

비교효과평가를 위한 성과연구

배 종 면

제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실

Comparative Effectiveness Evaluation as Outcomes Research

Jong-Myon Bae, MD

Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

ABSTRACT

In spite of being several results of efficacy obtained by randomized controlled trials about new health technologies, evidences related to real effectiveness confirmed by head-to-head direct comparison should be needed in order to improve qualities of healthcare. The comparative effectiveness evaluation (CEE) as outcomes research have suggested as the important tool for developing evidence-based information to patients, clinicians, and other decision makers about which technologies are most effective for which patients under specific circumstances. Four major methods of outcomes research are applied as systematic reviews and meta-analyses, cohort studies using registries, linkage of large databases, and pragmatic clinical trials. Through activating the CEE, the best and most effective technologies should be adopted rapidly in routine clinical practices.

(J Korean Soc Hypertens 2012;18(1):24-28)

Key Words: Outcome assessment (health care); Comparative effectiveness research; Meta-analysis; Technology assessments, biomedical

서 론

급성심근경색 발생 후 회복한 환자에게 베타차단제를 투약하는 것은 환자 예후에 도움이 된다는 사실에 대하여 누구나 동의할 것이다. 그러나 베타차단제가 무작위배정 신약으로 개발되어 진료 현장에 도입되었던 1970-80년대 로 되돌아가 살펴보았을 때, 당시 약물의 효과에 대한 연구 결과들은 Table 1에서와 같이 혼란스러웠다. 이런 혼란

속에서 Antman 등¹⁾은 1972년부터 1988년까지 발표된 17 개의 무작위임상시험 (randomized control trials, RCT) 결과들을 당시 새로운 의학통계 기법인 누적메타분석 (cumulative meta-analysis)을 적용하여 약물투여의 효과를 1992년에 발표하였다. 그럼에도 불구하고 베타차단제 처방이 진료 현장에 자리 잡는 데는 25년의 세월이 필요 하였다.²⁾

이상의 사실에서 우리가 생각해 볼 수 있는 내용은 다음과 같다.

첫째, 의학적 근거 수준에서 가장 높은 위치를 점하고 있는 RCT 결과들은 나름대로의 한계를 가지고 있다는 것이다. 그 이유로는 내적 타당성을 확보하기 위하여 대

논문접수일: 2012.1.16, 수정완료일: 2012.2.15, 게재승인일: 2012.2.16
교신저자: 배종면
주소: 제주도 제주시 제1로 102 제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실
Tel: 064) 755-5567, Fax: 064) 725-2593
E-mail: jmbae@jejunu.ac.kr

Table 1. Several conclusions of effect of a beta-adrenergic receptor blocker in myocardial infarction

Author (reference)	Year of publication	Conclusions
Reynolds and Whitlock ³⁾	1972	Most patients felt better when exercised while taking alprenolol but there was no significant difference in the frequency of angina or ischaemic changes in the electrocardiogram during exercise with or without alprenolol.
Roland et al. ⁴⁾	1979	Beta-blockers showed little evidence of useful antiarrhythmic action in the dosage used, but increasing the dosage in suspected myocardial infarction is not practicable because of the risk of hypotension. The findings raise grave doubts about the value of studying arrhythmias to assess drugs intended to reduce mortality from myocardial infarction.
Pratt and Roberts ⁵⁾	1983	Authors recommend treatment of all patients who can tolerate beta blockade after acute MI, beginning in the late hospitalization phase and continuing for at least 2 years.
Baber and Lewis ⁶⁾	1983	It is unclear how long oral treatment should be maintained, nor is it known if stopping beta blockade increases the risk of sudden death or reinfarction.
Pedersen ⁷⁾	1983	Authors conclude that chronic treatment with timolol in survivors of acute myocardial infarction who can tolerate beta-adrenergic blockade is effective in reducing both total mortality and reinfarction over 33 months.
Hampton ⁸⁾	1983	It is not clear how beta blockers reduce fatality, nor whether any one of this group of drugs is more effective than any other. Beta blockers produce adverse reactions and the risks of treatment have to be balanced against the benefits. It is not clear when treatment should begin, nor when it should stop. It is not possible to identify a sub-group of patients who should be given a beta blocker and another group in which treatment is unnecessary.
Pratt ⁹⁾	1984	Most patients should receive, routinely, a beta-blocker at the time of discharge from the hospital after infarction.

