 특성

을 고려하여 쉽게 쓸 수 있는 근거문서를 만드는 것이 좋다. 이러한 근거문서는 증례기록서의 내용을 반영하면서 시험기관의 표준작업지침서를 고려하여 작성하여야 한다. 그러나 우리 과제의 경우 제약회사나 CRO 등의 지원을 받은 연구가 아니라 국가에서 지원된 연구과제이고 국가기관에서 한의학분야에서 경험을 전수해 줄 기관이 없는 상태에서, 현재 초기단계의 경희대학교 한의과대학 연구협연 및 분자역학센터가 주축이 되어 연구를 진행하고 있다. 지금 증례기록서와 표준작업지침서에 대한 작업은 이루어지고 있으나, 위에서 지적한 대로 근거자료 등에 대한 자료를 완벽히 수행하고 있진 못하나 점진적인 개선을 통해, 2단계의 본격적인 자료수집 단계에서는 문서화작업에 완력을 기할 예정이다.

일반적으로 문서의 보관은 ICH/GCP, KGCP 관련 규정에 의해 보관되어야 하며, ICH의 경우 IRB는 임상시험 완료 후 3년간, 의뢰자/시험기관은 시판승인 후 혹은 임상개발이 정식으로 중단된 후 2년 동안 보관해야 하며, 시험책임자는 기본문서 및 임상시험관련 문서를 길게는 15년 동안 보관하여야 하며, 의뢰자의 승인이 있을 때까지 기본문서 및 관련문서를 보관해야 한다고 규정하고 있다. 또 전자화일로 저장된 정보는 종이복사본을 보관하고 주기적으로 백업을 해야 하며, 문헌이 실시기관 외에서 보관된 경우는 화재와 물의 위험으로부터 보호되면서, 쉽게 찾아 볼 수 있는 위치로 외부에 차단된 장소가 좋다. 한국식품의약품안전청의 경우 기본문서 및 기타 자료는 품목 허가 일로부터 5년간, 임상개발 중단 시는 공식적인 중단 일로부터 5년간, 의뢰자 요청 시 합의하에 연장 보관이 가능하다고 규정하고 있다⁴⁷⁾.

경희대학교 연구협연 및 분자역학 센터에서는 증례기록서의 사본에 대해서는 비밀유지가 되는 보관함에 보관을 하고 있으며, 각 단계별 필요한 서류들은 라벨링을 포함하여 잘 보관하고 있다. 그리고, 반드시 비밀유지가 되어야하는 환자의 개인 기록이나 계획서에 관련된 자료는 중요문서가 분실되지 않도록 각 임상연구네트워크 기관의 책임연구자가 파일

을 잘 관리하고 환자의 임상자료, 동의서 및 환자모집에 대한 사항 등을 보관하도록 하여 임상연구 과일을 모든 사람이 보거나 분실 할 수 있는 가능성을 피하고 있다.

본 세부연구팀은 증례기록서의 개발, 질관리, 입력, 모니터링 및 문서화와 보관 등을 경희대학교 연구협연 및 분자역학센터를 통해 수행하고 있으며, 점진적으로 인력보강과 교육 및 체계화를 통해 협연센터로서의 역할을 충실히 수행해 나갈 예정이다.

Aknowledgement : 이 과제는 2005년 과학기술부의 뇌혈관질환의 한의학변증지표 표준화 및 과학화기반연구사업의 지원 (M1052701000005N270100000)에 의해 이루어졌음.

結 論

樺皮는 한의학적으로 淸熱利濕, 祛痰止咳, 消腫解毒 작용을 가지고 있어 解毒 작용과 炎症을 없애는 효과, 利尿 작용 등으로 쓰이는 약재인데, 이러한 樺皮의 抗炎 효과를 검토하고자 마우스 macrophage 細胞주인 RAW264.7 macrophage에 LPS를 처리하여 炎症性 매개체의 분비량 및 발현을 측정하고, 그 억제 작용기작을 밝히기 위해 NF-κB 活性도를 확인한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

첫째, 炎症性 매개체인 NO와 PGE₂의 분비량은 樺皮 추출물 처리에 의해 농도 의존적으로 억제 되었고, 각각 樺皮 추출물 처리군 100 μg/ml에서 최대 88.8±0.65%, 93 ±0.78%의 억제율을 보였다.

