

원저

실용적 임상연구에 대한 이해와 적용을 위한 연구 사례 분석

윤영주 · 강경원 · 최선미

한국한의학연구원 표준화연구본부 침구경락연구센터

Abstract

An Analysis of Clinical Trials for Understanding and Application of Pragmatic Clinical Trial

Yun Young-ju, Kang Kyung-won and Choi Sun-mi

Acupuncture Moxibustion & Meridian Research Center, Standard Research Division,
Korea Institute of Oriental Medicine

The use of acupuncture has been increased worldwide, and large number of researches on acupuncture with improved quality has been conducted. Nevertheless, results of acupuncture treatment in those research tend to show mixed results, while many patients continuously seek acupuncture treatment as an adjuvant or alternatives for their health. Researchers and clinicians relevant to acupuncture are faced at this problematic discrepancy between the results of acupuncture in clinical trial including an randomized controlled trial and those of day-to-day clinical practice.

The methodology of pragmatic clinical trial seems to be one of the promising research tools administering this problem especially in the area of complementary alternative medicine and traditional Korean medicine.

In this study we first reviewed articles on the pragmatic clinical trial, summarized the essential concepts of 'explanatory' clinical trial 'pragmatic' clinical trial and then presented recent recommendations and arguments on this issue. We also analyzed and compared two similar pragmatic clinical trial protocols to show the readers the complexity of research designing.

We hope more researchers in traditional Korean medicine will be interested in the methodology of pragmatic clinical trials and this study will serve to produce various high-quality clinical trials.

Key words : Acupuncture, research methodology, pragmatic clinical trial

*-이 연구는 2009년 한국한의학연구원(침구경락 연구거점 기반구축 과제 K09050) 연구비에 의하여 이루어진 것임
· 접수 : 2009. 9. 10. · 수정 : 2009. 9. 23. · 채택 : 2009. 9. 24.
· 교신저자 : 최선미, 대전광역시 유성구 전민동 461-24 한국한의학연구원 표준화연구본부 침구경락연구센터
Tel. 042-863-9485 E-mail : smchoi@kiom.re.kr

I. 서론

보완대체의학의 전세계적 확대와 함께 침의 사용 또한 급속도로 증가하였고, 침치료의 효과를 검증하기 위한 임상연구도 폭발적으로 늘어났다. 1996년 일반적인 임상연구의 질을 높이기 위한 권장안인 CONSORT (Consolidated standards for reporting trials)가 도입되었으나, 침 연구의 여러 가지 특수성 때문에 CONSORT만으로는 충분하지 못했다. 이런 문제의식으로 2001년에는 ‘침의 대조군 연구에서 실험처치 보고에 대한 표준’(STandards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture, STRICTA)이 만들어졌고, 한국어로도 번역 소개되었다¹⁾.

한편 1995년 WHO 서태평양 사무국에서 첫 번째 침구임상지침서를 출판했고, 2005년에는 침구임상지침서 개정을 위한 국제회의가 열려 ‘근거중심의학과 무작위배정 임상연구(Randomized Clinical Trial, RCT)가 여전히 중요하지만, 근거에는 환자의 관점 및 삶의 질 연구, 질적 연구 등도 필요하다’는 것과 ‘침 임상 의 독특한 특징이 나타날 수 있도록 연구를 기획해야 하며, 현재의 침구 임상 실재를 반영 할 수 있도록 유연하게 대처해야 한다’는 것이 중요한 결론으로 제시되었다²⁾.

1997년 미국국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에서 전문가 합의로 침의 효과적인 질환치료를 발표한 지 10년을 기념해서 침연구협회(Society of Acupuncture Research, SAR)가 2007년 주최한 국제학회에서도 위와 비슷한 주장이 제기되었다. 실제로 행해지는 의료를 왜곡하지 않고 근거를 만들기 위해 총체적체계전략(whole-systems strategy)으로 연구에 접근해야 한다는 것, 질적 연구(qualitative Study)의 중요성 등이 강조되었고, 침치료 기전의 생리적 이해를 바탕으로 적절한 거짓침(sham acupuncture) 기법이 만들어질 때까지는 거짓침 시술을 중지할 것을 제안한 일부 의견도 있었다³⁾.

실제 임상에서 환자와 시술자 모두 상당한 치료 효과를 경험함에도 불구하고, 침치료가 거짓침에 비해 효능이 없다고 결론 내리는 임상 연구들이 많다⁴⁾는 것은 연구자와 임상가를 모두 괴롭히고 있는 문제 중의 하나이다. 이 때문에 임상연구 결과가 임상가의 진료지침으로 전화되어 진료의 질 향상과 표준화를 이루는 과정도 더디게 진행될 수 밖에 없는 것이 현실이다.

이런 문제를 해결하기 위해 새로운 연구방법론으

로 제시되고 있는 실용적 임상연구(Pragmatic Clinical trial, Practical Clinical Trial, PCT)를 소개하고 적극적인 활용을 제안하고자 하는 것이 본 논문의 목적이다. 실용적 임상연구를 주제로 하여 2009년 7월까지 출판된 논문들을 고찰, 요약하여 실용적 임상연구의 개념을 먼저 정확히 하고, 실제 수행된 실용적 임상연구 사례들의 연구 프로토콜을 비교, 분석함으로써 실용적 임상연구 방법론을 임상연구 설계에 적용할 수 있도록 하고자 했다.

II. 본론

1. 실용적 임상연구의 개념 이해

1) 실용적 임상연구 개념의 등장 배경과 발전역사

전통적인 생의학적 연구방법론의 한계가 드러나면서 새로운 연구방법론이 계속 제시되고 있는데, 정통서양의학과 다른 특징을 가지는 보완대체의학 연구영역에서 이런 노력이 더욱 현저하다. 미국 국립보완대체의학센터(National Center of Complementary Alternative Medicine, NCCAM)는 2005년에 발표한 <의료의 지평을 넓히며-2005~2009년의 연구전략>⁵⁾에서 보완대체의학 연구 전략 중 하나로 의료서비스 연구 활성화를 제시하였고, 특히 그 세부항목으로 임상연구 시 의료서비스 연구방법론의 도입을 강조하고 있다. PCT는 관찰적 연구, 질적 연구와 더불어 의료서비스연구의 대표적인 연구방법론 중 하나이다.

한편 Fønnebo⁶⁾ 등은 한발 더 나아가 보완대체의학 연구 전략은 기존 의학의 연구방법론과 다른 단계로 이루어져야 한다고 주장하기도 했다. 즉 약물 임상연구가 후보 화학물질 선정 → 생물학적 기전 → 1상 임상시험 → 2상 임상시험 → 3상 임상시험 → 실제 임상 적용의 단계를 밟는 데 반해서, 보완대체의학은 이미 실제 이루어지고 있는 임상에서 출발하여 연구 대상 치료법의 맥락과 패러다임, 철학을 이해하고, 이용현황을 파악 → 안전성 평가 → 효과 평가 → 치료법을 구성하는 개별 요소의 효능 평가 → 치료의 생물학적 기전 이해 순서로 진행되어야 한다는 것이다.

