

REVIEW ARTICLE

성차의학 연구: 어떻게 할 것인가?

이문영¹, 김의중¹, 신애선^{2,3}, 김용성^{1,4,5}

원광대학교 의과대학 생리학교실, 원광소화기질환연구소¹, 서울대학교 의과대학 예방의학교실², 서울대학교 대학원 융합전공 혁신의과학³, 산본 좋은숨 김희정 내과⁴, 대한소화기학회 다양성위원회⁵

How to Study the Sex and Gender Effect in Biomedical Research?

Moon Young Lee¹, Eui Joong Kim¹, Aesun Shin^{2,3} and Yong Sung Kim^{1,4,5}

Department of Physiology, Wonkwang Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine¹, Iksan; Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine², Seoul; Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School³, Seoul; Sanbon Good Breath Clinic⁴, Gunpo; Diversity Committee of the Korean Society of Gastroenterology⁵, Seoul, Korea

Men and women are different, but this difference has not been well reflected in clinical trials and preclinical studies of biomedical science. Gender medicine, which systematically analyzes research results according to sex and gender, has been emphasized to overcome this problem. On the other hand, researchers still have difficulty in applying gender medicine to their research. To perform rigorous gender medicine, using correct terms, a thorough literature review during research planning, appropriate statistical analysis and reporting, and cautious interpretation of the results are necessary. Applying gender medicine will increase the reproducibility of studies, promote discoveries, expand the study relevance, and ultimately improve patient care in both men and women. Here, this study reviewed the practical issues on applying gender medicine to both preclinical and clinical studies in the field of biomedical science. (**Korean J Gastroenterol 2021;77:104-114**)

Key Words: Sex; Gender equity; Translational medical research; Clinical trial

서론

환자를 진료하는 과정에서는 질환의 유병률, 원인, 임상 양상 혹은 치료반응 등이 성별에 따라 다른 것을 종종 경험하게 되는데, 특히 자가면역 질환, 퇴행성 신경 질환, 정신의학 질환 및 만성 통증 연관 질환 등에서 성차가 더욱 두드러진다.¹ 그러나 기존의 의학계에서는 이런 차이가 잘 고려되지 않았고, 특히 임상 연구의 경우 정치적, 사회적 및 법적 문제에 의해 1960년대 후반부터 여성이 배제되는 경향이 나타났다.² 의학 연구에서 여성이 배제되었던 것은 과거 임상 연구의 비

윤리성이 드러나면서 1950-1960년대에 참여자의 권리가 강조되기 시작한 것과 함께, 임신부에게 투여되어 심각한 합병증을 유발하였던 탈리도마이드(thalidomide)나 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol) 사건 이후 제약사에서 약제 연구 시 여성 참여자를 기피하게 된 것도 원인이었다. 또 의학계 연구자들은 유방이나 생식기관을 제외하고는 남녀 간의 차이가 없다는 편견(Bikini approach) 하에서 남성만 포함된 연구를 통해 의학적 근거를 쌓아왔다.¹⁻³ 전임상 연구에서도 비용의 문제나 암컷의 호르몬 주기로 인한 교란 효과를 우려하여 수컷 실험동물이 주로 이용되었다.⁴ 이렇게 전임상 및 임상

Received January 25, 2021. Revised February 19, 2021. Accepted February 19, 2021.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김용성, 54538, 익산시 익산대로 460, 원광대학교 의과대학 원광소화기질환연구소

Correspondence to: Yong Sung Kim, Wonkwang Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea.
Tel: +82-63-850-6774, Fax: +82-504-004-6774, E-mail: wms89@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4818>

Financial support: This work is supported by Wonkwang University 2020 (MY Lee).

Conflict of interest: None.

연구에서 여성의 배제는 질환의 병태생리에 대한 정확한 파악을 어렵게 하고 결과적으로 치료에 영향을 미쳐 여성 건강에 악영향을 끼치게 된다. 심혈관 질환을 그 예로 들 수 있는데, 2003년까지 수행된 258개 심혈관 질환 임상 연구를 분석한 결과 연구 참여 대상자 중 여성 비율은 평균 27%에 불과하였다.⁵ 더구나 남녀를 모두 모집한 196개의 연구도 33%에서만 성차분석이 이루어져 성 특이적(sex-specific) 증상이나 치료 반응의 차이를 보고하지 못하였다.⁵ 미국에서는 1990년대부터 남녀 심혈관 질환 사망률이 역전되어 여성 사망률이 증가되었는데, 임상 연구에서 성차가 반영되지 못한 것이 주요 원인 중 하나로 제시되었다(Fig. 1).⁶

임상 연구에서 성의 치우침에 대한 우려는 1980년대 후반에 이르러 제기되기 시작하였고, 1987년 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에서 임상 연구 대상자에 여성을 포함시켜야 한다는 원칙이 발표되었다. 이와 같은 NIH의 정책은 1993년에 모든 인간 대상 연구에 여성과 소수인종을 포함하라는 법으로 발의되었고, 특히 3상 임상 연구에서는 치료 효과의 검증 과정에 여성과 소수인종에 대한 하위분석이 가능할 만큼 충분한 수를 참여시키라고 권고하면서 이에 소요되는 비용 때문에 대상자를 제외하는 것을 허용하지 않았다.⁷ 이렇게 소외되었던 성차의학(gender medicine)의 중요성이 관심을 받고 정책적으로 권고되었음에도 실제 임상 연구에서는 반영되지 못하다가,^{5,8} 10여 년 전부터 주요 연구비 지원기관에서 성차의학을 반드시 적용하라는 규정을 만들면서 본격적으로 주목을 받고 있다. 캐나다 보건연구소(Canadian Institutes

of Health Research)는 2010년부터,⁹ 유럽위원회(European Commission)에서는 2014년부터,¹⁰ 그리고 미국 NIH에서는 2015년부터⁷ 연구비 지원서에 성 혹은 젠더를 고려하고 있는지 명시하도록 하고, 연구 설계부터 분석 및 보고하는 과정에 이르기까지 성을 하나의 생물학적 요인(sex as a biologic variable)으로 반드시 사용하도록 규정하였다. 또 2014년 주요 의생명과학 저널의 편집장들이 모여 영향력 있는 저널에 실린 연구마져 후속 실험에서 재현이 되지 않는 문제를 논의한 결과 실험과정이나 보고과정에서 성에 대한 고려를 충분히 하지 않은 것이 주요 요인으로 지적되었다. 이후 많은 저널에서 전임상 및 임상 연구의 성차의학 적용 여부를 논문 리뷰 과정에서 고려하겠다는 것을 천명하면서 연구자들이 이 분야의 중요성에 더 관심을 갖게 되는 계기가 되었다.¹¹ 국내에서도 2017년 11월 한국과학기술단체총연합회 주관의 "의생명 보건의료분야 국제학술지의 젠더 적용 사례" 강의를 통해 국내 의생명과학 저널 편집장들에게 소개된 후 각 저널의 편집정책에 성차의학과 관련된 내용이 포함되기 시작하였다. 이렇게 성차의학을 의생명과학 연구에 도입하려는 노력이 수년간 이루어지면서 animal research: reporting *in vivo* experiments: the ARRIVE 가이드라인이나 국제 의학 학술지 편집인 위원회(International Committee of Medical Journal Editors) 권고사항 등에 성차의학 연관 내용이 포함되었고, sex and gender equity in research: SAGER 가이드라인과 같은 성차의학 전문 가이드라인이 발표되기도 하였다.¹²⁻¹⁴ 이외에 스탠퍼드 대학의 Gendered Innovations 센터나 캐나다 보건연구소 산하