둘째, 炎症性 매개체인 iNOS와 COX-2의 발현이

樺皮 추출물 처리에 의해 농도 의존적으로 감소되었다.

셋째, LPS로 유도된 RAW264.7 macrophage의 NF-κB의 활성화는 樺皮추출물에 의하여 樺皮 추출물 50, 100μg/ml에서 NF-κB의 활성화가 억제됨을 확인할 수 있었다.

參考文獻

1. Brandt CA, Argraves S, Money R, Ananth G, Trocky NM, Nadkarni PM. Informatics tools to improve clinical research study implementation. *Comtemp Clin Trials*. 2005;1551-7144
2. Rico-Villademouro F, Hernando T, Sanz JL, Lopez-Alonso A, Salamanca O, Camps-C, Rosell R. *BMC Med Res Methodol*. 2004;25(4):1-6
3. 박종민. 임상시험실무연수교육: 표준작업지침서개발. 서울대학교병원임상시험센터. 2001
4. USFDA. Guidance for industry; E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance ICH, 1996, April.
5. 식품의약품안전청. 의약품임상시험관리기준; 식품의약품안전청 고시 제 1999-67. 2001.1.1
6. David H. Golden GCP rules for investigators. 1999
7. 김옥주. 서울대병원. 연구윤리심의의 표준화. 서울대병원 IRB 표준운영지침서(SOP) 초안.

부 록

No. -

뇌졸중의 한양방진단 표준화 및 위험요인 규명 위한 증례기록지

이 증례기록지는 과학기술부 지원 “뇌혈관질환의 한의학변증표준화 및 과학화기반 연구사업”의 일환으로 한양방진단표준안 및 위험요인 규명을 위한 것입니다.

반드시 연구대상자의 동의를 받고, 동의서를 제출한 상태에서 증례기록지의 작성이 이루어져야 하며, 연구담당자 이 과제를 위해 교육된 한의학 또는 보건학 전문가에 의해 이루어져야 합니다.

대상자 개인의 의료정보에 대해서는 정보취합을 하는 한국한의학연구원 의료연구부와 경희대학교 CRMEC (Clinical Research and Molecular Epidemiology Center) 이외의 외부로 유출이 되어서는 안 되며, 연구 이외에는 다른 용도로 사용되어서는 안 됩니다.

이 연구는 다기관 공동연구로 진행되어지며 참가기관은 경원대학교 인천한방병원, 경희대학교 부속 한방병원, 동국대학교 일산한방병원, 원광대광주한방병원, 원광대익산한방병원, 대전대한방병원 및 경희대학교 임상연구 및 분자역학센터가 참가하고 있습니다.

병원 이름: 병원 층 호

환자 성명:

주민 번호:

병록 번호:

성 별: 남 여

주 소: 1)

2)

전화 번호: --

--

--

연구담당자: 인

최초입력일: 200 년 월 일

최종입력일: 200 년 월 일

No. -

■ 다음의 문항들은 환자의 사회인구학적 및 연구대상이 되는 뇌혈관질환에 관한 내용입니다. 연구담당자는 해당되는 항목의 번호를 골라 안에 표시를 해주시거나, 직접 기입하는 항목은 밑줄 위에 직접 내용을 기입하시면 됩니다.

