National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

NECA - 기본연구

성과연구를 위한 등록체계 구축 지침서 개발

2010. 12. 31

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

연구경과

연구시작일
2010년 5월 1일

토론회 개최일
2010년 11월 22일

연구 종료일
2010년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일
2011년 1월 26일

연구성과검토위원회 검토일
2011년 4월 8일

보고서 최종 수정일
2011년 5월 31일

주의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.

2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자	참여연구원
남병호 국립암센터	**이현주** 한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 부연구위원 **김진희** 근거창출임상연구국가사업단 책임연구원 **장은진** 한국보건의료연구원, 자료분석팀 책임연구원 **최지은** 한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 책임연구원 **현민경** 한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 책임연구원 **정선영** 한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 책임연구원 **황진섭** 한국보건의료연구원, 자료분석팀 책임연구원 **이은주** 한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 연구사 **이나래** 한국보건의료연구원, 보건의료성과분석팀 연구사 **김유리** 근거창출임상연구국가사업단 연구사 **이 솔** 한국보건의료연구원, 자료분석팀 과제지원연구원

목차

Executive Summary ····· i

요약문 ····· i

1. 서론 ····· 1

1.1. 연구배경 ····· 2

1.2. 연구의 필요성 ····· 3

1.3. 연구목적 ····· 4

2. 연구방법 ····· 5

2.1. 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 지침서 개발 ····· 6

2.2. 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 현황 ····· 10

3. 연구결과 1: 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 지침서 개발 ····· 12

3.1. 환자등록체계 구축 ····· 13

3.2. 환자등록체계의 운영 ····· 58

3.3. 환자등록체계 평가 ····· 82

4. 연구결과 2: 성과연구를 위한 환자등록체계구축 현황 ····· 85

4.1. 국내현황 ····· 86

4.2. 질환별 임상연구센터 환자등록체계 구축 현황 ····· 90

4.3. 국외현황 ····· 100

4.4. 시사점 ····· 109

5. 고찰 ····· 110

5.1. 연구결과 요약 ····· 111

5.2. 연구의 의의 ····· 112

5.3. 연구의 한계 ····· 113

5.4. 후속연구 제안 ····· 113

6. 결론 및 정책제언 ····· 114

7. 참고문헌 ····· 116

8. **부록** ····· 119

부록 1. World Medical Association Declaration of Helsinki ····· 120

부록 2. 환자(피험자) 설명문 및 동의서 ····· 129

부록 3. 환자등록체계 평가지표 ····· 135

표 차례

표 1. 연구 설계 시 고려사항 ····· 26

표 2. 무작위배정 비교 임상시험에서 연구대상자를 선정할 때 고려하여야 할 사항 ····· 27

표 3. 연구 질문에 따른 주요 노출변수와 결과변수: 예시 ····· 28

표 4. 확률표본추출법 ····· 31

표 5. 비확률 표본추출법 ····· 32

표 6. 환자등록체계의 주요 자료원과 장단점 ····· 46

표 7. 환자등록자료 구축의 목적에 따라 고려하여야 할 수집변수 ····· 47

표 8. 병원 모집의 고려사항 및 방법 ····· 59

표 9. 의사 모집의 고려사항 및 방법 ····· 60

표 10. 환자 등록의 고려사항 및 방법 ····· 62

표 11. Clinicaltrials.gov에 등록된 관찰연구의 수 ····· 90

표 12. IRIS-DES Registry 구체적 내용 ····· 92

표 13. 제 2형 당뇨병코호트 대상자 선정 기준 ····· 95

표 14. Number of Persons by Race and Hispanic Ethnicity for SEER Participants ····· 102

표 15. ICD-9 코드에 의한 ADRD의 분류 ····· 103

그림 차례

그림 1. 미국 ARHQ에서 운영 중인 환자등록사업 연구 지원 사이트 ····· 7

그림 2. 말레이시아 보건복지당국에서 운영 중인 환자등록사업 연구 지원 사이트 ····· 8

그림 3. SEPHO 홈페이지 중 질병등록자료에 대한 부분 ····· 9

그림 4. 코호트 내 환자-대조군 연구에서 대조군 선정과 환자-코호트 연구에서 소코호트 선정 ····· 36

그림 5. KorMI 등록연구 홈페이지 ····· 87

그림 6. Long-term follow-up process of korean childhood cancer survivors ····· 88

그림 7. CRCD 공통프로토콜 등록을 위한 GUIDE BOOK ····· 97

그림 8. SEER registry참여 지역과 지원기관 ····· 100

그림 9. South Carolina Alzheimer's Disease Registry, 2007 ····· 104

Executive Summary

The present study was attempted to develop researcher friendly establishment guidelines for patient registries for the performance of successful outcome researches and to draw out issuing points for the future successful outcome researches through the case analyses of the currently establishing and operating patients registries, and its detailed purposes could be listed as in below.

Firstly, the development and distribution of researcher friendly guidelines are accomplished for the planning, performing and evaluating outcome researches though creating patient registries.

Secondly, issuing points for the successful performances of outcome researches are drawn out through the case analyses of the currently operating exemplary registries.

Thirdly, the protocol for data collection, analysis and report in outcome researches is provided, and which will contribute to enhance the quality of the outcome researches by its use in the patient registries.

Fourthly, the legal and ethical problems that should be considered in the outcome researches of using the patient registries are understood and managing tasks are drawn out.

Fifthly, it contributes the activation of outcome researches through creating the patient registries in clinical research centers.

In the development of guideline for outcome researches, previous research manuals, guidelines and handbooks for outcome researches were surveyed and analyzed to decide contents of a guideline. Among them, the present study established a guideline by complementing the data gathered from the previous literatures and Korean circumstances, and based on the 2nd edition of the 'Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide' that was provided by

AHRQ of US.

The guideline holds total 11 chapters of the following 6 chapters regard on creating the patient registries, including the Chapter 1. Patient outcomes and patient registries; Chapter 2. Considerations in creating patient registries; Chapter 3. Registry design; Chapter 4. Use of registries in Product Safety Assessment; Chapter 5. Data sources for registries; Chapter 6. Principles of Registry Ethics, Data Ownership, with the following 4 chapters regard on the Operation of registries of the Chapter 7. Recruiting and Retaining Participants in the Registry; Chapter 8. Data collection and Quality Assessment; Chapter 9. Adverse Event Detection, Processing and Reporting; Chapter 10. Analysis and Interpretation of Registry Data., and Chapter 11. regards on the Assessing Quality of Registries.

For the successful outcome researches, the currently creating and operating registries were analyzed to draw out issuing points. The following 3 patient registries within the nation were analyzed by including the registry studies regard on the current status of Korean patients having acute myocardial infarction (Korea Working Group on Myocardial Infarction, KorMI), Pediatric brain tumor Registry, and Korean Breast Cancer Registry, and the 9 patient registries in clinical centers (IRIS-DES Registry, COREA, KOLD, ANOLD, Type II diabetes patient cohort, CREDOS, CRCS, Multi-centered forward-looking cohort for end-stage renal failure patients, KORONA) were included along with the following 6 patient registries outside of the nation (Surveillance Epidemiology and End Results, Alzheimer's Disease Registry, European Liver Transplant Registry, National Cardiovascular Data Registry, National Diabetes Registry, The National Oncologic PET Registry). Based on the analyses results, the following issuing points for reviewing the necessity of establishing patient registries, advanced discussion for data ownership, preparation of promotion tactics for data utilization, and preparation of multi-field cooperative educational

program were collected. In the patient registry creation, the considerations for the above listed issuing points should be managed.

The guideline that was developed by the present study is expected to take stepwise guiding roles for the researchers who perform systematic outcome researches by using patient registries. But since the present guideline is pointed out to be complemented by the absence of field-based case provision, additional efforts seem necessary for that matter in the future edition of the publication.

In addition, for the outcome researches to be used to produce evidences to support the decision-making of medical policy deciding steps, the preparation of coping tactics to handle the legal limitations for the use of private data in producing evidences is necessary.

요약문

본 연구는 성공적 성과연구 수행을 위한 사용자 중심의 환자등록체계 구축 지침서를 개발하고, 현재 구축·운영 중인 환자등록체계의 사례분석을 통하여 향후 성공적 성과연구를 위한 시사점을 도출하고자 시도되었으며 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 환자등록체계 구축을 통한 성과연구의 계획 및 수행, 평가를 위하여 사용자 중심의 지침서를 개발, 확산한다.

둘째, 현재 모범적으로 운영되는 환자등록체계에 대한 사례분석을 통하여 향후 성공적 성과연구 수행을 위한 시사점을 도출한다.

셋째, 성과연구를 위한 자료의 수집, 분석, 보고에 관한 프로토콜을 제공함으로써 환자등록제계를 활용한 성과연구의 질 제고에 기여한다.

넷째, 환자등록체계를 활용한 성과연구에서 고려하여야 할 법적·윤리적 문제점을 파악하고 이에 대한 대처방안을 도출한다.

다섯째, 질환별 임상연구센터의 환자등록체계 구축을 통한 성과연구 활성화에 기여한다.

성과연구를 위한 지침서 개발에 있어 지침서 내용의 범위를 결정하기 위하여 기존의 성과연구를 위한 등록자료 구축 연구의 매뉴얼, 지침서, 핸드북 등을 검색하고 분석하였다. 이 중 본 연구는 미국의 AHRQ에서 제공한 'Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide' 2판을 기초로 기존 문헌과 한국적 상황에 대한 자료를 보완하여 지침서를 구성하였다.

지침서는 환자등록체계 구축과 관련하여 6개의 장(1. 성과연구와 환자등록자료; 2. 환자등록체계 구축 시 고려사항; 3. 환자등록체계의 설계; 4. 제품 안전성 평가에서 환자등록자료의 활용; 5. 환자등록체계 자료원; 6. 연구윤리 및 자료 소유권)과 환자등록체계 운영과 관련하여 4개의 장(1. 연구대상자 모집과 관리; 2. 자료수집과 질 관리; 3. 유해사례 수집과 관리; 4. 자료의 분석과 해석), 환자등록체계 평가와 관련하여 1개의 장(1. 환자등록체계의 질 평가)으로, 총 11장으로 구성되었다.

성공적인 성과연구 수행을 위하여 현재 구축·운영 중인 환자등록체계를 분석하고 시사점을 도출하였다. 분석한 환자등록체계는 국내 3개의 환자등록체계(한국인 급성 심근경색증

현황에 대한 등록연구, 소아뇌종양 환자등록체계, 한국인 급성 심근경색증 현황에 대한 등록연구)와 질환별 임상연구센터의 9개 환자등록체계(IRIS-DES Registry, COREA, KOLD, ANOLD, 제 2형 당뇨병 환자코호트, CREDOS, CRCS, 말기 신부전 대상 다기관 전향적 코호트, KORONA), 국외 6개 환자등록체계(Surveillance Epidemiology and End Results, Alzheimer's Disease Registry, European Liver Transplant Registry, National Cardiovascular Data Registry, National Diabetes Registry, The National Oncologic PET Registry)이다. 분석결과 환자등록체계 구축의 필요성 검토, 자료 소유권에 대한 사전 논의, 자료 활용도 증진방안 마련, 다분야 공동 교육 프로그램 마련에 대한 시사점을 도출하였다. 향후 환자등록체계 구축 시 사전에 이러한 시사점에 대한 고려가 필요하다.

본 연구결과 개발된 지침서는 환자등록체계 활용을 통한 체계적 성과연구를 수행하는 연구자들에게 연구수행의 단계별 안내자 역할을 할 것으로 기대한다. 그러나 본 지침서는 현장 중심의 사례제시 부재 등 보완되어야 할 문제점이 지적되고 있는바, 추후 개정판 출간을 위한 추가적 노력이 필요할 것으로 사료된다.

또한 성과연구가 보건의료 관련 정책결정자의 의사결정을 지원하기 위한 근거생성을 위하여 연구에서의 개인정보 이용을 제한하는 법적 문제를 극복할 수 있는 방안 마련이 필요하다.

1. 서론

1.1. 연구배경

환자등록체계(Registry)란 기록 또는 등록하는 행위 및 행위의 결과로 생성된 기록을 말하며, 1974년 WHO[1]에서는 사전에 계획된 목적을 위해 일정한 형태의 개인 또는 건강관련 정보를 체계적이고 포괄적인 방법으로 모은 기록이라고 정의하였다. 환자등록체계는 임상등록자료, 임상자료등록, 질병등록자료, 결과등록자료로 일컬어지기도 한다.

성과연구에서 환자등록체계는 질환의 자연사를 관찰하거나, 치료성과의 변이를 설명하거나, 질병 예후와 삶의 질에 영향을 미치는 요인을 분석하거나, 의료의 적절성을 기술하거나, 효과를 평가하거나, 안전성을 모니터하는 등의 여러 가지 목적을 가지고 사용되고 있다. 특히 무작위배정 비교임상시험(RCT: Randomized clinical trials)이 엄격한 대상자 선택기준을 적용하여 일반화와 의사결정에 제한점이 있음에 반하여, 환자등록체계를 활용한 성과연구는 좀 더 포괄적으로 대상자를 포함하므로 실제 의료현장에서 제공된 의료에 대한 평가를 시행할 수 있다. 또한 RCT가 윤리적으로 시행되기 어려울 때 또는 장기간의 성과 및 발생이 드문 부작용을 평가하기 위한 목적으로도 유용하게 활용될 수 있다.