이렇듯 PCT 개념이 새로운 임상연구 방법론으로 각광을 받게 된 것은 2000년대에 들어와서이지만, 임상연구에서의 실용적(pragmatic) 태도와 설명적(expl-

Table 1. Explanatory vs. Pragmatic Trials : Archetypal Features

	Explanatory trials(설명적 연구)	Pragmatic trials(실용적 연구)
1	이상적인(ideal, optimal) 실험적 상황 설정	일상적인(normal, usual) 임상 상황
2	효능(efficacy) 평가	표준적인 치료와의 효과(effectiveness) 비교
3	급성 질환에 더 적합	만성질환에 더 적합
4	위약 대조군이 있음	위약 대조군이 없음
5	비뺄림(bias)을 최소화하기 위해 환자 눈가림(이중맹검, 삼중맹검으로 갈수록 높은 질의 연구로 평가)	상승작용(synergy)을 최대화하기 위해 환자 눈가림 안함(환자-의사 관계, 치료효과에 대한 믿음, 의사에 대한 믿음의 작용을 극대화)
6	비특이적 효과를 균일화(equalise)하려 함(제외기준이나 병행 금지 처치를 통해 교란변수를 통제하고, 무작위배정으로 균일화된 것으로 가정)	비특이적 효과를 적정화(optimise)하려 함(교란변수가 될 수 있는 것을 자세히 파악, 기록, 보고하여 통계적으로 분석)
7	표준화된 치료, 단일한 치료	일상적인 치료(개별화된 치료 허용), 복합적 치료(package care)
8	표준 프로토콜에 능숙한 임상가가 필요	일상적 진료에 능숙한 임상가가 필요
9	추적 관찰기간이 보통 단기간	장기간 추적 관찰 할 때가 많다(치료에 의한 이득이 어느 정도 유지되는가를 보기 위함)
10	내적 타당도는 높으나 외적타당도 낮음	외적타당도(일반화, 적용가능성)는 높으나 내적 타당도는 낮음
11	실제 임상에 대한 관련성과 영향력 낮음	바로 임상에 적용할 수 있어 실제 임상에서의 관련성과 영향력 높음
12	동질적인 환자군(선정기준 범위가 좁고, 제외기준이 보다 엄격) 환자모집 - 광고를 주로 사용	이질적인 환자군(선정 기준이 더 넓음) 환자모집 - 일차의로부터 의뢰 받거나 환자 DB를 사용하기도 함
13	적은 수의 환자로 연구 가능	연구 대상 환자수가 더 많이 필요
14	흔히 사용되는 연구방법	사용빈도가 낮은 연구방법(최근에 급증)
15*	신약 평가에 적합	보완대체의학, 한의학 임상 연구에 적합
16*	단일한 치료 → 단일한 결과(주로 객관적으로 정량화될 수 있는 생물학적 변화 지표를 선호)	복합적 치료 → 다차원의 결과 (삶의 질 평가, 환자의 태도 행동 변화 등 주관적 요소를 반영하는 결과, 경제성 평가에도 적합)
17*	연구 도중에 치료를 바꾸고자 하면 탈락 PP 분석 하는 경우가 많음	환자는 연구 도중에 치료를 바꿀 수 있음 ITT 분석을 해야 함
18*	치료의 주체는 의사(약, 처치 기술 등)	치료에서의 환자의 선택을 존중하고, 환자의 역할이 중요

위 표는 MacPherson H³⁰의 표를 수정, 보충한 것임.

* : 본 논문에서 새로 추가한 항목.

PP : 계획서 순응 분석(본문 5 참조).

ITT : 배정된 대로 분석(본문 5 참조).

anatory) 태도라는 용어를 최초로 사용한 것은 1967년 Schwartz 와 Lellouch였다⁷⁾. 이들은 연구 자체의 특징이라기 보다는 연구를 디자인하는 태도로서의 실용주의를 언급했고, 연구가설의 인과관계를 검증, 이해하는 것을 목표로 할 때 ‘설명적 접근법’, 치료 방법의 선택 결정을 목표로 할 때 ‘실용적 접근법’이라고 정리했다.

2000년대에 들어와 PCT 방법에 의한 연구가 늘어나면서, PCT 방법론은 더욱 정교화되고, PCT를 옹호

하는 연구자와 반대하는 연구자들 간의 논쟁도 치열해지고 있다. 사회주의적 의료보장제도를 가진 국가(영국, 캐나다, 스웨덴, 노르웨이 등)들에서 상대적으로 PCT 연구가 많이 이루어지는 경향도 관찰된다.

2) 실용적 임상연구와 설명적 임상연구의 비교

연구 가설의 인과관계를 검증하기 위한 RCT를 설명적 임상연구(Explanatory Clinical Trial, ECT)라고

하며, 실용적 임상연구는 임상 진료에서의 결정에 관한 정보를 주기 위한 RCT를 가리킨다⁸⁾. ECT는 주로 효능(efficacy)을 평가, 즉 특정 치료법이 이상적인 상황에서 작동(work)할 수 있는가에 대해 평가하기 때문에 효능 연구라고도 하며, PCT는 효과(effectiveness) 평가, 즉 특정 치료법이 일상적인 진료에 사용되었을 때 작동하는가에 대한 평가에 초점을 맞추기 때문에 효과 연구라고도 한다. 가장 전형적인 ECT와 PCT의 특징을 여러 가지 측면에서 비교한 내용을 표로 정리하였다(Table 1).

주의해야 할 점은 PCT를 RCT와는 다른 것으로 이해해서는 안 된다는 것이다. PCT는 RCT의 일종으로서 실험군과 대조군을 무작위 배정하는 것은 ECT와 동일하며 그 점을 강조하기 위해서 본고의 이후 내용에서는 PCT와 ECT를 PRCT(Pragmatic randomized clinical trial), ERCT(Explanatory randomized clinical trial)로 표기하기로 한다.

ERCT에서는 이중맹검(환자가 어느 군에 배정되었는지, 치료자도 모르게 눈가림 하는 것), 더 나아가 삼중맹검(환자, 치료자, 효과 평가자나 통계분석자 모두 환자의 군 배정을 모르게 하는 것)이 잘 이루어질수록 연구의 질이 높다고 본다. 반면에 PRCT에서는 연구 디자인을 실제의 임상상황과 최대한 비슷하게 만들려 하고, 환자나 치료자의 눈가림을 사용하지 않는 경우도 많다.

