

# 의약품헌평가법(2)

## 문헌평가를 위한 임상연구 구성요소의 이해

저자 곽혜선  
이화여자대학교 약학대학 교수  
약학정보원 학술자문위원

### 개요

임상문헌은 서론(Introduction), 방법(Method), 결과(Result), 고찰(Discussion), 결론(Conclusion) 및 참고문헌(Reference)으로 구성된다. 서론에서는 그동안의 연구경향 등이 소개되고 이를 기반으로 한 연구의 필요성 및 연구목적 등이 서술된다. 연구방법에서는 피험자선정, 데이터 수집 및 분석, 통계분석 등이 포함된다. 임상연구결과는 실험연구와는 달리 P값 보다는 Relative Risk (RR), Odds Risk (OR), Hazard Ratio (HR) 등의 점추정값과 95% 신뢰구간으로 표시된다. 임상문헌을 평가함에 있어 잘 알려진 혼란 변수들의 통제가 적절히 되었는지를 확인하는 것이 필요하다.

### 키워드

임상문헌, 피험자선정, Relative Risk (RR), Odds Risk (OR), Hazard Ratio (HR), 혼란변수

## 1. 서론

올바른 의약정보를 얻고 활용하기 위해서는 지난 회에서 언급한 연구디자인 외에 임상문헌에 나타난 구성 요소를 이해하고 평가하는 것이 필요하다. 임상문헌평가에서 가장 주안점을 두어야 할 부분은 연구방법이다. 연구방법이 얼마나 신뢰성과 타당성을 가지고 연구를 진행하였는지를 판단할 수 있는 근거가 되기 때문이다. 연구결과를 나타냄에 있어 대부분의 임상연구들은 단순한 P값이 아닌 Relative Risk, Odds Ratio, Hazard Ratio 등의 점추정값(Point Estimate)과 95% 신뢰구간값으로 원인과 결과간의 상관성을 나타낸다. 또한 연구 결과의 임상적 의미를 Number Needed to Treat (NNT)로 보여주기도 한다. 엄격하게 통제된 동물연구와는 달리 임상연구에는 다양한 혼란변수들이 존재하기 때문에 이러한 혼란변수를 제어하는 것이 왜곡되지 않는 결과를 얻는데 있어 매우 중요한 관건이다.

## 2. 피험자 선정

임상연구문헌은 서론(Introduction), 방법(Method), 결과(Result), 고찰(Discussion), 결론(Conclusion) 및 참고문헌(Reference)으로 구성된다. 서론에서는 그동안의 연구경향 등이 소개되고 이를 기반으로 한 연구의 필요성 및 연구목적 등이 서술된다.

임상문헌평가에서 가장 주안점을 두어야 할 부분은 연구방법이라고 할 수 있는데 얼마나 신뢰성과 타당성을 가지고 연구를 진행하였는지를 판단할 수 있는 근거가 되기 때문이다. 첫 번째로 눈여겨 보아야 할 내용은 바로 피험자선정이다.

피험자선정은 연구대상자로의 포함기준(Inclusion Criteria)과 제외기준(Exclusion Criteria)으로 나뉘는데

문헌을 평가할 때에는 이 기준들이 얼마나 자세하게 명시되어 있는지 판단하는 것이 필요하다. 일반적으로 이러한 기준들이 엄격하지 않은 경우에는 결과에 이상치(outlier)들이 나올 위험성이 크기 때문에 연구자들은 엄격한 기준을 적용하여 피험자를 선정하기도 하나 그럴 경우에는 피험자 모집에 어려움을 겪게 되고 그 연구결과를 적용받게 될 대상자가 많지 않다는 단점을 지닌다. 즉, 임상연구결과는 실제 임상현장에서 환자들에게 적용될 수 있는데 만일 연구에 포함된 사람들의 조건, 예를 들어, 연령, 성별, 질병, 생활양식 등이 매우 까다롭게 설정된 연구결과물이라면 그 결과는 포함조건에 부합된 사람들에게만 적용되는 한계를 지니게 된다.

