

임상연구의 설계 및 연구윤리

분당서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 서울대학교 의과대학 정신과학교실²

장재승¹ · 이선이¹ · 하태현¹ · 윤인영^{1,2} · 하규섭^{1,2}

Designing Clinical Studies and Keeping Research Ethics

Jae Seung Chang, MD,¹ Sunny Lee, MD¹, Tae Hyon Ha, MD,¹ In-Young Yoon, MD,^{1,2} Kyooseob Ha, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

²Department of Psychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Data from clinical studies are needed for psychiatrists to make quick and scientific decisions based on the best available evidence in clinical settings. Various methods of clinical studies are useful for clinicians to have reliable answers to unmet clinical needs. Although randomized controlled trials may provide high-quality information about major issues, well-designed, naturalistic and observational studies often give us unbiased explanation for real-world phenomena. Adequate selection of clinical variables and appropriate number of participants are key factors of well-designed clinical studies. Statistical methods can add an extra dimension to initial design of clinical studies. Given ethical issues in clinical studies on psychiatric disorders, special regards should be paid to participants' ability to provide informed consents. New strategies of clinical studies need to be developed to meet clinical needs and protect the rights and welfare of study participants.

Key Words Clinical study · Clinical trial · Observational study · Research ethics.

Received: July 20, 2012 / **Revised:** August 20, 2012 / **Accepted:** September 24, 2012

Address for correspondence: Jae Seung Chang, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7437, **Fax:** +82-31-787-4058, **E-mail:** cjs0107@snu.ac.kr

서 론

1990년대부터 근거중심의학(evidence-based medicine)이 정신의학에 본격적으로 도입되면서 임상적 문제에 대한 근거를 찾는 임상연구가 활발해지고 있다. 일반적으로 “임상연구(clinical study)”란 생명의학분야 관련 기술개발, 검사 또는 평가를 포함하여 임상지식의 폭을 넓히고 일반화시키는데 기여하고자 시행하는 각종 연구 및 체계적인 조사를 의미한다.¹⁾ 방법론적으로는 임상연구를 미리 작성된 임상연구계획서에 따라 인간을 대상으로 시행하는 의학 또는 건강관련 연구로 정의하기도 한다.²⁾ 임상연구에 포함될 수 있는 연구의 폭이 이와 같이 넓음에도 불구하고 실제 임상에서는 약물 등의 생물학적 치료방법을 주로 다루는 임상시험(clinical trial)과 혼용되어 임상연구의 범위가 좁게 인식되기도 하는 것 같다.

임상가 입장에서 임상연구의 가치는 질병의 예방으로부터

진단, 치료 및 예후에 이르기까지의 모든 임상활동에서 항상 마주치는 ‘미충족 요구(unmet needs)’를 해결해준다는 점에 있다.²⁾ 미충족 요구를 경험하는 일반적인 예로는 예방, 진단 및 치료를 위한 임상적 판단을 하기 위해 필요한 정보가 없거나 제한적인 경우, 복수의 임상적 판단이 가능하지만 선택의 차별성에 대한 정보가 없거나 제한적인 경우 그리고 환자, 보호자 및 다른 분야 임상가에게 제공해줄 과학적 설명모형이 없거나 제한적일 경우 등을 들 수 있다. 한편 임상시험(clinical trial)은 의학, 기초의학 및 전임상 단계에서 이미 얻어진 정보를 바탕으로 의학적 개입(예, 약물, 진단기술, 검사장비 및 치료 프로토콜)의 효과와 안전성에 대한 가설을 세우고 미리 정한 절차에 따라 피험자를 대상으로 검증하는 연구를 말한다.¹⁾ 따라서 임상시험은 주로 실험적 개입(experimental intervention)을 통해 신뢰할 수 있는 증거를 제공하는 일련의 임상연구로 볼 수 있다. 본 소고에서는 임상연구 결과의 의미에 대한 이해와

더불어 정신의학분야에서 가능한 임상연구의 설계 그리고 필수적인 연구윤리에 대해 간략하게 살펴보고자 한다.

임상연구의 결과를 어떻게 받아들일 것인가?

임상연구는 임상시험과 다양한 관찰연구(observational study)를 포함한다.²⁾ 관찰연구는 코호트 연구(cohort study), 환자-대조군 연구(case-control study) 그리고 단면적 연구(cross-sectional study) 등으로 구분된다. 임상시험은 무작위배정 비교 임상시험(randomized controlled clinical trial)이 가장 대표적이다. 임상연구의 유형과 방법이 다양하여 그 결과의 중요성과 신뢰도에 대한 모든 정보를 한 개인이 판단하기는 매우 어렵기 때문에 임상연구 결과를 종합하여 결론짓는 노력의 일환으로 임상연구자, 연구방법론전문가 및 정보사용자 간 국제적 네트워크인 코크란 협력체(Cochrane Collaboration)가 탄생하였고 다수의 임상연구를 통합하는 메타분석기법이 확립되었다.³⁾ 이와 같은 임상연구 자료의 국제화-표준화-공용화는 근거중심의학의 확산에 밑거름이 되었다.⁴⁾ 근거중심의학에 의해 임상적 증거는 연구방법과 내적 신뢰도(internal validity)를 바탕으로 그 중요성에 차등이 생기게 되었다(Table 1).⁵⁾ 통상적으로 충분한 대상자 수를 확보하여 통계적 검정력이 보장된 무작위배정 통제 임상시험의 결과는 가장 임상적 신뢰도가 높은 I 등급 증거로 평가된다. 반면 임상경험에 기초한 전문가 의견이나 증례보고 등은 가장 낮은 순위인 III 등급 증거로 평가되고 코호트 연구, 환자-대조군 연구 및 반복관찰연구 등이 중간 순위로 평가된다.