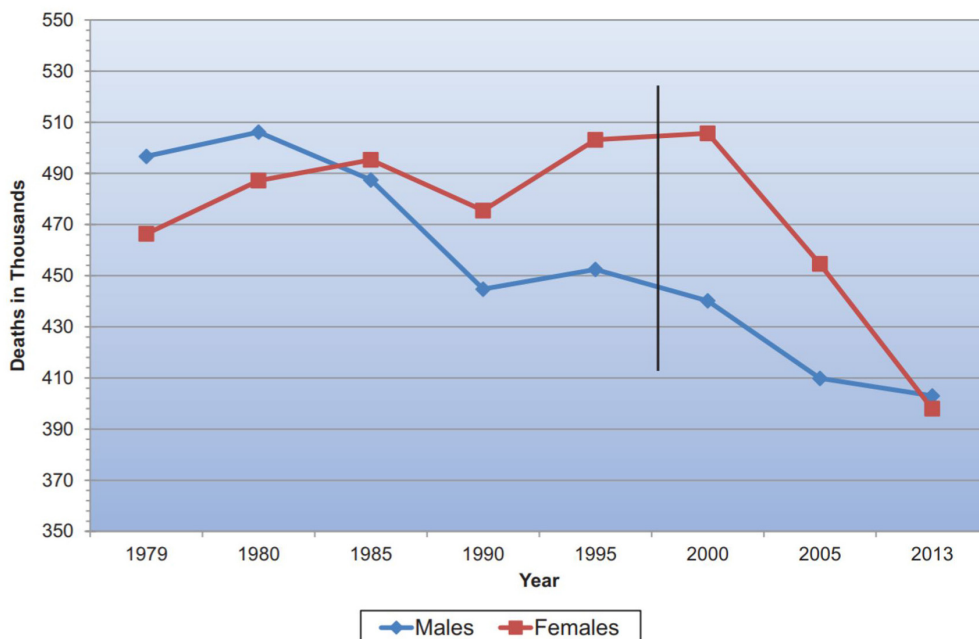


Fig. 1. Cardiovascular disease mortality trends for males and females (United States: 1979-2013). Writing Group Members et al.⁶ Reprinted with permission. Circulation 2016;133:e38-e360. © 2016 American Heart Association, Inc.

Gender and Health 연구소 등의 온라인 리소스를 통해 성차의학 정보를 얻을 수 있다(Table 1). 성과 젠더에 기반한 분석(sex- and gender-based analysis)은 다양성이라는 토대 위에서 연구 결과를 생물학적 차이인 성과 사회문화적 차이인 젠더에 따라 체계적으로 분석하는 것이다. 이를 통해 연구의 엄밀함을 증가시키고, 새로운 발견을 촉진하거나 연구의 관련성을 확대할 수 있으며, 최종적으로는 환자의 치료를 개선할 수 있다.^{15,16} 또한 성차의학은 미래의학 모델로 제시되고 있는 정밀의학(precision medicine)의 한 축을 이루는 중요 요소이기도

하다.⁸

이렇게 성차의학의 중요성이 강조되고 있음에도 불구하고 여전히 의생명과학 분야 연구자들은 대상자 모집이나 샘플 크기의 결정, 자료 수집 및 분석, 그리고 보고과정 등 실제 연구 과정에서 이를 적용하는 데 어려움을 겪고 있다. 따라서 본고에서는 현재까지 발표된 여러 가이드라인과 개별 연구를 바탕으로 세포 및 동물을 이용한 전임상 연구와 사람 대상의 임상 연구에 성차의학을 적용할 때 고려할 점과 구체적인 실현 방안에 대해 논하고자 하였다.

Table 1. Guidelines, Reviews, and Online Resources for Gender Medicine

| | Title | Study |
|------------------|---|---|
| Preclinical | • Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research | Kilkenny et al. (2010) ¹³ |
| | • A guide for the design of preclinical studies on sex differences in metabolism | Mauvais-Jarvis et al. (2017) ⁶⁸ |
| | • Preclinical models in the study of sex differences | Buoncervello et al. (2017) ⁶⁹ |
| Clinical | • Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use | Heidari et al. (2016) ¹² |
| | • How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources | McGregor et al. (2016) ⁷⁰ |
| | • Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2019 ¹⁴ | International Committee of Medical Journal Editors (2019) ¹⁴ |
| | • Essential metrics for assessing sex & gender integration in health research proposals involving human participants | Day et al. (2017) ⁴⁶ |
| | • Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: essentials for investigators | Rich-Edwards et al. (2018) ¹⁶ |
| | • Sex-gender variable: methodological recommendations for increasing scientific value of clinical studies | Franconi et al. (2019) ⁷¹ |
| | • Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine | Mauvais-Jarvis et al. (2020) ¹ |
| Online resources | • Gendered Innovations, Stanford University (https://genderedinnovations.stanford.edu/) | |
| | • Institute of Gender and Health, Canadian Institutes of Health Research (https://cihr-irsc.gc.ca/e/8673.html) | |
| | • Sex & Gender, National Institute of Health (https://orwh.od.nih.gov/sex-gender) | |
| | • Gender equality in research and innovation, European Commission (https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/gender-equality-research-and-innovation_en) | |
| | • Gendered Innovations in Science and Technology Research (GISTeR) (http://gister.re.kr/gis/kr/main/main.php) | |

Table 2. Comparison of Sex and Gender

| | Sex | Gender |
|-----------------|--|---|
| Characteristics | <ul style="list-style-type: none"> • Sex is a biological component. • Sex is defined via the genetic complement of chromosomes (46XX, 46XY), including cellular and molecular differences. • Sex is reflected physiologically by the gonads, sex hormones, external genitalia, and internal reproductive organs. • Sex is constant regardless of the times and cultures. | <ul style="list-style-type: none"> • Gender comprises the social, environmental, cultural, and behavioral factors and choices that influence a person's self-identity and health. • There are no consensus and validated tools for assessing gender. • Gender-related 3 dimensions: <ul style="list-style-type: none"> - Gender norms - Gender identity - Gender relations • Gender roles and gender expectations may vary by time and culture. |
| Terms | Male and female | Man and woman |

Modified from Clayton and Tannenbaum.¹⁸

본 론

1. 용어의 올바른 사용: 성(sex)과 젠더(gender) (Table 2)

성차의학을 적용하는 기본은 성과 젠더라는 두 용어의 의미가 혼동되지 않도록 연구 주제에 따라 정확하게 사용하는 것이다.^{12,17} 사람이나 동물에서 성은 생물학적, 생리학적 특성 차이이며 성호르몬, 성염색체, 상염색체에서의 성 특이적인 유전자 발현 및 기능 등과 연관된다.^{18,19} 이는 생식기관의 차이, 대사 및 생리학적 차이 그리고 질환의 병태생리학적 차이로 나타난다. 성에 따라 표현하는 용어는 male/female, 남성/여성 혹은 수컷/암컷이 있다. 한편, 젠더는 여자와 남자에 대한 사회·문화 과정의 결과로 형성된 행동, 생활양식 및 경험과 관련이 있다. 이는 건강관리에 대한 행동, 의료시스템 이용 행태 및 의료진이 환자를 대하는 태도 등을 결정한다.^{15,20} 젠더는 gender identity, gender norms 등 다양한 척도가 있으나 합의된 측정 방법은 없다. 일반적으로 젠더에 따라 구분하는 용어는 man/woman 또는 남자/여자를 사용한다. 성은 시대와 문화에 관계없이 일정한 반면, 젠더 연관 개념은 시대와 문화에 따라 다를 수 있다. 성과 젠더는 명확히 분리되는 개념이 아니고 서로 얽혀 있는 관계이며, 의학적인 측면에서 이 두 가지가 상호작용하여 건강에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면 남성호르몬이 좀 더 공격적인 행동을 하게 만들어 위험을 감수하거나 예방에 소홀하게 되는 결과를 가져오는 것처럼 성호르몬은 젠더 측면의 행동을 통해 건강에 영향을 줄 수 있다. 한편 스트레스나 환경독소에 더 많이 노출이 되는 것과 같이 젠더 역할에 따른 차이는 유전적 혹은 후성유전적(epigenetic) 조절에 영향을 줘 생물학적 표현형을 다르게 할 수 있다.²¹

