AARD
Allergy Asthma Respir Dis 4(2):91-99, March 2016 http://dx.doi.org/10.4168/aard.2016.4.2.91
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
REVIEW

소아 알레르기 질환의 임상역학적 연구 설계

양현종
순천향대학교 의과대학 소아과학교실

Clinicoepidemiological research designs in childhood allergic diseases

Hyeon-Jong Yang
Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Clinical epidemiology is defined as a method for investigating the distribution and determinants of diseases and for applying this knowledge in their prevention, and simply means application of epidemiological methods for medical research. In evidence-based medicine, randomized controlled trials (RCT) are the gold standard for assessing efficacy and safety of the intervention, while it is commonly impractical because of many limitations, such as ethical/legal problems and weak external-validity. High internal-validity of RCT permits to assess the direct efficacy of intervention without interference with bias and confounder; however, it has less generalizability or applicability to the real-life practice. Evidence-based practical guidelines are developed for patient management and decision making in real-life practice; paradoxically, the evidence of the guidelines does not come from real life, but from strict trial life. To overcome these limitations, pragmatic clinical trials for assessing the effectiveness of intervention in real-life practice or high-quality observational studies would be the best alternatives or could add more strong evidence. This article provides an overview of clinicoepidemiological research designs in the field of childhood allergic diseases and their strength/weakness. (*Allergy Asthma Respir Dis 2016;4:91-99*)

Keywords: Child, Epidemiology, Hypersensitivity, Pragmatic clinical trial, Randomized controlled trial, Research design

서 론

알레르기 질환은 특징적인 만성, 재발성 경과를 보이는 질환으로 가장 어린 나이에 시작해서 평생을 지속하는 대표적인 비감염성 질환(noncommunicable disease)으로, 환자 개인의 삶의 질 저하와 경제적 부담뿐만 아니라 환자의 가족, 사회집단에 미치는 부담이 매우 큰 질환이다.[1,2] 따라서 위험 요인 제어와 조기 진단 · 치료를 통한 질병 발생 예방, 신약과 신기술 개발, 최적 관리 지침 개발 등의 알레르기 질환 극복을 위한 연구가 지속되어야 한다.

지난 수십 년간 전 세계적으로 천식, 알레르기비염, 식품알레르기, 아토피 피부염과 같은 알레르기 질환의 유병률이 급등하였고, 그 원인을 파악하고 예방하기 위한 노력이 지속되고 있다. 사람의 유전자는 이토록 짧은 시간에 변할 수 없기 때문에, 알레르기 질환 발생 유전자의 발현과 억제에 영향을 미치는 요인들, 특히 산업화, 기후 온난화, 서구화된 식생활, 항생제와 해열제와 같은 약제 사용, 위생, 주거 시설과 같은 최근 수십 년 사이의 급격한 환경적 변화들이 알레르기 질환 급증의 원인일 것으로 여겨진다.[3,4]

역학 연구는 요인 노출과 질병 발생 간의 인과관계를 규명하고, 질병 발생 예방과 관리 방법을 연구하는 학문으로, 환자로부터 얻어낸 임상 자료에 역학적 연구방법을 적용하여 임상적 질문들에 대한 해답을 찾는 역학 연구를 임상 역학 연구(clinical epidemiology)로 정의한다.[5] 따라서 임상 역학 연구는 질환의 자연 경과 · 발생 원인 규명, 조기 진단 · 조기 치료, 새로운 진단법과 치료제의 임상적 효능과 효과 분석, 질환 최적 조절 방법 규명 등 일차, 이차, 삼차 예방을 통해 궁극적으로 인류의 보건 수준과 복지를 향상시키기 위한 연구 방법으로 정의할 수 있다.[6] 공중보건학적으로 소아 알레르기 질환에서의 임상역학은 공공장소 금연법과 임신 중 금연에 의한 예방 효과 규명, 알레르기백신 개발 등과 같은 일차 예방 연구, 중증 천식

Correspondence to: Hyeon-Jong Yang http://orcid.org/0000-0002-7287-4300
Department of Pediatrics, Pediatric Allergy and Respiratory Center, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9390, Fax: +82-2-794-5471, E-mail: llove902@hanmail.net
Received: January 27, 2016 **Revised:** March 6, 2016 **Accepted:** March 8, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/).

유전자 연구나 환자 맞춤 치료를 위한 근거 생성 연구 등의 이차 예방 연구, 중증 알레르기 질환 환자에서의 우울증, 자기 비하 등을 개선시키기 위한 연구와 같은 삼차 예방으로 분류할 수 있다(Table 1).

의학 연구는 핵심 질문과 가설, 그리고 가설을 증명하는 데 최적화된 연구 설계를 통해야만 질문에 대한 올바른 결론을 얻을 수 있으므로 연구 시작 전에 적절한 연구 설계를 선택하는 것이 매우 중요하다. 무작위대조시험(randomized controlled trial)은 근거기반 의학에서 최고 수준의 근거를 생성하는 가장 좋은 연구 방법으로 알려져 있다. 그러나, 무작위대조시험에서 생성된 최고의 내적 타당도와 신뢰도를 지닌 근거를 실제 환자들에게 일반화하기 어렵다는 치명적인 단점이 존재하며, 이를 극복하기 위해서는 다양한 실제 환자를 대상으로 한 검증이 필수적이다.[7-9] 따라서, 알레르기 질환 극복을 위한 연구 설계에 도움이 되고자 임상역학연구 설계의 특징과 장단점, 각각의 연구 설계를 적용한 논문들을 고찰하고자 한다.