ERCT에서는 치료 효과를 위약과 비교하는 것이 권장되지만, PRCT에서는 보통 위약을 사용하지 않는다. 그렇다고 해서 대조군에 아무 치료도 하지 않는 것이 아니라 일차 진료에서 이미 유효한 것으로 입증된 치료를 시행한다. 즉 실험군과 대조군 모두 일상적인 기본 치료(usual care)를 시행하고 실험군에 효과를 평가하고자 하는 치료를 추가하는 경우가 많다.

PRCT에서는 종종 여러 가지 치료법의 묶음 치료(package care)를 사용하는데, 치료를 구성하는 개개 요소들의 기여 정도 보다는 묶음 치료의 '총체적' 효과를 평가한다. 이런 복합적 치료에는 치료적 관계(환자-의사 관계), 환자의 기대 등도 구성 요소로 포함된다.

ERCT에서는 가능하면 표준화된 단일 치료를 시행하도록 하지만, PRCT에서는 환자에 따라 개별화된 치료를 허용하는 경우가 많이 있다. 그러나 치료 방법을 일반화할 수 있는 동시에 재현 가능해야 하므로, 개별화된 치료의 허용수준과 적용 방식에 대해서 치료 프로토콜에 명시할 것이 권장된다.

ERCT는 환자 선정기준 범위가 좁고, 제외기준도

엄격하여 동질적인 환자군을 대상으로 하는 것이 좋으나, PRCT는 매일의 일상적 진료를 반영해야 하므로, 연구 대상군 선정이 상대적으로 덜 엄격하다. 그 결과 환자군에 다양성이 존재하고, 치료 효과가 낮게 나타날 수 있으나, 연구의 내적 타당도를 높이기 위한 통계학 적용, 보고방식의 개선 등이 이루어지고 있다. 이에 대해서는 본문 6.에 후술하기로 하겠다.

Table 1만 본다면 전형적인 ERCT와 PRCT는 극단적으로 대비되는 것으로 이해될 수 있지만 실제의 임상연구는 이렇게 이분법으로 나누기 힘들고 하나가 다른 하나에 비해 우월하다고도 할 수 없다. ERCT든 PRCT든 연구 목적 즉 연구결과를 활용하게 될 임상가의 요구에 맞는 연구 디자인이 되는 것이 중요하다. 이런 문제 때문에 Gartlehner 등은 체계적 문헌고찰의 적용가능성을 개선하기 위해 두 가지 연구를 구별하는 7개의 기준을 제시했었다⁹⁾.

실제 수행되는 임상 연구는 두 연구의 성격을 모두 가진 혼성적(hybrid) 연구일 가능성이 많으므로, 최근에는 특정한 연구가 두 연구의 연속체(continuum) 중 어디에 위치하는가를 평가하는 도구도 개발되었다. Thorpe 등은 PRECIS(Pragmatic-explanatory continuum indicator summary)도구를 개발하여 연구 디자인 단계에서 연구의 성격을 10개의 영역별로 계량적으로 평가하려고 시도했다. 그 결과를 10개의 선이 방사형으로 놓여진 도형 위에 표현하여 중심에 가까울수록 실험적 연구, 중심에서 멀어질수록 실용적 연구임을 한 눈에 알 수 있도록 했다¹⁰⁾. PRECIS 도구의 내용은 본문 5.의 사례 연구에서 구체적으로 살펴보도록 하겠다.

2. 실용적 임상연구의 강점 및 약점과의의

1) PRCT의 강점

PRCT의 옹호자들이 가장 강조하는 것은 일상적인 임상 상황에서의 효과에 대한 근거를 만들 수 있으므로 연구결과와 일반화 가능성이 크다는 것이다. 이것을 외적타당도(external validity)가 높다고 하는데 생태학적 타당도(ecological validity)라는 표현을 사용하기도 한다.

위약 대조군을 사용하는 것이 문제가 되는 상황(불가능하거나 비윤리적인 경우)에서 PRCT가 특히 유용하다. 임상가는 치료에 융통성이 있고, 환자들은 위약군에 배정될 염려가 없기 때문에 PRCT에 참여하기

가 더 쉽고 환자 순응도도 높일 수 있다.

또한 PRCT는 경제적 효과 평가에도 적합한 연구 디자인이며, 한 사회에서 특정 요법의 수용가능성에 대한 평가가 가능하고, 의료 소비에 관한 의사 결정에도 영향을 준다.

2) PRCT의 약점(한계)

PRCT의 복합적 치료를 구성하는 각 요소들이 치료효과에 기여하는 정도를 정확히 결정할 수 없으며, 환자-의사의 치료적 관계의 기여도 역시 측정할 수 없다. 따라서 치료의 총체적인 효과가 입증되고 나면 개별 요소들이 미치는 영향을 평가하기 위한 연구로 나아가야 할 것이다.

PRCT의 치료에는 융통성이 있으므로 개별 치료사의 능력에 따라 다른 결과가 나올 수 있다. 그러므로 개별 치료사의 영향이 연구 결과에 미치는 영향을 줄이기 위해서 여러 명의 치료사를 참여시키는 것이 좋으며 다기관 연구로 진행되는 경우도 많다.

PRCT를 저개발국, 중진국에서의 임상연구를 촉진하는 방안으로 생각하기도 하지만¹⁰⁾, 일반적으로 연구 대상수가 많기 때문에 실제 연구 수행에는 연구비와 시간이 많이 든다.

PRCT의 외적 타당도는 높은 반면 눈가림이 안 되었기 때문에 내적 타당도(internal validity)는 떨어진다. 내적타당도란 연구결과 자체의 타당성으로서 비뚤림, 교란 변수 등 인과성을 저해하는 요소가 적을수록 높다.

3) 한의학 임상연구에서 실용적 임상연구의 의의

우선 PRCT의 연구 목적 자체가 정책결정자, 임상가, 환자들의 치료법 선택을 돕는 것이기 때문에, PRCT는 연구를 위한 연구에 그치는 것이 아니라 임상에 더 많이 활용될 수 있는 가능성을 가진다. Maclure는 PRCT가 정책 결정에서 미치는 중요성을 강조했는데¹¹⁾, 이미 광범위하게 사용되고 있는 보완대체의학이 대체치료 혹은 부가적 치료로서 공공 의료 영역에 들어오는데 필요한 근거들이 주로 PRCT를 통해 만들어졌다.

전통적인 서양의학적 치료의 효과가 만족스럽지 못한 질환, 영역에 대해 PRCT 방법론을 사용한 연구가 많다. 영국에서는 정부의 재정지원으로 PRCT에 의한 대규모 연구가 진행되어 국가보건서비스(National Health Service, NHS)의 정책 결정에 영향을 미쳤다.