임상연구를 평가하고 이를 기반으로 환자 약물요법에 적용하고자 하는 경우 임상논문에서 처음으로 고려해야 할 내용은 바로 피험자선정 기준과 그 결과 나타난 피험자의 기본특성-보통은 표로 나타남-으로 약물요법을 적용하고자 하는 대상자가 논문의 피험자 선정기준에 포함되고 기본특성과 비슷한지를 파악하는 일이다.

### 3. 임상연구 결과

임상연구결과는 실험연구와는 달리 P값 보다는 Relative Risk (RR), Odds Risk (OR), Hazard Ratio (HR) 등의 점추정값과 95% 신뢰구간으로 표시된다. 치료효과의 크기 표현에 있어 절대적 차이인 Absolute Risk Reduction (ARR)을 나타내기도 하나 이 값은 통제군에서의 값에 따라 의미가 달라질 수 있어 잘 사용되지 않는다. 즉, 두 군이 각각 12%와 8%인 경우와 90%와 86%인 경우 모두 ARR이 4%이기 때문에 통제군에서의 값이 반영된 RR, OR, HR 등으로 많이 사용되는 경향이 있다. RR, OR 등은 통제군에 비해 몇 배 위험한가에 대한 수치로 그 값이 0.75이면 실험군에서의 위험도가 통제군에 비해 25% 감소한 것이고 3.0이면 3배 증가함을 의미한다.

임상연구에서 자주 분석되는 또 하나의 수치는 Number Needed to Treat (NNT)로 이 값은 바람직하지 않은 결과를 예방하거나 좋은 결과를 얻기위해 일정기간 동안 치료를 받아야 하는 사람 수를 의미하고 ARR의 역수로 계산된다. 이 값은 작을수록 그 치료가 효과적임을 나타내며 일반적으로 50미만이면 임상적으로 의미 있는 것으로 해석된다.

연구결과의 통계적 의미를 나타내는 값으로 P값이 있다. 임상연구를 실시함에 있어 주어진 조건(예, 질병이나 약물치료)을 갖는 모든 사람을 다 피험자로 모집할 수는 없으므로 표본을 사용하게 된다. 표본을 대상으로 진행한 연구결과로 그 조건을 갖는 모든 사람에게 100% 맞다고 확신할 수는 없고 거기에는 오차의 위험이 존재하며 일반적으로 5% 미만이면 수용된다. 결론적으로 P값은 우연에 의해서도 결과가 나올 수 있는 확률로 5% 미만 일 때 통계적으로 의미있는 것으로 해석된다.