세포나 동물을 사용하는 전임상 연구는 성으로만 표기하면 되지만 사람 대상의 임상 연구는 어떤 용어를 사용할지 연구의 주제와 특성에 따라 결정해야 한다. 엄격한 가이드라인에서는 연구 참여자의 성을 자기 보고(self-reporting)에 의해 정한 경우 아주 소수에서 핵형인 XX, XY와 맞지 않을 수 있기 때문에 설문으로 조사하였는지 아니면 외부 생식기 검사나 유전자 검사 등 객관적 검사로 조사하였는지 기술하고, 젠더에 대해서도 따로 나누어 분류해 기술할 것을 권하였다.¹⁸ 그러나 이렇게 객관적 검사를 통해 성을 결정하는 것은 현실적으로 불가능하다. 그러므로 대부분 생물학적 혹은 생리학적 요인을 평가하는 의학 연구에서는 male/female을 사용하고 "sex difference"로 표기하면 된다. 만약 과민성장증후군환자의 복부팽만을 체형과 연관하여 해석하는 것처럼 생물학적 요인이 아니고 성과 연관된 사회적, 환경적, 행동 요인을 파악해야 하는 젠더 측면의 연구라면 man/woman을 사용하고 "gender difference"로 표기하는 것이 올바른 선택이다.²²

2. 전임상 연구에서 성차의학의 적용

전임상 연구에서 성차의학은 동물을 이용해 인간 질환의 성 연관 특성을 연구하는 것뿐만 아니라 실험동물의 성에 대한 정보를 충분히 제공하여 실험의 재현성을 높이기 위한 것이 주요 목표이다.¹¹ 전임상 연구를 시작하기 전 연구하고자 하는 질환이 기존에 성에 따른 발생률이나 병태생리학적 차이가 있는지를 충분히 고찰하고 이를 연구 설계에 반영해야 한다. 성별 차이에 대한 이전 연구 결과가 없다는 이유로 한쪽 성의 동물만 사용하는 것은 정당하지 않다.²³

1) 세포 실험의 성차(sex difference in cell experiments)

최근까지 세포주(cell line) 실험에서 성별은 흔히 무시되어 왔지만 세포 역시 성을 가지고 있다는 것은 분명한 사실이다.²⁴ 모든 세포 실험에서 양쪽 성의 세포를 이용해 평가할 필요는 없으나, 실험의 재현성을 위해서 사용된 세포나 조직의 성을 보고해야 한다.²⁵ 또한 세포나 조직의 유전자의 발현은 공여 동물의 성호르몬이나 다른 호르몬 상태에 따라 영향을 받을 수도 있기 때문에 이를 고려하는 것 역시 매우 중요하다.²⁶ 세포는 성에 따라 화학물질이나 미생물에 대해 다르게 반응하기도 하며, 서로 다른 아미노산을 생성하기도 한다.^{27,28} 예를 들어 골수 유래 간엽줄기세포를 심근색성 부위에 주입하는 경우 XX 세포는 XY 세포에 비해 저산소증, lipopolysaccharide 및 hydrogen peroxide에 의한 스트레스 환경에서 vascular endothelial growth factor 생성이 증가하고 tumor necrosis factor- α 는 덜 생성되어 심기능 회복에 더 효과적이다.²⁹ 드물지만 이론적으로 세포나 조직은 공여자의 성뿐만 아니라 젠더의 영향도 받을 수도 있다. 예를 들면 생물학적으로 여성이지만 남성의 젠더로 살아가는 공여자 뼈조직의 경우 여성호르몬의 영향 외에도 운동을 많이 하는 남성적인 신체 활동에 의한 영향을 받기도 한다.³⁰

줄기세포에 대한 실험에서도 유전, 호르몬의 영향 및 후성유전 등이 고려되어야 한다. 즉, XX와 XY 줄기세포는 핵형에 차이가 있기 때문에 당연히 유전적으로 차이가 있으며 유전적 변이는 동성의 세포 사이에서도 존재할 수 있다. 또한 줄기세포는 호르몬 환경, 특히 성호르몬에 대해 매우 민감하기 때문에 호르몬 환경이 성과 함께 공동 변수로서 고려되어야 한다.³¹ 줄기세포의 DNA는 환경적 요인에 의한 경우가 아니면 거의 변하지 않는 반면, 유전적으로 동일한 줄기세포가 기능적으로 서로 다른 체세포로 분열하는 것처럼 유전자의 발현은 극적으로 변할 수 있으므로 후성유전도 고려되어야 한다.³² 또 실험 조건에 따라 성차가 발현되는 경우도 있으므로 실험을 설계할 때 이를 고려해야 한다. 근육 유래 줄기세포(muscle-derived stem cell)는 *in vitro* 실험의 경우 XX 및 XY 줄기세포 모두 근섬유로 분화될 수 있는 반면, 근위축증이 자연적으로 발생하

는 mdx mice에 이식한 *in vivo* 실험에서는 XY 줄기세포에 비해 XX 줄기세포가 훨씬 더 많이 분화되어 줄기세포 성에 따른 근섬유 재생량의 차이가 나타난다.³³

2) 동물실험의 성차(sex difference in animal research)

동물을 이용한 연구는 서양 과학과 의학사의 시작부터 필수적이었다. 하지만 오랜 동물실험 역사에도 불구하고 1960년대까지는 생식과 관련된 실험을 제외하고는 연구에 사용된 동물의 성별이 거의 보고되지 않았다. 1990년대에 이루어진 조사에 의하면 생물학 관련 저널에 실린 논문의 22-42%가 성별이 생략되었을 뿐만 아니라 대다수의 생물학적 분야의 연구자들이 동물실험에서 주로 수컷 동물을 사용하여 임상과는 다른 성별 치우침이 있었다.^{4,34} 예를 들면 오래 전부터 임상에서 여성호르몬이 간질과 다발성 경화증 및 치매 등에 영향을 미친다고 알려졌지만, 이와 연관된 암컷 동물실험은 매우 드물다. 이렇게 성적 치우침이 있는 동물실험으로는 의미 있는 결과를 얻기 어렵고,³⁴ 수많은 질병에 대한 치료제 개발이 동물 모델을 기반으로 이루어지는 것을 감안하면 결과적으로 여성의 건강 관리에 심각한 악영향을 초래할 수 있다.³⁴

지금까지 수컷이 질병의 기본 동물실험 모델로 사용된 이유는 연구자들이 암컷의 생리주기로 인한 실험 결과의 변동성을 낮추고 싶었던 것과 함께,³⁵ 수컷 동물이 암컷보다 작업하기 쉽고 저렴하기 때문이었다.³⁶ 설치류의 월경주기는 1-2일의 짧은 간격으로 구성된 4주기(proestrus-estrus-metestrus-diestrus)이기 때문에 이를 매번 검사하여 반영하기 쉽지 않다. 이 주기를 고려한다면 수컷에 비해 4배의 동물 수가 필요하고 이러한 작업에도 불구하고 명확한 결과나 데이터 해석에 문제가 발생할 수 있다. 그러나 최근 신경생리 분야 실험에서 동물 성에 따른 변동성을 메타분석한 결과에서는 오히려 기존의 선입견과는 달리 암컷보다 수컷의 변동성이 더 큰 것으로 나타났다.³⁷ 수컷에서 변동성이 더 큰 이유는 한 케이지 내에서 동시에 사육하는 경우 서열을 정하기 위해 싸우기 때문이었는데, 이는 적어도 신경생리 실험에서 평가되는 대사, 호르몬, 형태학적 변화의 경우 성 자체의 차이보다는 성과 환경적 요인 사이의 상호작용이 더 큰 영향을 미친다는 것을 시사한다. 그러므로 변동성을 낮추기 위해 암컷을 배제하는 것보다 성차를 분석하기 위해 암수를 모두 사용하는 것이 권고된다.