상자 선정 기준을 엄격히 적용하면서 이상적이고 동질적인 환자로 선정이 되어 실제 환자의 다양한 특성을 반영하지 못하며, 효능(efficacy)에 초점을 두고 대상자 수를 결정해서 희귀한 이상 반응을 보기에는 대상자 수가 상대적으로 부족하며, 추적관찰 기간이 상대적으로 짧아 장기간의 효과를 보기 어렵다는 것이다.¹⁰⁾

둘째, 시판허가를 위해 수행한 RCT 결과로 얻어진 효능만으로는 진료에 그대로 반영하기에는 한계가 있어 실제 진료 현장에서 수행되고 있는 상황에서 해당 약물 혹은 기술의 효과 - 달리 말해서 실제적인 성과를 알아낼 필요가 있다는 것이다. 이런 배경에서 성과연구(outcomes

research)가 등장하였다.¹¹⁾

효과 비교를 위한 성과연구

1970년에서 1980년에 걸쳐 미국 내 지역별로 보건의료 서비스 제공 양상에 큰 차이가 있다는 사실들이 부각되었다.¹²⁾ 특히 자궁절제술, 탈장재건술, 편도절제술 등에서 지역 환자의 특성에 차이가 없음에도 불구하고 수술 시행 건수의 편차가 크게 나타났다. 이런 현상은 해당 질환자의 임상적 특성 차이에 기인하기보다는, 시술을 결정하는 의료진의 선입관 차이에 따른 것이란 해석이 제기되었

Table 2. Definitions of outcomes research (OR) and comparative effectiveness research (CER)

Author (reference)		Definition
Curtis et al. ¹⁴⁾	OR	Clinical research attempting to understand and improve the outcomes of illness and medical treatment by focusing on those outcomes important to patients and society
Institute of Medicine ¹⁵⁾	CER	Generation and synthesis of evidence that compares the benefits and harms of alternative methods to prevent, diagnose, treat, and monitor a clinical condition, or to improve the delivery of care