그 좋은 예가 최근 NHS의 비특이적 만성요통치료 지침이 침치료 등 보완대체요법을 치료법에 포함시키도록 변화한 것이다¹²⁾. 앞으로는 특별한 근거없이 관행적으로 행해지는 현대의학의 많은 일상적 치료들도 PRCT를 통해 효과를 재검증하는 것이 필요하다고 생각한다.

PRCT가 보완대체의학 연구 영역에서 더 활발하게 적용되고, 연구될 수 있는 것은, 여러 치료요소가 총체적으로 결합된 현실의 임상진료를 반영하려는 PRCT의 개념이, 환자의 상담, 진단, 치료 및 치료반응의 재반응을 통한 치료 방향의 연속적 재설정 등 일련의 진단 및 치료과정이 복합적으로 치료효과를 구성하는 보완대체의학이나 한의학의 개념과 많은 부분 일치하기 때문이다. PRCT는 특정 치료요소, 예를 들면 피부를 찌는 자침(刺鍼) 자체의 유무에 따른 효과 차이를 검정하려는 연구가 아니므로, 원칙적으로 플라시보 혹은 환자 및 치료자 맹검이 불필요하다.

ERCT의 침 연구 디자인을 보고 많은 임상가들은 실제 임상과의 괴리를 느낄 때가 많다. 환자의 변증에 따라 치료 혈위가 다른 경우가 많은데, 왜 고정된 몇 개 혈에만 시술해야 하는지, 뜸이나 부항 등 다른 치료법을 왜 병행하지 못하는지, 치료 경과에 따라 치료법을 변경 혹은 추가하는 것이 보통인데 눈가림을 하기 위해서 환자와의 대화조차 금지한다면 어떻게 임상적인 진료에서의 치료효과를 기대할 수 있는지에 대해 의문을 가지게 마련이다. 국내외에서 행해진 수많은 ERCT에서 침치료가 거짓침에 비해 우월한 효과가 없다는 결과가 나오는 것이 어찌보면 당연하다고 생각되는 이유들이 여기에 있다.

PRCT가 침 임상연구뿐 아니라 전반적인 한의학 임상연구에 좋은 무기가 될 수 있지만 실제 수행하기는 더 어렵다는 점을 간과해서는 안 된다. 높은 질의 PRCT가 되기 위해서는 ERCT에 비해 몇 배의 시간과 노력, 연구비가 든다고 볼 수 있다.

3. 실용적 임상연구에 관한 비판과 최근의 논쟁

1) PRCT에 대한 비판과 재반론

Ernst 등이 <실용적 연구의 한계>라는 제목의 비평에서 PRCT의 문제점들을 다음과 같이 지적했다¹³⁾. 우선 보완대체요법의 유행 풍조 때문에, 환자의 기대가 높은 것 때문에, PRCT는 실제와 다른 긍정적 결과를 나타낼 수 있다. 결국 연구가 진행되는 '환경'의

영향을 많이 받으며, 그 요법을 선호하는 환자들이 주로 모집되기 때문에 선택비뮐림(selection bias)이 생긴다.

또한 모든 연구의 목적은 '임상가가 한 치료가 효과가 있는가'라는 인과관계 추론인데, PRCT는 인과성을 경시하는 경향이 있다. PRCT가 일상적인 진료 상황에 가깝기는 하지만 결과가 여러 가지 방식으로 해석될 수 있기 때문에 연구 결과가 무의미해질 수 있다. PRCT 성격이 강할수록 치료와 결과의 인과성은 약해진다. 따라서 PRCT는 ERCT를 대체하는 방식으로 사용될 수 없으며 ERCT에 의해 일단 효능이 확립된 치료에 한해서 실제 적용에서의 유효성을 평가하는데 보충적으로 사용되어야 한다는 것이 Ernst 등의 주장이다.

그러나 Ernst 등이 지적한 선택비뮐림의 문제는 ERCT에서도 마찬가지로 발생한다고 볼 수 있다. ERCT도 환자모집과 동의과정을 거치기 때문에 환자의 치료에 대한 기대가 없다면 ERCT의 연구대상자로 등록되기는 힘들다.

'왜 환자의 기대감에 의한 효과가 포함되어선 안 되는가' 라는 근본적인 질문을 던져볼 수도 있다. 최근에는 위약효과(placebo effect)의 생물학적 기전에 대한 연구도 활발하고, 위약효과와 대비되는 위해효과(nocebo effect : 치료자에 대한 불신이나 치료 부작용에 대한 두려움으로 치료 효과가 감소하는 것) 문제도 많이 거론되고 있다.

인체의 자연 치유력은 아직 미지의 영역이고, 자연 치유력을 높이기 위한 모든 노력은 의미가 있다. 치료 효과에 대한 믿음이 치료 효과에 영향을 준다면, 환자 개인에게 시행할 구체적인 치료법을 결정할 때는 그것을 반드시 고려해야 한다는 것이 근거중심의료(Evidence based practice)의 중요 내용이다.

환경 때문에 연구 결과가 달라진다는 말은 한 사회의 전통이나 문화를 포함한 환경을 의료의 구성요소로 보지 않는 편협한 인식이다. 현실에서의 인과관계의 추론은 단순적이지 않으며 PRCT는 복잡한 인과관계의 사슬에서 총체적 인과성을 평가한다. 결국 Ernst 등의 논리에는 주관과 객관을 철저히 분리하고, 객관을 더 강조하는 의철학의 근본 문제가 깔려 있다고 볼 수 있다.

한편 Kent 등은 <실용주의에 반대하여>라는 비평에서 PRCT 결과 적용에서 주의할 점을 이렇게 지적했다¹⁴⁾. '치료효과'라는 것은 치료의 고유한(intrinsic) 성질이 아니라 부대적인(extrinsic) 성질이며, 치료-

환자-환경의 상호작용 속에서만 나타나고 평가될 수 있다. '진정한'(true) 치료효과라는 것은 환상에 불과하기 때문에, PRCT가 진정한 치료효과를 더 정확하게 측정한다는 말은 성립할 수 없다.

PRCT가 무효로 나왔을 때는 치료법이 그래도 어떤 가치가 있는지에 관해 거의 정보를 주지 못하지만, 가장 좋은 조건에서 수행된 ERCT가 무효로 나왔을 때는 그 치료법이 가치가 없다는 확정적인 정보를 준다. 반대로 긍정적 결과의 PRCT는 가치가 없거나, 심지어 해로운 치료법을 EBM의 지위로 격상시킬 가능성도 있다.

ERCT에서 좋은 결과가 나왔더라도 PRCT에서 무효가 나오면, 효과가 없는 것으로 판정해서는 안 된다. 단지 그 치료법이 어떤 상황에서는 작용하고 어떤 상황에서는 작용하지 않는다는 말이다.