Table 1. Level of prevention in the childhood allergic diseases

Level	Definition	Targets	Example
Primary prevention	To prevent development of disease through risk-protection or health-promotion	Gene Environments Life-style Diet Medicine	Vaccination Smoke-free legislation
Secondary prevention	Screening and early detection of latent diseases and early treatment of disease-development Prevention of the disease-related complications and disabilities	Biomarker Therapy	Screening test Efficacy and effectiveness of therapy
Tertiary prevention	To control and minimize a disease-related disabilities	Quality of life Depression Function	Psychotherapy Rehabilitation

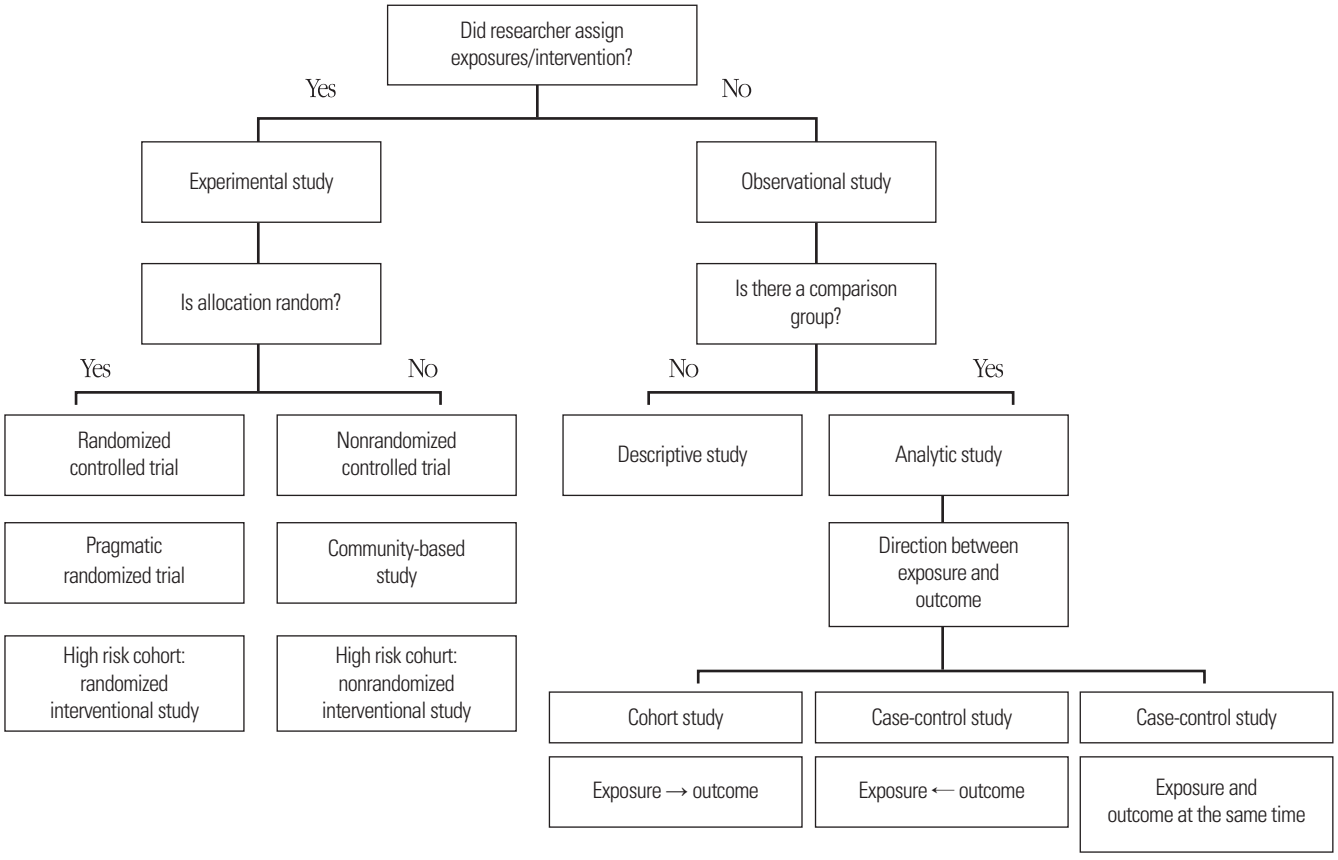

Fig. 1. Algorithm for classification of clinical epidemiology.

본 론

고전적으로 의학 연구는 크게 기초 연구(basic research), 임상 연구(clinical research), 역학 연구(epidemiological research)로 이루어지며, 최근에는 임상 연구와 역학 연구를 합쳐서 임상 역학(clinical epidemiology)으로 정의하는 추세이다.[10] 임상 역학 연구는 연구자에 의한 중재의 개입 여부에 따라 시험 연구(experimental research)와 관찰 연구(observational research)로 분류할 수 있다(Fig. 1). 시험 연구는 모집단이 환자군인 임상시험연구(clinico-experimental research)와 일반 인구집단인 역학 시험 연구(epidemiological, experimental research)로 분류할 수 있으며, 관찰 연구 역시 환자군 대상 임상 관찰 연구(clinico-observational research)와 역학 관찰 연구(epidemiological, observational research)로 분류할 수 있다(Fig. 2).[11]

각각의 임상 역학 연구는 조사하고자 하는 질환의 특징, 요인 노출의 윤리적 · 법적 문제, 비용과 시간 등에 따른 고유한 특징과 장단점을 지니고 있다.[11] 단순히 무작위대조시험이 좋고, 환자-대조군 연구는 안 좋다라는 개념은 위험하며 연구의 가설과 목적에 최적화된 연구 설계를 선택해서 단점을 최소화하고 장점을 극대화하는 것이 중요할 것이다(Tables 2-4).