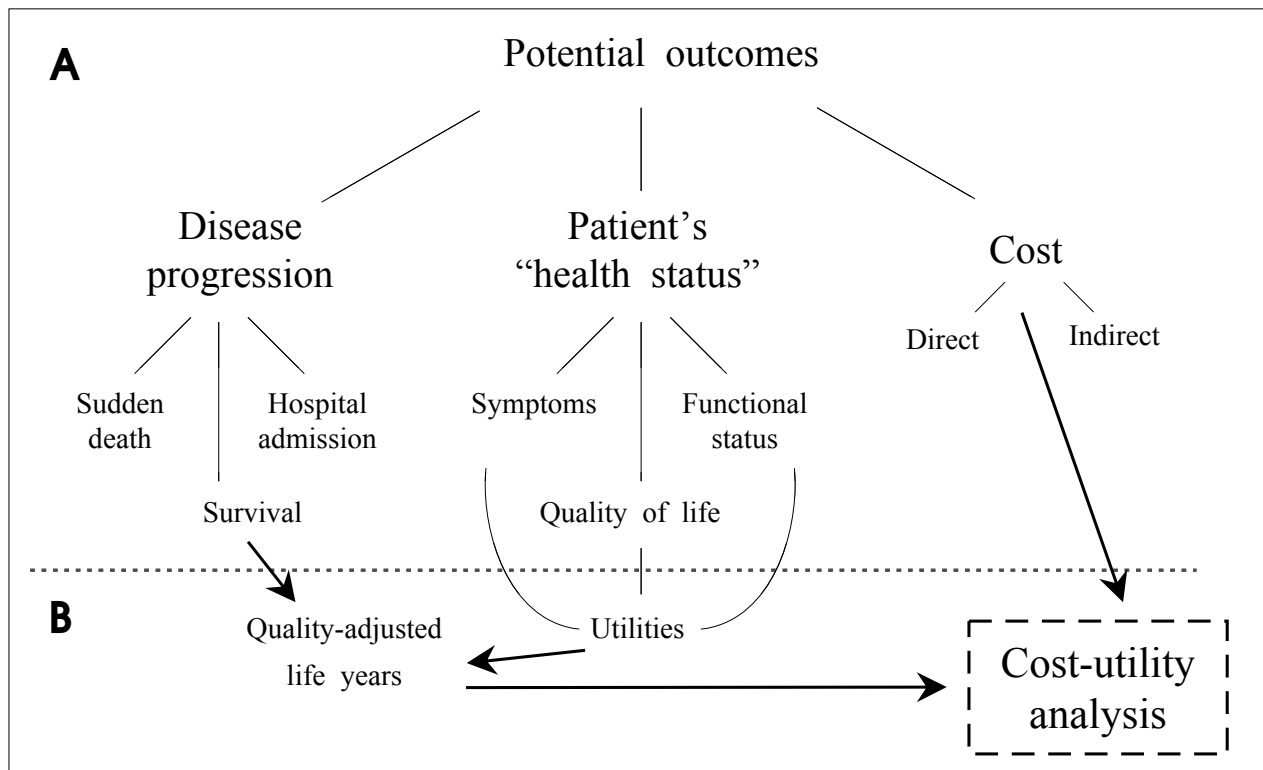


Fig. 1. The range of outcomes associated with heart failure. (A) Range of clinical outcomes associated with heart failure. (B) Integration of multiple endpoints (From Spertus JA, et al. Am Heart J. 2002;143:636-42).¹⁶⁾

다.¹³⁾ 이에 따라 보건의료 서비스가 시행될 때의 실제적인 영향, 즉 성과를 평가하는 연구가 필요하다는 주장이 부각되었고,¹⁷⁾ 이런 목적의 연구를 성과연구라고 부르게 되었다.¹⁸⁾ 곧 이어 ‘성과’란 진료 현장에서의 실제 ‘효과’와 같은 의미를 갖는 것으로 이해되면서 effectiveness research, outcomes and effectiveness research 등의 용어와 혼용되었다.¹¹⁾ 이후 2000년을 들어서면서, 동일한 치료 효능을 가진 의료기술들을 직접 비교하자는 취지에서 비교효과연구(comparative effective research)라는 용어가 대두되었다.¹⁹⁾ 이렇게 역사적 배경이 같다 보니 Table 2에서 성과연구와 비교효과연구의 정의를 제시한 것에서 보듯이 두 연구가 추구하는 목적, 대상 등이 유사하다.

한편, 보건의료에 있어 성과는 임상적 차원, 질적 차원, 경제적 차원의 3가지로 나누고 있으며,²⁰⁾ 이에 따라 Spertus 등¹¹⁾은 심부전에 대해 적용을 하여 Fig. 1과 같이 제시하였다. 이러한 성과들을 평가하기 위하여 비교효과 연구는 다음 4가지 연구 방법들을 적극 활용하고 있다.²¹⁾

첫째, 기존의 관련 문헌들을 체계적으로 검토하여 근거들을 종합하는 체계적 문헌고찰(systematic review) 및 메타분석법. 둘째, 다른 용도로 구축된 대형 전산자료를 서로 연계하여 새로운 상황을 알아보는 현황 분석. 셋째, 실제 진료 상황을 그대로 반영한 등록 자료(registry)를 이용하여 추적관찰을 수행하는 코호트(cohort) 방법. 넷째, 진료 상황을 그대로 유지하면서 같은 목적으로 수행되고 있는 여러 치료법을 무작위로 배정하여 그 효과를 직접 비교하려는 실용임상시험(pragmatic clinical trial, PCT).