임상연구의 방법만을 기준으로 하면 증거의 영향력 순위는 1) 무작위배정 통제 임상시험, 2) 통제 임상시험, 3) 관찰연구, 4) 데이터베이스 기반 연구, 5) 일련의 증례군 그리고 6) 증례보고 순으로 보기도 한다.^{6,7)} 정신의학에서 이루어지는 임상연구에 대해 Sachs⁸⁾가 2006년 제안한 기준은 다음과 같다: 1) 충분한 수의 대상자에서 이루어진 하나 이상의 이중맹검 위약 대조군 임상시험, 2) 충분한 수의 대상자에서 이루어진 복수의 이중맹검 임상시험, 3) 충분한 수의 대상자에서 이루어진 복수의 개방형 비교 임상시험, 4) 통제되지 않은 관찰연구 또는 명확하지 않은 결과의 통제 임상시험, 5) 출간된 증거가 없음 그리고 6) 이용가능한 증거가 없음. 1)은 인과적 추론을 타당한 통계적 방법으로 검증한 증거를 의미하며 현재 미국 식약청의 허

가 기준이기도 하다.⁸⁾

임상적 증거의 일반적 구분에도 불구하고 미충족 요구에 대해 항상 무작위배정 통제 임상시험이 가능한 것은 아니며, 임상연구의 목적에 따라서는 코호트 연구나 환자-대조군 연구가 더 높은 신뢰도의 정보를 제공할 수도 있다. 무작위배정 및 통제 과정에서 많은 선별기준과 제외기준을 통과한 대상자만을 포함하여 엄격하게 제한된 실험조건을 유지하는 임상시험의 결과를 실제 임상에 그대로 적용하기는 어렵다는 주장도 많다.⁹⁾ 또한 대부분의 무작위배정 통제 임상시험이 제약회사의 지원으로 이루어지고 있는 현실에서 약 90%의 임상시험이 후원 제약회사의 약물효과를 지지하는 결과를 보고한다는 점도 시사하는 바가 크다.¹⁰⁾ 따라서 경우에 따라서는 순수한 임상적 의문에 근거하여 이루어지는 관찰연구가 오히려 임상가에게 현실적이고 유용한 정보를 제공하는 결과를 보일 가능성이 높다.¹¹⁾

임상연구의 준비 및 대상자 모집

임상연구의 주제 선정 및 목적 수립

임상연구의 주제를 선택하는 경로는 다음의 네 가지로 요약할 수 있다.²⁾ 첫째로 관심을 가지게 된 연구 주제와 연관된 기존 문헌을 검토하는 것이다. 연구의 필요성을 뒷받침하는 문헌을 철저히 살펴봐야 하는데 이는 기관윤리위원회(Institutional Review Board)의 심의를 위한 서류작성 또는 차후 논문작성을 위해서도 필요하다. 둘째로 최신지견 습득을 위해 노력하는 과정에서 좋은 연구의 주제를 떠올릴 수 있다. 아무리 최근 출간된 문헌이라도 최소 2~3년 전에 기획된 연구의 결과물이므로 다양한 학회 및 집담회 등에서 논의되는 아직 출판되지 않은 주제에 대해 귀를 기울이면 자연스럽게 연구 아이디어를 떠올릴 수 있다. 세번째 경로는 추론과 상상력 발휘를 통한 주제 도출이다. 좋은 임상연구 주제는 기존의 통념에 대한 의문과 새로운 가설에서 출발하는 경우가 많다.¹²⁾ 정신의학 또는 의학 외 다른 학문분야의 연구동향과 문헌을 검토해 보는 것도 도움이 될 수 있으며 다른 분야의 전문가와 대화를 나누는 다던가 다른 학문의 방법론을 적용해 볼 수도 있다. 마지막으로 지도 선생님이나 선배, 동료 및 후배와 진지한 토론을 통해 다른 사람의 경험 및 견해를 받아들여 임상연구의 주제를 명확히 할 수 있다(choosing a research mentor).¹³⁾

임상시험의 경우 코크란 가이드라인에서는 임상적 문제를

Table 1. Level of clinical evidence

I	Evidence from at least one randomized controlled trial
II-1	Evidence from well-designed controlled trials
II-2	Evidence from well-designed cohort study or case-control studies by several authorities or research groups
II-3	Evidence from empirical trials regardless of intervention
III	Expert guidelines based on clinical experience ; descriptive studies and case reports ; reports from expert group