그러나 이러한 환자등록체계를 활용한 성과연구가 가지는 장점을 충분히 활용하여 강력한 과학적 근거를 생산하기 위해서는 관찰연구가 가지는 비뚤림과 내적타당도를 충분히 고려한 체계적인 연구 설계 및 수행이 필수적으로 요구된다. 즉, 관찰연구가 가지는 비뚤림(bias)을 극복할 수 있는 구체적 방안이 제시되어야 하고, 내적타당도를 담보할 수 있는 방법론의 적용이 필요하다. 또한 개인단위의 정보를 활용하는 연구이므로 개인정보를 어떻게 보호할 것인지에 대한 방안이 필요하다.

환자등록체계를 활용한 성과연구는 시행 이유와 목적이 다양하고 이에 따라 다양한 크기와 다양한 영역의 연구가 가능하며 요구되는 자원도 다양하다. 이러한 점은 유연성에 있어서 큰 잠재력이 될 수 있지만, 성공적 성과연구를 위해서는 구체적이고 정교하게 기술된 연구계획서와 실행이 필요하다.

1) Brooke EM. The current and future use of registers in health information systems. Geneva: World Health Organization; 1974. Publication No. 8.

1.2. 연구의 필요성

성공적인 환자등록체계 구축을 위해서는 초기 계획부터 실행과 평가에 이르는 전 과정에 걸쳐 연구의 목적, 연구 설계, 측정하고자 하는 변수의 범위 및 형태, 대상자, 활용 가능한 자원 및 자료, 관련된 이해상충집단, 과학적 타당도 및 신뢰도에 영향을 미치는 제요인, 자료수집 절차 및 자료관리, 법적·윤리적 문제, 재정자원, 인적자원, 평가요인 등 여러 요인에 대한 사전검토가 필요하다. 만약 이러한 요인들이 연구의 설계 및 실행 단계에서 충분히 고려되지 못한다면 경제적, 시간적, 인적 노력을 기울인 연구결과를 객관적인 사실로 받아들이기 어렵게 될 수 있다.

현재 우리나라에서 수행되고 있는 많은 성과연구에 있어서 기본적인 고려사항이 충분히 반영되지 못하는 경우가 있다. 개인정보 보호 및 환자보호에 관한 윤리적·법적문제에 대한 해결방안의 강구 등 환자등록자료 활용을 통한 성공적 성과연구 수행을 위한 지속적 노력이 필요하다. 또한 성공적 환자등록체계를 활용한 성과연구를 위해서는 안내자 역할을 할 수 있는 지침서 개발이 우선적으로 필요하다[2].

외국의 경우 성공적 성과연구를 위한 환자등록체계를 구축하고자 하는 노력들이 국가단위에서 이루어지고 있다. 예로 미국의 Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ), 말레이시아 보건복지당국 등에서는 모범적 환자등록체계 구축을 위한 홈페이지를 운영하고 있고, 미국, 영국, 일본 등에서는 구체적인 지침서의 제작 및 보급에 힘쓰고 있다.

따라서 본 연구는 환자등록체계 구축을 통한 성과연구의 계획 및 수행, 평가를 위한 지침서를 마련하고, 현재 성공적으로 구축·운영 중인 환자등록체계의 사례를 분석함으로써 향후 성공적 성과연구를 위한 시사점을 도출하고자 시도되었다. 본 연구결과는 의료 선진화를 지향하는 우리나라의 환자등록체계 구축을 통한 성과연구의 활성화와 질 제고에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

2) Gliklich R. E. & Dreyer N. A. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ. 2009

1.3. 연구목적

본 연구는 성공적 성과연구 수행을 위한 사용자 중심의 환자등록체계 구축 지침서를 개발하고, 현재 구축·운영 중인 환자등록체계의 사례분석을 통하여 향후 성공적 성과연구를 위한 시사점을 도출하고자 시도되었으며 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 환자등록체계 구축을 통한 성과연구의 계획 및 수행, 평가를 위하 사용자 중심의 지침서를 개발하고 확산한다.

둘째, 현재 모범적으로 운영되는 환자등록체계에 대한 사례분석을 통하여 향후 성공적 성과연구 수행을 위한 시사점을 도출한다.

셋째, 성과연구를 위한 자료의 수집, 분석, 보고에 관한 프로토콜을 제공함으로써 환자등록제계를 활용한 성과연구의 질 제고에 기여한다.

넷째, 환자등록체계를 이용한 성과연구에서 고려하여야 할 법적·윤리적 문제에 대한 대처방안을 모색한다.

다섯째, 질환별 임상연구센터의 환자등록체계구축을 통한 성과연구 활성화에 기여한다.

2. 연구방법

2.1. 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 지침서 개발

성과연구를 위한 지침서 개발에 있어 지침서 내용의 범위를 결정하기 위하여 기존의 등록자료구축 연구의 매뉴얼, 지침서, 핸드북 등을 검색하고 분석하였다. 검토된 기존 환자등록연구 관련 자료는 미국(AHRQ)의 'Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide' 2판과 말레이시아의 Clinical Research Cenetre 홈페이지, 영국의 `Disease registers in England', 일본의 지역암환자등록에 대한 가이드라인 등이다.

이 중 본 연구는 미국의 AHRQ에서 발간한 'Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide' 2판을 기초로 하여 기존 문헌과 한국적 상황에 대하여 보완하였다. 연구시작에 앞서 AHRQ의 `출판과 전자 연구성과확산팀'의 책임자(associate director for publishing and electronic dissemination of AHRQ)와 협의하여 출판물 인용에 대한 사전 승인을 획득하였고, 또한 책의 Senior Editors와 협의하여 사전 승인을 득하였다.

2.1.1. 미국 AHRQ의 환자등록 연구를 위한 지침서

AHRQ에서는 환자등록 연구를 위한 지침서 "Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide"를 2007년도 version 1에 이어 2010년도에 version 2를 발간하였다. AHRQ의 환자등록연구를 위한 지침서는 환자등록연구의 기획, 구축, 운영, 평가를 위한 주요 정보를 담고 있으며 AHRQ의 웹사이트[3]에서 이용 가능하다. 본 연구에서는 "Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide" 개발의 연구책임자, 편집책임자인 Drs. Richard Gliklich and Nancy Dreyer에게 직접 연락을 취해 AHRQ의 지침서를 한국어로 된 환자등록연구 지침서에 반영하는 것에 대한 동의를 획득하였으며, 2nd edition에서 추가되었던 'product safety assessment', 'Interfacing Registreis and EHRs', 'Linking registry data'등에 대해서는 한국의 실정을 반영하여 국내에서 통용 중인 정보를 근거로 내용을 작성하였다.

3) Gliklich R. E., Dreyer N. A. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide: AHRQ, 2009

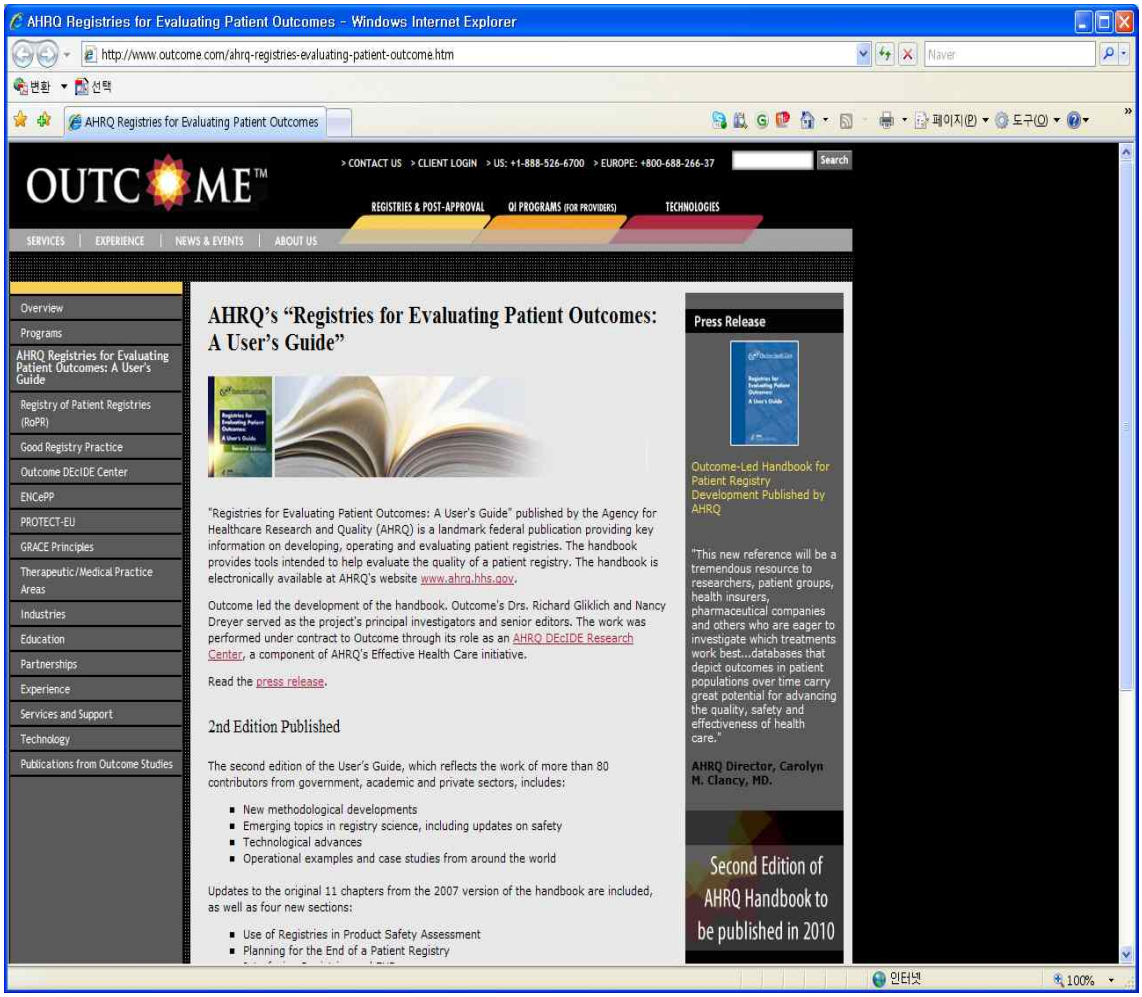

그림 1. 미국 ARHQ에서 운영 중인 환자등록사업 연구 지원 사이트

2.1.2. 말레이시아의 Clinical Research Cenetre

말레이시아의 Clinical Research Cenetre(이하 CRC)는 National Institute of Health (NIH) Ministry of Health Malaysia (MOH)의 7개 산하 연구기관 중에 하나로 2000년 8월부터 아시아 지역의 임상연구의 선도자가 되는 것을 목표로 하여 운영되고 있다. 현재 총 28개의 팀으로 구성된 등록자료가 운영 중에 있으며, 49개의 논문이 발표되었다.

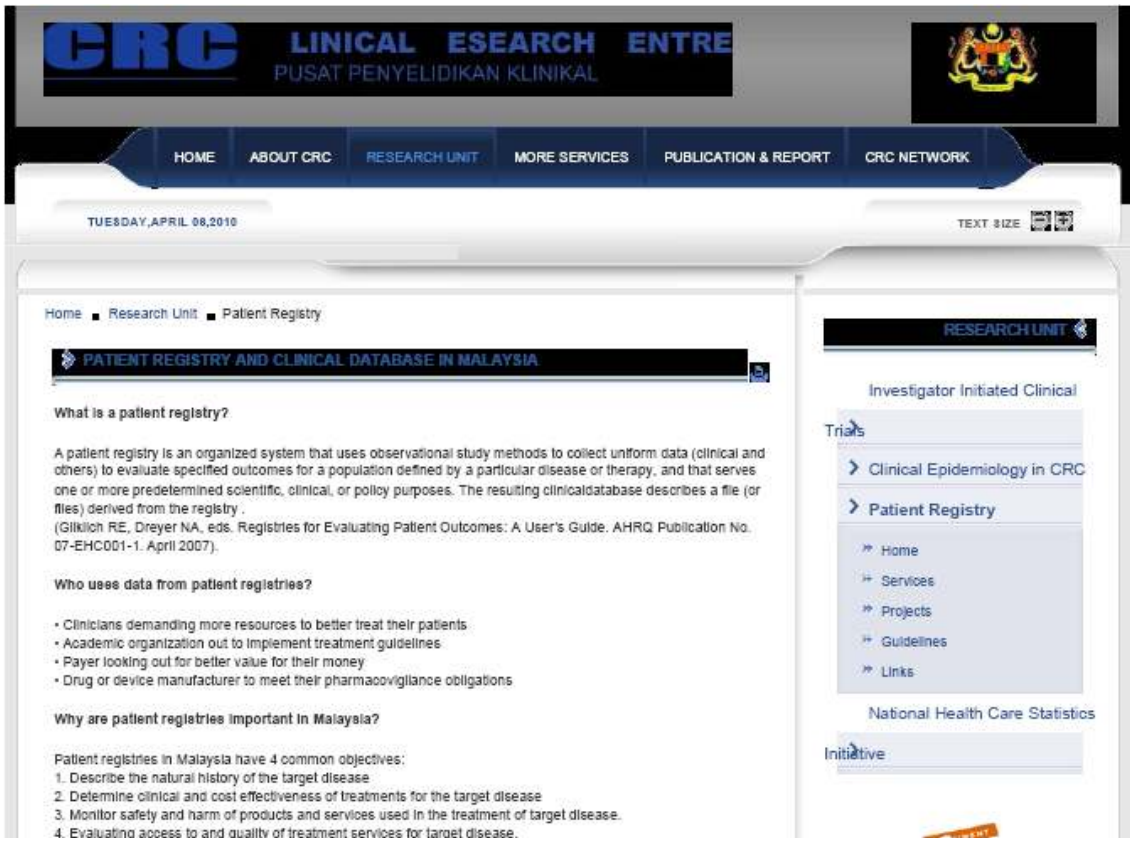

그림 2. 말레이시아 보건복지당국에서 운영 중인 환자등록사업 연구 지원 사이트
(http://www.crc.gov.my/research/patient-registry-unit)

2.1.3. 영국 잉글랜드의 환자등록[4)]

영국 NHS 산하기관인 SEPHO(The South East Public Health Observatory)는 잉글랜드와 웨일즈 지방의 지역 관찰기구 중에 하나로써 과학적으로 타당한 양질의 의료기술을 제공하고 인구집단과 건강불평등에 관한 지식 향상을 목적으로 하고 있다. SEPHO에서도 만성질환자들에게 총체적인 치료를 제공하기 위해서는 원활히 운영되는 정확한 등록자료가 선행되어야 함을 강조하면서 만성질병코호트 구축을 위한 지침서를 개발하였으며, 본 연구에서는 SEPHO의 지침서를 반영하여 환자등록자료 구축을 위한 지침서를 개발하였다.