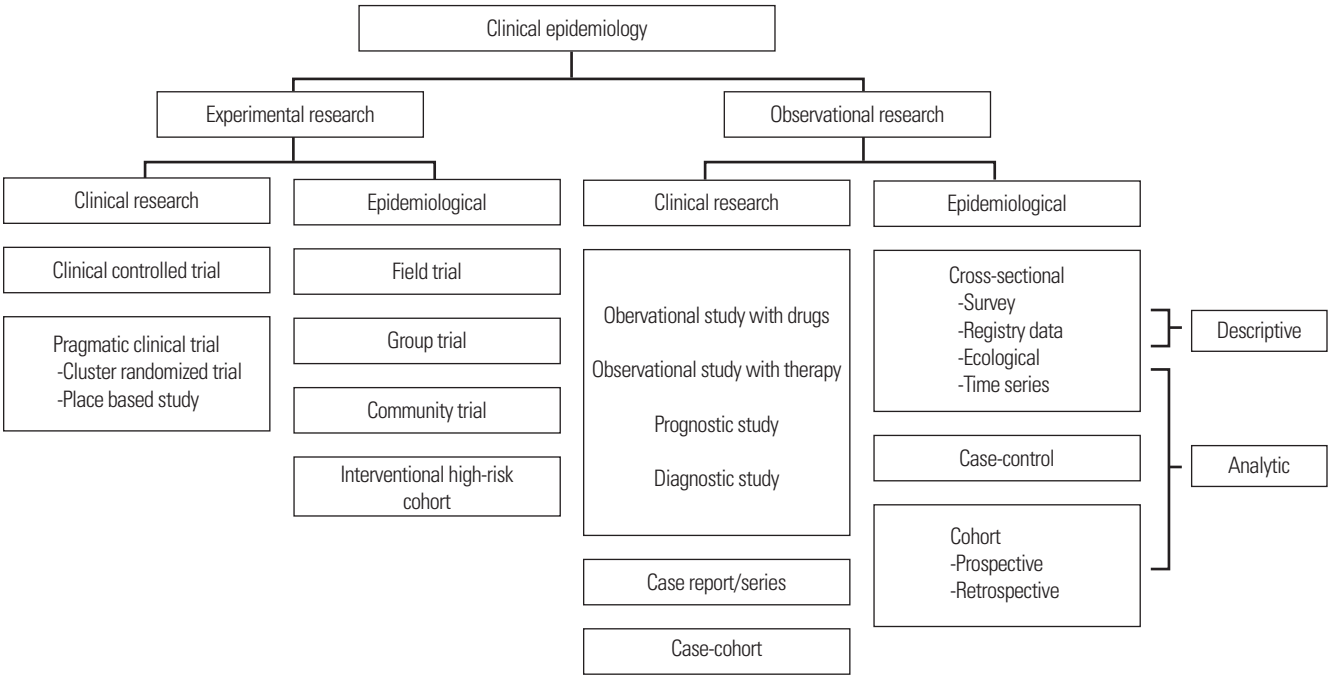

Fig. 2. Classification of clinicoepidemiological research designs.

Table 2. Ideal study designs according to purpose of study

Purpose	Study design
To estimate prevalence	Cross-sectional
To estimate incidence	Cohort
To identify causal relationship	Cohort, case-control
To study of rare diseases	Case-control
To study of rare exposure	Cohort study
To study of multiple exposures	Case-control
To study of multiple end points	Cohort study
To prevent development of disease	High risk cohort or interventional cohort
To prevent progress of disease	Case cohort
To estimate efficacy of intervention in pure population	Randomized controlled trial
To estimate comparative effectiveness of intervention in real-world practice	Pragmatic clinical trial
To estimate effectiveness of intervention in community	Community study

Table 3. Strengths and weaknesses of observational study designs in clinical epidemiology

Study design	Outcomes	Strengths	Weaknesses
Epidemiological study			
Cross-sectional	Prevalence Correlation	Time requirement: low Study-costs: low	Causal relationship cannot be estimated Biases: high
Case-control	Odds ratio	Optimal design to study causal relationship in rare disease Ability to study multiple exposures Time requirement: lower than cohort Study-costs: lower than cohort	Control can be turned to be case Not practical for study of rare exposure Multiple outcomes cannot be measured Selection and recall biases: high Confounding: high
Cohort	Incidence Relative risk Hazard ratio	Optimal design to study causal relationship in rare exposure Ability to study multiple endpoints and outcomes Ability to study variables which change over time Causal relationship most clearly be estimated	Not practical for study of rare outcome Time requirement: high Study-costs: high Selection and recall biases: relatively low Confounding: relatively low Loss to follow up bias:high
Clinical study			
Observational study with drugs in case cohort	Effectiveness	Similar with epidemiological retrospective-cohort study (exposure = given drug)	Similar with epidemiological retrospective-cohort study

Table 4. Advantages and disadvantages of experimental study designs in clinical epidemiology

Heading	Randomized clinical trial	Pragmatic clinical trial	Interventional cohort	Epidemiological, experimental, study
Subjects	Patients in narrow population	Patients in real-life population	High-risk population	Community
Randomization	Yes	Yes	Possible	No
Control	Yes	Yes	Yes	No
Setting	Highly controlled Specialized center	Pragmatic controlled Usual practice	Population-based	Community-based
Inclusion/exclusion criteria	Many	Few	Some	NA
Adherence/compliance	Very good	Low	NA	NA
Therapy	Blinded	Blinded or open-labelled	Blinded, usually single	Open
Comparator	Placebo	Other type of real practice	Nonintervention	Before intervention
Outcome	Efficacy	Comparative effectiveness	Efficacy or effectiveness	Effectiveness
Study purpose	Hypothesis testing	Decision-making	Hypothesis testing	Hypothesis testing

NA, nonapplicable.

1. 관찰 연구

1) 역학 관찰 연구의 분류와 장단점

역학 관찰 연구는 대조군의 유무에 따라 분석역학(analytic epidemiology)과 기술역학(descriptive epidemiology)으로 분류하며, 연구 시점에 따라 단면 조사 연구, 환자-대조군 연구, 전향적–후향적 코호트 연구로 분류한다(Fig. 2).

(1) 단면조사연구

보통 유병률 연구라고 하며, 생태 연구(ecological study)와 시계열 분석(time-series analysis)으로 응용할 수 있다. 한 시점에서의 인구집단 질환 유병률, 특정 요인들의 분포, 질환과 요인들 간의 상호연관성을 통해 새로운 질환과 특정 요인 간의 가설을 수립하는 데 도움이 되며, 생태 연구와 시계열분석을 통해 정책 수립과 판단의 근거를 제시할 수 있다. 그러나 질환 발생과 요인 노출 간의 전후 관계를 규명할 수 없는 한계로 노출과 질환 발생 간의 인과관계를 증명할 수는 없다. 전 세계 소아를 대상으로 수행된 International study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)가 대표적인 단면조사 연구로, 생후 1년 이내에 paracetamol 사용이 6–7세 천식 증상 유병 위험도를 46% (odds ratio [OR.], 1.46; 95% confidence interval [CI], 1.36–1.56) 증가시킨다는 ISAAC 3기 연구 결과가 *Lancet* 저널에 보고되어 의학적, 사회적으로 큰 방향을 불러일으켰다.[12] ISAAC 3기는 전 세계 105개국의 2백만 명 이상의 소아(6–7세와 13–14세)를 대상으로 천식, 알레르기비염, 아토피 피부염의 진단, 증상 유병률을 조사하고, 시계열의 변화에 따른 위험 요인과의 상호연관성을 밝히기 위한 대표적인 단면 조사 연구로 유병률을 조사하는 데 최적화된 설계이나, 근본적으로 위험 요인 노출과 질병 발생 간의 인과관계를 규명하는 데에는 치명적인 약점이 존재하게 된다. 그 결과 후향적 설문조사에 의해 필연적으로 발생하게 되는 회상치우침(re-