성별 차이를 규명해야 하는 실험에서 발정 또는 월경주기가 변수로 작용할 가능성이 있는 경우는 1개의 수컷 그룹과 2개 이상의 암컷 그룹을 비교하는 실험설계를 고려할 수 있다.³⁸ 성염색체와 성호르몬에 의한 차이를 명확히 규명하기 위한 목적으로 다양한 동물실험 모델이 사용된다. 전통적으로는 성선 제거술(gonadectomy)을 하거나 수술 후 성호르몬을 재투여하는 방법 또는 특정 성호르몬 수용체 유전자 제거(knock-out)

모델 등이 있다.^{39,40} 최근에는 태생기에 수컷의 고환 발달을 결정하는 Sry 유전자를 제거하거나 암컷의 상염색체에 Sry 유전자를 삽입하는 방법을 통해 XY^{Sry} mice with testes, XX^{Sry} mice with testes, XX mice with ovaries, and XY mice with ovaries의 "4 core genotypes" mouse 모델을 이용하기도 한다.⁴¹

3) 전임상 연구의 논문 작성 단계

(1) 제목과 초록: 실험동물의 종을 반드시 제목과 초록에 기술하고 하나의 성만 사용되었다면 이를 제목과 초록에 반영한다.^{12,14}

(2) 재료 및 방법: 사용된 실험동물의 종(species), 계통(strain), 성, 연령, 체중 등 구체적 정보를 제공한다. 또한 동물 구입처, 사육방법, 케이지 종류, 같은 케이지에서 사육된 동물 수, 국제 계통 명명법(International strain nomenclature), 유전자 변형 상태(예: knock-out 또는 transgenic, 교배 특성), 유전자형(genotype), 건강 및 면역상태, 약물 혹은 처치 노출 여부, 이전의 시술 등 동물실험과 연관된 추가적인 정보를 가능한 한 모두 제공해야 한다.^{13,42} 세포주와 조직 역시 출처, 인증, 마이코플라스마 오염 여부 등의 정보를 제공해야 하고, 세포가 기원한 동물이나 사람의 성을 기술한다. 만약 성을 고려하지 않고 그냥 사용되었다면 이를 기술한다.

(3) 결과: 암, 수 동물이 모두 사용되었다면 각 성의 동물 숫자를 기술한다.

(4) 통계 및 고찰: 동물의 성이 통계분석 시 고려되었는지 밝히고, 만약 한 성의 동물만 사용되었다면 이에 대한 근거를 제시해야 한다.

3. 임상 연구에서 성차의학의 적용

임상 연구에서 성차의학의 적용은 양쪽 성을 연구하여 성에 따른 병태생리의 차이를 규명하는 동시에 치료 전략에 영향을 줄 수 있는 성차 연관 결과를 찾아내는 것이 목표이다.⁴³⁻⁴⁵ 그러므로 성차의학은 특정 질환이나 대상에 한정되지 않으며, 모든 연구에서 문헌 검색을 통해 연구하려는 주제가 성차의학적 고려에 따라 설계되고 수행되어야 하는지 결정되어야 한다.

1) 문헌 검색 및 연구 주제 설정 단계

문헌 검색 과정에서 연구하고자 하는 주제의 발생률, 유병률, 위험인자, 병리기전, 치료, 질병 경험 등에 대해 성/젠더의 측면에서 알려진 것을 검색한 후, 이를 바탕으로 어떤 연구가 더 필요한지 파악하여 제기된 질문을 연구주제로 삼는다.⁴⁶ 그러므로 연구의 목적에 성/젠더 측면을 탐색하는 것을 포함하고 이에 대한 체계적인 문헌 검색을 해야 한다. 과거에는 성과 젠더가

혼동되어 사용되었기 때문에 “sex difference”와 “gender difference”를 모두 검색하면 더 많은 자료를 찾을 수 있다. 특정 질환에 대한 문헌 검색에서 성차 연관 결과가 없다는 것이 그 질환의 성 차이가 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 예를 들면 심혈관계 질환의 예방에 대한 과거 연구가 주로 남성에서 이루어졌기 때문에 2000년까지 여성의 심혈관계 질환 특성에 대해 알려지지 않았던 내용들이 많았다. 폐경 후 호르몬 치료는 심혈관계 질환의 발생이나 재발을 막지 못하고 오히려 뇌졸중(stroke)의 위험을 높인다는 사실이나, 아스피린이 65세 이하 여성에서는 심근경색을 예방하지 못하고 65세 이상에서만 심혈관계 질환이나 허혈성 뇌졸중을 예방한다는 사실은 2000년 이후 연구로 밝혀졌다.⁴⁷ 또 아스피린 연구에서 나타나듯이 성차 연구를 계획할 때 연구 주제나 질환에 따라 생애 전반의 발달 및 노화과정에서 성차가 나타날 수 있는 시기를 고려해야 한다.

2) 연구 설계 단계

연구 대상으로 남녀를 모두 포함시키는 것은 기형 발생 위험이 있는 연구에 임신부를 제외해야 하는 것 외에는 크게 문제가 되지 않는다. 문헌 검색 결과를 바탕으로 가장 통계적 차이를 낼 수 있는 연령대를 선정하고 가임 단계와 주기(reproductive stage and cycle), 그리고 젠더와 연관된 사회적 환경이 연구 주제나 사용 약물 노출에 영향을 주는지 확인하여 대상자를 선정한다. 성차 연구에서 이상적인 연구 규모는 성차에 의한 영향을 평가할 수 있는 최소의 대상자를 모집하는 것인데 단순히 남녀 비율을 50:50으로 맞추는 것이 가장 효율적인 것은 아니다.¹⁶ 우선 남녀 사이에 질병 발생률의 차이가 있기 때문에 비슷한 수의 환자를 모집하기 위해서는 남녀 참여자의 숫자가 달라질 수 있다. 또 여성호르몬의 영향을 많이 받는 질병의 경우 1개의 남성군과 2개 이상의 여성군을 모집하거나 하나의 여성군에서 교차 연구(crossover study) 설계가 필요할 경우도 있다. 예를 들면, 뇌의 스트레스 반응 회로 활성도를 연구하는 경우 남성과 초기 여포기(follicular phase)의 여성 사이에 차이가 크지 않지만 배란기의 여성과는 분명한 차이가 나타난다.⁴⁸ 또 폐경 전후에 차이가 있는 질환의 경우도 두 개의 여성군이 필요할 수 있다. 이런 남녀 간의 발생률 차이나 호르몬 주기 차이를 고려해야 할 경우 단순 무작위 추출이 아닌 층화된 무작위 추출을 사용할 수 있다. 샘플 크기는 성/젠더에 대한 영향을 분석할 수 있을 만큼 충분해야 한다. 양적 연구(quantitative research)의 경우 샘플 크기가 통계적으로 충분하지 고려해야 하는 반면, 질적 연구(qualitative research)의 경우 참여자들의 경험을 반영할 수 있는 충분한 샘플 크기가 필요하다.⁴⁶ 이렇게 미리 성차를 확인하는 것을 고려해 충분한 크기의 대상자를 계획하지 않았던 연구에서 그 결과를 나중에 남녀에 따라 이차 분석하는 경우 통계적 검정력이 부족해 성차가 없다는