ERCT의 결과도 그 임상연구의 대상이었던 환자에 게조차 동일한 결과를 나타내지 않는다. PRCT의 적용가능성이 더 높다고 하지만, 훨씬 더 이질적인 환자군으로 구성된 PRCT의 결과를 개별 환자에게 적용할 때는 주의 깊은 임상가의 판단과 의사결정 과정을 거쳐야 한다는 것이 Kent 등의 논지이다.

현실에서 신약 도입 등의 경우를 볼 때 ERCT 결과를 환자에게 적용할 때 실제로 얼마나 주의 깊은 임상가의 판단을 거치는가 의문을 제기할 수는 있지만, 임상연구 결과 적용에 대해 Kent 등이 제시한 원칙은 십분 타당하다.

PRCT의 연구설계나 적용가능성에 대한 이런 비판들에 대해 PRCT의 옹호자들은 여러 가지 개선책을 제시하고 있다. 결과 판정에 증상에 관한 주관적 설문조사만이 아니라 객관적 생체지표를 보강하는 방법이 그 하나이며, 연구결과 보고를 개선하고자 하는 노력도 다양하게 이루어지고 있는데, 이에 관해서는 본문 5.에서 좀더 자세히 살펴보겠다.

2) 새로운 분류틀(Mechanistic-Practical)의 제안

기존의 이분법(explanatory-pragmatic)이 두 가지 측면에서 큰 문제점을 가지고 있다고 지적하며 새로운 분류틀을 제안한 연구자도 있다. Karanicolas 등은 첫째 기존의 이분법은 연구의 목적과 연구의 구조(PICOT: Participants, intervention, comparison, outcomes, timing)를 혼동하고 있으며, 둘째 현실 세계에서 임상적 결정, 정치적 결정을 내리기 위해 RCT 결과를 사용하는 사람들의 시각이 매우 다양한 것을 무

시하고 있다는 것이 문제점이라고 지적했다¹⁵⁾.

따라서 연구의 목적에 따라 생물학적 관계를 중점적으로 다루는 것을 ‘기계적(mechanistic) 연구’라 하고, 현실의 건강관리 결정에 직접 관련된 포괄적 정보를 제공하는 ‘실제적(practical) 연구’로 나누는 것이 타당하다고 보았으며, 두 연구 중 어디에 속하는가에 따라 연구결과의 해석이 달라질 수 있음을 도표로 예시하였다. 임상연구가 개별 환자의 치료방법 결정에 도움을 주는 것이어야 한다면, 그동안 전통적인 실용적 연구에서 종종 허용되었던 문제점들—진단이 불확실하거나 순응도가 낮은 환자를 연구대상에 포함시키는 것, 전문 기술의 차이 때문에 치료 결과의 차이를 가져올 수 있는 시술자를 연구에 포함시키는 것, 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 다른 치료법의 병용을 허용하는 것 등—을 피해 나가야 한다는 것이 필자들의 주장이다.

4. 실용적 임상연구 사례-안면홍조 연구

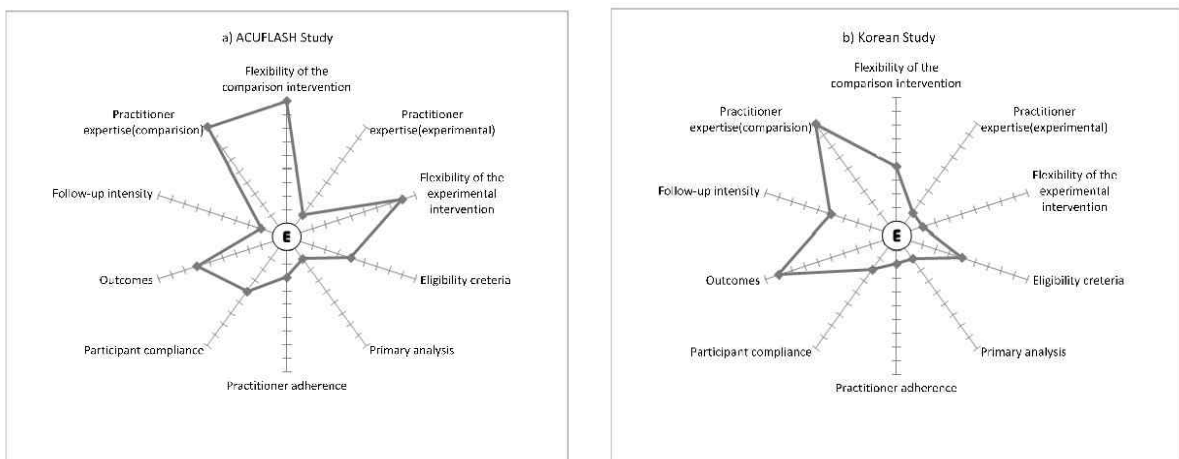
1) 노르웨이와 한국의 안면홍조 연구 프로토콜 분석

2008년 6월부터 11월까지, 국내 4개 대학 부속한방병원과 한국한의학연구원에서는 180명의 갱년 및 폐경 후 안면홍조 여성을 대상으로 한 다기관 침치료 무작위 대조 임상연구를 수행하였다. 이 연구는 동일 환자군에 대한 김 등¹⁶⁾의 선행연구 및 박 등¹⁷⁾의 간접구 치료 임상연구에 후속하여 설계되었다. 김 등¹⁶⁾의 선행연구에서 실험군(침치료군)과 대조군(거짓침 치

료군) 각각에서 안면홍조 증상이 유의하게 감소했지만, 두 군의 차이는 유의하게 나타나지 않았기 때문에 거짓침 대조군 없이 침치료 및 일상관리 병행군과 일상관리 단독군을 상호 비교하여 갱년 및 폐경 후 여성의 안면홍조에 대한 침치료의 전반적 효과(overall effectiveness)를 측정하기 위한 연구로 디자인되었다.

노르웨이에서 2006년부터 2007년 사이에 수행된 비슷한 연구(ACUFLASH)¹⁸⁾에서는 자연 폐경 후 여성만을 대상으로 하였으나, 본 연구에서는 많은 피험자를 모집하기 위해 선정기준을 완화한 결과, 갱년기 및 폐경 후 여성이 모두 포함되었으며, 난소절제나 자궁절제 수술 후의 폐경 환자 역시 포함되었다. 이들은 군 배정 시 층화 배정되지 않았으나, 결과 분석 시 폐경 상태(갱년, 자연폐경, 수술폐경)에 따른 침치료 효과의 차이를 분석하기로 하였다.