call bias), 호흡기바이러스 감염과 같이 paracetamol을 사용한 이유에 의한 교란 요인(confounding by indication), 고위험군에서 비스테로이드성 항염증제의 대안으로 사용함으로써 발생하게 되는 선택치우침(selection bias), 1년에 1회 복용군(중간용량군), 1달에 1회 이상 복용군(고용량군), 비복용군과 같이 용량반응관계 증명을 위한 조작적 분류에 의한 분류오류치우침(misclassification bias)과 같은 지적이 끊임없이 제기되어 왔다.[13,14] 최근의 출생코호트 연구 결과 호흡기 감염이 paracetamol과 천식 발생의 인과관계를 교란하고 있으며, 교란 효과를 보정한 뒤에는 인과관계가 없음을 보고하였고 (OR, 1.03; 95% CI, 0.88–1.22),[15] 가장 최근의 메타분석에서도 천식 발생 사이의 위험도가 1.15 (95% CI, 1.00–1.31)에서 호흡기 감염 보정 후에는 1.06 (95% CI, 0.92–1.22)으로 특별한 인과관계가 없음을 보고하였다.[16] 그러나, 호흡기 감염 이외의 수많은 교란 요인들에 의한 간섭과 메타분석에 포함된 연구들 간의 방법론적인 불일치로 인해 여전히 출생 전후 paracetamol 복용에 의한 천식 발생의 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로, 실제 진료에 반영 또는 정책 수립을 위해서는 잘 설계된 후속 연구가 필요한 실정이다.

(2) 환자-대조군 연구

특정 시점에 질환에 이환된 환자군과 이환되지 않은 대조군의 과거 특정 요인 노출에 대한 교차비(odds ratio)를 후향적으로 관찰하는 연구로, 질환에 이환되기 전의 노출이 질환 발생에 미치는 인과관계를 분석할 수 있다. 코호트 연구에 비해 시간과 비용이 적게 드는 장점이 있으나 선택치우침, 회상치우침, 다양한 교란요인의 간섭으로 의해 코호트 연구 대비 낮은 근거 수준을 제시하게 된다. 그러나 발생률이 매우 낮은 희귀 질환이나 위험 요인 노출 이후 질환 발생까지 긴 시간이 필요한 암의 경우와 위험 요인 노출을 허용하는 것 자체가 비윤리적인 경우처럼 코호트 연구나 시험 연구가 부적절한 경우 환자-대조군 연구를 수행해야 한다. 코호트 내 둥지 튼 환자-대조군 연구(nested case-control study)는 회상치우침의 보완이 가능하여 좀 더 높은 수준의 근거 생성이 가능하다. 저출생 체중 또는 자궁 내 성장 지연과 천식 발생 간의 인과관계를 규명하기 위해서는 유전자, 출생 전후 환경 요인, 흡연, 음주와 같은 임신 중 산모 요인, 알레르기 질환의 가족력과 같은 수많은 교란 요인들의 개입을 배제하거나 보정해야 한다. 일반적인 코호트 연구에서는 이와 같은 요인들의 통계적 보정 방법을 많이 사용하고 있으나 보정만으로는 측정되지 않은 교란 요인의 간섭을 완전히 배제할 수 없다.[17] 따라서 이와 같은 요인들이 자연적으로 짝지어진 쌍생아 코호트(twin cohort) 또는 쌍생아코호트 내에 둥지 튼 환자-대조군 연구(nested case-control study)가 최적의 연구 방법일 것이다. 2009년에 스웨덴에서 발표한 둥지 튼 환자-대조군 연구는 비록 후향적 환자-대조군 연구이지만 전향적 쌍생아 코호트에 둥지 튼 연구로 일반적인 환자-대조군 연구보다 신뢰도가 높은 근거 수준을 제공하고 있다.[18] 일란성 쌍생아 중 천식 환자와 천식이 없는 쌍생아 형제를 짝짓기 함으로써 유전자, 임신 중 산모 요인, 알레르기 질환의 가족력, 출생 후 환경 요인과 같은 중요한 교란 요인과 선택치우침의 개입을 배제하고, 전향적 코호트 자료를 분석함으로써 환자-대조군 연구의 치명적 약점인 대조군이 환자군이 될 수 있는 가능성과 회상치우침을 최소화할 수 있었으며, 연구 결과 저출생 체중이 천식 발생의 독립적인 위험 요인임을 보고하였다.[19] 그러나 ISAAC 평생천식 유병 설문인 "Has your child ever had asthma?"를 통해 천식을 정의하였기에 분류오류치우침의 가능성이 남아있게 된다. 이렇듯 환자-대조군 연구라도 치우침과 교란 요인을 짝짓기를 통해 높은 수준의 근거를 생성할 수 있다. 그러나 추적손실치우침, 분류오류치우침과 같이 둥지 튼 코호트 자체의 약점까지 극복하는 것은 불가능하므로 질 높은 코호트를 선택하는 것이 매우 중요하다.[20]