잘못된 결과가 도출될 수 있다.¹⁶

성에 따른 분석은 비교적 대상이 명확한 반면, 젠더에 따른 연구의 경우 젠더를 결정하는 것이 어렵고 논란이 될 수 있기 때문에 쉽지 않다. 연구 주제가 젠더에 따른 분석이 더 합당하다고 판단되는 경우 identity, role, norms, relations 등 다양한 방식 중 어떤 것을 이용해 평가할지 결정하고, 이를 잘 평가할 수 있는 설문 방식을 선택해야 한다.⁴⁹ 의생명과학 연구에서 생물학적 성이 아닌 성에 따라 정형화된 역할 척도, 즉 남성성(masculinity) 혹은 여성성(femininity)을 평가하는 설문을 이용해 특정 질환의 젠더 연관성을 연구하기도 한다. 그 예로 남성 과민성장증후군 환자는 남성성이 낮은 것과 연관된다는 결과나,^{50,51} 학생에서 남성성이 높은 경우 불안/우울이 낮은 것과 연관된다는 결과를 들 수 있다.⁵¹ 대표적으로 사용되는 성역할 설문지는 Bem 성역할 척도(Bem Sex Role Inventory)이며,⁵² 한국 단축형 성역할 척도는 남성성 5개(씩씩하다, 대범하다, 박력이 있다, 의욕적이다, 자신감이 있다)와 여성성 5개(상냥하다, 다정다감하다, 친절하다, 따뜻하다, 온화하다)의 간략한 설문으로 개발되어 사용되고 있다.⁵³ 그러나 이런 성역할에 대한 척도는 1970년대에 개발된 것으로 정형화된 이분법적 분류가 현대에 맞지 않다는 비판도 있어 남성성/여성성 대신 도구성(instrumentality)/표현성(expressiveness)이라는 성격 특성으로 해석하는 연구도 있다.⁵⁴

참여자 모집과정에서 성/젠더가 고려되지 못할 방해요인이 있는지 확인해야 한다. 예를 들면 광고 포스터가 부착되는 장소, 포스터에 등장하는 사진의 인물, 의료기관 이용 성향에 따른 대상군 차이, 참여가 어려운 육아 여성에 대한 보상 대책 등 다양성을 충분히 확보할 수 있는 실제적인 방법을 동원한다. 또한 설문지와 같은 데이터 수집 방법을 사용할 때 성/젠더에 대한 정보를 잘 수집할 수 있도록 설계되어야 한다.

3) 임상 연구의 논문 작성 단계

(1) 제목과 초록: 만약 한 성의 대상자만 포함된 경우 또는 연구의 결과가 오직 한 성에만 적용되는 경우 반드시 제목과 초록에 연구 대상자의 성을 기술해야 한다.¹⁴

(2) 서론: 연구 주제가 성과 관련성이 있는 경우 이전 연구들이 성차 유무를 밝혔는지 기술한다. 만약 이와 연관된 이전 연구 결과가 없다면 성 차이가 본 연구에 중요 요인인지 그리고 성에 따라 차이가 예상되는지를 기술해야 한다.⁶

(3) 방법: 연구 설계에 어떻게 성이 반영되었는지 설명한다. 충분히 남성과 여성을 반영하기 위해서 어떤 방법으로 대상자를 선정하고 모집하였는지 기술한다. 만약 하나의 성만 대상으로 연구되었다면 명백한 예가 아닌 경우(예: 전립선암 연구) 근거를 제시해 연구 설계의 제한점을 정당화할 수 있어야 한다.¹⁴ 한 성만 참여하는 연구의 경우 다른 성 집단과의 차이를

어떤 방법으로 분석할 계획인지 기술한다.

(4) 결과: 가능한 경우 데이터는 성에 따라 항상 분리해서 제시되고 분석되어야 한다. 성에 따른 분석이 연구 설계 단계에서 미리 계획된 것이 아니고 사후분석으로 이루어진다면 그 결과는 통계적 한계가 존재하기 때문에 신중히 시행되어야 하고 주의 깊게 해석해야 한다.^{17,55} 이런 제한점에도 불구하고 현재의 성차 연구 필요성을 고려할 때 성에 따른 사후분석은 수행할 가치가 있으므로 얻어진 결과에서 성차분석의 가치가 있을 만한 것을 선택해 탐색적 분석을 고려해본다.¹⁴ 만약 성차분석이 시행되었다면 분석 결과가 의미가 없는 경우라도 성에 따른 차이가 없다는 점을 구체적으로 기술해준다.

임상 연구의 경우 연구 철회와 탈락의 경우도 성에 따라 나누어 보고함으로써 독자들이 연구의 결과를 양쪽 성에 일반화할 수 있는지 판단하는 데 도움을 주도록 한다.⁶ 마지막으로 성에 따른 차이를 찾아낼 만큼 통계 검정력이 부족한 연구라고 하더라도 분석 후 원자료를 성에 따라 나누어 주 논문이나 supplemental material의 형태 또는 접근 가능한 자료 저장소(data repository)를 이용해 제공함으로써 향후 유사한 연구가 쌓인 후 메타분석이 가능하도록 해야 한다.¹⁷ 젠더 측면의 연구인 경우 이에 영향을 줄 수 있는 사회경제적 요인 등의 자료들이 같이 보고되어야 한다.

(5) 고찰: 연구 결과를 해석할 때 성이 미치는 영향 또는 연관성에 대해 설명한다. 만약 성차분석이 수행되지 않았다면 그 이유를 제시하고, 성차를 고려하지 않은 것이 결과를 해석할 때 어떻게 영향을 미칠 수 있는지 설명한다.¹² 성차에 따른

결과를 해석할 때는 복잡하고 상호 영향이 있는 것을 지나치게 단순히 설명하지 않아야 하며, 성차 결과를 설명하기 위해 가능한 모든 요인들을 고려해야 한다. 그리고 연구에서 사용된 성차분석 접근 방식에 대해 보고하고 이에 대해 의견을 제시한다. 만약 남성과 여성이 적절한 비율로 연구되지 않았거나 성차를 연구하지 못하는 다른 이유가 있다면 연구 제한점에서 반드시 기술해야 한다.¹²

4. 성차의학 연구 자료의 통계분석 고려사항

1) 기술 역학적 측면

질환의 발생률, 사망률, 유병률 등 기술역학적 특성을 성별로 파악하는 것은 성차의학 연구의 첫 단계라 할 수 있다. 흔히 질병의 양상을 파악하기 위해 사용하는 각 연령군에서 성에 따른 비(ratio)를 비교하였을 때 성차가 뚜렷이 관찰된다면 추후 연구에서 성별을 주요한 층화 변수로 고려할 필요가 있다. 이렇게 연령에 따른 남녀비(male-to-female ratio)를 비교해보면 성차의학적 측면에서의 새로운 가설을 제안할 수도 있다. 위암의 경우 전 세계 평균적으로는 발생률의 성비가 젊은 연령에서는 1에 가깝지만 60대에 2.5까지 증가하였다가 고령에서는 다시 1.5-2로 감소하는 패턴을 보인다.⁵⁶ 이러한 현상을 통해 위암에 대한 여성호르몬의 보호 효과에 대한 가설을 세울 수 있다. 국내 건강보험공단 자료를 이용한 연구에서도 10만 명당 소화성궤양 출혈 환자의 발생 분율이 80대 연령을 기점으로 남녀에서 바뀌는 것을 확인할 수 있는데, 이런 연령별 발생