구조적인 질문의 형태로 전환하여 연구의 개념적 틀을 구축하는 기본 방법으로 다음의 PICO 기준에 기초한 핵심질문을 추천하기도 한다¹⁴⁾: 1) 어떤 집단에 대해 연구할 것인가(Patient population), 2) 어떤 중재에 대한 연구를 하려고 하는가(Intervention/exposure), 3) 어떤 비교 대상을 사용하여 해당 중재가 더 좋은 결과를 제공한다는 것을 보이고자 하는가(Comparison) 그리고 4) 해당 중재의 효과를 무엇으로 보고자 하는가(Outcomes). 이러한 질문을 통한 논리정립은 관찰연구에서도 적용할 수 있다.

연구 주제를 설정하였다면 다음으로는 연구의 목적을 명확히 수립하고 이에 따라 가설을 논리적으로 제시할 수 있어야 한다. 연구목적은 앞서 언급한 미충족 요구를 해결해주는 것이어야 한다.¹⁾ 임상연구의 목적도 다음의 네 범주로 분류할 수 있다.¹⁵⁾ 첫째로 연구의 목적이 '기술(description)'에 있을 수 있다. 이는 특정 집단에서 관찰되는 임상적 현상이나 문제점을 규정하는데 목적이 있다. 예를 들어, 양극성 장애 I형과 II형 간 인지기능 이상의 차이가 있는지 밝히는 것을 목적으로 할 수 있다.¹⁶⁾ 둘째로 임상적 결정을 뒷받침하는 '임상평가도구(measuring instrument)의 타당성과 신뢰성'을 입증하는 경우가 있다. 다른 분야의 연구자들이 정신의학적 임상연구의 가장 큰 문제점으로 임상평가도구의 객관성과 재현성을 지적하고 있다.¹⁷⁾ 앞으로도 이미 알려진 도구들의 평가적 특성 또는 새로운 도구들의 사용에 대한 연구가 필요할 것이다.¹⁸⁾ 셋째로 다양한 임상적 현상이 어떻게 상호작용을 하는지를 밝혀내기 위한 '연관성의 탐구(exploration of relationship)'가 있다. 마지막으로 '인과관계(cause and effect relationship)'를 밝히기 위한 임상연구가 있으며, 이를 통해 임상적 현상의 원인을 밝히고 중재(intervention)의 효과를 평가하고자 할 수 있다. 각 단계의 연구목적에 대한 해답이 다음단계로의 이행여부를 결정해주는 것이라고 할 수 있다.

임상적 의문에서 출발한 임상연구라도 주제 선정시 기존 문헌을 철저히 검색하여 중복되는 연구가 없는지 확인하고 실제 연구비 등의 제반 여건을 고려하는 것이 필요하다. 무엇보다 중요한 점은 연구의 윤리적 측면이다. 1979년 미국의 "생의학 연구에서 인간피험자 보호를 위한 국가위원회"가 정부에 제출한 "벨몬트 리포트(The Belmont Report)"에서 제시한 인간존중(respect for persons), 선행(beneficence) 그리고 정의(justice)의 원칙이 임상연구수행시 필수적인 윤리원칙으로 받아들여지고 있다.¹⁹⁾ 인간존중의 원칙은 인간 존엄성에 대한 존중과 개인 자율성의 존중 그리고 자율성이 저하된 인간에 대한 특별한 보호를 내용으로 한다. 기본적으로 연구자가 피험자에게 시험의 내용을 충분히 설명하고 이에 근거한 자발적 동의를 얻는 것이 무엇보다 중요하다. 선행의 원칙은 연구자가 피험자에

게 주어지는 위험/이득의 평가를 통해 예측 가능한 해악과 이득을 따져 보아야 한다. 이때 단지 신체적·심리적 고통이나 상해만이 아니라 모든 가능한 해악이 고려되어야 하며, 개인적 이득만이 아니라 연구를 통해 얻을 수 있는 사회적 이득도 고려되어야 한다. 무엇보다 피험자를 야만적, 비인간적으로 대우하는 일은 어떤 경우에도 정당화되지 않으며 연구참여로 인한 위험은 최소화되어야 한다. 또한 피험자로부터 동의를 구하는 과정에서 연구참여로 인한 위험과 이득이 상세하게 공개되어야 한다. 정의의 원칙은 연구에 참여하는 피험자들이 공정하게 선정되어야 함을 의미한다. 사회계층, 나이, 성별, 학력, 출신지역, 종교 등의 특성을 이유로 대상자 선정이 편파적이어서는 안됨을 뜻한다.