4) John Newton, Sarah Garner. Disease registers in England. Institute of Health Sciences. Oxford. England. 2002.

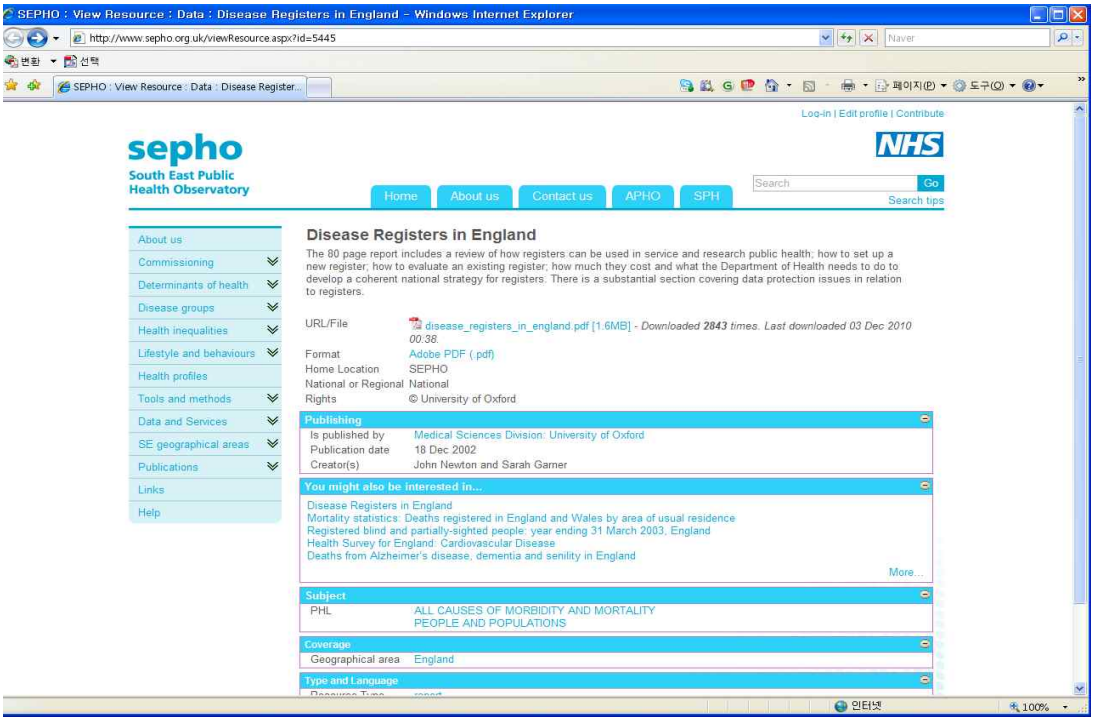

그림 3. SEPHO 홈페이지 중 질병등록자료에 대한 부분

2.1.4. 일본 환자등록사업을 위한 지침서 제작 및 보급

일본에서도 지역암환자 등록 전국협의회를 구성하여, 2005년 9월 지역암환자 등록에 대한 가이드라인(地域がん登録における機密保持に関するガイドライン, 2005 available at http://www.okayama.med.or.jp/ishi/kojinjoho/pdf/guidelines_200509.pdf#search='registry guideline patient')을 제작하였다. 지역암환자 등록사업은 국제적 암등록 조직인 암등록국제협의회(International Associaciton of Cancer Registries, IACR)에서 보급한 '암등록에 있어서의 기밀보장 가이드라인(Guidelines on fonfidentiality in the Cancer registry)을 참고하여 후생성의 암연구조성금을 지원으로 이루어지고 있다. 또한 ' 지역암등록 정도향상과 활용에 관한 연구위원회'를 구성, 1996년 '지역암등록에 있어서 정보보호 가이드라인'을 발표하였으며 이 가이드라인을 기본으로 하여 지역암등록에 있어서 개인정보 취득에 주의를 기울이고 있다. 본 연구에서는 이 가이드라인을 참고하여 한국 실정을 반영한 개인정보보호 등의 연구윤리 및 법에 대한 지침을 개발하였다.

2.2. 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 현황

2.2.1. 국내현황

국내의 많은 환자등록체계 중 대표적인 세 가지 환자등록체계를 조사하였다. 여기에는 심근경색증연구회의 한국인 급성심근경색증의 현황에 대한 등록 연구(Korea Working Group on Myocardial Infaction, KorMI)와 국립암센터에 있는 중앙암등록본부의 소아뇌종양 환자등록체계 그리고 한국유방암학회 산하 유방암등록위원회의 한국유방암등록사업(Korean Breast Cancer Registry)이 있다.

이외에도 clinicaltrials.gov의 자료를 분석하여 정리하였다. 임상연구에 있어서 임상연구데이터를 공개하지 않는 경우 논문을 게재할 수 없고 모든 임상시험은 첫 참여자가 모집되기 전에 공개적으로 접근 가능한 데이터베이스에 등록이 의무화되어 있기 때문에 전 세계적으로 수행되는 임상시험정보가 등록 관리되는 대표적인 임상시험등록시스템인 미국 국립보건원의 clinicaltrials.gov의 자료를 분석하여 정리하였다. clinicaltrials.gov 외에도 독립적으로 운영되는 시스템이 있으나 중복의 우려가 있으므로 clinicaltrials.gov 만을 검색하였다.

2.2.2. 질환별 임상연구센터 환자등록체계 구축 현황

보건복지부는 2004년부터 임상연구 활성화를 위해 질환별 임상연구센터를 지정하여 운영하고 있다. 2010년 11월을 기준으로 총 11개 질환별 임상연구센터가 지정되어있으며, 각 질환별 임상연구센터에서는 대규모 환자등록체계를 구축하여 성과연구에 활용하고 있다. 본 연구에서는 임상연구센터의 환자등록체계 중에서 특정 임상시험을 목적으로 운영되는 경우를 제외한 대규모 환자등록체계를 선정하여 소개하였다. 질환별 임상연구센터 환자등록체계는 다년간의 다기관 임상연구네트워크를 통하여 구축된 자료로서, 상대적으로 등록환자수가 많고 체계적인 등록시스템을 갖추고 있다.

본 연구에 포함된 환자등록자료는 IRIS-DES(Intervention Research Incorporation Society-Drug Eluting Stents) Registry, COREA(Cohort for

Reality and Evolution of Asthma in Korea), KOLD(Korean Obstructive Lung Disease cohort), ANOLD(Asian Network for Obstructive Lung Disease) 1st Registry, 제2형 당뇨병 환자 코호트, CREDOS(Clinical research center for dementia of south Korea), 뇌졸중 임상연구센터 환자자료은행 (clinical research center for stroke, CRCS), 말기신부전 대상 다기관 전향적 코호트, KORONA(KORean Observational study Network for Arthritis)로 총 9가지이다. 각 임상연구센터의 환자등록체계에서 자료구축의 구체적 목적, 구축 시작시점, (예상)종료시점, 대상 환자군, 대상자 포함기준/제외기준, 참여기관(병원) 수, 등록 환자 수, 등록자료의 주요내용을 소개하고 각 환자등록체계의 특성을 소개하였다.

2.2.3. 국외현황

본 연구에서는 많은 국외 환자등록체계 중 다음의 기준에 근거하여 등록체계를 선별하였다.

첫째, 질병부담을 고려하였다. 2009년 통계청이 발표한 한국인 다빈도 사망원인 상위에 위치한 질환 중 암, 치매, 심장병, 당뇨병, 간질환을 선택하였다.

둘째, 대표성을 고려하였다. 홈페이지를 가진 등록체계 중 국가에서 운영하는 등록체계를 우선으로 하였다.

셋째, 정보 접근성을 고려하였다. 선택된 질병 및 제품등록자료 중 홈페이지를 갖고 있는 등록체계 위주로 선택하였다.

넷째, 질병등록자료 외 제품등록자료로써 의료기기 분야의 환자등록자료를 추가하였다.

상기 기준과 연구진 합의를 통하여 최종 선택된 6개의 등록체계(SEER(Surveillance Epidemiology and End Results), Alzheimer's Disease Registry, European Liver Transplant Registry, National Cardiovascular Data Registry, National Diabetes Registry, The National Oncologic PET Registry)에 대하여 자료구축의 구체적 목적, 구축 시작시점, (예상)종료시점, 대상 환자군, 대상자 포함기준/제외기준, 참여기관(병원) 수, 등록환자 수, 등록자료의 주요내용을 조사하였다.

3. 연구결과 1

: 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 지침서 개발

3.1. 환자등록체계 구축

3.1.1. 성과연구와 환자등록자료

성과연구에서 환자등록체계는 질환의 자연사를 관찰하거나, 치료성과의 변이를 설명하거나, 질병 예후와 삶의 질에 영향을 미치는 요인을 분석하거나, 의료의 적절성을 기술하거나, 효과를 평가하거나, 안전성을 모니터하는 등의 여러 가지 목적을 가지고 사용되고 있다. 특히 무작위배정 비교임상시험(RCT: Randomized clinical trials)이 엄격한 대상자 선택기준을 적용하여 일반화와 의사결정에 제한점이 있음에 반하여, 환자등록체계를 활용한 성과연구는 좀 더 포괄적으로 대상자를 포함하므로 실제 의료현장에서 제공된 의료에 대한 평가를 시행할 수 있다. 또한 RCT가 윤리적으로 시행되기 어려울 때 또는 장기간의 성과 및 발생이 드문 부작용을 평가하기 위한 목적으로도 유용하게 활용될 수 있다. 결국 환자등록자료는 임상시험에서 접근할 수 없는 실제 의료현장에 대한 이해를 제공함으로써 연구결과의 일반화 가능성을 높일 수 있다.

3.1.1.1. 성과연구[5)6)]

지난 20세기 동안 의료기술의 발전에 따라 급성 및 전염성 질환은 감소한 반면, 장기간의 치료가 요구되는 만성질환이 증가하는 질병구조에의 변화가 일어났다. 만성질환의 증가에 따라 치료의 패턴, 그리고 치료의 성과에 대한 관심 또한 급증하고 있다. 이러한 성과에는 만성병 치료에 따른 반응률과 생존율뿐만 아니라 치료가 끝난 환자의 삶의 질 및 만족도 등이 포함된다. 많은 만성질환자들의 예방, 진단, 치료, 합병증 및 재활, 사망까지의 일련의 과정에서 포괄적이면서 지속적으로 최상의 진료가 제공되어 국민건강의 질적 향상을 도모하기 위해서는 성과연구가 필요하다. 또한 성과연구는 의료소비자의 합리적 의료선택을 지원하기 위한 근거생성을 할 수 있다. 이러한 이유로 미국 등에서는 성과연구에 대한 관심과 투자가 증가하고 있다. 성과연구에 대한 관심이 증가한 이유는 첫째, 환자들이 의료선택에 관련된 정보를 필요로 하며, 둘째, 의료의 질을 담보하는 기관의 관심과 책임이 있

5) 박병주 등. 근거중심 보건의료. 서울:고려의학. 2009. 273-301.
6) 윤석준. 성과연구의 개념 및 필요성. 가정의학회지 2008;29(11):S12.

고, 셋째, 임상적 판단의 정확한 근거를 제시할 수 있도록 의학지식을 향상시키기 위해서이다.

성과연구의 목표는 성과에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들의 영향으로부터 그 치료의 효과를 구분함으로써 어떤 치료가 주어진 상황에서 적절했는가를 평가하는 것이다. 이는 임상 징후와 증상 혹은 사망과 같은 임상적 성과 측정부터 감염과 같은 합병증으로 표현 될 수도 있다. 또한 성과는 보다 넓은 배경에서는 설문을 통해 얻을 수 있는 환자중심의 정보에 의존하기도 한다.

성과연구의 활성화를 통해 제한된 건강보험 등의 보건의료자원을 효율적으로 활용하고, 보건의료정책의 우선순위를 결정하며, 국가적인 보건의료의 질을 향상하기 위한 계획을 수립하고, 국민들의 알 권리를 보장하는 등 환자들의 건강증진에 기여할 것이다.

3.1.1.2. 환자등록체계와 환자등록자료[7)]

Registry라는 용어는 기록하거나 등록하는 행위 또는 그 기록이나 입력 자체로 정의된다. 따라서 Registry는 자료를 수집하고 저장하는 프로그램을 언급할 수도 있고, 수집되어 저장된 기록을 언급하기도 한다. 본 지침서에서는 환자의 자료를 수집하고 저장하는 프로그램 및 일련의 과정은 환자등록체계로, 환자등록체계를 통하여 생성된 기록에 대해서는 환자등록자료로 구분하여 서술하였다.