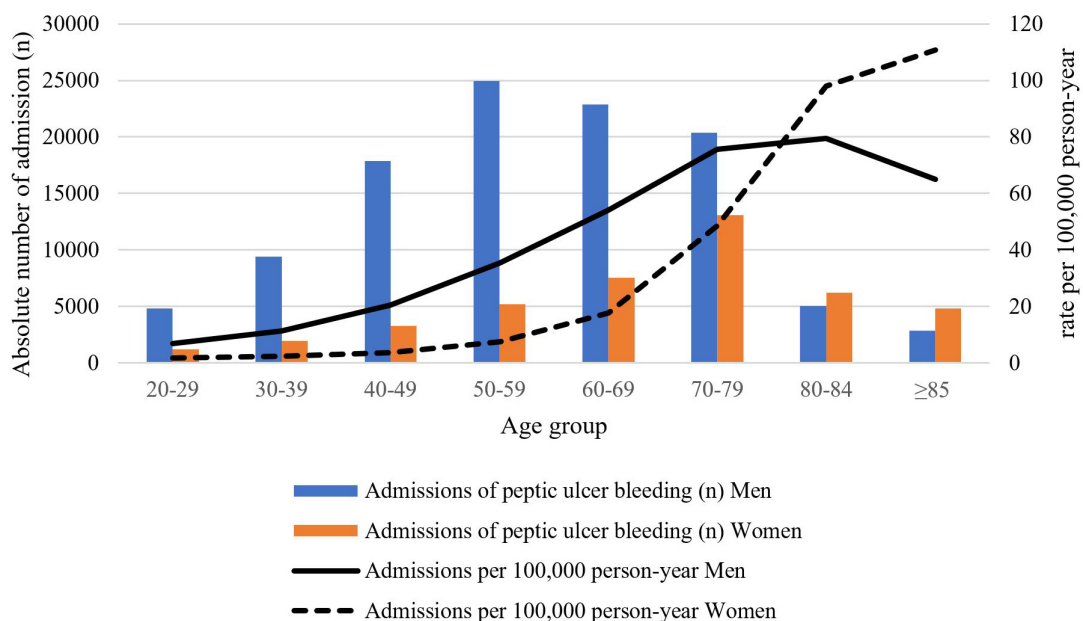


Fig. 2. Distribution of the absolute number of hospitalizations with peptic ulcer bleeding and hospitalization rate per 100,000 person-year according to sex and age in Korea. Modified from Kim et al.⁵⁷. Reprinted with permission Gut Liver, Published online October 21, 2020 © 2021 Gut and Liver.

분율이 성에 따라 다른 원인으로 생물학적 요인과 함께 생활습관과 같은 젠더 요소도 추정해 볼 수 있다(Fig. 2).⁵⁷

2) 연구 대상자 모집

성별에 따라 약물에 대한 반응이나 적정 용량이 달라진다는 근거가 명확하다면 임상시험의 연구 대상자 모집 과정에서 성별을 주요 층화 변수로 고려해야 한다. 이 경우에 성별에 따른 분석에서도 유의미한 효과의 차이를 확인할 수 있도록 충분한 대상자수를 확보해야 하기 때문에 성별을 고려하지 않은 설계에 비해 유효 표본수가 커질 수 있다.¹⁶

3) 자료분석

성차에 대한 가설을 검정하기 위해서 통계분석 단계에서는 층화와 교호작용(interaction)을 적용할 수 있다. 다변량 분석에서 성별을 독립변수로 추가하는 분석이 매우 일반적이는데, 이러한 방법은 공변량의 분포와 상관없이 성별에 따라 일정한 위험도의 차이를 가정하기 때문에 질병률에 대한 남녀 차이 이외의 성차 해석에는 제한점이 있다. 반면 성별로 자료를 층화하여 분석을 하는 경우에는 모든 독립변수들의 질병 발생 위험도가 성별에 따라 다른 모델로 구축이 되어 성 특이적 요인-질병 관련성을 평가할 수 있다. 일반화된 선형 모형의 경우는 층화한 모델에서 특정 요인에 대한 위험도 추정값(예: OR, hazard ratio, RR)이 성별에 따라 다르게 나왔을 때에 이 위험도가 정말로 유의미한 차이인지는 교호작용 모형에서 평가할 수 있다. 특정 요인과 성별이라는 두 개의 주효과 변수만을 분석한 모델에 비해 특정 요인, 성별 그리고 특정 요인과 성별의 교호작용 변수를 모두 포함하는 모델이 통계적으로 유의미한 적합성(model fitting) 향상이 있다면 교호작용이 있다고 평가한다. 다만 교호작용 모델의 결과를 제시할 때에는 변수들의 위험도 추정값만 제시하는 것은 별 의미가 없고 각 변수들의 특정한 값에 따라 추정값이 달라지기 때문에 몇 개의 대표적인 값에 대한 추정값을 제시하는 형태로 결과를 제시한다.⁵⁸ 직관적으로 결과를 해석하기에는 교호작용 모델보다는 층화분석이 장점이 있다.

4) 사후분석

성차분석이 추가설이 아니었던 연구에서 성별로 나누어 분석하여 유의미한 결과를 얻었을 경우 그 해석에 유의해야 한다. 이러한 분석을 사후분석(*ad hoc analysis*, *post hoc analysis*), 세부군분석(subgroup analysis) 혹은 민감도분석(sensitivity analysis)이라고도 한다. 사후분석을 시행할 때 고려해야 하는 점은 다음과 같다. 1) 연구 설계단계에서 구체적으로 세부군 분석에 대한 가설을 정립하고 그에 합당한 충분한 대상자수를 확보한 연구가 아니라면 이를 연구 결과에 명확히 기술해야

한다. 2) 주 가설 이외의 사후분석이 이루어진 경우는 검정의 수만큼 다중 비교에 대한 고려가 필요하다. 가장 많이 사용하는 방법이 본페로니 교정(Bonferroni correction)과 위발견율(false discovery rate) 보정 방법이다. 3) 만약 미리 계획된 것이 아닌 사후분석에서 통계적 차이가 발견된 경우 그 의미를 너무 크게 강조하는 것보다는 이 결과를 후속 연구의 일차 연구목표로 설정하도록 제시한다. 그리고 후속 연구를 통해 사후분석에서 발견된 결과가 우연의 효과가 아닌 실제 의미 있는 결과임을 확인해야 한다.¹⁶ Aulakh와 Anand⁵⁹는 성과 젠더 분석을 시행한 연구의 1/3에서만 사후분석이 적절하게 수행되었음을 지적하고 그 해석에 주의해야 한다는 것을 강조하였다. 그리고 세부군분석을 엄격하게 수행하기 위한 가이드 라인으로 1) 세부군분석을 시행할 것임을 사전에 연구 계획에 기술할 것, 2) 세부군분석을 시행하는 근거를 제시할 것, 3) 세부군분석의 결과에 대한 가설을 제시할 것, 4) 다중 검정의 수를 고려한 유의 수준(p-value)을 보정할 것, 5) 세부군분석 결과는 가설 설정에만 고려할 수 있으므로 주 분석 결과에 중점을 둘 것 등을 제시하였다.

5. 의생명과학 분야를 넘어선 성차 연구의 확장

의생명과학 분야에서는 주요 연구비 지원 기관과 저널에서 성차를 하나의 생물학적 요인으로 반드시 사용할 것을 권유하고 있어 최근 성차의학 연구가 활발히 이루어지고 있다. 의과 대학 교육과정에서도 성에 따른 특성을 필수적으로 이해시키고 이를 임상에서 적용하는 것이 중요하다는 사실을 포함하는 추세이다.⁶⁰ 최근에는 의생명과학 분야 이외의 다양한 산업계에서도 성차를 적용하는 것이 확산되고 있다. 예를 들면 남성과 여성은 차량 시트에 앉은 자세에서 목의 근력이나 경추의 힘과 강직도에 차이가 있기 때문에 교통사고 시 손상 위험이 다를 수 있다. 그러나 기존 차량 충돌 실험용 인체모형 터미는 유럽인이나 북미인에서 50 백분위수 체형의 남성을 기준으로 만들어져서 여성 운전자나 여성 동승자에 대한 안전성이 정확히 평가되지 못하였고 실제 교통사고에서 여성의 편타성 손상(whiplash injury)률이 더 높았다. 이런 배경에서 지금은 여성 신체 크기를 반영하는 작은 인체모형 터미가 사용되고 있다.⁶¹

6. 성차의학 연구 시 주의사항

최근 성차의학의 중요성이 증대된 것과 동시에 각 저널에서 성차의학 연구 결과를 우대하는 경향이 있기 때문에 이 분야에 적극적인 연구자들이 많아졌고 연구 트렌드 중 하나가 되었다. 이때 주의해야 할 점은 열정적으로 연구를 하는 것은 바람직하나 너무 과다한 분석을 통해 무의미한 결과를 보고한다면 오히려 성차의학 자체가 불신을 받게 될 수도 있다는 점이다. 코크란 메타분석 논문을 대상으로 성차분석의 적절성을 평가해 본

연구에서는 41개의 리뷰 논문에서 분석된 109개의 치료 결과 (treatment outcome) 중 단지 8개(7%)만이 통계적으로 유의한 성차 연관성이 있었다고 보고하였다.⁶⁵ 이것은 사후 검정의 수가 너무 많기 때문에 우연히 통계적으로 유의한 결과가 나타났을 확률과 비슷하였으며, 그나마 이 중 어느 것도 치료 가이드라인에 영향을 주지 못하는 결과들이었다.