치료군과 대조군 모두에서 일상관리가 허용되었다. 일상관리로서, 오메가-3, 달맞이꽃 종자유, 비타민 등 안면홍조와 관련된 보완대체의학적 치료 혹은 건강기능식품의 섭취, 운동, 명상 등의 비약물적 요법 등이 허용되었다. 혹은 안면홍조와 관련없이 기타 일과적 증상에 대한 약의 복용도 허용되었다. 그러나 Black cohosh 등은 단기적 효능이 잘 알려진 대체의학 약물로 병행금지 되었다. 자하거 경구 혹은 주사치료 등도 한의학적 치료의 일부로 간주하여 금지되었다. 연구 외의 다른 한의사가 수행하는 침, 뜸, 부항, 한약, 한방물리요법 등 일체의 치료도 금지되었다. 노르웨이에서는 한약의 사용은 별로 없겠지만, ACUFLASH 연구에서 일상관리 방법으로 herb 전체를 허용한 것



a) ACUFLASH Study

b) Korean Study

Fig. 1. Comparison of ACUFLASH study with Korean study (by PRECIS wheel)

Table 2. Comparison of ACUFLASH Study with Korean Study(by PRECIS Dornain)

	Acuflyash study(노르웨이)	Korean study
연구디자인	중의학 침술(12주간 10회 치료) + self care군(143명) self care군(143명) (탈락률 30%로 추정)	한국 침술(4주간 12회 치료) + usual care군(120명) usual care군(60명) - waiting control(4주후 1차 평가 끝나면 원하는 경우 침치료) (탈락률 20%로 추정)
연구대상 선정기준	자연 폐경 여성만을 대상	갱년기 여성, 수술로 인한 폐경 여성도 연구 대상에 포함
치료군 중재의 유연성	변증군별로 다른 치료혈위 개인별로 치료혈위 추가 가능	고정된 치료혈위 사용
시술자의 전문기술	3개 센터 10명의 시술자 노르웨이 침 협회 회원이며 임상경험 5년이 상인 자	4개 센터 3년 이상의 임상경험을 가진 한의사
대조군 중재의 유연성	자가관리의 허용범위가 넓음	일상관리의 허용 범위에 제한
대조군 시술자의 전문기술	제한없고 추정 불가능	제한없고 추정 불가능
추적 관찰 강도	4주, 8주, 12주, 6개월, 12개월 후에 증상일지 혹은 설문지(WHQ) 검사	1주, 2주, 3주, 4주, 8주 후에 증상일지 혹은 설문지(MRS) 검사
결과	안면홍조 회수(24시간 중의 안면홍조 회수의 1주간 평균)	안면홍조 점수(24시간 중의 안면홍조 빈도 X 강도)
환자의 순응도	6회 이상 치료 받았을 때 PP분석의 대상 순응도를 높이기 위한 별도의 전략은 없음	문자메시지와 전화로 일지 작성을 독려
시술자의 프로토콜 고수	표준 변증기준과 치료혈위 선정에 관한 시술자간의 합의를 위해 델파이 기술을 사용 정기적 모임에서 프로토콜 위반여부를 검토	연구의 질관리를 위한 정기적 모니터링 시행
일차 결과의 분석	일차적으로 ITT분석 PP 분석과 하위그룹 분석도 시행	일차적으로 ITT분석 PP 분석과 하위그룹 분석도 시행

WHQ : Women's Health Questionnaire. MRS : Menopause Rating Scale. ITT : Intention To Treat. PP : Per Protocol.

도 본 연구와의 차이라고 볼 수 있다.

침치료 혈위는, 내관(PC₆), 소부(HT₈), 신문(HT₇), 합곡(LI₄), 족삼리(ST₃₆), 삼음교(SP₆)(이상 양측), 관원(CV₄)로 구성되었으며, 김 등¹⁶⁾의 선행연구 및 부인과 질환 전문가의 자문을 받아 고정 혈위를 사용하였다. 일상적 임상진료와 유사하도록, 침치료 시 하복부에 원적외선의 조사를 병행하였다, 치료 시 환자-의사의 상호작용을 위해 환자와 침치료 한의사 간 자유로운 상담과정을 허용하였다.

치료군(120명)은 4주간 주 3회 총 12회의 침치료를 받고 4주 후 추적 관찰하는 총 8주의 일정으로, 대조군(60명)은 4주간 일상관리를 스스로 하는 총 4주의 일정으로 수행되었다. ACUFLASH 연구처럼 12주, 6개월, 12개월까지 장기간 치료효과를 추적 관찰하도록 하는 것도 필요하지만 장기간의 임상연구가 현실

적으로 힘들었기 때문에 단기간의 효과 평가만 하게 되었다. 또 대조군은 4주 후의 1차 평가가 끝난 상태에서 치료를 원하는 사람은 치료를 받을 수 있도록 한 일종의 치료 대기군(waiting control)으로 설정되었다. ACUFLASH 연구에서는 본 연구보다 탈락률을 높게 잡아 치료군과 대조군을 각각 143명으로 설정했으며, 치료 회수가 침치료를 12주 안(2주 연장 가능)에 10회 시행하는 것으로 되어있다. 전체 연구기간의 차이뿐만 아니라 침치료에 대한 환자들의 선호도와 수용 가능성 등에서 두 나라의 서로 다른 상황이 반영된 결과라고 생각된다.

위 연구의 프로토콜은 ISRCTN 49335612으로 등록되었으며, 영문화되어 논문으로 출간되었고¹⁹⁾, 현재 임상연구 결과분석이 완료되어 논문으로 발표될 예정이다. 이 연구는 거짓침 치료가 아닌 일상관리를 대조

군 치료로 구성하였다. 따라서 침치료의 효과가 자침의 특이적 효과에서 나타났는지 여부는 알지 못하며, 일상적 진료에서 이루어지는 침치료의 복합적 과정이 이를 수 있는 전반적 효과를 최대한 그대로 반영하려 하였다. 그러나 침치료 과정 중 어느 부분이 어느 정도 효과가 있으며 상호간 작용이 어떠한지에 대해서는 알 수 없으므로 향후 다원적 연구(multifactorial research)를 통해 각 구성요소가 어느 정도 침치료의 전반적 효과에 기여하는지 확인해야 할 것이다.

이 연구는 치료 혈위가 제한되었으며, 침 외에 다른 한의학적 치료를 허용하지 않았고, 단기간의 고정된 치료 일정을 정하는 등, 실제 임상에서 이루어지는 침치료의 맥락을 최대한 반영하지는 못한 한계를 가진다. 이 점에서는 실용적 임상연구보다는 실험적 임상연구에 더 가까웠다고 볼 수 있다. 반면 ACUFLASH 연구에서는 환자에 대해 중의학적인 변증을 하고, 변증에 따른 혈위에 시술하며, 필요한 경우 쑥을 이용한 온침도 허용하였다. 또 폐경과 관련된 우울, 불안, 불면 등의 다른 증상을 치료하기 위해 개인별로 치료혈위를 추가하는 것은 허용하였으나, 폐경과 무관한 증상 치료는 허용하지 않았다.