환자등록체계는 "건강과 관련하여 특정 질환이나 위험 상태를 가지고 있거나, 이전에 건강에 좋지 않다고 되는 상황이나 물질에 노출된 개인에 대한 정보를 수집, 검색, 저장, 분석 및 확산하기 위한 체계"라고 미국의 생정통계위원회(National Committee on Vital and Health Statistics, NCVHS)는 설명하였다. 본 지침서에서 "환자등록체계"란 특정한 질환 또는 상태, 노출에 의해 정의되는 집단에서 명시된 결과를 평가하기 위해 관찰연구방법을 사용하여 균일한 자료를 수집하고, 하나 이상의 미리 정해진 과학적 또는 임상적, 정책적 목적에 사용되는 체계이다.

환자등록자료는 일반적으로 건강 정보에 초점을 두는 등록자료를 가리키지만, 현재 합의된 정의는 없다. E.M. Brooke[8)]는 세계보건기구의 1974년 출판물에서 건강 정보 시스템에서의 등록자료란 "미리 정해진 목적을 위해서 체계적이고 포괄적인 방식으로 수집된 개인에 대한 균일한 정보를 담고 있는 문서의 파일"이라고 정의하였다. 환자등록자료를 언급하는 다른 용어들은 임상등록자료, 임상자료등록, 질병등록자료, 결과등록자료가 있다.

7) Gliklich R. E. & Dreyer N. A. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ. 2009

8) Brooke EM. The current and future use of registers in health information systems. Geneva: World Health Organization; 1974. Publication No. 8.

본 지침서는 다양한 개념 중에서 환자치료성과를 평가하기 위해 사용되는 환자등록체계 및 환자등록자료에 초점을 두었다. 즉, 지리적 기반의 인구등록자료(질병 및 위험상태 노출에 기반을 두지 않은), 지역사회 기반의 등록자료, 임상에서 특정한 질환이 있는 환자 확인을 위한 등록자료(결과 평가가 포함되지 않은)는 이 지침서의 내용에 포함되지 않았다.

환자치료성과를 평가하기 위한 환자등록자료는 다음과 같은 조건을 만족해야 한다.

- 자료수집의 참여는 환자와 의료제공자가 함께 의사결정한다.
- 환자등록자료는 특정한 목적을 달성하기 위하여 설계되어야 하며, 자료를 수집하고 분석하기 전에 그 목적이 분명히 기술되어야 한다.
- 환자등록자료를 구성하고 있는 각 변수의 정의는 일관성과 특수성이 있어야 한다.
- 모든 환자에게 동일한 방식으로 자료 수집이 이루어져야 한다.
- 수집된 자료는 환자의 임상적 상태를 반영하여야 한다. 환자등록자료는 임상의가 환자의 진단 및 치료를 위해서 사용하는 모든 유형의 자료가 포함될 수 있다.
- 환자등록자료의 수집은 능동적이어야 한다. 즉, 다른 목적으로 수집된 자료(행정 및 청구자료, 약국 데이터베이스 등)에서 추출되지 않고 환자등록자료 구축을 목적으로 수집되어야 한다. 구축된 환자등록자료를 전자건강기록 정보 및 2차 자료원과 연계하는 연구는 각 자료원의 단점을 보완할 수 있으므로 추천된다.

3.1.1.2.1. 환자등록자료의 목적

환자등록체계는 구축된 목적을 위하여 설계되고 평가되어야 하며 자료구축의 목적은 환자치료성과의 측면에서 다양하게 논의될 수 있다. 그러나 본 지침서에서는 환자등록체계 구축 목적을 다음의 4가지로 한정하여 설명하였다.

- 질병의 자연사 관찰
- 효과평가
- 안전성 및 유해성 평가
- 의료의 질 측정

질병의 자연사

질병의 자연사는 집단이나 지역 간에 달라질 수 있고, 때로는 시간에 따라 변화한다. 많은 경우에 질병의 자연사는 잘 설명되지 않으며, 더욱이 질병의 자연사는 특정한 치료법을 도입한 후에 변할 수 있다. 환자등록체계 구축을 통한 성과연구는 질병의 자연사를 평가할 수 있으며 특정한 치료법 도입 후 변하는 질병의 자연사도 관찰가능하다.

효과평가

환자등록체계는 실제 임상에서 임상적 효과성이나 비용 효과성을 판단하기 위해서 구축될 수 있다. 많은 연구는 임상시험 결과와 실제 의료현장 사이의 차이를 보여준다. 정교하게 정의된 집단을 대상으로 실시된 임상시험에서의 입증된 효능은 다른 집단이나 하위 집단에 일반화 되지 못할 수 있다. 예를 들면 60대의 백인 남성을 대상으로 실시하였던 심부전 임상시험 결과를 다양한 인종의 다양한 연령층에 적용하는 데는 어려움이 있다. 또한 환자등록체계는 정책결정자들의 의사결정을 지원하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면 미국 식품의약청은 미국 안과학회의 인공 수정체 환자등록자료 결과에 근거하여 인공수정체 시술 대상 연령층을 확장하였다. 그리고 환자등록체계는 임상시험에서 일반적으로 수행하기 어려운 추적관찰을 장기간 지속함으로써 효과성을 추적하는데 특히 유용할 수 있다.

환자등록설계는 경제성분석 모형을 구축하는데 필요한 비용자료와 효과자료를 수집하도록 설계될 수 있다. 경제성분석은 건강관리제품이나 서비스의 가치를 주어진 자원 단위로 환산하여 상호 비교 가능하도록 하는 방법이다. 비용효과분석은 특정한 행위로 얻게 되는 이득과 이에 연관되는 비용을 조사한다. 즉, 비용효과연구는 비용을 기대 수명이나 무병 기간과 같은 임상적 결과와 비교한다. 반면, 비용효용연구는 비용을 질보정생존년수(quality-adjusted life year, QALY)와 같은 삶의 질에 대해 조정된 결과(효용)와 비교한다. 효용은 측정치가 질병 특이적이 아니기 때문에 조건들 간에 비교를 가능하게 한다.

미국의 Institute of Medicine(IOM)과 Congressional Budget Office(CBO) 보고서(2007)[9]는 비교효과에 대한 근거를 개발하는데 있어서의 환자등록체계의 중요성을 언급하고 있다. 또한 Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research는 대통령과 국회에 대한 보고서에서(2009)[10] 비교효과연구(Comparative effective research, CER)는 "실제 진료환경에서 질병을 예방, 진단, 치료, 감시하기 위한 여러 가지 개입과 전략의 이익과 유해함을 비교하는 연구의 수행

9) Institute of Medicine. Learning what works best: the Nation''s need for evidence on comparative effectiveness in health care. Washington DC: National Academy Press; 2007. pp.1-80.

10) Congressional Budget Office. Research on the Comparative Effectiveness of Medical Treatments: Issues and Options for an Expanded Federal Role. 2007. Available at: http://www.cbo.gov/ftpdocs/88xx/doc8891/12-18-ComparativeEffectiveness.pdf. Accessed June 25, 2009.

및 종합"이라고 정의하였다. 이 보고서는 특히 환자등록자료를 비교효과연구를 위한 핵심구성 요소로 규정하였다.

비교효과연구를 위해서 설계되지 않은 등록자료라 하더라도 다른 자료원과의 연계를 통하여 자료를 제공할 수 있다.

안전성 및 유해성 평가

환자등록체계는 약물과 의료시술, 의료기기의 안전성과 유해성을 평가하기 위해서 생성될 수 있다. 여기서 안전은 위험이나 위험 요소가 없는 것을 의미한다. 이때 환자등록체계의 목표는 위험성을 정량화하거나 그 원인을 올바르게 밝히는 것이다. 넓은 의미에서 환자등록체계는 의료제품과 의료서비스에 대해 예상치 못하거나 해로운 상황의 발생에 대한 능동적 감시체계의 역할을 할 수 있다. 그러한 상황은 사소한 부작용에 대한 환자의 호소에서부터 치명적 약물 반응이나 환자가 병원에서 사망하는 것과 같은 심각한 유해사례까지 다양할 수 있다.

의료의 질 측정

의료의 질을 측정하기 위해서 생성된 환자등록자료는 의료와 달성된 치료성과를 비교하거나 환자군 사이의 차이를 평가하는 목적으로 사용될 수 있다.

3.1.1.2.2. 환자등록체계 및 환자등록자료의 활용

환자등록체계 및 환자등록자료는 ① 질병의 경과를 관찰하고, ② 치료의 성과를 파악하고, ③ 질병의 예후 및 삶의 질에 영향을 미치는 요인을 조사하고, ④ 치료의 적절성과 치료 방법의 다양성을 포함한 치료 패턴을 설명하고, ⑤ 치료결과의 효과성을 평가하고, ⑥ 안전성과 유해성을 감시하고, ⑦ 치료의 질을 측정하는 강력한 도구가 될 수 있다. 즉, 목적에 따라서 다양한 방식으로 환자등록자료를 활용할 수 있다. 예를 들면 의사는 환자등록자료를 활용하여 환자의 질병발생과 치료성과에 대한 자료를 수집함으로써 실제 질병의 진행경과 및 치료경과, 치료성과에 대한 근거를 생성할 수 있다. 또한 의사협회는 환자등록자료를 활용하여 의사가 근거에 기반한 환자 치료 및 관리를 수행하는지에 대한 평가자료를 얻을 수 있으며, 의사는 자신의 진료성과를 동료 의사와 비교할 수 있는 자료를 제공받을 수 있다. 보험자의 관점에서는 환자의 치료 절차, 의료장비 사용 현황, 투약 상황을 파악할 수 있다. 그리고 서로 다른 집단에서 특정 치료의 효과성에 대한 상세 정보를 제공할 수 있고 이 정보는 건강보험정책을 결정하는데 유용하게 사용될 수 있다. 약이나 의료

기기 제조업자는 환자등록자료 기반 연구를 통하여 실제 보건의료환경에서의 제품의 유용성을 보여줄 수 있고 제품 출시 후의 책임이나 요건을 충족시킬 수 있으며, 연구가설을 개발하거나 제품개발, 임상시험 설계, 대상자 모집에 유용한 환자 집단을 확인할 수 있다.

환자등록자료를 활용한 연구와 무작위배정 비교임상시험은 환자치료성과를 평가하는데 상호 보완적인 역할을 한다. 무작위배정 비교임상시험은 궁극적으로 실제 의료현장에 적용될 수 있는 가설을 시험하도록 설계된 대조군 설정 연구이다. 따라서 무작위배정 비교임상시험은 엄격한 선택기준과 제외기준이 적용되고 제한적 환경에서 수행된다. 따라서 때로는 일반화가 어렵고, 의사결정에 충분한 정보를 제공하지 못하는 경우도 있다.

반면 실제 의료현장 상황을 반영하고 있는 환자등록자료는 환자치료성과를 평가하는데 모든 정보를 일반화할 수 있는 방식으로 수집한다. 또한 환자등록자료를 활용한 연구는 임상시험이 어려운 상황에서 환자치료성과를 평가할 수 있으며, 임상시험이 윤리적으로 허용될 수 없을 때 유일한 대안이 될 수 있다. 그리고 수술 혹은 장기적인 추적 관찰이 필요한 경우와 같이 무작위배정 비교임상시험을 수행하기 어려울 때 대안적 방법으로도 활용가능하다.

그러나 환자등록자료를 활용한 연구 수행시 그 결과를 올바르게 해석하기 위해서는 관찰연구에서 제기되는 잠재적 비뚤림을 극복할 수 있는 분석방법이 필요하다. 또한 환자등록자료를 해석할 때 내적타당성을 점검해야하며, 때로는 주요 가정을 입증하기 위해서 외부자료를 사용하는 것이 필요하다.

환자등록자료를 활용한 연구와 무작위배정 비교임상시험은 각각의 장점과 한계점을 가지고 있기 때문에 주어진 연구문제와 연구 상황을 고려한 연구수행이 필요하다.

본 지침서에서 다루고 있는 환자등록자료는 정책결정자의 의사결정을 지원하기 위한 근거 생성 목적으로 구축되는 자료이다. 전통적으로 전향적 관찰연구의 결과는 무작위배정 비교임상시험 연구결과에 비하여 하위 수준의 근거로 취급되는 경우가 많다.

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 위원회는 "무작위배정 비교임상시험이 언제나 실행 가능한 것이 아니고 어떤 경우에는 관찰연구가 더 나은 근거를 제공할 수 있다. 특히 희귀한 부작용의 경우에는 일반적으로 더욱 그렇다. 또한 무작위시험 결과가 언제나 적용 가능하지 않을 수 있다."고 언급하고 있으며 최근 동등하게 평가하자는 논의가 이루어지고 있다.

환자등록자료를 이용하여 평가하고자 하는 치료성과는 특정한 치료나 개입의 최종 결과로 생각할 수 있다. Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ)에 따르면 최종 치료성과는 환자가 경험하는 효과와 의도하는 효과를 포함한다고 하였다. National Cancer Institute(NCI)는 의사결정자들(환자, 의료인, 의료비 지불자, 정부

등)이 중요하게 생각하는 것은 최종 치료성과라고 밝혔다. 이는 생존 및 무병생존, 건강 관련 삶의 질, 치료에 대한 만족과 같은 의학적 성과와 경제적 부담을 포함한다. 궁극적으로 중요한 최종 치료성과를 평가하기 위해서는 중간 성과와 임상적 성과를 포함한 환자등록자료를 구축하는 것이 효율적일 수 있다.