또 임상 연구에서 성에 따른 분석이 권장되기는 하지만 모든 결과를 성차로만 해석하려고 하는 자세는 바람직하지 않다. 오히려 성차 연구는 남성과 여성이라는 생물학적 특성이 분명히 다른 개체를 비교하는 연구이기 때문에 객관적인 결론을 내리기 위해서는 실제 성차이가 있는지 혹은 성차처럼 보이지만 다른 요인은 아닌지 확인하는 비판적 관점도 동시에 견지해야 한다. 급성 관동맥 증후군 환자의 재발률을 비교하였을 때 남녀 간 성차는 없었으나 남성성(masculinity)을 가진 경우보다 여성성(femininity)을 가진 경우에 더 높다는 연구에서 이와 연관된 개선점을 발견할 수 있다. 이 연구에서 여성성은 유일하게 불안과 유의한 관계를 보였기 때문에 치료가 가능한 요인을 알아내는 측면에서는 여성성보다는 불안이 높은 경우 재발률이 높다고 설명하는 것이 더 유용하다.⁶²

다른 예로는 1997-2000년 사이에 퇴출된 10개의 약물 중 8개가 여성에서 더 부작용이 많은 이유가 전임상 연구와 임상 연구에서 성차가 고려되지 않은 결과라는 주장을 들 수 있다.^{17,63} 하지만 이를 자세히 살펴보면 이런 주장은 성차 연구의 역할을 너무 과장한 것으로 생각된다. 이 8개의 약물 중 식욕억제제(fenfluramine hydrochloride, dexfenfluramine hydrochloride), 혈당강하제(troglitazone), 설사형 과민성장 증후군 치료제(alosetron hydrochloride)의 경우 부작용 발생 빈도 자체는 남녀에서 비슷하나 사용 빈도가 여성에서 더 많았던 것이 결과적으로 부작용의 성차가 발생한 원인이었다. 그러므로 여성이 이 약물들에 대해 더 많이 부작용을 경험한 것은 개발과정에서 성차 연구 적용 여부와는 연관이 없다.⁶³ 나머지 약제인 항히스타민제(terfenadine, astemizole), 칼슘 채널 차단제(mibefradil dihydrochloride), 위장운동 촉진제(cisapride monohydrate)는 실제 여성에서 부작용의 발생 빈도가 더 높았다. 그런데 cisapride의 경우 개발과정의 임상 연구에 여성을 충분히 포함시켰다고 하더라도 치명적 부작용이 여성에서 더 많이 발생한다는 것을 알아낼 수 있었을지 의문이 든다. 왜냐하면 cisapride가 사용되었던 1993-1999년 사이의 자료를 토대로 계산한 심각한 부작용(QT prolongation과 torsade de pointes)의 발생 빈도는 1백만 처방 당 9.9예로 극히 낮기 때문이다.⁶⁴ 이는 levosulpiride의 부작용인 유즙분비의 경우 7.2%의 높은 빈도로 발생하기 때문에 단 한 개의 소규모 임상 연구에서도 쉽게 알 수 있는 것과 대조적인데, 실제 cisapride는 부정맥 발생 증례가 보고된 후 연관관

계를 찾기 위한 역학 연구에서도 너무 낮은 발생률 때문에 의미 있는 상관성을 밝히는 데 실패하였다.^{65,66} 그러므로 성차 의학의 중요성에만 몰입되거나 이를 강조하기 위해 너무 나머지 과다한 해석을 하는 것에 주의해야 한다.

마지막으로 최근 젠더 이슈가 사회적 쟁점이 되면서 이에 피로감을 느끼는 상당수의 연구자들이 젠더라는 용어 자체에 거부감을 가지는 경우도 있다. 의생명과학 분야의 성차의학은 과학적, 의학적 측면에서 성차를 밝혀 최종적으로 더 나은 치료 결과를 얻으려는 목적임을 분명히 인식하고 불필요한 사회적 논쟁에 말려들지 않도록 주의해야 할 것이다.

결론

여성과 남성은 유전적, 생리적, 표현형의 차이가 분명하게 존재하며 정서, 시대상을 반영하는 사회적 역할에 이르기까지 다르다는 것은 주지의 사실이다. 이런 측면에서 전임상 연구나 임상 연구에서 남성에 대한 관찰이나 결과를 여성에게 그대로 적용할 수 없다는 것은 분명하기 때문에 성차를 고려하는 것은 필수적이다.^{65,67} 성차의학은 의생명과학 연구에 적용하기 위해서는 전임상 연구나 임상 연구 모두 기존 연구 방식보다 더 많은 시간과 비용이 소요될 수밖에 없고, 연구 집단 동일성 유지와 실험의 정확한 결과 도출의 근거를 이유로 문제를 제기하는 사람들도 있을 수 있다. 그러나 과거의 단순한 실험에서부터 다양한 요인들이 고려되어 현재의 더욱 구조화되고 체계적인 방법론으로 발달되어 온 것을 고려해보면, 성차의학은 좀 더 객관화된 결과를 얻기 위한 표준화 작업의 하나일 수 있다. 이런 맥락에서 동물이나 사람을 대상으로 한 연구 모두에서 성별 차이가 독립 변수라는 인식이 중요하고, 앞으로 성차에 대한 고려는 모든 연구에서 필수적 요소로 자리잡을 것이기 때문에 연구자들은 이에 대해 익숙해질 필요가 있다. 의생명과학 연구에서 성/젠더를 변수로 포함시킬 때 얻을 수 있는 장점으로 1) 연구 질문/목표에 대한 이해도 증가, 2) 강력한 연구 방법론의 개발, 3) 논문 발표 등 연구 결과의 정확성, 투명성 및 일반화 가능성 증가, 4) 최종 연구 단계에서의 실패로 인한 비용 낭비 저지, 5) 부작용으로 인한 육체적 정신적 고통 및 사망률 감소, 6) 건강증진으로 인한 보건 의료비 절감 등이 있다.⁶⁸ 앞으로 의생명과학 연구에서 성차의학에 대한 경험과 이를 이용해 획득된 결과가 축적되면 남성과 여성 모두에게 더 나은 의료 서비스를 제공하는 최종 목적을 이루게 될 것이다.

REFERENCES

1. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020;