임상연구 목적 기술 및 결과변인 선정

연구의 가설과 목적은 간단 명료해야 한다. 가설은 문제를 실제로 해결할 수 있는 검증 가능한 문장으로 주어져 참인지 거짓인지를 판단할 수 있어야 하므로 구체적이지만 아직 그 진실여부가 확인되지 않았음을 선언해야 한다. 모호하거나 일반적인 표현은 지양하여야 한다. 예를 들면, 'A 약물이 정신병리에 미치는 영향을 관찰하겠다'라고 한다면 지나치게 포괄적인 개념인 정신병리와 같은 단어의 사용이 연구의 명확성을 흐린 예라고 볼 수 있겠다. 구체적이고 바람직한 표현은 'A 약물을 6주간 투여하여 예일-브라운 강박증상척도의 총점변화로 측정된 강박증상의 심각도의 유의한 감소를 가져오는지 검증하고자 한다'를 예로 들 수 있다. 연구의 목적은 일차목적과 이차목적으로 나누어 기술하기도 한다. 이러한 경우 일차목적인 핵심질문을 밝히기 위한 일차결과변인(primary outcome variable)을 먼저 규정해야 한다. 일차결과변인은 연구의 궁극적인 결과를 보여주는 항목으로 가설이 참인지 거짓인지를 구분해주는 변인이다. 예를 들어, 새로 개발된 항정신병약물의 효과에 대한 일차결과변인은 위약대조군과 약물 사용군 간의 정신병적 증상 평가척도 총점 변화의 평균차로 상정할 수 있다.²⁰⁾ 하나의 연구에서 일차결과변인 외 다수의 이차결과변인을 규정할 수도 있다. 위의 예에서 양성 증상이나 음성 증상 평가척도의 총점 또는 우울증상 평가척도의 총점 등이 이차결과변인이 될 수 있다. 이차결과변인의 분석결과는 후속 연구의 가설 수립에 도움이 될 수 있다.

연구 대상군의 선정

임상연구의 질문에 답하기 위해서는 모집하고자 하는 연구 대상이 어느 모집단을 대표하며 연구가설 검증에 적합한 대상

인지 파악하는 것이 중요하다. 가령, 노년층에게 흔히 발생하는 특정 질병에 대하여 젊은 연령층을 모집하는 것은 적절하지 않을 것이다. 대상자를 어떻게 모집할 것인가도 중요하다. 예를 들어, 모집단에서 무작위 추출된 사람들을 연구 대상으로 할 수도 있고 또는 특정기간에 진료소를 방문한 모든 환자들을 대상으로 할 수도 있다. 또한 기존 문헌을 통해 교란변인을 사전에 파악하고 그 영향을 최소화할 수 있는 방법을 강구하는 것도 비용 효율적이다.²¹⁾ 예를 들어, 항우울제의 심혈관계 및 대사이상 연구에서 흡연여부 및 체질량 지수를 사전에 보정한 대상자를 선정하는 경우를 생각할 수 있다.²²⁾ 연구기간, 연구비용 및 연구기관의 특성을 고려하고 선정기준 및 배제기준을 구체적으로 명확하게 표시하는 것도 중요하다. 예상 대상자 수는 연구자가 접근할 수 있는 수가 아니라 연구 결과의 도출에 필요한 연구참여에 동의한 환자의 수라는 것을 고려해야 한다.²⁾ 임상시험의 경우 대상자 수는 통계적 검정력 및 신뢰구간의 크기를 이용하여 결정되어야 한다. 그러나 실제 임상시험에서 선정기준에 부합하는 대상자 수와 동의를 제공하는 대상자 수는 큰 차이를 보일 수 있어 충분한 피험자 모집을 위해 모집기간이 예상보다 연장될 수 있다. 계획한 대상자 수에 미치지 못하고 임상시험을 종료하는 경우에는 통계적 검정력이 낮아져 결론을 내리기 어려울 수 있다. 또한 같은 대상환자를 가지는 임상시험에 동시에 참여하지 않는 것도 중요할 수 있다.

연구 대상군의 분류

연구 대상 중 목표집단(target population)은 연구 결과를 일반화하여 적용할 수 있는 전체 인구집단으로 주로 인구학적 및 임상적 특징으로 결정된다. 예를 들어, 노년기 우울증에 관련된 임상연구의 목표집단은 우울증에 이환된 전 노인군이 될 것이다. 접근가능집단(accessible population)은 지리적 및 시간적으로 연구에 동원가능한 목표집단을 말하며, 예를 들어, 2011년 현재 성남시 분당구에 거주하는 우울증에 이환된 전 노인군 등으로 기술할 수 있다. 연구표본(study sample)은 접근가능집단 중 본 연구에 실제 참여하는 표본집단을 말한다.²⁾

선정기준과 배제기준

연구 대상의 선정기준은 연구의 주제와 연관된 목표집단의 주요 특징을 말한다.²⁾ 일반적인 순서는 인구학적 특성(예, 만 18~65세 남녀), 진단관련 임상특성(예, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, forth edition 기준 주요우울삽화), 증상관련 임상특성(예, 영 조증 증상척도 12점 이상), 지리적 및 행정적 특성(예, ○○병원 외래에 방문), 시간적 특성

(예, 2011년 1~12월) 그리고 언어적 및 문화적 특성(예, 한국어를 이해하고 서면 동의서 제출이 가능한 자)의 순으로 나열한다. 배제기준도 역시 유사한 관점에서 작성할 수 있다.