(3) 코호트 연구

연구의 시점에 따라 현재의 노출 요인이 미래의 질환 발생에 미치는 영향을 관찰하는 전향적 코호트 연구, 과거의 노출이 현재의 질환 발생에 미치는 영향을 관찰하는 후향적 코호트 연구로 분류할 수 있다. 코호트 연구는 말 그대로 인구집단을 대표하는 코호트를 통해 연구 결과를 인구집단으로 확대 가능하며, 잘 설계된 전향적 코호트 연구는 치우침과 교란 요인의 간섭을 최소화할 수 있어 좀 더 높은 수준의 근거를 생성할 수 있다. 특히, 발생률이 높고, 어린 나이에 발생하는 알레르기 질환은 코호트, 특히 출생 코호트 연구를 수행하는 데 최적화된 질환이다. Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases 연구는 일반 인구집단에서 알레르기 질환 발생의 위험 요인, 예방 요인 규명, 고위험군 선별, 알레르기 질환의 조기 진단 바이오마커 개발, 유전자와 환경 요인 간의 상호관계 규명을 통해 알레르기 질환 극복을 위한 1차 예방 대상을 규명하고자 하는 국내의 대표적인 알레르기 질환 출생 코호트 연구이다.[4] 임신 중 음주는 태아 알코올 증후군, 폐 발육 저하, 폐 표면활성제 생성 저하, 출생 후 호흡기 감염의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있으며, 천식 발생과 관련해서는 아직 인과관계가 뚜렷하지 않다. 인과 관계의 증명을 위한 임상시험은 윤리적 문제로 불가능하므로 현재까지는 출생 코호트가 최선의 연구 방법이다. 1999년부터 2008년 사이에 90,680명의 산모에서 출생한 108,859명의 신생아를 대상으로 노르웨이에서 수행된 Norwegian Mother and Child pregnancy cohort에서는 임신, 수유 중 소량의 음주(월 1회, 한 잔 정도의 음주)는 천식 발생의 위험도를 증가시키지 않으며, 오히려 천식 예방 효과가 있다는 연구 결과를 발표하였다.[21] 그러나 직접적인 측정이 아닌 설문지를 통한 수집으로 거짓 보고(false report)와 회상치우침이 개입했을 가능성이 있고, 전향적 코호트 연구의 최대 약점인 추적손실치우침(loss to follow-up bias)의 보완을 위해 타 출생 코호트를 통한 검증이 필요하다.

2) 임상 관찰 연구의 분류와 장단점

임상 관찰 연구는 증례보고나 환자군 코호트와 같이 실제 환자들을 관찰하는 연구 방법으로 환자군 코호트의 경우 인구집단 기반이 아니라 대개는 병원 기반 코호트의 성격을 띄게 된다. 환자군 코호트는 이미 질환에 이환된 환자군에서 질환의 관해, 지속, 악화, 합병증 발생과 같은 자연 경과의 전향적 관찰을 통한 악화·예방 요인 규명과 예측지표 개발을 목표로 하게 되며, 이미 개입된 약제, 수술, 치료기기의 비교 효과를 후향적으로 조사하는 경우에도 유용한 연구 방법이다. 최근에는 실제 환자들을 대상으로 치료제 또는 중재법에 대한 비교 효과(comparative effectiveness)를 규명하기 위한 실용적 임상시험(pragmatic clinical trial) 수행을 위한 기반 코호트로 널리 활용되고 있다. 소아 알레르기 질환에서는 1993년에 시작된 childhood asthma management program (CAMP), 2003년에 시작된 Severe Asthma Research Program (SARP)이 대표적인 환자군 코호트이다.

CAMP는 장기간의 천식 항염증제 치료가 천식의 자연 경과에 미치는 영향을 알아보기 위해 5–12세 경증-중등증 소아 천식 환자 1,041명을 대상으로 budesonide (400 μg/day), nedocromil (16 mg/day), 위약을 할당한 무작위, 위약대조 임상시험(randomized, placebo-controlled clinical trial)으로 4–6년간의 무작위대조 시험이후 현재까지 13년 동안 천식의 자연 경과를 관찰하고 있는 대표적인 환자군 코호트 연구이다.[22] 2012년도에 *The New England Journal of Medicine*을 통해 발표한 "대조군에 비해 흡입스테로이드군의 성인 키가 1.2 cm 작다"라는 연구 결과는 사회적으로 큰 파장을 일으킨 바 있다.[23]

SARP는 여성 호르몬과 중증 천식 간의 기전 규명과 같은,[24] 소아와 성인 중증 천식의 임상적 특징과 면역학적 기전을 규명하기 위한 연구 활동을 활발히 진행하고 있다.[25]

2. 시험 연구

1) 역학 시험 연구의 분류와 장단점

인구집단 또는 지역을 대상으로 연구자에 의해 개입된 중재의 효과를 규명하는 지역사회 시험(community trial), 야외 시험(field trial) 등을 역학 시험 연구로 분류하며, 과거 관찰 역학 연구로 분류하였던 고위험군 코호드도 유발·악화 요인의 제거 또는 예방 요인 중재를 개입한 중재 코호트(interventional cohort)의 개념으로 최근에는 역학 시험 연구 분류에 포함시키는 추세이다.[26]

(1) 지역사회 시험 연구

가습기 살균제 사용이 가습기 살균제 폐 질환의 위험도를 2.73배 증가시킨다는 환자-대조군 연구 결과를 토대로 2011년도 가습기 살균제 판매 금지를 통해 가습기 살균제 사용과 폐 질환 발생 간의 인과관계를 증명한 국내 연구는 대표적인 지역사회 시험 연구이다.[27,28] 알레르기 질환의 유발·악화 요인으로 알려진 직·간접 흡연의 경우, 윤리적·법적 문제로 임상 시험 연구를 통한 직접적인 인과관계를 규명하는 것은 불가능하기 때문에 주로 전향적 코호트 연구와 같은 역학 관찰 연구를 통해 인과관계를 규명해왔으나, 최근에는 전 세계적으로 공공장소 금연법(smoke-free legislation)이 강화되고 있어, 금연법 시행 전후의 천식 발생 및 유병률 변화를 조사하는 지역사회 시험 연구가 활발히 진행 중이다. 미국, 노르웨이, 벨기에, 캐나다, 아일랜드 등의 연구 결과를 토대로 한 최근의 메타분석 결과 공공장소 금연법 시행 이후 천식 발생, 유병률은 줄지 않았지만, 천식 입원율의 감소가 전 세계적으로 관찰되고 있다.[29] 비록 공공장소 금연법은 1941년에는 아돌프 히틀러에 의해 독일에서 시행되는 등, 수많은 도시와 국가에서 먼 과거부터 시행되어왔으나 연구로 이어지지는 못했다.[30] 식당과 같은 공공장소에서의 금연법은 흡연 구역과 금연 구역 분리 의무화 수준에서 유지되다가, 1987년에 캘리포니아주에서 식당 내 전면 금연이 시작되었고, 국내에서도 2013년도에 공공장소 금연법이 시행되었다. 비록 메타분석에서는 공공장소 금연법의 천식 예방 효과를 증명 할 수 없었지만, 법 자체가 시행된지 한 세대가 지나지 않아 인과관계 확인을 위해서는 좀 더 시간이 필요할 것이다. 이렇듯 인체 유해성 때문에 임상 시험 연구가 불가능한 경우 지역사회 시험이 매우 유용한 연구 방법이 될 수 있다.