3.1.1.2.3. 환자등록자료의 분류

등록체계에 포함될 환자는 전형적으로 특정한 질병 및 상태 또는 노출에 근거하여 선택된다. 환자등록자료는 특정 질병이나 의료제품 사용여부, 관찰 기간 등에 따라서 여러 가지로 분류될 수 있지만, 일반적으로 다음의 3가지 분류가 대부분을 차지한다.

제품등록자료

제품등록자료는 의약품이나 의료기기와 같은 건강관리 제품에 노출된 경우 구축될 수 있다. 노출은 약의 복용과 의료기기의 사용과 같이 단기간의 노출일 수도 있고 장기적 약물 복용이나 장기이식과 같은 장기간의 노출일 수도 있다.

제품이 의료기기인 경우는 의료기기등록자료, 생물의약품일 경우는 생물의약품 등록자료라고 한다. 의료기기등록자료에는 삽입형 제세동기를 이식받는 환자등록자료, 고관절 보철 환자등록자료, 콘택트렌즈를 사용하는 환자등록자료 등이 속한다.

건강서비스 등록자료

환자치료성과의 평가측면에서 환자등록자료를 정의하기 위해서 사용될 수 있는 또 하나의 노출유형은 건강서비스에 대한 노출이다. 여기에서 건강서비스란 진료실 방문이나 입원, 처치 등 개별적 임상경험이다. 건강서비스 등록자료의 목적은 결과와 관련하여 건강서비스를 평가하는 것이다. 건강서비스 등록자료는 의료의 질 측정을 위하여 치료 과정 및 성과를 평가하기 위해서 사용된다.

질병등록자료

질병등록자료는 특정한 질병이나 상태를 선택기준으로 사용한다. 질병자료에서 해당 질병은 장기간 지속되는 만성질환일 수도 있고, 일시적인 급성기 질병일 수도 있다. 질병등록자료의 대부분은 의료기관에서 일상적인 건강서비스 제공을 통해 작성되지만, 일부에서는 환자의 자발적 참여에 의해 이루어지기도 한다.

3.1.1.2.4. 환자등록자료와 정책

과학적 및 임상적 목적의 환자등록자료는 정책결정이나 의사결정에서 중요성이 점점 증가할 것으로 보인다. 앞서 기술하였듯이 등록자료는 임상시험에서 접근할 수 없는 실제 의료현장에 대한 시야를 제공함으로써 연구결과의 일반화 가능성을 높일 수 있다.

의사결정에 대한 등록자료의 유용성은 이해당사자, 주요 과학적 질문, 환경과 관련이 있다. 이해당사자는 환자, 의료제공자, 의료비 지불자, 정부, 질병이나 시술과 연관된 사람 등이다. 주요 과학적 질문은 효과성, 안정성, 치료 경향 등에 대한 질문이다. 환경은 과학적, 정책적, 규제적 환경 등을 포함한다.

정책적 관점에서 제품이나 서비스 사용에 대한 결정의 이해 당사자는 의사결정을 할 수 있게 하는 충분한 관련성과 질이 보장되는 자료를 필요로 한다. 자료를 얻기 위한 근거개발 전략은 제공되는 근거의 질 뿐 아니라 소요되는 자료수집의 부담과 비용까지 고려하여 선택된다. 이와 같이 생성되는 근거의 질과 자료수집 비용 사이의 균형을 "정보의 가치 (value of information)" 실행이라고 부른다. 즉, 등록자료는 적은 비용으로 의사 결정을 지원하기 위한 충분한 양질의 정보를 제공하여야 한다.

많은 국가에서 의료비 지불정책 결정과정은 비용효과성과 비용효용성을 고려하여 임상시험결과 뿐 아니라 환자등록자료 분석결과 등 다양한 근거의 사용을 검토하여 왔다. 국가는 환자치료성과의 개선을 위해 지불할 수 있는 재원의 한계가 있기 때문에 환자치료성과를 개선하기 위한 질병 특이적 환자등록체계의 구축을 권고한다. 실제 의료기술이나 위험성을 평가하기 위해서 새로운, 혹은 기존의 환자등록자료의 사용이 영국, 프랑스, 독일, 호주와 같은 국가에서 증가하고 있다.

3.1.2. 환자등록체계 구축 시 고려사항[11)]

환자등록체계는 구축 이유와 목적이 다양하여 방대한 자원을 다양한 크기와 범위로 유연성 있게 계획할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 성공적으로 환자등록체계를 구축하기 위해서는 다음의 단계에 따라 체계적으로 계획되어야 한다. 우선, 환자등록자료 구축 여부에 대한 의사결정을 위하여 ① 환자등록체계 구축의 목표 설정 및 필요성 검토, ② 이해당사자 확인, ③ 수행가능성 검토가 이루어져야 한다. 이상의 단계를 검토하여 환자등록체계를 구축하기로 결정하였다면 다음의 단계에 따라 진행되어야 한다. ④ 연구진 구성, ⑤ 조정 및 관리체계 구축, ⑥ 환자등록자료의 범위, 표적모집단, 결과변수 선정, ⑦ 연구종료 시점 결정에 대한 고려가 필요하다.

3.1.2.1. 환자등록체계 구축의 목표 설정 및 필요성 검토

연구문제와 목표를 구체적으로 제시하는 것은 자료수집의 구조와 과정을 명확하게 해주며 적절한 결과 분석을 가능하게 하고 불필요한 정보 수집을 예방하여 시간과 돈을 효율적으로 활용할 수 있게 해준다. 따라서 환자등록체계 구축을 계획하는 단계에 있어서는 우선적으로 전체 목적을 설정하고 이를 다시 구체적인 목적과 연구 문제로 나누는 것이 매우 중요하다.

목적이 설정되면 그 목적을 달성하기 위하여 환자등록체계 구축이 적절한 방법인지에 대한 검토가 요구된다. 활용 가능한 기존의 자료원이 있는지, 자료원이 있다면 자료원의 질과 접근가능성에 대하여 검토하여야 한다. 전자의무기록이나 청구자료 등은 자료를 다시 수집하는 수고를 줄일 수 있어 유용하나 기존에 구축된 자료를 활용할 때는 우리 연구에 활용 가능하도록 가공하거나 다른 자료원과의 연계가 필요할 수도 있다.

3.1.2.2. 이해당사자 확인

이해당사자에 대해서는 반드시 초기에 논의되어야 한다. 일차적 이해당사자란 재정적 지원을 하는 사람을, 이차적 이해당사자는 결과 또는 구축된 자료를 통해서 영향을 받거나 이득을 보는 사람들이 해당된다. 가능한 이해당사자의 예는 다음과 같으며, 이들 간의 의

11) Gliklich R. E. & Dreyer N. A. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ. 2009

사소통과 상호작용이 매우 중요하다.

- **정부**
- **제조회사**
- **의료제공자**
- **보험자**
- **환자 및 보호자**
- **임상의**
- **학계**

3.1.2.3. 수행가능성 검토

환자등록체계 구축은 대부분 많은 재원을 필요로 한다. 따라서 새로운 환자등록체계 구축 시에는 예산을 고려하여 수행가능성을 검토하여야 한다. 환자등록체계 구축 관련 비용은 자료수집에서 검토까지 전 과정에 걸친 구축비용과, 등록자료 구축이 종료된 후의 자료원의 활용 및 이를 관리하기 위한 운영 및 관리 비용도 포함되어야 한다.

재정지원자가 연구와 관련된 의사결정에 참여하기를 원하더라도, 환자등록자료 구축 계획서 작성 시에는 이해당사자를 배제시키는 것이 바람직하다.

3.1.2.4. 연구진 구성

환자등록체계는 목적, 범위, 크기에 따라 적절한 인원의 연구진으로 구성되어야 하며, 환자등록체계의 목적을 달성하기 위해서는 유기적이고 긴밀한 협동이 가능한 조직으로 구성되어야 한다.

환자등록체계 구축을 위한 연구진의 구성원 및 역할은 다음과 같다.

- **임상전문가: 임상분야와 관련된 최신 지견을 연구팀에게 제공하고 환자등록자료에 필요한 요소들을 결정**
- **방법론전문가: 역학 및 생물통계전문가가 이에 해당하며 임상전문가와 협력하여 환자등록자료를 설계, 적용하고 자료를 분석**
- **자료 수집 및 관리: 자료의 수집 및 관리자로써 프로그램 생성, 자료의 저장, 자료의 보안 담당**
- **연구윤리전문가 : 법적·윤리적 측면에서 환자보호 및 연구자료의 위법사항이 있는지 검토**

- 질 관리 담당자: 환자등록자료 구축의 초기부터 전반적인 질을 관리
- 실무조정자: 환자등록자료 구축과 관련된 일정 및 재정을 관리하며 연구참여기관, 이해당사자, 운영 및 관리 위원회, 재정지원자와 지속적으로 의사소통 담당

3.1.2.5. 조정 및 관리체계 구축

조정 및 관리 위원회는 환자등록체계의 목적, 재정, 운영, 성과확산 등 중요한 의사결정을 해야 하며 세부 기능은 다음과 같다.

- 재정 및 행정, 법적, 윤리적, 과학적 결정
- 적용된 연구방법론에 대한 과학적 타당성 검토
- 재정지원자, 연구진, 환자 간의 지속적인 의사소통
- 논쟁이 있는 자료에 대한 검토
- 자료의 접근, 활용, 출판에 대한 결정
- 독자적인 안전관리위원회와 같은 외부위원회를 통한 부작용 사례 관리

3.1.2.6. 환자등록자료 구축의 대상 및 결과변수

3.1.2.6.1. 자료원의 범위

자료원의 범위는 크기, 환경, 기간, 지역, 자원 등을 중심으로 검토되어야 한다. 환자등록체계는 자료 구축의 목적뿐만 아니라 수행가능성을 포함한 많은 점을 고려하여 설계하여야 한다. 환자등록체계의 범위는 법적 규제(예: FDA), 의료보험체계, 국가적 관심 연구주제(예: NIH에 의해 도출된 연구주제), 공중보건정책(예: CDC의 정책 및 백신정책 등)에 따라서 영향을 받을 수 있다.

환자등록체계 구축의 범위를 결정할 때는 다음과 같은 사항에 대하여 고려하여야 한다.

- 크기: 몇 명의 환자를 대상으로 얼마나 정교하고 자세한 내용을 조사할 것인가?
- 대상: 환자등록체계 구축 시 어떤 특정한 조건(병원, 약국, 가정 등)에서 대상자를 추출할 것인가?
- 기간: 자료 수집 기간을 어느 정도 할 것인가?
- 지역: 환자등록체계는 지역에 따라서 자료수집에 많은 차이가 있다. 특히 다국가가 참여하는 등록자료구축의 경우 언어적, 문화적, 시간대별, 법적 규제에 따른 국가적 차이가 있으므로 주의가 필요하다.
- 비용: 구축될 환자등록체계의 범위는 자료의 생성, 관리, 분석에 소요되는 비용에 영향을 받음으로 환자등록자료 구축을 실행하기 전에 예산에 대한 고려가 이루어져야 한다.

- **필요한 임상적 자료의 양: 어떤 경우에는 성과변수가 사망과 같이 비교적 간단할 수 있지만, 복잡한 증상의 조합으로 이루어지거나(예: Chung-Strauss syndrome) 또는 특정 진단법 및 조직학적 검사가 필요한 경우도 있다. 경우에 따라서는 독립적인 제3자에 의하여 측정되어야 할 때도 있다.**

3.1.2.6.2. 분석시기

결과변수의 종류에 따라 분석시기는 처음부터 단기와 장기로 구분하여 정할 필요가 있다. 예를 들어, 질병의 예후나 장기간의 추적이 필요한 성과와 단기간 추적이 필요한 안전성과 관련된 자료는 구분하여 분석되어야 한다.

3.1.2.6.3. 필수변수와 표적모집단

필수변수

필수변수란 환자등록자료의 목적을 달성하기 위해 꼭 필요한 정보이며 "need-to-know"라고 할 수 있다. 환자등록자료의 설계 시에 반드시 필수변수가 포함되도록 해야 한다. 이와 함께 추가적으로 탐색적 또는 기술적 변수와 같은 "nice-to-know"가 포함될 수 있으나 이러한 변수는 참여기관에서 자료수집에 부담을 가중시킬 수 있으므로 제한을 두는 것이 바람직하다.

필수변수를 선정해야하는 이유는 첫째, 하나의 변수에 변화가 있을 때 등록체계의 모든 변수에 걸쳐 계속적으로 연쇄반응으로 변화요소가 생겨난다. 둘째, 환자등록체계의 목적이 많은 경우 참여기관 및 연구자에게 유용성에 비하여 자료수집에 부담을 주게 된다. 셋째, 필수변수라 하더라도 수집하기 어려운 경우가 많은데, 예를 들어 불법 약물 사용이나 비일상적인 실험 검사치인 경우, 그것이 제한된 수의 필수변수라고 해도 그 수집가능성에 대하여 충분히 고려하여야 한다.

표적모집단

표적모집단은 환자등록자료 분석결과를 적용할 인구집단을 의미한다. 표적모집단은 환자등록체계 설계의 기본이 되고 환자등록자료의 결과에 의해서 영향을 받는 주요 대상이기 때문에 사전에 반드시 결정되어야 한다. 표적모집단을 설정할 때는 노출변수 또는 관심 질환의 발생빈도, 적합한 환자군의 정의, 의료서비스의 집중도, 대상 인구집단의 유동성을 고려하여야 한다.