연구 방법의 선택-통계적 관점에서

연구방법의 선택기준은 다양할 수 있으나 실제적인 방법으로는 탐구하고자 하는 변인과 변인 간 추정관계를 바탕으로 통계적 검정과정을 고려하는 것이 도움이 될 수 있다.

서로 관계가 있는가?(Correlation)

임상연구의 목적이 두 가지 이상의 임상특성 간 관계의 유무에 있을 경우이다. 상관관계는 두 측정치 또는 두 분포 내에서 위치의 일관성에 대한 상관관계의 정도를 반영한다. 상관관계에 기반한 임상연구는 가설 수립에는 도움이 되지만 가설을 검증하기에는 어려움이 있다.¹⁵⁾

중재를 통해 임상변인의 평균차를 유발할 수 있는가?

(Mean difference)

중재 전후에 서로 다른 둘 이상의 집단에서 특정변인의 평균값이 유의하게 다른가를 알아보는 경우에 해당하며 임상시험의 기본방법이다. 중재효과의 통계적 유의성에 대한 정보 외에 중재효과의 크기(effect size)를 제공할 수 있으나 충분한 대상 수가 확보되어야 확정적 가설 검증이 가능하다.¹⁵⁾

서로 인과 관계가 성립하는가?(Cause-effect relationship)

특정 행동 또는 상태(예측변인)와 관찰된 반응(결과변인)사이의 잠재적 인과성을 알아보는 것을 말하는 것으로 임상적 기전뿐 아니라 생물학적 기전 연구에서 주로 이용되는 방법이며 임상과 생물학적 기전을 연결하는 중개연구(translational research)의 기본방법이다. 가장 많은 정보를 제공할 수 있으나 역시 충분한 대상자 수가 확보되지 않으면 확정적 가설 검증은 어렵다.¹⁵⁾

임상변인의 선택

임상연구의 가설 검증을 위해 임상변인을 선택하는 경우 변인 측정시 정밀도(precision)과 정확도(accuracy)의 두 측면을 감안하여야 한다(Fig. 1).

정밀도(Precision)

정밀도는 동일한 변수를 여러 차례 측정하였을 때 동일한 값

이 얻어지는 정도를 의미한다. 정밀도는 연구 결과의 신뢰도(reliability)에 가장 영향을 주는 인자이다.²³⁾ 정밀도가 높은 측정 방법을 사용할 경우 같은 수의 표본 집단에 대한 평균값 측정과 가설 검증에 있어 통계적 검정력이 높아진다. 정밀도는 무작위 오차(random error)에 의해 좌우되는데 오차가 클수록 정밀도는 떨어진다. 무작위 오차는 평가자 변이(observer variability), 도구 변이(instrument variability) 및 피험자 변이(subject variability)에 의해 결정된다.²⁾

정확도(Accuracy)

정확도는 측정한 값이 참값을 반영하는 정도를 의미하며 연구 결과의 타당도(validity)를 결정하는 중요한 요소이다. 달리 표현하면, 관찰값이 연구표본 및 목표집단에서 일어나는 현상과 연관되는 정도이다. 정확도는 체계적 오차(systematic error)에 의해 좌우되는데 오차가 클수록 정확도는 떨어진다.

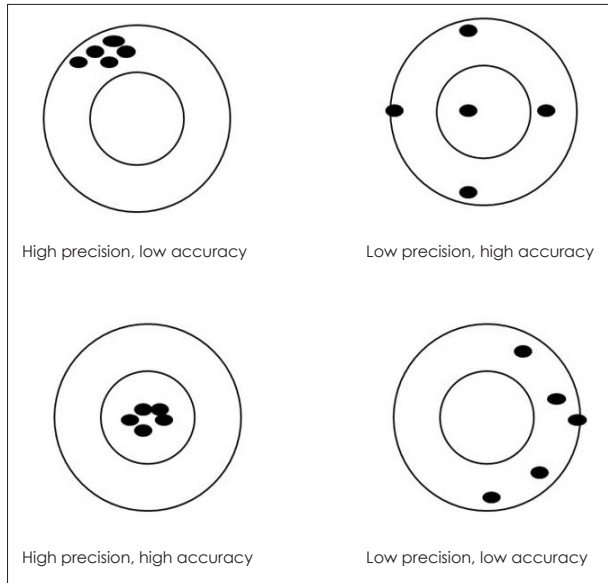


Fig. 1. Precision and accuracy.

Table 2. Making protocol of clinical study

Component	Aim
Research topic	To define 'unmet clinical need'
Background	To justify clinical significance of research topic
Outline	To depict overall procedures of clinical study
Target population	To define study participants and to describe inclusion and exclusion criteria
Outcome variables	To define key variables used in statistical tests of study hypothesis
Statistical considerations	To determine statistical power, sample size, and statistical methods

체계적 오차는 평가자 오류(observer error), 도구 오류(instrument error), 피험자 오류(subject error)에 의해 결정된다.²³⁾

연구데이터의 수집

전향적 임상연구

전향적 임상연구의 계획서는 연구의 모든 과정을 구체적으로 기록한 매뉴얼이 될 수 있도록 사전에 충분한 검토와 토의를 거쳐 작성되어야 한다(Table 2). 즉 연구자가 바뀌어도 일관성 있게 연구를 수행할 수 있도록 구체적이고 다양한 변수를 감안하여 작성되어야 한다. 연구계획서를 완벽하게 만들수록 연구수행시의 시행착오를 줄이고 신뢰도와 타당도가 높은 연구 결과를 얻을 수 있기 때문이다.²⁴⁾ 특히 여러 기관이 공동으로 연구를 수행하는 경우 연구수행의 표준화를 위해 연구 계획서는 더욱 중요한 역할을 한다.