(2) 고위험군 코호트

고위험군 코호트는 코호트 연구 수행의 가장 큰 목적이 중재 효과 규명이므로 최근에는 주로 중재 코호트로 분류되고 있다. 그러나 고위험군 내에서의 알레르기 질환의 위험 요인을 찾기 위한 관찰 연구도 가능해서 관찰 연구와 시험 연구가 모두 가능한 하이브리드 코호트의 개념으로 이해할 수 있다.[26] 출생 직후 실내 고농도의 흡입알레르겐, 세균 노출이 천명 발생과 알레르겐 감작을 예방한다는 연구 결과를 발표한 Urban Environment and Childhood Asthma 코호트는 미국 대도시의 저소득층 천식 고위험군 코호트 연구다.[31] 고위험군 코호트 내에서 출생 전후 알레르기방지용 특수 커버와 High Efficiency Particulate Air 필터 진공청소기 중재를 통한 알레르기 질환 1차 예방을 시도한 Manchester Asthma and Allergy Study는 대표적인 중재 코호트 연구로, 예방 효과를 규명하려는 연구 목표와는 달리 집먼지진드기 제거군에서 오히려 집먼지진드기 감작 비교 위험도가 2.9배 더 높았으며(relative risk, 2.85; 95% CI, 1.02–7.97), 천명, 의사 진단 천식, 아토피 피부염과 같은 알레르기 질환의 예방 효과는 없었음을 보고하였다.[32]

2) 임상 시험 연구의 분류와 장단점

임상 시험 연구는 환자들을 대상으로 약제, 수술, 치료기기의 효능과 부작용의 발생을 조사하는 연구 방법으로, 무작위대조 시험으로 대표되는 관리화 임상 시험(controlled clinical trial)과 실제

진료 현장의 환자들을 대상으로 한 실용적 임상 시험(real-world clinical trial or pragmatic clinical trial)으로 분류할 수 있다.

(1) 무작위대조 시험

무작위법을 통해 선택치우침과 교란 요인을 제어하여 가장 높은 수준의 근거를 생성 할 수 있는 연구 방법으로, 1948년 결핵 환자에서 스트렙토마이신 효능 연구에서 최초로 사용된 이후 신약 또는 신 치료기술의 효능과 부작용에 대한 최상위의 근거 수준을 생성하는 최적표준 연구 방법으로 정립되었다.[33,34] 그러나, 선택치우침, 교란 요인과 같은 의도되지 않은 요인들의 개입을 최소화하기 위한 엄격한 포함제외기준(inclusion/exclusion criteria), 무작위화, 눈가림 등의 적용으로 실제 환자들에게 일반화하기 어려운 단점이 있다.[35] 즉, 극단적으로 높은 내적 타당도로 인해 높은 신뢰도를 보장하는 장점이 있지만, 낮은 외적 타당도로 일부 환자들을 제외하고는 실제 진료 현장의 환자들을 반영하지 못하게 되는 단점이 동시에 존재하게 된다.

천식 무작위대조 시험에 포함된 환자군이 실제 환자들과 얼마나 일치하는지에 대한 연구 결과에 따르면, 흡연과 동반질환 배제기준(exclusion criteria) 적용만으로 40% 이상의 환자들이 무작위대조 시험에서 배제되게 되며,[36] 엄격한 천식 진단과 최근 호흡기 감염과 같은 요인들을 포함 제외 기준으로 확대하였을 때에는 약 94%의 환자들이 배제되게 된다.[7,9,37] 실제 환자들은 생활방식, 식이형태, 주변환경, 호흡기 감염, 경제 · 교육 수준, 동반질환, 만성 질환의 가족력, 낮은 약제 순응도와 같은 질병의 경과에 영향을 미칠 수 있는 수많은 교란 요인들을 지니고 있어 무작위대조 시험에서 증명된 효능에 비해 치료 효과가 떨어지는 경우가 흔하게 발생하게 된다.[35,38,39] 임상 진료지침은 무작위대조 시험에서 생성된 근거를 기반으로 권고 수준을 결정하게 되고, 그 결과 대부분의 천식 진료지침은 1차 천식 조절제로 흡입용 스테로이드제를 권고하고 있다. 약제 순응도가 매우 높고, 다른 동반질환이 없는 순수한 천식 환자에서 흡입용 스테로이드제가 류코트리엔 수용체 길항제보다 효능이 높다는 점은 의심의 여지가 없다.[40] 그러나 실제 진료 현장의 환자 대상 실용적 임상 연구에서는 류코트리엔 수용체 길항제가 흡입용 스테로이드제보다 순응도가 2배 이상 높아 치료 효과가 더 뛰어나다는 보고들이 이어지고 있다.[41,42] 즉, 흡입용 스테로이드제가 류코트리엔 수용체 길항제에 비해 효능이 뛰어나지만 장기적으로는 약제 순응도가 낮아 실제 환자들에게서는 류코트리엔 수용체 길항제가 더 효과적일 수 있다는 연구 결과로, 임상 진료지침이 이와 같은 실제 진료 현장에서의 비교 효과를 반영해야 한다는 의견이 높아지고 있다.[8,9] 2005년도 *The New England Journal of Medicine*에 기술된 "Drugs do not work in patients who don't take them"과 같이, 실제 진료에서는 약제의 순수한 효능뿐만 아니라 약제의 순응도와 같이 치료 효과에 영향을 미치는 요인들을 반드시 고려해야 할 것이다.[43] 이와 같은 이유로 무작위대조 시험에서 증명된 중재의 효능이 실제 임상 환자들에게서도 비교효과가 있는지를 검증하는 실용적 임상 시험의 필요성이 대두되게 되었고,[37] 최근 유럽알레르기임상면역학회(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)에서는 Respiratory Effectiveness Group-EAACI를 조직하고 실용적 임상 시험 연구를 주도하고 있다.[9]