그러나 국내 4개 지역에 걸쳐 환자모집 및 치료가 이루어져 지역 및 침 치료자간의 분포에 따른 차이를 최소화하려 하였으며, 침치료 중 환자와 침치료 한의사 간 자유로운 상호작용이 가능하도록 하였다. 또한 일상관리 내용으로 안면홍조에 대한 건강기능 식품 및 일부 병행치료를 허용함으로써, 침치료 외의 기타 조건을 엄격하게 통제된 효능연구와는 달리 환자마다 각각 치료 경험이 다른 일상적 맥락을 최대한 반영하고자 노력하였다.

2) 실용적 임상연구 관점에서 두 연구 비교

위에서 분석한 두 가지 연구를 PRCT라는 관점에서 PRECIS 도구를 사용하여 비교하면 다음과 같다 (Fig. 1, Table 2). Table 2의 평가 내용을 바퀴 모양의 도형 위에 표시한 것이 Fig. 1인데, 이것을 보면 각 연구가 어떤 측면에서 PRCT의 성격을 가지며, 어떤 측면에서 ERCT의 성격을 가지는지 드러난다. 즉 기본적으로 PRCT라 하더라도 일정한 측면에서 ERCT로서의 성격을 강하게 가질 수 있음을 잘 보여 준다.

5. 실용적 임상연구 적용의 실제적 문제

1) PRCT의 통계학적 문제

임상연구의 결과분석은 크게 PP(Per-protocol)분석과 ITT(Intent-to-treat)분석 두 가지로 나누어진다. PP분석은 ‘계획서 순응 분석’으로서 계획서에 대한 중요한 위반이 없이 임상시험을 완료한 모든 무작위배정 피험자를 대상으로 결과를 분석하는 것, 즉 중도탈락 피험자는 제외하고 분석하는 것이다. 반면에 ITT 분석은 ‘배정된 대로 분석’으로서 치료를 한 번 이상 받고 치료 후 주요 유효성 결과변수 평가를 한 번 이상 받은 모든 무작위배정 피험자를 대상으로 결과를 분석하는 것, 즉 중도탈락 피험자도 포함하여 분석하는 것이다.

실제 임상에서는 환자의 순응도, 부작용의 발생, 병행하는 치료, 치료 비용 등이 환자 탈락에 많은 영향을 끼치므로 계획대로 임상시험을 완료한 사람만을 분석하는 PP 분석은 PRCT에 적당하지 않다. ERCT에서도 ITT 분석을 주로 시행하지만, PRCT에서는 환자가 도중에 치료군을 바꿀 수 있는 경우도 있고, 장기적인 추적 관찰로 탈락률도 높아지기 때문에 더욱 더 ITT 분석을 시행해야만 한다.

한편 연구대상수는 연구설계의 초기단계에 추정되어야 하며 이 단계에서부터 반드시 통계학자의 참여가 필요하다. 필요한 연구 대상 수는 기본적으로 임상적으로 유의한 치료군과 대조군의 결과 차이(효과크기, effect size)에 의해 결정된다. PRCT의 경우 대조군에 위약 치료를 하지 않고, 일상관리를 하는 경우가 많기 때문에 ERCT에 비해 효과 크기가 작게 설정되며, 그 결과 필요 연구 대상수가 ERCT에 비해 커질 때가 많다. 또 연구 대상수가 많아야 다양한 환자들의 하위그룹 분석도 가능해지며, 장기간 추적 관찰을 하는 경우는 환자 탈락률이 높아지기 때문에 실제 모집해야 할 연구 대상 수는 더 커진다.

2) PRCT의 보고방식 개선

임상연구에서 PRCT의 필요성이 점차 높아졌지만, 연구 수행과 보고에는 어려움이 많았기 때문에 연구디자인과 연구수행을 개선하기 위한 여러 가지 제안이 이루어졌다. Glasgow 등은 중재연구 목적의 PRCT에서는 연구 참여 대상, 환자 흐름도, 결과 보고, 결과해석의 네 가지 영역에서 8가지 외적 타당도 기준을 CONSORT에 추가할 것을 권고했다²⁰⁾. PRCT로 수행된 침 임상연구를 예로 들자면, CONSORT나 STRICTA

Table 3. Checklist of Items for Reporting Pragmatic Trials

CONSORT 항목	확장안 내용
연구배경	연구 대상 치료법이 다루려고 하는 건강 문제 혹은 건강서비스 문제와, 그 문제에 흔히 사용되는 다른 치료법을 기술
연구참여 대상	전형적인 환자를 포함했는지, 어떤 환자에게 적용할 수 있는지를 명백하게 보여줄 수 있을 정도로 대상 선정기준의 틀을 짜야 함. 전형적인 의료제공자(예 : 간호사), 의료기관(예 : 병원), 지역사회(혹은 장소, 예 : 시, 군), 치료 환경(예 : 상이한 의료 재정 체계) 등
치료법	치료법을 시행하기 위해 일반적인 환경에 추가된 자원 혹은 제거된 자원을 기술. 치료법을 표준화하려고 노력했는지 혹은 환자, 시술자, 연구 장소에 따라 치료와 그 시행이 다양하게 이루어지도록 허용했는지를 밝힘 대조군에 행해진 치료에 대해서도 치료군과 마찬가지로 상세하게 기술
결과	선택된 연구결과와 추적 기간이 왜 중요한지를 연구결과를 사용하려는 사람들에게 설명
연구대상 수	의사결정을 하려는 사람들에게 중요하게 간주되는 최소 차이를 사용하여 연구대상 수를 계산했다면 이런 차이를 어디서 얻었는지 보고
눈가림	눈가림이 이루어지지 않았거나 불가능했다면 그 이유를 설명
참가자 흐름도	연구참여 희망자 수, 연구대상으로 선정된 수, 연구에 참여하지 않은 사람들의 이유를 보고
일반화 가능성	연구 상황 중에서 연구결과를 결정한 핵심적 측면을 기술. 임상 전통, 의료서비스 조직, 연구자, 연구 자원 등이 해당 임상연구와 다른 상황에서 다른 결과가 나올 수 있음에 대해 고찰

위 표는 Zwarenstein M 등²¹⁾의 표를 일부 번역한 것임.

등의 권장안을 기본적으로 따르지만 PRCT에 따른 수정도 필요한 것이다.