기존 데이터를 이용하는 임상연구

임상활동의 결과로 자연스럽게 축적되는 임상 데이터는 실제 임상상을 반영하는 중요한 자료이다. 이러한 기존 데이터를 이용하는 연구의 장점은 빠르고 경제적이며 의학지식의 축적에 따라 반복적으로 다양한 연구가 가능하다는 것이다. 단점으로는 미리 고려해야 할 사항이 많고 중요한 교란변인에 대한 정보누락의 위험이 높다는 것을 들 수 있다. 기존 데이터를 활용하는 연구의 종류로는 이차 자료 분석(secondary data analysis), 부가연구(ancillary studies) 그리고 체계적 검토(systematic review)가 있다.²⁾

이차 자료 분석(secondary data analysis)은 모인 자료를 원래 목적이 아닌 임상적 의문에 답하기 위해 분석하는 경우를 말한다.²⁵⁾ 이차 자료의 원천은 이전 임상연구, 의무기록, 건강보험자료, 통계청 자료 등이 될 수 있다. 실제 임상현장에서 특정 치료의 효과나 사용양상을 파악하기에는 가장 좋은 방법이라 할 수 있다. 대상 수가 많고 관찰기간이 길수록 진실에 가까운 결과를 얻을 수 있다.

부가 연구(ancillary studies)는 기존 연구를 위해 모인 대상군 또는 시료에 다른 임상적 의문에 답하기 위해 몇 가지 측정이나 검사를 더 시행하는 경우를 말한다.²⁶⁾ 자료의 원천으로는 코호트, 임상등록 환자군, 혈액 시료, 유전자 시료, 뇌영상 자료 등이 흔히 이용된다. 전향적으로 기획된 독립적인 임상연구보다 빠르고 경제적이다. 횡단면 또는 종적 연구 모두 편리하게 시행할 수 있으나 논문 작성시 저작권리 등에 논란이 생길 수 있다.

체계적 검토(systemic reviews)는 동일한 연구 의문에 답하기 위해 시행된 다수의 기존 연구 결과를 종합하여 확정적 결

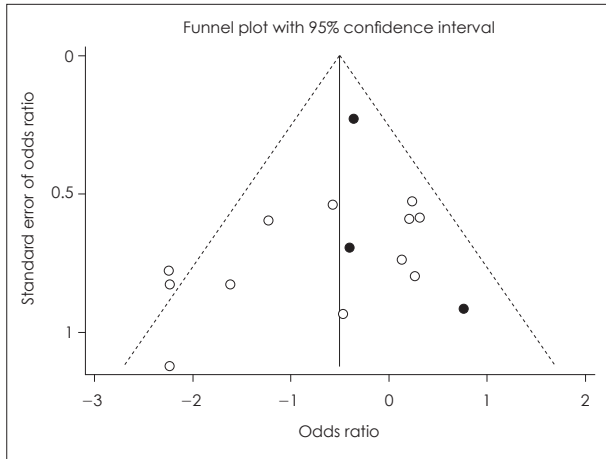


Fig. 2. An example of funnel plot.

론을 도출하는 것을 말한다.²⁷⁾ 자료의 원천으로는 무작위배정 통제 연구, 기존 문헌리뷰, 코크란 협력 데이터베이스 그리고 국내외 전문가 교신 등이 있다. 독자적인 연구수행 여건이 어려운 젊은 연구자에게는 좋은 연구방법이 될 수 있다. 질 좋은 연구 결과를 충분히 모아서 시행한다면 무작위배정 통제 연구보다도 상위의 임상증거로 인정 받을 수 있지만 통계적 유의성을 보인 연구들이 주로 출간되는 ‘출판편향(publication bias)’을 극복해야 한다.²⁸⁾ 출판편향이 존재하는지의 여부를 확인할 수 있는 방법은 여러 가지가 있으나 그 중 가장 자주 사용되는 방법은 모아진 연구에 대해 ‘깔때기 그림 (funnel plot)’을 그려보는 것이다(Fig. 2).²⁹⁾ 깔때기 그림이란 x-축에는 각 연구에서 추정된 치료효과(예를 들면, 대응위험도)를 y-축에는 해당 연구의 정밀성을 나타내는 척도(예를 들면, 표본수나 대응위험도의 표준 오차)를 표시하여 산점도(scatter plot)를 그린 것이다(보통의 경우 x-축 척도의 대칭성을 위해 로그 변환한 값을 사용한다). 깔때기 그림이라는 명칭은 연구의 표본 수가 커지면 커질수록 실제 효과에 대한 추정이 더 정밀하게 되는 점을 반영해 붙인 이름이다. 출판편향이 존재하지 않는다면 산점도가 대칭으로 뒤집어진 형태의 깔때기 모양을 보이고 출판편향이 존재한다면 점들은 어느 한 쪽으로 치우치게 되어 비대칭적인 산점도를 보이게 된다.