(2) 실용적 임상 시험

Salford Lung Study 그룹에서 수행중인 무작위, 개방표지(open-label) 하루 한 번 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 분말흡입기의 비교 효과 연구의 경우, 연구 포함 기준으로 2,906명의 18세 이상, 일반의사(general physician)에게 진단받은 현증천식, 천식 조절제로 스테로이드 흡입제 사용 세 가지 조건만을 적용하였고, 생명을 위협하는 최근의 중증 천식 발작과 만성 폐쇄 폐 질환만으로 배제기준을 최소화하여 다양한 요인들을 지니는 실제 임상 환자들에게서도 치료제가 효과가 있는지를 증명하기 위해 현재 진행 중인 대표적인 실용적 임상 시험이다.[44] 반면에 FF/VI 무작위대조 시험에서는 12세 이상, 연구 개시 1년 이전에 진단받은 천식, 연구 개시 최소 12주 이전부터 스테로이드 흡입제 유지 치료, 1년 이내에 경구 스테로이드 복용, 입원 또는 응급실 방문이 필요할 정도의 천식 발작이 1회 이상과 같은 엄격한 선별을 통한 천식 환자 중 기관지확장제 사용 전 1초간노력성호기량이 50%–90%, 기도가역성이 12% 이상인 경우만을 연구 대상으로 포함하고, 연구 기간 동안 연구 약제를 제외한 천식 약제 사용은 철저히 제한하였다.[45] 이와 같이 엄격한 포함 제외 기준을 적용한 치료제의 독립적인 효능을 조사하는 무작위대조 시험과 달리 실용적 임상 시험은 실제 환자 대상으로 다양한 교란 요인에도 불구하고 효과가 있는지를 조사하는 연구 방법으로 정의할 수 있다.[9] 실제 진료 현장은 무작위대조 시험과는 달라서, 질환의 중증도, 동반질환, 치료 순응도, 치료 반응, 약제 부작용, 비만, 직/간접 흡연, 생활 환경, 경제 수준 등 치료의 효과를 증감시키는 수많은 요인들이 존재하게 된다. 따라서 실제 환자의 치료제의 선택과 장기적인 치료 계획 수립을 위한 의사결정(decision making)을 위해서는 이러한 요인들의 동반 유무에 상관없는 효과적인 치료제/치료법의 선택이 매우 중요하다. 이를 위해서는 연구 결과를 일반 환자군에게 확대 적용할 수 있는 외적 타당도가 매우 중요하게 되며, 실용적 임상시험은 최소한의 포함 제외 기준 적용을 통해 외적 타당도를 최대화하여 실제 진료 현장의 환자들에게 확대 적용할 수 있도록 연구 결과의 일반화(generalizability)에 중점을 둔 연구 설계로 낮은 내적 타당도로 인해 다양한 요인들이 연구 결과에 간섭하게 되는 단점이 있다. 이러한 단점의 극복을 위해 외적 타당도를 유지하면서 내적 타당도를 높이는 무리무작위화법(cluster randomization)이 주로 사용되고 있다.[46,47]

무리무작위화법을 적용한 실용적 임상 연구는 유사 임상 연구

(quasi-experimental study)로 불리며, 개개인을 무작위로 추출하여 중재군과 대조군에 할당하는 무작위대조 시험과는 달리 많은 수의 무리(cluster)로 분류하고, 그 무리들을 중재군과 대조군에 무작위로 할당하는 방식으로 각 무리에 속한 개인들에게 같은 중재를 적용하는 방식이다. 지역, 가족 또는 연구 기관을 무리로 분류하는 것이 일반적이며 개개인의 무작위에 비해 연구 결과의 오염을 조정할 수 있는 장점이 있으나 설계와 결과의 분석이 복잡하고, 검증력을 위해 더 많은 대상군을 필요로 하는 단점이 있다.[48,49]

소아 천식에서도 무리무작위화법을 이용한 다양한 실용적 임상 시험이 수행되고 있다. 모유수유 장려 중재를 통한 천식 예방 효과를 규명하고자 총 17,046명의 모자쌍을 대상으로 캐나다에서 수행된 모유수유 장려 중재 연구(promotion of breastfeeding intervention trial)는 하나의 산부인과병원과 그 병원에서 출생할 아이들을 경과 관찰할 소아과를 짝지어서 하나의 무리로 정의하고, 총 31개의 무리를 모유수유를 장려하는 시험군과 대조군에 무작위 배정하여 모유수유 장려 중재를 통한 천식 예방 효과를 규명하고자 1996년부터 수행된 실용적 임상 연구로, 연구 결과 모유 수유가 6세 천식 발생과 알레르기 감작을 예방하지 못함을 보고하였다.[47] Prompting Asthma Intervention in Rochester-Uniting Parents and Provides intervention은 천식 조절 상태 체크리스트, 천식 진료 알고리즘, 천식 악화 요인과 약제 사용 방법 등의 교육 프로그램을 탑재한 태블릿 PC 프로그램인 Prompts의 임상적 효과를 조사하기 위한 실용적 임상 시험으로, 12명의 1차 진료의를 무작위로 각각 6명의 Prompt 군과 대조군으로 나눈 뒤, 2–12세 소아 천식 환자 638명을 319명씩 각 군에 무작위 할당을 통해 내적 타당도를 높인 연구이다.[50]

물론 실용적 임상 시험에도 치명적인 단점이 존재하게 된다. 이 중 눈가림이 어렵고, 내적 타당도가 상대적으로 낮기 때문에 선택치우침이 개입할 가능성이 높고, 무리무작위화를 통해 선택치우침을 배제한다고 해도 무작위대조 시험에서 발생하는 무작위오차(random error)와는 다른 계통오차(systematic error)가 발생할 가능성이 높다. 즉, 무리별 진료 행태의 차이와 일부 군에서만 발생하는 영향을 배제하기 위해서는 많은 수의 무리가 필요하게 된다.[35,51]

결 론

무작위대조 시험은, 신뢰도와 내적 타당도가 가장 높은 연구 방법으로 신약 또는 신의료기술의 효능과 안정성을 입증하는 데 최적 표준모델이라는 점에는 의심의 여지가 없다. 다만, 실제 환자들은 무작위대조 시험의 환자군처럼 단순하지도 않고, 순응도가 높지도 않기 때문에 무작위대조 시험의 결과를 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 결국, 이러한 효능이 정말 효과가 있는지에 대한 검증의 중요성이 점차 부각되고 있다. 비교 효과 조사를 위해서는 실용적 임상 시험, 환자군 코호트와 같은 임상 관찰 연구, 후향적 환자 데이터 분석 연구와 같은 다양한 형태의 실제 환자를 대상으로 하는 연구 방법을 활용할 수 있으며, 중요한 임상적 질문에 대한 해법을 얻기 위해서는 각각의 연구 설계의 강점과 약점을 이해하고, 윤리적 · 법적 문제, 비용, 시간 등을 고려해서 최선의 연구 방법을 선택하는 것이 무엇보다 중요할 것이다.