체계적 문헌고찰 및 메타분석법 적용의 한 예로는 영국의 Medical Research Council이 주도한 Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury (CRASH) 연구가 있다.²²⁾ 두부 손상 환자에 있어 근거가 확실하지 않은 가운데 부종 예방을 이유로 스테로이드 정주를 처방하는 관행에 대하여, 관련한 16개의 문헌을 고찰하여 메타분석을 한 결과 정주를 하는 것이 오히려 해가 되는 것으로 나왔다. PCT 방법론^{10,23)} 적용의 한 예로는 유명한

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) 연구가 있다.²⁴⁾ 현재 고혈압 환자에게 처방되고 있는 안지오텐신 전환효소억제제(lisinopril), 칼슘채널차단제(amlodipine), 이뇨제(chlorthalidone)를 진료 현장에서 무작위로 배정한 뒤 추적한 결과를 비교하였을 때, 가장 약값이 싼 이뇨제가 심혈관계 질환 예방에 더 우위가 있는 것으로 나왔다. 이 연구에서 고려할 점은 lisinopril, amlodipine 모두 시판허가를 위한 3상 임상시험에서 위약군과의 비교를 통해 효능을 입증받아 진료 현장에 사용되고 있는 약제라는 사실이다. 즉 시판허가용 효능은 확보하였지만, 실제 효과 정도를 알아보기 위해 ALLHAT 연구를 통해 약제별로 직접비교를 했을 때는 약값이 높은 약물에서 원하는 효과는 못하다는 사실을 알아낸 것이다.

결론

지금까지 소개한 연구 사례들이 우리에게 시사하는 바를 정리하면 다음과 같다.

첫째, Antman 등¹⁾의 연구는 개별 임상연구들이 다양한 결과를 도출하는 상황에 처할 때 이를 종합하여 실제 근거를 창출하는 비교평가연구가 활성화될 필요가 있음을 알려준다.

둘째, 효과가 있다는 근거가 충분함에도 불구하고 심근경색 환자에게 베타차단제를 널리 처방하게 될 때까지 25년의 세월이 걸렸다는 Lee²⁾의 지적에서, 환자에게 도움이 된다는 근거가 확보된다면 의료인들은 신속히 환자에게 적용되도록 노력해야 한다는 것이다. 즉, 근거가 확보된 의료 서비스라면 실제 진료 현장에 공급될 수 있는 노력도 병행해야 할 것이다. 이를 위하여 임상진료지침(clinical practice guideline) 개발 및 실행이 한 방안일 것이다.

셋째, 진료 현장에서 관행으로 행하여지고 있는 서비스라도 CRASH 연구²²⁾처럼 나중에 효과가 없거나 유해하다는 근거가 제시될 경우, 이 또한 진료 현장에 빠르게 확산시켜서 보건의료의 질을 유지시켜야 할 것이다. 따라서 관행으로 행하여지고 있는 기존 의료 서비스에 대하여 성

과연구를 적극 수행할 필요가 있으며, 그 결과를 확산시키는 노력 또한 요구된다.

넷째, 마지막으로 ALLHAT 연구²⁴⁾를 통해, 우리는 새로운 약제나 기술을 개발하기 위해 수행하는 효능 규명의 임상시험만으로는 부족하다는 점을 인정할 수 있다. 실제 진료 현장에서 다양한 특성의 환자에서 얻어낸 효과를 근거로 진료에 반영해야 함을 강조해야 하며, 이를 위해 향후 PCT 연구가 활성화되어야 할 것이다.