- 396:565-582.
2. Baird KL. The new NIH and FDA medical research policies: targeting gender, promoting justice. *J Health Polit Policy Law* 1999; 24:531-565.
3. Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation* 2004;109:558-560.
4. Jahng J, Kim YS. Why should we contemplate on gender difference in functional gastrointestinal disorders?. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:1-2.
5. Johnson SM, Karvonen CA, Phelps CL, Nader S, Sanborn BM. Assessment of analysis by gender in the Cochrane reviews as related to treatment of cardiovascular disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:449-457.
6. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-e360.
7. Consideration of sex as a biological variable in nih-funded research. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-102.html>
8. Legato MJ, Johnson PA, Manson JE. Consideration of sex differences in medicine to improve health care and patient outcomes. *JAMA* 2016;316:1865-1866.
9. Johnson JL, Beaudet A. Sex and gender reporting in health research: why Canada should be a leader. *Can J Public Health* 2012;104:e80-e81.
10. H2020 programme: guidance on gender equality in Horizon 2020. [Internet]. Brussels: European Commission [cited 2021 Jan 13]. Available from: https://eige.europa.eu/sites/default/files/h2020-hi-guide-gender_en.pdf
11. McNutt M. Journals unite for reproducibility. *Science* 2014; 346:679.
12. Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev* 2016;1:2.
13. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010;8:e1000412.
14. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. [Internet]. International Committee of Medical Journal Editors; [Updated 2019 Dec; cited 2021 Jan 15]. Available from: <http://www.icmje.org/recommendations/>
15. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol* 2012;(214):3-22.
16. Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: essentials for investigators. *Endocr Rev* 2018;39:424-439.
17. Schiebinger L, Leopold SS, Miller VM. Editorial policies for sex and gender analysis. *Lancet* 2016;388:2841-2842.
18. Clayton JA, Tannenbaum C. Reporting sex, gender, or both in clinical research?. *JAMA* 2016;316:1863-1864.
19. Terms. [Internet]. Stanford (CA): Gendered Innovations [cited 2021 Jan 15]. Available from: <http://genderedinnovations.stanford.edu/terms.html>
20. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep* 2012;13: 596-603.
21. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender aspects in clinical medicine. London: Springer, 2012:201.
22. Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 11-16.
23. Guideline for considering sex and gender variables in biomedical research. [Internet]. Seoul: Korea Federation Women's Science & Technology Associations; 2018 Jul 30 [cited 2021 Jan 13]. Available from: https://kofwst.org/kr/reference/ebook.php?bbs_data=aWR4PTc5MjEmc3RhcncRQYWdlPTEwJmxc3RObz0yNCZOYWJsZT1jc19iYnNfZGF0YSZjb2RlPWWib29rJnNlYXJjaF9pdGVtPSZzZWYy2hfb3JkZXI9|&bgu=view&idx=7921&pageNum=&cate=
24. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?. Washington (DC): National Academies Press, 2001.
25. Wizemann T. Sex-specific reporting of scientific research: a workshop summary. Washington (DC): National Academies Press, 2012.
26. Veilleux A, Tchernof A. Sex differences in body fat distribution. In: Symonds M, ed. *Adipose tissue biology*. New York: Springer Science and Business Media, 2012:123-166.
27. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014;509:282-283.
28. Fisher EM, Beer-Romero P, Brown LG, et al. Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosomes: escape from X inactivation and possible implications for Turner syndrome. *Cell* 1990;63:1205-1218.
29. Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Lahm T, Lillemoe KD, Meldrum DR. In the adult mesenchymal stem cell population, source gender is a biologically relevant aspect of protective power. *Surgery* 2007;142:215-221.
30. Analyzing sex in tissues and cells. [Internet]. Stanford (CA): Gendered Innovations [cited 2021 Jan 15]. Available from: <http://genderedinnovations.stanford.edu/methods/tissues.html>
31. Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM, et al. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010;465:798-802.
32. Du L, Bayir H, Lai Y, et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem* 2004;279:38563-38570.
33. Deasy BM, Lu A, Tebbets JC, et al. A role for cell sex in stem cell-mediated skeletal muscle regeneration: female cells have higher muscle regeneration efficiency. *J Cell Biol* 2007;177: 73-86.
34. Zucker I, Beery AK. Males still dominate animal studies. *Nature* 2010;465:690.
35. Beery AK. Inclusion of females does not increase variability in rodent research studies. *Curr Opin Behav Sci* 2018;23:143-149.
36. Wald C, Wu C. Biomedical research. Of mice and women: the bias in animal models. *Science* 2010;327:1571-1572.

37. Prendergast BJ, Onishi KG, Zucker I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;40:1-5.
38. Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, et al. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology* 2005;146:1650-1673.
39. Walker VR, Korach KS. Estrogen receptor knockout mice as a model for endocrine research. *ILAR J* 2004;45:455-461.
40. Kerkhofs S, Denayer S, Haelens A, Claessens F. Androgen receptor knockout and knock-in mouse models. *J Mol Endocrinol* 2009;42:11-17.
41. Arnold AP, Chen X. What does the "four core genotypes" mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues?. *Front Neuroendocrinol* 2009;30:1-9.
42. Principles and guidelines for reporting preclinical research. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health [updated 2017 Dec 12; cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.nih.gov/research-training/rigor-reproducibility/principles-guidelines-reporting-preclinical-research>
43. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
44. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, et al. Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report. *J Psychiatr Res* 2009; 43:503-511.
45. Farkas RH, Unger EF, Temple R. Zolpidem and driving impairment—identifying persons at risk. *N Engl J Med* 2013;369: 689-691.
46. Day S, Mason R, Tannenbaum C, Rochon PA. Essential metrics for assessing sex & gender integration in health research proposals involving human participants. *PLoS One* 2017;12: e0182812.
47. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011;124:2145-2154.
48. Holsen LM, Lancaster K, Klibanski A, et al. HPA-axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression. *Neuroscience* 2013;250:733-742.
49. Health & Medicine Checklist. [Internet]. Stanford (CA): Gendered Innovations [cited 2021 Jan 15]. Available from: http://genderedinnovations.stanford.edu/methods/health_med_checklist.html
50. Miller V, Whitaker K, Morris JA, Whorwell PJ. Gender and irritable bowel syndrome: the male connection. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:558-560.
51. Arcand M, Juster RP, Lupien SJ, Marin MF. Gender roles in relation to symptoms of anxiety and depression among students and workers. *Anxiety Stress Coping* 2020;33:661-674.
52. Bem SL. The measurement of psychological androgyny. *J Consult Clin Psychol* 1974;42:155-162.
53. Kim JH, Ha MS, Kim BH, Ha JH, Kim HJ. Validation of short form of Korean Sex Role Inventory (KSRI-SF). *Korean J Counseling* 2016;17:125-147.
54. Ahmed T, Vafaei A, Belanger E, Phillips SP, Zunzunegui MV. Bem sex role inventory validation in the international mobility in aging study. *Can J Aging* 2016;35:348-360.
55. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Steyerberg EW, Ioannidis JP. Sex based subgroup differences in randomized controlled trials: empirical evidence from Cochrane meta-analyses. *BMJ* 2016;355:i5826.
56. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric Cancer* 2002;5:213-219.
57. Kim YS, Lee J, Shin A, Lee JM, Park JH, Jung HY. A nationwide cohort study shows a sex-dependent change in the trend of peptic ulcer bleeding incidence in Korea between 2006 and 2015. *Gut Liver* 2020 Oct 21. [Epub ahead of print]
58. Ryu KY. Applied logistic regression. Seoul: Hanarae Academy, 2014.
59. Aulakh AK, Anand SS. Sex and gender subgroup analyses of randomized trials. *Womens Health Issues* 2007;17:342-350.
60. Miller VM, Rice M, Schiebinger L, et al. Embedding concepts of sex and gender health differences into medical curricula. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:194-202.
61. Linder A, Svedberg W. Review of average sized male and female occupant models in European regulatory safety assessment tests and European laws: Gaps and bridging suggestions. *Accid Anal Prev* 2019;127:156-162.
62. Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young?. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:127-135.
63. Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. [Internet]. Washington (DC): Government Accountability Office; 2001 Jan 19 [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.gao.gov/products/gao-01-286r>
64. Barbey JT, Lazzara R, Zipes DP. Spontaneous adverse event reports of serious ventricular arrhythmias, QT prolongation, syncope, and sudden death in patients treated with cisapride. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:65-76.
65. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:301-308.
66. Walker AM, Sznke P, Weatherby LB, et al. The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in the United Kingdom and Canada. *Am J Med* 1999;107:356-362.
67. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:565-572.
68. Mauvais-Jarvis F, Arnold AP, Reue K. A Guide for the design of pre-clinical studies on sex differences in metabolism. *Cell Metab* 2017;25:1216-1230.
69. Buoncervello M, Marconi M, Carè A, Piscopo P, Malorni W, Matarrese P. Preclinical models in the study of sex differences. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:449-469.
70. McGregor AJ, Hasnain M, Sandberg K, Morrison MF, Berlin M, Trott J. How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources. *Biol Sex Differ*. 2016;7 Suppl 1:46.
71. Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-gender variable: methodological recommendations for increasing scientific value of clinical studies. *Cells* 2019;8:476.