임상연구의 윤리

정신질환관련 임상연구시 고려할 점

정신건강의학과 환자를 대상으로 임상연구를 수행하는 경우 우려되는 문제점은 연구참여로 인한 이익과 손실에 대한 대상자의 판단능력 저하되어 있으며, 충분한 설명에 근거한 자발적 동의(informed consent) 여부를 결정하기 어렵고, 연구참여자가 사회적 약자로 임상가와 대등한 관계가 되기 어렵다

는 점이다.³⁰⁾³¹⁾ 또한 경제적 이유로 법적 보호자와 연구 대상자 간 관계도 왜곡되기 쉽다.

1998년 미국 생명윤리 위원회(National Bioethics Advisory Commission)에서는 1995년 정신의학 분야에서 출간된 60여편의 임상논문을 조사하였다.³²⁾ 조사 결과 정신의학 영역의 임상연구는 최소위험(minimal risk)이 아닌 경우가 대부분이었고 피험자의 의사결정능력에 대한 의문이 드는 경우가 많았다. 또한 연구디자인 상 ‘위약사용’이나 ‘증상유발’ 등 피험자의 위험을 수반하는 경우가 많았다. 이에 대해 책임연구자에게 연구 계획서와 동의서를 요청하였으나 60편 중 13편만 회신을 받았다고 한다. 강압적인 피험자 모집과 동의능력평가에 대한 객관적 정보의 부재가 있었고 피험자에게 동의서에 대한 설명문에 연구디자인과 위험에 대한 불완전한 정보 제공을 하였으며 연구위험의 축소 의혹도 있었다. 정신질환 연구가 아닌 임상연구에서 대조군으로 정신건강의학과 환자를 동원한 경우도 있었다. 특히 정신건강의학과 병동의 입원환자인 경우 특수한 상황과 배경에 의해 매우 취약한 피험자의 입장에 놓이게 되고 주위의 권고나 제안을 거절하기 힘든 심리적 부담을 가지고 있는 것으로 분석되었다. 경제적 여유가 없는 경우가 많고 연구에 피험자로 참여하는 것이 제대로된 치료와 검사를 받을 수 있는 유일한 기회일 경우도 있고 보상비가 큰 혜택으로 느껴질 수 있다는 의견도 있었다. 정신질환별 특징을 보면 치매인 경우 다수 인지기능 영역의 저하가 두드러져 피험자뿐 아니라 법적 보호자의 동의가 필수적일 수 있었다. 섬망 및 정신병적 장애는 인지의 왜곡이 지속적이며 증상정도가 심한 경우 의사결정능력의 저하 가능성이 높았다. 우울증 및 양극성 장애는 무가치감, 고립 무원감 및 무쾌감증 등 의사결정 과정에서 자신을 소중히 여기지 않을 가능성이 높았다.

정신건강의학과 임상연구에 대한 권고안

미국 생명윤리 위원회에서 1999년 제시한 연구참여자의 권고안에서는 정신장애 환자가 아니어도 가능한 연구에는 정신장애 환자의 참여를 금하고 임상적으로 타당성과 치료적 동등성이 있는 경우에만 연구수행을 할 수 있도록 규정하고 있다.³³⁾ 객관적으로 피험자의 위험-이익을 평가하여 동의여부와 관계없이 이익이 위험보다 클 경우에만 연구를 수행하고 피험자의 의사결정능력에 확신이 없는 경우는 법적 보호자가 연구참여를 결정하도록 권고하고 있다. 또한 피험자의 동의능력을 평가하는 사항을 연구계획에 포함해야 하고, 최소위험이 아닌 경우는 특별한 주의를 기울이고 만일의 경우에는 보상에 대한 준비가 필요함을 명기하고 있다. 기관윤리위원회의 심사 과정에서 정신건강의학과 연구에 대해서는 정신건강의학과 환자에 대한 경험이 있는 2인 이상을 포함하고, 특히 한 명은 반드시

시 환자권의 옹호자이어야 함도 명기하고 있다. 그리고 필요한 경우 동의능력평가를 기관윤리위원회 이외 독립 패널에서 논의해야 한다고 명시하고 있다.