3.1.2.7. 연구종료시점 결정

연구종료시점을 결정하는 것은 쉽지 않으며 일반적으로 다음과 같은 사항을 고려하여 결정하여야 한다.

3.1.2.7.1. 연구종료시점이 정해진 연구의 종료

미리 세워진 가설을 검정하기 위해 검정력, 효과크기, 환자의 수 등을 고려하여 사전에 대상자 수가 산출되어진 연구라 하더라도 계획된 대상자 수를 다 채우지 못한 상태에서, 유해사례 및 윤리적인 문제로 인해 연구의 중단이 고려될 수 있다. 연구의 조기중단 결정은 연구 결과에 중립적인 관점을 가지는 독자적인 위원회에 의해서 결정되는 것이 중요하다.

대부분의 관찰연구도 임상시험과 마찬가지로 대상자의 수와 추적관찰 시간을 사전에 결정한다. 그러나 관찰연구는 중재와 관련되어 발생되는 문제보다 개인정보의 보호, 과도한 참여 유도 등 윤리적 문제가 더 중요하게 고려되어지며 이러한 사유로 인하여 중간보고 이후 연구가 종료되는 것은 흔치 않다.

3.1.2.7.2. 연구종료시점이 정해지지 않은 연구의 종료

대부분의 환자등록체계 구축은 종료시점을 정해놓고 진행되지만, 연구목적이 특정한 안전성 또는 유효성 검정과 관련이 있는 경우 연구종료시점을 정하지 않고 진행할 수 있다. 예를 들어 새로운 치료방법에 대한 안전성에 대한 연구는 연구가설 없이 종료시점을 정하지 않고 시행하는 경우가 있을 수 있다. 1997년에 시작된 The Antiepileptic Drug Pregnancy Registry는 임산부의 항간질제 복용이 선천성 기형 유발에 미치는 영향을 연구하고자 연구의 종료시점을 정하지 않고 시행된 연구의 예이다. 흔하지 않은 결과변수의 빈도를 측정하기 위한 연구는 매우 많은 수의 대상자를 필요로 하기 때문에 장기간의 자료 축적 시간이 소요된다.

연구종료시점이 정해지지 않은 연구의 불명확성 때문에 특정 연구 목적을 달성하기 위하여 축적된 자료의 양이 충분한지에 대하여 항상 고려해야 한다. 드물게 일어나는 이상반응의 발생률을 파악하기 위한 최소한의 수를 관찰하는 것으로 종료시점을 정할 수도 있다.

3.1.3. 환자등록체계의 설계

이 장에서는 환자의 치료성과를 평가하는 환자등록자료 설계에서 유용한 역학적 방법들의 적용에 대한 실제적 지침을 제공하고자 한다. 연구설계 시 고려해야 할 사항은 연구 질문이 등록자료 구축 목적과 일치하는지, 노출변수와 결과변수는 연구 질문에서 도출되었는지, 이러한 노출변수와 결과변수를 측정하기 위한 자료수집이 전략적으로 이루어졌는지, 적절한 연구대상자가 선정되었는지, 표본추출방법이 객관적인지를 포함한다. 또한 연구대상자 수와 연구기간이 연구목적과 가설에 따라 결정되어야 하며, 타당도를 높일 수 있는 방안과 과학적 정밀성을 높이기 위한 연구설계 방법을 고려해야 한다.

표 1. 연구 설계 시 고려사항

구 성	관련 질문
연구 질문	- 관심 있는 질문은 무엇인가?
임상적 측면에서의 노출과 결과	- 관심 있는 연구 질문에 대한 적절한 노출/결과 변수는 무엇인가?
자료수집	- 필요한 자료는 어디에서 찾을 수 있는가?
연구대상자 선정	- 연구에 필요한 환자의 유형은 무엇인가? - 비교집단이 필요한가? - 연구대상 환자들은 어떻게 선택할 것인가?
표본추출 방법	- 연구모집단으로부터 연구 설계를 고려한 표본추출은 어떻게 할 것인가?
연구대상자 수와 연구기간	- 모집해야 할 환자 수는 어느 정도인가? - 자료수집 기간은 어느 정도인가?
내적타당도와 외적타당도	- 잠재적 비뚤 림은 무엇인가?(내적타당도) - 결과의 일반화에 있어서 고려할 사항은 무엇인가? (외적타당도)
연구 설계	- 연구 질문에 대답할 수 있는 연구 설계는 무엇인가?

3.1.3.1. 연구 질문

연구 질문은 환자등록체계 구축의 목적과 일치해야 한다. 환자등록체계는 다음과 같은 여러 가지 목적을 위해 구축되어 진다.

- **질병의 자연사(natural history) 관찰**
- **질병의 발생률/유병률의 예측**
- **시간에 따른 질병의 경향조사**
- **질병에 대한 고위험군의 선정**
- **생존율 추정**
- **의약품이나 의료기기의 효과(임상효과, 비용효과, 비교효과) 검증**
- **제품이나 치료의 안전성과 효과성의 비교평가**
- **치료수준의 측정**

환자등록자료를 이용한 관찰연구는 무작위배정 비교임상시험수행의 대안으로 고려되어 질 수 있다. 무작위배정 비교임상시험은 이상적인 상황에서 중재에 대한 의도된 효과를 측정함으로써 유효성(efficacy)을 평가하는 반면, 환자등록자료를 이용한 연구는 실제 의료현장에서의 효과성(effectiveness)을 평가한다. 무작위배정 비교 임상시험에서 대상자를 선정할 때 고려하여야 할 사항은 <표 2>와 같다.

표 2. 무작위배정 비교 임상시험에서 연구대상자를 선정할 때 고려하여야 할 사항

특 성	내 용
평형성(Equipoise)	치료결과가 임상적으로 동등하지 않을 때, 치료의 무작위 분배를 윤리적으로 진행할 수 있겠는가?
윤리성(Ethics)	안전성에 문제가 있는 처치를 수행하여야 할 경우, 환자를 위험에 노출시키면서 연구를 수행할 수 있겠는가?
실용성(Practicality)	연구에 참여함으로써 치료를 받지 못하거나 최선의 치료를 받지 못할 수도 있는데, 환자를 연구에 참여시키겠는가?

환자등록체계 구축을 통한 비무작위 배정 비교 임상연구의 수행이 보다 적절한 경우는 다음과 같다.

- **중재가 없는 임상적 경과 및 환자의 경험 관찰**
- **임상적 효과성을 측정하고자 하는 연구**
- **의사수련 및 기술이 연구의 한 부분인 경우의 효과성과 안전성에 대한 연구**
- **이질성이 있는 환자집단에 대한 연구**

- **이익(benefit) 또는 해(harm)에 대한 장기간 추적조사가 필요한 연구**
- **희귀 질병이나 사건에 대한 감시가 필요한 연구**
- **무작위배정이 비윤리적인 연구**
- **눈가림이 비윤리적인 연구**
- **급속히 변하는 의료기술 평가**
- **복잡한 치료패턴과 치료조합을 가진 연구**
- **보건의료서비스의 접근성에 대한 연구**
- **실제 의료현장에 대한 평가를 위한 연구**

환자등록체계는 환자등록체계 참가자들의 일부만을 대상으로 하는 연구를 비롯하여 환자등록자료 내에서 정의되는 발생률 혹은 유병률에 초점을 맞춘 환자-대조군 연구와 같은 세부연구로 사용될 수 있다. 또한 무작위배정 비교임상시험을 위한 표본틀로 사용되어질 수도 있다.

3.1.3.2. 임상적 측면에서의 노출과 결과

환자등록자료를 활용한 연구에서 관심 있는 구체적 임상질문은 연구 설계와 자료수집, 자료분석방법의 결정뿐만 아니라 연구주제, 노출과 결과의 측정에도 기준이 된다. 환자등록자료의 활용에서 노출은 치료와 수술, 보건의료서비스 이용, 질병이환과 상태를 포함하는 넓은 의미로 쓰인다.

관심 있는 연구 질문은 발표된 임상정보의 재검토, 전문가 의견, 환자 및 의사, 보험자의 요구에 의해 정의되어질 수 있다. <표 3>은 연구 질문에 따른 주요 노출변수 및 결과변수에 대한 예시이다.

표 3. 연구 질문에 따른 주요 노출변수와 결과변수: 예시

연구 질문	주요 노출변수	주요결과
신장이식 후 거부반응까지 걸리는 시간은? 거부반응 억제제 의 종류와 사용방법에 따라 발생하는 거부반응에 차이가 있는가?	- 신장이식 - 거부반응 억제를 위하여 사용된 약 - 거부반응 억제제 복용량과 기간 등	- 거부반응 발생 유무 - 거부반응 발생까지의 시간 - 거부반응의 정도
임신 중 복용한 약의 종류에 따라 임신결과에 차이가 있는가?	- 임신 중 사용된 약	- 임신결과
PSA 검진은 전립샘암의 사망률및 치료비용에 영향을 미치는가?	- PSA 검진	- 사망여부 - 치료에 관련된 비용

이러한 예제에서 보여주듯이 연구결과는 연구 질문에서 도출되는 관심 있는 주요 최종 결과이며, 관련 노출변수 또한 주요 연구 질문에서 도출된다.

3.1.3.3. 자료원 선정

주요 노출변수 및 결과변수, 환자를 정의하는 것은 자료원의 선택과 자료수집 전략 수립에 중요하다. 주요 자료원은 환자보고자료, 의사보고자료 등의 1차자료원과 전자의무기록자료, 기타 보험 청구자료, 약국자료, 검진자료 등의 2차 자료원으로 구성된다.
(자세한 내용은 3.1.5장 참조)

3.1.3.4. 연구대상자 선정

환자등록체계의 대상자는 특수한 특성을 공유하는 사람들로부터 모아진다. 예를 들어, 특정 질환이나 상태를 가진 사람 또는 특정 상태에 노출된 사람, 특정 프로그램에 참여하거나 특정 의료기기를 사용한 사람이 그 대상자가 된다.

표적모집단

환자등록체계 구축을 위하여 환자를 선택할 때 표적모집단(target population)에 대한 이해가 필요하다. 연구에 참여한 대상자가 표적모집단을 대표하는 것이 바람직하지만, 현실적으로 그렇지 못한 경우가 많으므로 대부분의 연구에서는 선택 및 제외기준을 명확하게 정의하는 것이 중요하다. 환자등록자료 연구의 일반적인 형태는 이러한 선택 및 제외기준이 엄격하지 않으므로 좀 더 많은 인구집단에 적용할 수 있으며, 이러한 선택 및 제외기준은 연구목적과 표본추출 계획에 따라 정해진다.

비교집단

표적모집단이 선정되고 그들을 확인할 수 있는 방법이 결정되면, 비교집단을 선정할 것인지에 대해 결정하여야 한다. 비교집단(comparison groups)은 의사결정을 위한 근거생성, 집단 간 차이의 평가와 정도, 집단 간 관련성의 강도를 규명할 때 중요하다. 내부 비교집단은 관심 대상자와 유사한 대상자를 동시에 수집하지만 질환이나 노출을 가지지 않아야 하며, 자료수집 기간과 자료수집 방법이 동일해야 한다. 이에 반해 외부 비교집단은 관심 대상자와 유사한 대상자여야 하지만 환자등록체계 밖에서 자료를 수집하게 된다. 또한 과거비교군(historical control)은 관심 대상자와 유사한 대상자를 선정해야 하며 관심 노출을 가지지 않아야 한다. 하지만 과거에 모아진 정보이므로 동질성을 보장할 수 없기에

근거가 약하게 된다. 이러한 과거비교군이 고려되는 상황은 다음과 같다.

- 오래된 치료나 시험의 사용을 윤리적으로 계속 할 수 없을 때, 또는 의사나 환자가 계속된 사용을 거부하는 등 오래된 치료를 이용해 연구를 계속할 수 없는 경우
- 비교군이 결과와 관련된 환자의 특성등이 현저하게 달라, 비교군의 선정이 실현 가능하지 않거나 유효하지 않는 경우
- 종전의 치료가 계속적으로 성공적이지 않았고 새로운 치료의 효과가 분명한 경우
- 비교군 자료를 수집하는 비용이 높은 경우
- 호손효과(Hawthorne effect: 연구 대상자가 자신이 관찰당하고 연구되고 있다는 사실을 알게 됨으로써 의도적 행동이 일어나게 하는 효과)에 의해 동시대 비교집단에서의 실제 시험의 반복이 불가능한 경우

비록 단일군 연구의 한계를 극복하기 위해 노력의 일환으로 하나 이상의 비교집단을 이용하지만, 다수의 비교집단은 결과해석에 또 다른 문제를 야기하게 된다. 예를 들면, 비교를 통한 안전성과 유효성 평가의 결과는 비교집단에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 설계 단계에서 연구를 위해 가장 이상적인 비교집단에 대한 정의를 내리고, 이렇게 선정된 대상들의 자료를 수집해야 한다. 또한 민감도 분석을 통하여 다른 비교집단을 이용하여 결과의 확실성을 검정할 수 있다.