의학 연구의 궁극적 목표가 환자가 가진 질병을 치료하여 보건의료 서비스의 질을 향상시키는 것이다. 그동안 의학 연구가 임상적 효능에 초점을 두고 진행되었다면, 앞으로는 임상적 효과에 대한 근거를 확보하는 데 노력해야 할 것이다.²⁵⁾ 이를 위해서 성과연구 또는 비교효과연구의 개념을 이해하고 관련한 방법론을 적용한 연구가 활성화되어야 할 것이다. 2009년 한국보건의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency)이 개원하고 2010년 근거창출임상연구국가사업단이 설립되면서 성과 연구 및 임상진료지침 개발에 필요한 방법론적 지원과 인력 및 연구비 지원을 하고 있는 상황을 지렛대로 삼는 것도 활성화의 한 방안이 될 것이다.

References

1. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. JAMA. 1992;268:240-8.
2. Lee TH. Eulogy for a quality measure. N Engl J Med. 2007;357:1175-7.
3. Reynolds JL, Whitlock RM. Effects of a beta-adrenergic receptor blocker in myocardial infarction treated for one year from onset. Br Heart J. 1972;34:252-9.
4. Roland JM, Wilcox RG, Banks DC, Edwards B, Fentem PH, Hampton JR. Effect of beta-blockers on arrhythmias during six weeks after suspected myocardial infarction. Br Med J. 1979;2:518-21.
5. Pratt CM, Roberts R. Chronic beta blockade therapy in patients after myocardial infarction. Am J Cardiol. 1983;52:661-4.
6. Baber NS, Lewis JA. Beta-adrenoceptor blockade and myocardial infarction: when should treatment start and for how

- long should it continue? *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):171-7.
7. Pedersen TR. The Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):149-53.
8. Hampton JR. The use of beta blockers following myocardial infarction-doubts. *Eur Heart J*. 1983;4 Suppl D:151-7.
9. Pratt CM, Young JB, Roberts R. The role of beta-blockers in the treatment of patients after infarction. *Cardiol Clin*. 1984;2:13-20.
10. Hotopf M. The pragmatic randomised controlled trial. *Adv Psychiatr Treat*. 2002;8:326-33.
11. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Outcomes research in mental health: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002;181: 8-16.
12. Caper P. Variations in medical practice: implications for health policy. *Health Aff (Millwood)*. 1984;3:110-9.
13. Brook RH, Lohr K, Chassin M, Kosecoff J, Fink A, Solomon D. Geographic variations in the use of services: do they have any clinical significance? *Health Aff (Millwood)*. 1984;3: 63-73.
14. Curtis JR, Rubenfeld GD, Hudson LD. Training pulmonary and critical care physicians in outcomes research: should we take the challenge? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1012-5.
15. Institute of Medicine. Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: The National Academies Press, 2009:13.
16. Spertus JA, Tooley J, Jones P, Poston C, Mahoney E, Deedwania P, et al. Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHEsus (EPlerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study). *Am Heart J*. 2002;143:636-42.
17. Wennberg JE. Dealing with medical practice variations: a proposal for action. *Health Aff (Millwood)*. 1984;3:6-32.
18. Salive ME, Mayfield JA, Weissman NW. Patient Outcomes Research Teams and the Agency for Health Care Policy and Research. *Health Serv Res*. 1990;25:697-708.
19. Manchikanti L, Falco FJ, Boswell MV, Hirsch JA. Facts, fallacies, and politics of comparative effectiveness research: Part I. basic considerations. *Pain Physician*. 2010;13:E23-54.
20. Bruner DW. Outcomes research in cancer symptom management trials: the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) conceptual model. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2007;(37):12-5.
21. Vogenberg FR. Comparative effectiveness research: valuable insight or government intrusion? *P T*. 2009;34:684-5.
22. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1321-8.
23. Karanickolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, Schunemann H, Guyatt GH. A new 'mechanistic-practical' framework for designing and interpreting randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:479-84.
24. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
25. Dougherty D, Conway PH. The "3T's" road map to transform US health care: the "how" of high-quality care. *JAMA*. 2008;299:2319-21.