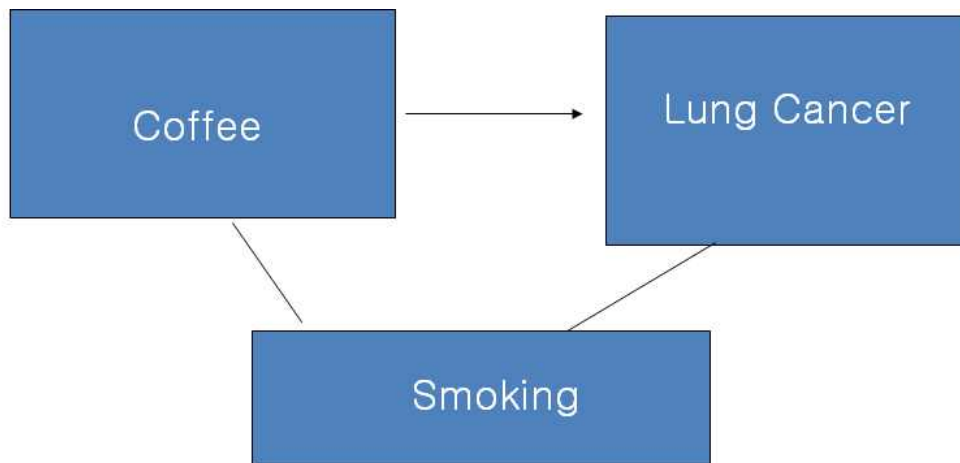
임상연구에서는 상술한 P값보다는 임상적 차이를 보여줄 수 있는 RR 등이 더 중요한 값으로 사용된다. RR, OR 등은 효과크기의 점추정값으로 임상연구에 포함된 표본으로부터 계산된 값이기 때문에 오차를 포함하고 있다. 즉, 다른 표본으로 연구하는 경우에는 다른 추정치가 산출될 수 있기 때문에 95% 확실성을 의미하는 95% 신뢰구간(C Confidence Interval, CI)이 반드시 제시되어야 한다. 예를 들어 한 임상시험에서 대상 약물을 사용한 군의 통제군에 대한 사망의 RR이 0.75이고 95% 신뢰구간(CI)이 0.59~0.91이라면 RR은 이 임상시험에 포함된 표본에서의 값이고 실제 RR은 이 값보다 크거나 작을 수 있다. 95% 신뢰구간 안의 값이 0.59와 0.91로서 모두 통제군의 사망위험률인 1보다 작으므로 이 치료는 효과적이라고 해석할 수 있다. 반면 같은 RR이나 95% 신뢰구간(CI)이 0.41~1.38이라면 0.41처럼 1보다 작은 경우에는 사망위험이 감소되나 1.38에 속한 경우에는 오히려 사망위험이 증가하므로 이 결과로는 치료를 권해야 할지를 결정내리기 어려운 즉, 유의성이 없다고 해석되는 경우이다.

#### 4. 혼란변수의 조절

혼란변수란 요인과 결과 모두와 독립적으로 연관성을 가지면서 요인과 결과와의 상관성을 왜곡하는 외부인자이다. 임상문헌에 표현되는 RR 혹은 Crude (Unadjusted) RR은 혼란변수를 통제하지 않은 결과이고 혼란변수를 통제된 값들은 흔히 Adjusted RR (OR)로 표현된다.

[그림 1]에 표현된 것처럼 커피를 많이 마시면 폐암에 걸린다는 잘못된 통계결과가 가끔 발표되기도 한다. 이는 이 두 변수와의 상관성을 왜곡하는 혼란변수인 흡연을 통제하지 않은 결과이다. 일반적으로 흡연을 많이 하는 사람이 커피를 많이 마시는 성향이 있는 것으로 알려져 있다. 또, 흡연이 폐암의 가장 중요한 인자임은 이미 주지의 사실이다. 즉, 커피가 폐암에 영향을 주는 요인인 것이 아니라 커피를 많이 마시는 사람이 흡연을 더 많이 하고 흡연은 폐암의 중요한 요인이기 때문에 흡연을 통제하지 않으면 결국 커피가 폐암의 유발요인인 것처럼 그릇된 결과가 도출되기도 한다.

따라서 임상문헌을 평가함에 있어 잘 알려진 혼란변수들의 통제가 적절히 되었는지를 확인할 필요가 있는데 일반적으로 가장 대표적 혼란변수는 나이와 성별이다. 혼란변수는 피험자선정 시 혼란변수를 균간 균형있게 분포시키는 Matching이나 피험자를 특정인으로만(예, 남성, 노인 등) 제한하는 방법이 있다. 또한 데이터 분석 시 일부 피험자만을 대상으로 분석하는 Stratified Analysis나 통계분석 시 Multivariate Analysis가 있다.



[그림 1] 혼란변수와 변수들간의 상관성

#### ■ 참고문헌 ■

1. Clinical pharmacist's guide to biostatistics and literature evaluation, 2015.
2. Medical statistics at a glance, A. Patrie and C. Sabin, Blackwell Science, 2014.