비교집단의 선택은 임상시험에서보다 환자등록자료를 활용한 연구에서 더욱 복잡하다. 임상시험에서는 결과를 교란시키는 것으로 알려져 있거나 알려지지 않은 위험요인의 분포를 균일하게 하기 위해 무작위배정을 사용하지만, 환자등록자료를 활용한 연구에서는 측정된 교란변수의 통제를 위한 계획과 분석적 기법을 사용해야 한다. 일반적으로 사용되는 전략은 환자들의 나이와 성별과 같은 주요 인구학적 변수를 활용한 짝짓기 방법이 있다. 짝짓기는 비슷한 기간 동안 질병을 앓았던 환자 혹은 새로운 질병에 대해 약물 치료를 받고 있는 환자와 같이 특별한 선택기준을 세워 이루어지게 된다. 이러한 선택기준은 환자집단을 비슷하게 만들지만 대상집단을 보다 좁게 정의하면서 외적타당도에 제약을 가져올 수 있다.

3.1.3.5. 표본추출 방법

환자와 지역 등을 고려해 무작위, 계통, 비무작위 등의 다양한 표본추출전략이 고려되어질 수 있다. 먼저 확률표본추출은 모든 연구대상이 표본으로 추출될 확률이 알려져 있고, 그 확률이 0이 아닌 경우 사용할 수 있는 표본추출방법으로 표본으로부터 얻어낸 통계량을 통하여 표본오차와 정도의 추정이 가능하며, 표본을 선정할 때 조사자의 주관적인 판단의

개입이 줄어들게 되어 보다 객관적인 분석을 가능하게 한다. 환자의 확률표본추출시 고려할 수 있는 방법은 <표 4>와 같다.

표 4. 확률표본추출법

추출방법	내 용
전수조사	- 모집단 혹은 집단에 속한 모든 대상자를 조사 - 수집되는 정보에 비해 조사 비용이 크면 유용하지 않음
단순무작위표본추출	- 각 환자의 선택되어질 확률이 동일하게 주어짐
층화표본추출	- 모집단을 관련특성(성별, 나이, 지역 등)에 따라 층을 나눈 후 각 층에서 단순무작위표본추출을 시행 - 층간에는 이질적이어야 하고 층내에서는 동질적이어야 함
계통표본추출	- 모집단에서 n번째 사람을 순차적으로 추출
집락표본추출	- 모집단을 집락으로 나누고 집락을 무작위로 선택 - 각 집락 내에서 환자들을 전수조사하거나 단순무작위표본추출을 시행 - 집락간에는 동질적이어야 하고 집락내에는 이질적이어야 함
복합표본추출	- 여러 추출방법의 조합을 통한 추출

비확률 표본추출은 확률표본추출이 불가능하거나, 모집단이 알려지지 않았거나 불확실한 경우 사용된다. 표본의 대표성을 가정할 수 없을 뿐만 아니라 표본의 정확성에 대해 검증할 방법이 없으며, 확률이론을 쓰지 않기 때문에 통계적 검증이 불가능하다. 하지만 조사의 초기 단계에 개략적인 정보가 필요한 경우 복잡한 절차가 요구되는 확률표본추출보다 비용면에서 효율적이다. 비확률표본추출법의 종류는 <표 5>와 같다.

환자-대조군 연구에서의 짝짓기는 대조군에 대한 표본추출 전략으로써 종종 사용되어 진다. 이는 환자군과 대조군 간에 가능한 교란변수(나이, 성별 등)를 짝짓기하여 추출하는 방법으로 분석과정에서 교란변수의 영향을 줄일 수 있다. 이 방법은 대상자가 제한되어 각 그룹마다 충분한 표본수가 불가능할 때, 혹은 환자-대조군/코호트 연구에서 보충적 자료를 위한 소집단(subgroup)을 생성할 때 사용되어 진다.

표 5. 비확률 표본추출법

추출방법	내 용
편의표본추출	- 표본 추출이 용이한 대상만을 선택하여 추출하는 방법 - 시간과 비용을 절약할 수 있음 - 내적타당도 유지는 가능하나 외적타당도 유지는 어려움
할당표본추출	- 모집단의 특성을 고려하여 층화집단을 선정하고 층화집단별로 구성원 수에 비례하게 표본크기를 할당하여 편의 추출하는 방법 - 등록목표에 도달할 때까지 적절한 환자를 등록 - 표본추출틀이 필요하지 않음 - 의사들의 의식 혹은 무의식적인 선택비뚤림을 감소시킴
판단(유의)표본추출	- 연구자의 주관적 판단을 기준으로 표본을 추출 - 사전조사, 시험조사에 사용됨 - 모집단에 대한 사전지식이 필요
눈덩이(누적)표본추출	- 어떤 특성을 지닌 개인을 조사하고, 이 응답자로 하여금 동일 특성을 지닌 집단을 소개받아 표본을 확보하여 조사하는 방법 - 모집단을 모를 때 적합 - 전문가들의 의견조사에 유용 - 계량화가 어려워 질적 조사연구에 적합

3.1.3.6. 연구대상자 수와 연구기간

환자등록체계 구축의 설계단계에서는 등록환자의 규모를 어떻게 할 것인지, 추적조사 기간을 얼마나 길게 가져 갈 것인지를 뚜렷하게 정의하는 것이 중요하다. 이러한 결정은 환자등록체계 구축의 목적에 기반하며, 예산규모에 따라 달라진다. 예를 들어 제품의 안전성이나 효율성에 대한 특정 질문들을 다룰 때, 중요한 효과의 존재를 확인하거나 배제할 수 있는 정확도가 명시되어야 하고, 이러한 근거를 바탕으로 정책 혹은 임상결정이 이루어 져야 한다. 효과비교가 목적이라면 자료수집을 중단하는 시점에 대한 정의를 포함하여야 하고, 안전성 연구라면 연구대상자 수의 결정에 있어 인-시간(person-time)의 개념이 요구된다. 자료수집은 계획된 연구대상자 수에 도달했거나 예산이 지원되지 않으면 종료된다. 표본수의 계산은 반드시 환자등록체계 구축 개발자에 의해 이루어져야 한다.

표본크기 산정을 위해서는 연구자가 사전에 임상적으로 중요한 효과 크기(effect size)와 정도(표준편차) 그리고 유의수준(α), 검정력($1-\beta$)을 고려해야 한다. 예를 들어 환자등록체계의 일차적 목표가 일반적 시술에서의 수술 합병증 발생률과 무작위배정비교 임상시

험에서의 발생률을 비교하는 것이라면, 표본크기 계산을 위해 무작위배정비교 임상시험에서의 합병증 발생률과 일반적 시술에서의 발생률 그리고 두 비율의 차에 대한 효과크기와 표준편차를 이용하여, 정해진 유의수준에서 목표검정력을 달성하기위한 표본크기를 산정하여야 한다. 표본크기 계산에서 사전에 고려되어야 하는 이러한 값들을 결정하는 일은 아주 중요한 일이다.

요약하자면, 환자등록체계 구축의 목적과 정보의 정확성, 연구가설이 연구대상자 수와 관찰기간을 결정하게 된다. 적절하지 못한 연구대상자 수와 관찰기간은 결과적으로 연구 질문에 만족스러운 답을 제공할 수 없을 것이다.

3.1.3.7. 내적타당도와 외적타당도

연구 설계의 타당도란 연구 설계가 얼마나 짜임새있게 잘 고안되어 있으며 그로 인해 공변량들의 효과가 얼마나 통제될 수 있는가의 정도를 말한다.

내적타당도는 연구결과로 나타난 결과변수의 차이가 공변량의 차이에 의한 것이라고 해석할 수 있느냐의 정도를 나타내는데, 내적타당도가 높다는 의미는 동일한 조건에서 다시 실험했을 때도 같은 결과가 나올 가능성이 높으며, 공변량이 잘 통제되었음을 의미한다. 내적타당도를 저해하는 요인을 살펴보면 다음과 같다.

- 연구자의 의도와는 상관없이 연구도중 어떤 사건이 우연히 발생하여 이로 인해 종속변수가 변화되는 경우
- 연구기간에 발생하는 개인의 신체적 심리적 성숙으로 인해 종속변수가 변화되는 경우
- 사전검사가 사후검사에 영향을 미치게 되어 종속변수가 변화되는 경우
- 사전 · 사후 간 측정도구의 변화, 관찰자나 채점자의 변화로 종속변수가 변화되는 경우
- 종속변수의 사전검사 값이 극단값인 경우 사후검사에서 독립변수의 효과가 없더라도 효과가 있는 것처럼 나타나는 경우
- 연구를 시작할 때 실험집단과 비교집단 간에 동질성이 결여되어 연구결과에 영향을 미치는 경우
- 연구과정에서 일부 대상자가 이사, 사망, 질병 등의 이유로 소실되어 연구결과에 영향을 미치는 경우
- 성숙요인과 선발요인과의 상호작용으로 인해 연구결과에 영향을 미치는 경우

외적타당도는 연구대상자들에게 나타나는 현상을 보다 큰 모집단에 일반화할 수 있는지 여부를 가리킨다. 확률표본추출방법을 활용하여 대표성을 높일 수 있다. 외적타당도를 저해

하는 요인을 살펴보면 다음과 같다.

- 실험의 대상이라는 사실로 인하여 평소와는 다른 특별한 심리적 행동을 보이는 현상으로 인해 연구결과에 영향을 주는 경우
- 효과가 크게 나타날 대상만을 취해서 연구하는 경우 그 결과를 일반화시키는데 한계가 있음
- 집단 간의 동질성이 있더라도 사회적 대표성이 없으면 일반화 곤란
- 여러번 실험적 치료를 하는 경우 실험조작에 익숙해짐으로 인해 연구결과에 영향을 주는 경우

3.1.3.8. 연구 설계 시 고려사항

환자등록자료의 설계에서는 연구 질문을 만들고, 이를 밝히기에 적절한 연구 설계를 선택하고, 연구 질문을 측정 가능한 노출 및 결과변수로 표현하며, 적절한 대상자 및 비교군을 선정하고, 이에 적합한 자료원을 찾으며, 얼마나 많은 대상자를 포함할 것인지 등이 중요한 고려점이다.

질병의 자연사와 같은 기술적 정보제공을 주 연구목적으로 하는 환자등록자료 연구에 비하여, 안전성이나 유효성에 초점을 둔 등록자료에서는 더욱 높은 수준의 과학적 정밀성이 요구된다. 이 경우 주로 비교군을 포함하며, 코호트연구, 환자-대조군연구, 환자-코호트 연구 설계 등이 흔히 활용된다. 여기에서 소개하는 연구 설계 외에 간헐적(intermittent) 노출과 급격하게 발생하는 질환 또는 상태를 연구하기에 유용한 환자-교차(case-crossover) 연구 설계, 환자 개인단위가 아니라 보험자 등을 무작위배정하는 유사임상시험(quasi-experimental) 연구 설계 등이 활용되기도 한다. 또한, 최근에는 적응임상시험(adaptive clinical trial)의 연구 설계 개념을 등록자료에 적용하려는 노력도 있다. 이는 다수의 장기추적 등록자료가 등록 초기에 비하여 일부 수정 및 조정되며, 따라서 적응임상시험의 다양한 측면이 여기에 적용될 여지가 있다.

'자료 분석 시에 어떤 틀을 적용할 것인가'를 결정하는 것은 등록자료를 활용한 연구 설계 및 자료수집을 결정하는 데 중요한 요인이 된다. 이 지침서에 제시되지 않은 보다 상세한 정보가 필요한 경우 역학 또는 약물역학 교재를 참고하기 바란다.

코호트 연구

코호트연구(cohort study)에서는 어떤 특성을 가진 사람들의 집단에서 특정 결과변수 또는 질병이 발생하는지를 추적 관찰한다. 코호트 연구 설계는 기술적 목적(발생률, 사망률

등을 파악)뿐만 아니라 비교효과연구, 안전성 및 삶의 질을 평가하고자 하는 연구목적에 적용될 수 있다. 하나의 코호트연구가 특정 요인에 노출된 사람들(예, 특정 약물)만 포함하는 경우도 있다. 혹은 하나 또는 그 이상의 비교군을 포함하고, 같은 방법을 적용하여 동일한 기간 동안 자료를 수집하여 비교할 수도 있다. 또한 한 개의 코호트 연구는 일반적인 질병이나 노출에 의해 정의된 다수의 코호트(multiple cohorts)를 포함할 수도 있다. 코호트연구의 대상자 수는 연구목적에 따라 아주 적을 수도(예, 드문 질병을 가진 사람들에 대한 등록자료), 아주 많을 수도(예, 드물게 발생하는 약물유해반응을 관찰하기 위한 대규모 안전성 연구: 해당 약물을 사용하는 모든 대상자를 포함) 있다. 등록자료 기반의 코호트연구(registry-based cohort study)에서는 연구대상자의 다양한 치료에 대한 상세 정보가 부족하거나, 충분히 추적 관찰되지 않아 결과변수가 과소보고되는 등의 제한점이 있다. 이러한 한계점을 연구계획 단계에서 충분히 고려하여야 한다.

환자-대조군 연구

환자-대조군(case-control study) 연구에서는 특정 질병을 가지거나 부작용을 경험한 사람들을 환자군으로, 대표성이 있는 기반 집단인구 중 질병이 발생하지 않은 사람들을 대조군으로 선정한다. 적절히 설계 및 수행되는 경우, 인구집단 전체를 대상으로 코호트 연구를 수행하여 얻어지는 것과 유사한 결과를 도출할 수 있다. 환자-대조군 연구 설계는 드물게 발생하는 질환의 원인요인을 이해하는 데 흔히 사용된다. 질병 발생자(case) 전체 및 질병 비발생자(non-case)의 표본을 대상으로 정보를 수집하게 되므로, 전체 인구집단에서 노출군과 비노출군 모두에게서 정보를 수집하는 것보다 효율적이고 비용-효과적이다. 이와 같이 등록자료 내에서 환자군 및 대조군을 선정하는 환자-대조군 연구를 코호트내 환자-대조군 연구(nested case-control study)라 한다. 미국에서 경구피임제 사용과 암 발생 간 관련성을 밝히기 위해 암등록자료(Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program)를 활용하여 수행한 연구가 대표적인 예이다.