1. 병원 이름: 병원 층 호

2. 환자 성명: _____

3. 성 별: 남 여

4. 진단 명
 ① ICH ② SAH ③ Cerebral Inf.(⇨ 9번 항목으로)

5. TOAST 분류 (8번 문항에서 3번의 뇌경색이 진단된 경우)
 ① LAA (Large Artery Atherosclerosis)
 ② CE (Cardioembolism)
 ③ SVO (Small Vessel Occlusion)
 ④ SOE (Stroke of other determined etiology)
 ⑤ SUE (Stroke of Undetermined etiology)

6. 진단검사항목
 ① Brain CT ② Brain MRI
 ③ Angiography (MRA포함) ④ 임상적 진단

(근거자료: 년 월 일,)

7. 심방세동 (Atrial Fibrillation) ① 유 ② 무

8. 환자의 입원기간 중 합병증
 ① UTI ② URI
 ③ pneumonia ④ reattack
 ⑤ Seizure ⑥ Bed Sores
 ⑦ 골절 ⑧ 소화기 출혈
 ⑨ 기타 () ⑩ 없음

9. 발병 일시: 200 년 월 일 시

10. 발병당시상황-환자 또는 보호자 진술 ()

- ① 수면 중(on awakening; sleep)
- ② 일상생활 중(awake)
- ③ Unknown

11. 혈액형 : ① A형 ② B형 ③ O형 ④ AB형

12. 사상체질 진단 I (QSCC II)

- ① 소음인 ② 태음인 ③ 소양인 ④ 태양인 ⑤ 불분명

13. 사상체질 진단 2 (사상의학전문 의) (성명/직급 : _____ / _____)

- ① 소음인 ② 태음인 ③ 소양인 ④ 태양인 ⑤ 불분명

14. 체 중 : _____ kg

15. 신 장 : _____ cm

16. 허리둘레 : _____ cm

17. 둔부둘레 : _____ cm

18. 결혼상태 :

- ① 기혼, 동거(_____ 년째) ② 미혼
- ③ 이혼, 별거(_____ 년째) ④ 사별(_____ 년째)

19. 교육기간 (_____ 년)

20. 규칙적인 손자, 손녀 또는 집안에 병자를 돌보는 시간

(발병전: _____ 기월전)
 (기간: _____ 개월)
 (정도: _____ 시간/1주일)

21. 최근(반년 이내) 큰 스트레스 경험

- ① 배우자의 사별 ② 경제적 손실 ③ 기타(_____)
- ④ 없음

22. 종교

- ① 있음 없음

23. 환자의 과거력

- | | | | |
|-------------------------------------|--------|---------------------------------|----|
| <input type="checkbox"/> ① 일과성뇌허혈발작 | | <input type="checkbox"/> ② 구안와사 | |
| <input type="checkbox"/> ③ 고혈압 | (인지기간 | 년, 투약기간: | 년) |
| <input type="checkbox"/> ④ 고지혈증 | (인지기간: | 년, 투약기간: | 년) |
| <input type="checkbox"/> ⑤ 당뇨병 | (인지기간: | 년, 투약기간: | 년) |
| <input type="checkbox"/> ⑥ 허혈성심장질환 | (인지기간: | 년, 투약기간: | 년) |
| <input type="checkbox"/> ⑦ 우울증 | | <input type="checkbox"/> ⑧ 편두통 | |
| <input type="checkbox"/> ⑨ 없음 | | | |

■ 다음의 문항들은 뇌혈관질환 경고증상 (Warning Signs of Stroke) 항목들입니다.

24. 24시간 이내의 얼굴, 팔 혹은 다리의 운동장애 빠진 경험 (최근 3년 이내)

- 있다 없다

25. 24시간 이내의 단안 혹은 양안 실명 경험 (최근 3년 이내)

- 있다 없다

26. 24시간 이내의 언어장애, 구음장애 증상 경험 (최근 3년 이내)

- 있다 없다

27. 24시간 이내의 이상감각 또는 감각 저하 증상 경험 (최근 3년 이내)

- ① 한쪽 상지 ② 한쪽 하지 ③ 한쪽 상하지 ④ 없음

■ 다음의 한의학적인 중풍전조증 (Warning signs of Stroke in TKM) 항목들입니다.