REFERENCES

1. Rueter K, Haynes A, Prescott SL. Developing primary intervention strategies to prevent allergic disease. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:40.
2. Caminati M, Durie-Filipovie I, Arasi S, Peroni DG, Zivkovie Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:702-10.
3. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? Lancet 2015;386:1075-85.
4. Yang HJ, Lee SY, Suh DI, Shin YH, Kim BJ, Seo JH, et al. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and methods. BMC Pulm Med 2014;14:109.
5. Nath R, Ahuja RC, Kumar S. Clinical epidemiology: what, why and how? Indian J Ophthalmol 1995;43:83-7.
6. Iwanaga T, Tohda Y. Importance of clinical epidemiology research in studies on respiratory diseases. Respir Investig 2013;51:217-23.
7. Roche N, Reddel HK, Agusti A, Bateman ED, Krishnan JA, Martin RJ, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. Lancet Respir Med 2013;1:e29-30.
8. Price D, Smith P, Hellings P, Papadopoulos N, Fokkens W, Muraro A, et al. Current controversies and challenges in allergic rhinitis management. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:1205-17.
9. Price D, Brusselle G, Roche N, Freeman D, Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. Breathe (Sheff) 2015;11:26-38.
10. Rivas-Ruiz F, Exposito-Ruiz M, Dominguez-Almendros S. Research designs in clinical epidemiology. Allergol Immunopathol (Madr) 2012;40:117-24.
11. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2009;106:262-8.
12. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet 2008;372:1039-48.
13. Singh M. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. Lancet 2009;373:119.
14. Lawrence J, Moore E, Port L, Danchin M, Connell T. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. Lancet 2009;373:119.
15. Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA Jr, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2015;135:441-8.
16. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2015;100:81-9.
17. Yang HJ, Qin R, Katusic S, Juhn YJ. Population-based study on association between birth weight and risk of asthma: a propensity score approach. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:18-23.

18. Cai T, Zheng Y. Evaluating prognostic accuracy of biomarkers in nested case-control studies. Biostatistics 2012;13:89-100.
19. Ortqvist AK, Lundholm C, Carlström E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Almqvist C. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. Pediatrics 2009;124:e737-43.
20. DiPietro NA. Methods in epidemiology: observational study designs. Pharmacotherapy 2010;30:973-84.
21. Magnus MC, DeRoo LA, Haberg SE, Magnus P, Nafstad P, Nystad W, et al. Prospective study of maternal alcohol intake during pregnancy or lactation and risk of childhood asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Alcohol Clin Exp Res 2014;38:1002-11.
22. Covar RA, Fuhlbrigge AL, Williams P, Kelly HW; the Childhood Asthma Management Program Research Group. The Childhood Asthma Management Program (CAMP): Contributions to the Understanding of Therapy and the Natural History of Childhood Asthma. Curr Respir Care Rep 2012;1:243-50.
23. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med 2012;367:904-12.
24. Newcomb DC, Cephus JY, Boswell MG, Fahrenholz JM, Langley EW, Feldman AS, et al. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1025-34.e11.
25. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315-23.
26. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1535-46.
27. Kim KW, Ahn K, Yang HJ, Lee S, Park JD, Kim WK, et al. Humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:48-56.
28. Yang HJ, Kim HJ, Yu J, Lee E, Jung YH, Kim HY, et al. Inhalation toxicity of humidifier disinfectants as a risk factor of children's interstitial lung disease in Korea: a case-control study. PLoS One 2013;8:e64430.
29. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;383:1549-60.
30. Proctor RN. The anti-tobacco campaign of the Nazis: a little known aspect of public health in Germany, 1933-45. BMJ 1996;313:1450-3.
31. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. J Allergy Clin Immunol 2014;134:593-601.e12.
32. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:433-9.
33. STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J 1948;2:769-82.
34. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000;342:1887-92.
35. Brass EP. The gap between clinical trials and clinical practice: the use of pragmatic clinical trials to inform regulatory decision making. Clin Pharmacol Ther 2010;87:351-5.
36. Battaglia S, Basile M, Spatafora M, Scichilone N. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? Respiration 2015;89:383-9.
37. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? Thorax 2007;62:219-23.
38. Krauskopf KA, Sofianou A, Goel MS, Wolf MS, Wilson EA, Martynenko ME, et al. Depressive symptoms, low adherence, and poor asthma outcomes in the elderly. J Asthma 2013;50:260-6.
39. Mosnaim G, Li H, Martin M, Richardson D, Belice PJ, Avery E, et al. Factors associated with levels of adherence to inhaled corticosteroids in minority adolescents with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112:116-20.
40. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD002314.
41. Dorais M, Blais L, Chabot I, LeLorier J. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids. J Asthma 2005;42:385-93.
42. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. N Engl J Med 2011;364:1695-707.
43. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487-97.
44. Woodcock A, Bakerly ND, New JP, Gibson JM, Wu W, Vestbo J, et al. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. BMC Pulm Med 2015;15:160.
45. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lotvall J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 2014;69:312-9.
46. Garbutt JM, Yan Y, Highstein G, Strunk RC. A cluster-randomized trial shows telephone peer coaching for parents reduces children's asthma morbidity. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1163-70.e1-2.
47. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. BMJ 2007;335:815.
48. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ 2012;345:e5661.
49. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. Allergol Immunopathol (Madr) 2008;36:280-90.
50. Halterman JS, Fagnano M, Tremblay PJ, Fisher SG, Wang H, Rand C, et al. Prompting asthma intervention in Rochester-uniting parents and providers (PAIR-UP): a randomized trial. JAMA Pediatr 2014;168:e141983.
51. Lurie JD, Morgan TS. Pros and cons of pragmatic clinical trials. J Comp Eff Res 2013;2:53-8.