결론

본 종설에서는 임상연구의 종류와 설계 그리고 임상연구에 필수적인 윤리지침에 대해 간략히 살펴보았다. 임상연구는 정신의학의 과학화와 최적 치료의 근거 확립을 위해 요구되며, 현실적으로 임상가의 참여가 가장 용이한 연구방법론에 속한다고 할 수 있다. 좋은 임상연구는 그 설계 단계에서 판가름난다고 해도 과언이 아니므로 임상적 의문에 대해 연구자의 제반여건을 고려하여 가장 적합한 연구방법과 대상자를 선정하는 것이 무엇보다 중요하다. 막대한 비용이 들어가는 무작위배정 통제 임상시험 외에도 임상적으로 유용한 정보를 얻을 수 있는 관찰연구에 대해 앞으로도 많은 관심과 방법론의 개선이 필요하며 이러한 발전은 연구윤리에 대한 지속적인 고민 위에 이루어져야 할 것이다.

중심 단어: 임상연구 · 임상시험 · 관찰연구 · 연구윤리.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Everitt BS, Wessely S.** Clinical trials in psychiatry. 2nd ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.;2008.
- 2) **Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB.** Designing clinical research. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2010.
- 3) **Maynard A, Chalmers I.** Non-Random Reflections on Health Services Research. London: BMJ Publishing;1997.
- 4) **Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS.** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. Clin Orthop Relat Res 2007;455:3-5.
- 5) **Concato J, Shah N, Horwitz RI.** Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000;342:1887-1892.
- 6) **Byar DP.** Why data bases should not replace randomized clinical trials. Biometrics 1980;36:337-342.
- 7) **Ellison NM, Byar DP, Newell GR.** Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. N Engl J Med 1978;299:549-552.
- 8) **Sachs GS.** Implementing evidence-based treatment of manic and mixed episodes. J Clin Psychiatry 2006;67 Suppl 11:12-17.
- 9) **Beutler LE.** Identifying empirically supported treatments: what if we didn't? J Consult Clin Psychol 1998;66:113-120.
- 10) **Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S.** Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry 2006;163:185-194.
- 11) **Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K.** Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010;34:

- 1322-1326.
- 12) **Skodol HW.** Research Proposal: the practical imagination at work. J Nurs Adm 1985;15:5-7.
- 13) **Bettmann M.** Choosing a research project and a research mentor. Circulation 2009;119:1832-1835.
- 14) **Higgins J, Green S.** Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 5th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.;2008.
- 15) **Portney LG, Watkins MP.** Foundations of Clinical Research: Applications to Practice. 3rd ed. Saddle River: Prentice Hall;2008.
- 16) **Chang JS, Choi S, Ha K, Ha TH, Cho HS, Choi JE, et al.** Differential pattern of semantic memory organization between bipolar I and II disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35: 1053-1058.
- 17) **Nimon K, Zientek LR, Henson RK.** The assumption of a reliable instrument and other pitfalls to avoid when considering the reliability of data. Front Psychol 2012;3:102.
- 18) **Berk M, Malhi GS, Mitchell PB, Cahill CM, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, et al.** Scale matters: the need for a Bipolar Depression Rating Scale (BDRS). Acta Psychiatr Scand Suppl 2004;39-45.
- 19) **The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.** The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects. Washington, DC: Nahu Press;2011.
- 20) **Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al.** Arripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2008;69:720-731.
- 21) **Willan AR.** Sample size determination for cost-effectiveness trials. Pharmacoeconomics 2011;29:933-949.
- 22) **Chang JS, Ha K, Yoon IY, Yoo CS, Yi SH, Her JY, et al.** Patterns of cardiorespiratory coordination in young women with recurrent major depressive disorder treated with escitalopram or venlafaxine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012;39:136-142.
- 23) **Correll CU, Kishimoto T, Kane JM.** Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. Dialogues Clin Neurosci 2011;13:155-172.
- 24) **Reeves S, Leslie K, Baker L, Egan-Lee E, Légaré F, Silver I, et al.** Study protocol for a pilot study to explore the determinants of knowledge use in a medical education context. J Eval Clin Pract 2012. [Epub ahead of print]
- 25) **Boslaugh S.** Secondary Data Sources for Public Health. New York: Cambridge University Press;2007.
- 26) **Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, Rush AJ, Hughes CW, Garber J, Malloy E, et al.** Children of currently depressed mothers: a STAR*D ancillary study. J Clin Psychiatry 2006;67:126-136.
- 27) **Thomas J, Harden A, Oakley A, Oliver S, Sutcliffe K, Rees R, et al.** Integrating qualitative research with trials in systematic reviews. BMJ 2004;328:1010-1012.
- 28) **Simes RJ.** Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. Stat Med 1987;6:11-29.
- 29) **Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C.** Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629-634.
- 30) **Goldfarb E, Fromson JA, Gorrindo T, Birnbaum RJ.** Enhancing informed consent best practices: gaining patient, family and provider perspectives using reverse simulation. J Med Ethics 2012;38:546-551.
- 31) **Dangata YY.** The role of consent in medical research: breaking or building walls? A call for legislative reform. Med Law 2011;30:477-495.
- 32) **Yanos PT, Stanley BS, Greene CS.** Research risk for persons with psychiatric disorders: a decisional framework to meet the ethical challenge. Psychiatr Serv 2009;60:374-383.
- 33) **National Bioethics Advisory Commission.** Research involving persons with psychiatric disorders that may affect decision making capacity. Washington, DC: National Bioethics Advisory Commission; 1999.