28. 최근 3년 이내에 拇指次指麻木不仁 증상 유무

- 있다 없다

29. 최근 3년 이내에 안검경련 증상 유무

- 있다 없다

30. 최근 3년 이내에 안면경련 증상 유무

- 있다 없다

31. 최근 3년 이내에 뒷목이 뻣뻣한 증상의 경험 유무

- 있다 없다

■ 다음의 환자의 질병력 등에 대한 항목들입니다.

32. 퇴원당시 확진 질병

- ① 고혈압 ② 당뇨병 ③ 고지혈증 (수치:)
 ④ 아무것도 없다.

33. 환자의 HRT (hormone replacement therapy) 경험 유무

- 있다 없다

34. 환자는 OC (경구피임약, oral contraceptive) 복용 기간

/ mon

35. 최근 3개월 이내 감염성 질환 유무

- ① 있다. ② 없다.

36. 항응고제, 항혈전제, 항섬유소용제의 치료 유무 (치방진 통해서 확인)

- ① 있다. ② 없다.

37. 환자 부모 형제의 가족력

- ① 뇌졸중 ② 고혈압 ③ 고지혈증
 ④ 당뇨병 ⑤ 심장병 ⑥ 없음

■ 다음의 문항들은 식생활습관에 관해 묻는 항목들입니다.

38. 흡연상태

- ① 안 피운다 ② 피우다 끊었다(☞아래) ③ 피운다(☞아래)

39. 흡연량(년 개 피) pack-years

40. 음주상태

- ① 안 마신다 ② 마시다 끊었다(☞아래) ③ 마신다(☞아래)

41. (마시는 분과 끊은 분만) 음주시작연령 만 세

42. 음주패턴 주 회, 년간

43. (마시는 분과 끊은 분만) 1회 음주량 2홉 소주, 맥주, 막걸리, 기타 다른 주종

- (다른 주종) ()g
 총 알콜량 ()g

44. 커피 섭취량 ()잔/mon (4주 기준) × years

45. 녹차 섭취량 ()잔/mon (4주 기준) × years

46. 평소 건강을 위한 운동 종류 및 횟수

횟수 (/4주) 종류 ()

■ 다음의 문항들은 식생활 습관에 대한 항목들입니다. 주로 뇌중풍의 위험요인으로 근거를 가진 내용들과 한국인에게 특색있는 항목들에 대한 질문내용입니다.

47. 육류의 선호도

① 매우 좋아한다. ② 좋아한다. ③ 보통이다. ④ 싫어한다. ⑤ 매우 싫어한다.

48. 해산물 선호도

① 매우 좋아한다. ② 좋아한다. ③ 보통이다. ④ 싫어한다. ⑤ 매우 싫어한다.

49. 패스트푸드 선호도

① 매우 좋아한다. ② 좋아한다. ③ 보통이다. ④ 싫어한다. ⑤ 매우 싫어한다.

50. 패스트푸드 등 (튀김류포함) 섭취 회수 ()회/1주

■ 다음의 문항들은 혈액검사 항목에 관해 적는 항목들입니다.

51. 입원당시 homocysteine 수치 ()

52. 입원 당시 Vit. B12 수치 ()

53. 입원 당시 folate acid 수치 ()

	입원당시		2주후		퇴원당시	
WBC	54.		73.		92.	
RBC	55.		74.		93.	
Hg	56.		75.		94.	
Hct	57.		76.		95.	
Platelet	58.		77.		96.	
fibrinogen	59.		78.		97.	
GOT(AST)	60.		79.		98.	
GPT(ALT)	61.		80.		99.	
Total Chol.	62.		81.		100.	
triglyceride	63.		82.		101.	
HDL-C	64.		83.		102.	
total lipid	65.		84.		103.	
LDH	66.		85.		104.	
CK	67.		86.		105.	
FBS	68.		87.		106.	
PP2	69.		88.		107.	
Na	70.		89.		108.	
K	71.		90.		109.	
Cl	72.		91.		110.	

CRF 최종 완성일 : 200 년 월 일

CRF 연구담당 및 기록자 : 인