Practihc (Pragmatic Randomized Controlled Trials In Health Care) group은 2005년과 2008년 2차례 토론토에서 모임을 갖고 PRCT 보고를 위한 CONSORT 확장안을 제안하였다²¹⁾. CONSORT 전체 22개 항목에서 8개 항목의 보충이 이루어졌고 각 항목에 대한 모범사례도 제시되었다. 논문 제목이나 초록에 pragmatic이라는 단어를 사용하는 것에 대해서도 논의되었으나, PRCT와 ERCT의 이분법을 강화시킬 우려가 있어 권장사항으로 채택되지는 않았다. 전체적으로 임상에서의 적용가능성 결정을 돕는데 초점이 맞추어져 있으며 보충된 8개 항목의 내용은 다음과 같다 (Table 3).

III. 결 론

전 세계적으로 침구 임상연구가 급격하게 증가하는 가운데, 국내의 연구도 양적, 질적으로 큰 성장을 보이고 있다. 한의학에 근거중심의학 개념이 도입된 지 아직 10년이 채 되지 않은 사이에 벌써 체계적 문헌고찰(systematic review)이나 메타분석(meta analysis) 연구까지 상당한 수준으로 이루어지게 되었다.

연구후발주자이지만 임상연구 발전 단계를 압축하여 숨가쁘게 선발주자를 뒤쫓아 가고 있는 이 시점에서 침구 임상연구의 미래 발전 전략을 다시 한 번 고민해 볼 필요가 있다. 우선 높은 질의 다양한 RCT 연구들이 더 많이 수행되는 것이 매우 중요하며 한의학의 특징을 살릴 수 있는 연구방법론에 대한 고민도 절실하다.

또한 경제성 평가나 성과 연구(outcome study) 등을 통해서 공적 보건의료 영역에서 한의학의 영역을 확대해 나가야 하는 상황에서 실용적 임상연구 방법론은 매우 유용한 도구로 사용될 수 있다. 또한 개인가를 포함한 다기관 연구로 실용적 임상연구를 잘 수행하여 결과를 얻는 것 자체가 한의학 임상의 표준화를 이루는 과정이기도 하기 때문에 그 중요성이 배가된다고 할 수 있다.

실용적 임상연구를 침구 임상연구에 국한시켜야 하는 것도 아니다. 차후에는 한약 임상연구(혹은 침구와 한약을 함께 사용하는 임상연구)에도 창조적으로 적용될 수 있도록 실용적 임상연구에 대한 충분한 이해와 탐구를 바탕으로 실용적 임상연구의 연구방법론 자체도 더욱 발전시켜 나가야 한다.

앞으로 더 많은 연구자들이 실용적 임상연구에 관심을 가지게 되어 실용적 임상연구의 확산이 대학병원 뿐 아니라 개원 한의사들까지 주체적으로 참여할 수 있는 임상 연구 활성화에 기여하기를 바라는 바이다.

IV. 참고문헌

1. 이향숙, 박종배, 서정철, 박희준, 이해정. 침의 대조군연구에서 실험처치 보고에 대한 표준-STRICTA 권장안 및 침임상실험에서 최적의 치료, 거짓대조군 및 블라인딩에 관한 동의안. 대한침구학회지. 2002 ; 19(6) : 134-54.
2. 박희준, 서정철, 김세현, 김상우, 안경애, 임사비나, 김용석, 최도영, 강성길. WHO 침구임상 지침서 개정을 위한 국제회의의 보고. 대한침구학회지. 2005 ; 22(5) : 195-9.
3. MacPherson H, Nahin R, Paterson C, Cassidy CM, Lewith GT, Hammerschlag R. Developments in acupuncture research : big-picture perspectives from the leading edge. *J Altern Complement Med.* 2008 ; 14(7) : 883-7.
4. Park J, Linde K, Manheimer E, Molsberger A, Sherman K, Smith C, Sung J, Vickers A, Schnyer R. The status and future of acupuncture clinical research. *J Altern Complement Med.* 2008 ; 14(7) : 871-81.
5. Expanding Horizons of Health Care. Strategic Plan 2005-2009. <http://nccam.nih.gov/about/plans/2005/>
6. Fønnebo V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Launsø L, Koithan M, Falkenberg T, Boon H, Aickin M. Researching complementary and alternative treatments-the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol.* 2007 ; 7 : 7.
7. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis.* 1967 ; 20(8) : 637-48.(reprinted in *J Clin Epidemiol.* 2009 ; 62 : 499-505.)
8. MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med.* 2004 ; 12 : 136-40.
9. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. *J Clin Epidemiol.* 2006 ; 59(10) : 1040-8.
10. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS) : a tool to help trial designers. *CMAJ.* 2009 ; 180(10) : E47-57.
11. Maclure M. Explaining pragmatic trials to pragmatic policy-makers. *CMAJ.* 2009 ; 180(10) : 1001-3.
12. CG88 Low back pain. Full guideline. <http://guidance.nice.org.uk/CG88>.
13. Ernst E, Canter PH. Limitations of "pragmatic" trials. *Postgrad Med J.* 2005 ; 81 : 203.
14. Kent DM, Kitsios G. Against pragmatism : on efficacy, effectiveness and the real world. *Trials.* 2009 ; 10 : 48.
15. Karanickolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, Schünemann H, Guyatt GH. A new "mechanistic-practical" framework for designing and interpreting randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2009 ; 62(5) : 479-84.
16. Kim DI, Roh JJ, Choi MS, Lee SD, Roh JW, Yoon SH, Ahn HY, Oh DS, Choi SM. A clinical trial to assess the efficacy of acupuncture on hot flashes in postmenopausal women. *Korean J Orient Med.* 2007 ; 28(4) : 74-85.
17. Park JE, Lee MS, Jung S, Kim A, Kang K, Choi J, Park J, Choi SM. Moxibustion for treating menopausal hot flashes : a randomized clinical trial. *Menopause.* 2009 ; 16(4) : 660-5.
18. Borud EK, Alraek T, White A, Fønnebo V, Grimsgaard S. The effect of TCM acupuncture on hot flushes among menopausal women (ACUFLASH) study : a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2007 ; 7 : 6.
19. Kim KH, Kang KW, Jung HJ, Park JE, Jung SY, Choi JY, Choi SM. Study Protocol : effects of acupuncture on hot flushes in perimenopausal and postmenopausal women - a multicenter randomized clinical trial. *Trials.* 2008 ; 9 : 70.
20. Glasgow RE, Magid DJ, Beck A, Ritzwoller D, Estabrooks PA. Practical clinical trials for translate research to practice : design and measurement recommendations. *Med Care* 2005 ; 43 : 551-7.

21. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D. CONSORT group ; Pragmatic Trials in Health-care (Practihc) group. Improving the reporting of pragmatic trials : an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008 ; 337 : a2390.