연구대상 질병 또는 결과변수에 따라, 환자군과 대조군이 모두 한 개의 등록자료 안에서 정의할 수도 있고, 대조군을 등록자료 이외의 자료원을 이용하여 정의하기도 한다. 예를 들어 말기신부전환자에서 경피적 관상동맥확장술 후 재협착을 평가하는 연구의 경우, 등록자료 안에서 환자군을 선정하고, 이들과 연령 및 성별 짝짓기 된 대조군을 무작위로 선정하였다. 짝짓기를 하는 경우에는 환자군과 대조군 사이에 연령 또는 성별의 차이로 인한 교란효과는 최소화하게 되지만, 짝이 맞는 대상자가 적어지면 연구대상수가 감소하여 충분한 통계적 검정력을 확보하지 못할 위험이 있으므로 주의가 필요하다.

환자-코호트 연구

환자-코호트(case-cohort study) 연구 설계는 코호트 내 환자-대조군 연구의 변형된 형태이다. 전형적인 코호트 내 환자-대조군 연구 설계에서는 질병을 가지지 않는 집단 안에서 인-시간(person-time) 기여율을 감안하여 대조군을 추출하게 된다. 반면, 환자-코호트 연구 설계에서는 질병발생여부에 관계없이 코호트 안에서 대조군으로 표본 선정될 확률이 같다<그림 4>. 이렇게 추출된 비교군을 소코호트(subcohort)라고 한다. 따라서 이 연구 설계를 적용하게 되면 등록자료(코호트) 대상인구 전체가 아니라, 환자군과 소코호트 대상자에 대하여 추가 노출자료를 수집하게 된다.

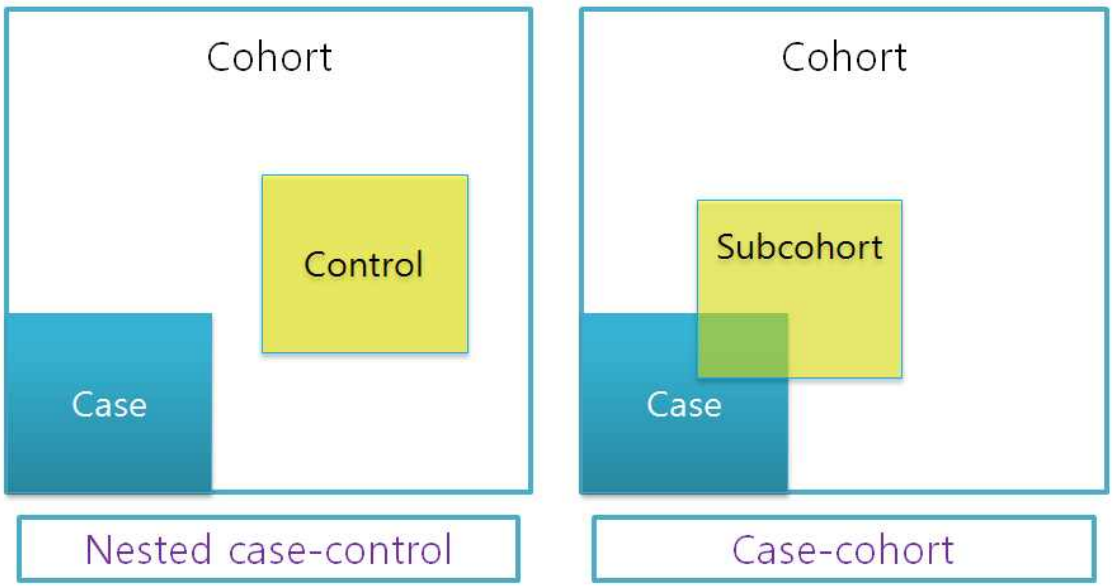

그림 4. 코호트 내 환자-대조군 연구에서 대조군 선정과 환자-코호트 연구에서 소코호트 선정

3.1.4. 제품 안전성 평가에서 환자등록자료의 활용

제품의 시판 후 안전성 평가의 필요성이 대두되고 있는 가운데 환자등록체계는 다양한 대상자에 대한 치료결과를 제공함으로써 임상시험 단계에서는 파악하지 못한 다양한 환자군에 대한 관찰 결과를 제공하여 제품의 안전성을 확보할 수 있는 근거를 제공한다. 안전성 평가를 목적으로 구축된 환자등록자료는 계획된 유해사례를 효율적으로 모을 수 있게 설계되어야 하며, 의료공급자의 정보와 환자보고성과를 통합하여 축소 보고될 수 있는 문제점을 보완할 수 있는 장점을 가져야 한다. 그렇지만 다양한 대상자가 포함되기 때문에 분석 및 해석 시 주의가 필요하다. 안전성 평가 이외의 목적으로 구축된 환자등록체계를 활용하여 안전성을 평가하고자 하는 경우 실제 위험을 과소추정할 수 있다. 또한 새로운 유해사례가 아닌 이미 알려진 위험에 대한 정보만 제공할 가능성이 크므로, 전체 인구집단에서 전반적인 안정성을 평가할 때는 효과적이지 않다. 어떠한 목적으로 구축되었던 간에 모든 환자등록자료는 최소한 유해사례를 위한 보고체계를 갖추고 있어야 하며, 조사자는 명확하고 실현가능한 유해사례 보고체계를 만들어야 한다.

의약품이나 의료기기는 시판 허가 후, 다수의 다양한 사람들에게 사용된다. 따라서 일시적 또는 지속적 사용에 따른 안전성과 부작용을 시판허가 후의 관찰을 통해 파악할 수 있다. 시판 후 안전성 평가의 필요성은 널리 사용되는 제품에서 발생한, 드물지만 심각한 질환의 발견으로 임상의들에 의해 대두되었다. 예를 들어, 임산부의 탈리도마이드(thalidomide) 노출에 따른 기형아 출산과 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol) 노출로 인한 젊은 여성들의 질암 발병 등이 대표적인 사례이다. 시판 후 심각한 약물 유해반응의 발견은 시판 전 임상시험과 승인과정에 대한 문제를 제기하였다. 의약품의 시판 승인은 평가 당시에 효능이 위험보다 크다고 판단될 때 이루어지지만, 일반적인 허가를 위한 임상시험들은 제한된 기간 동안 특정 질병에 대해서 한정된 집단을 대상으로 수행되며, 따라서 현실의 모든 유형의 환자들을 반영하지 못하고 장기적인 효과 및 부작용을 예측하기 어려운 한계점이 있다.

이러한 한계점을 보완하고자 각국에서는 의약품과 의료기기 유해사례를 자발적으로 또는 강제적으로 보고하는 시판 후 감시체계를 운영하고 있다. 시판 후 감시체계는 유해사례와 반응을 관찰하고, 자발적으로 보고하고, 그들의 인과관계를 평가하고, 정보의 중요성을 측정하는 순서로 진행된다. 유해사례에 대한 자발적인 보고는 잠재적으로 중요한 사례를 발견

하는데 유용하지만, 실제 발생하는 사례의 극히 일부를 반영하고 배경발생률(background rate)의 변화에 영향을 받는 한계점이 있다. 또한, 자발적 보고를 의사가 아닌 환자, 변호사, 소비자 등 비전문가가 할 경우 비뚤림이 발생할 수 있고, 유해사례가 축적되는 것을 기다릴 경우 새로운 유해사례 발견이 지연될 수도 있다. 반면에, 비아그라(sildenafil citrate)나 관상동맥 스텐트와 같이 새로운 의약품 또는 의료기기의 사용이 대규모로 증가하는 경우에는 심각하지 않은 유해사례까지 과대 보고될 수 있다.

자발적 유해사례의 분석에는 불균형보고 실마리정보(signals of disproportionate reporting, SDR)를 파악하기 위한 통계적 방법을 주로 이용한다. 이 통계적 방법은 데이터베이스에서 다른 사례/제품들과 비교하여 예상보다 더 자주 보고된 유해사례를 알아내지만 이것이 반드시 제품과 유해사례의 인과관계를 의미하지는 않는다. 즉, "실마리정보(signal)"가 감지되었다 함은 자동화된 프로그램에서 통계적으로 평균 이상의 유해사례가 감지되었음을 의미하므로, 교란변수의 유무나 임상적인 의미를 고려하여 해석하여야 한다.

자발적인 보고만으로는 안전성 관리에 충분하지 않으므로 다른 제도가 필요하다. 유럽과 미국에서는 시판허가를 받을 때 위해관리계획서를 제출한다. 제출하는 내용은 임상 및 비임상시험을 바탕으로 한 안전성 정보, 위해평가, 위해최소화 계획으로 기존에 밝혀진 예방 가능한 위해에 대해 위해최소화 계획과 평가방안을 제출한다. 우리나라는 필요시 정기 안전성 보고서(periodic safety update reports)를 의무제출하는 경우도 있다. 추가적인 임상시험이 시행될 때도 있지만, 대개는 관찰적인 약물역학 연구가 수행되는 경우가 많다.

안전성 자료를 추적하고 평가하는 여러 가지 관찰연구는 활성화된 감시 시스템과 행정자료의 후향적 분석을 포함한다. 대표적인 예로 영국 Drug Safety Research Unit의 처방사례모니터링체계(prescription event monitoring, PEM), 뉴질랜드의 집중모니터링체계(New Zealand intensive monitoring programme), 일본의 처방사례모니터링체계(Japan prescription event monitoring, J-PEM)가 있다. 영국에서는 지역 일반의(general practitioner)의 1차 진료와 전문적인 2차 진료의 연계를 통한 약물감시를 위해 전자의무기록이 도입되었다. 미국에서는 2008년부터 Sentinel Initiative를 운영하면서, 미국 내 다양한 청구자료 및 전자의무기록 자료를 연계하여 안전성 문제를 파악하는 능동적 감시체계를 운영하고 있다.

미국에서 의료기기는 의약품과는 다른 감시 프로그램을 가지고 있다. 의료기기안전법(The Safe Medical Devices Act, 1990)은 고위험 의료기기에 대한 건강 위해를 줄이기 위해 판매 후 추적과 제품의 수리 회수를 FDA에 보고되어야 한다고 규정하고 있

다. 대부분의 의료기기의 안전성 추적조사는 의료기기가 반입·반출 될 때 의료 시설로부터 FDA에 제출된 보고서를 통해 이루어진다. 또는 의료기기에 의한 환자 사망이 발생하였을 때 FDA에 보고하도록 되어 있으나 강제력은 없다.

제품과 질병에 대한 환자등록체계는 허가 시 의무사항 또는 자발적 보고자료를 보충하기 위해서 구축되며, 최근 들어 시판 후 능동적 위해평가 도구로서 그 활용이 증가하고 있다. 환자등록체계의 장점은 임산부, 어린이, 노약자 같은 취약계층, 다양한 동반질환을 가진 환자들, 병용치료를 수행하는 환자 등 다양한 대상자에 대한 치료결과를 제공한다는 점이다. 따라서 임상시험 단계에서는 파악하지 못한 다양한 환자군에 대한 결과와 장기적인 관찰결과를 확보하고, 나아가 질병의 자연사를 이해하고 제품의 안전성을 확보하는 근거가 된다.

이 장의 목적은 유해사례의 탐색과 평가를 통해 안전성 평가를 위한 환자등록자료와 안전성 평가 이외 목적으로 설계된 환자등록자료의 역할에 대해 고찰하는 것이다.

3.1.4.1. 안전성 평가를 위한 환자등록자료

등록 조건에 맞는 환자들에 대한 정보를 체계적으로 모으는 질병과 제품 환자등록자료는 안전성에 대한 중요한 자료원이다.

3.1.4.1.1. 제품등록자료와 질병등록자료의 연구 설계

제품등록자료는 특정 의료 제품으로 치료된 환자들을 대상으로 투여 경로, 복용량, 복용기간, 시작과 중단 날짜 등의 제품에 대한 구체적인 정보를 기록하는 것이다. 반면, 질병등록자료는 관심 제품이나 치료에 대한 것뿐만 아니라 해당질병에 다른 치료를 받았거나 치료를 받지 않은 정보도 포함한다.

환자등록자료 연구 설계 시 선택 및 제외기준, 적절한 비교군 설정, 노출과 관련된 위험 정의, 분석 계획이 고려되어야 한다. 새로이 시장에 출시되는 제품의 환자등록자료는 선택 비뚤림과 채널링(channeling) 비뚤림이 있을 수 있다. 채널링 비뚤림은 중증도에 따른 새로운 약물사용 확률 차이를 의미하는데, 기존 치료법이 효과적이었던 환자들은 이전의 치료를 유지하는 반면, 기존 치료법의 효과가 없던 중증의 환자가 새로운 치료법을 받게 되는 경우가 많기 때문에 발생한다. 새로운 치료법은 급여조건에 따라 실제 사용되는 적응증이 제한되기도 하고 새로운 의료기기나 치료에 대한 의료 공급자의 숙련기간에 따라 치료

성과가 달라질 수 있으므로 분석 계획에서 고려되어야 한다. 관찰 연구에서는 항상 비뚤림의 가능성이 있으므로, 가능한 그것을 인식하고 통제하려는 노력이 필요하다. 비뚤림의 가능성을 선택 및 제외기준에 포함하거나 다른 연구 설계를 통해서 최소화하고 추가 자료를 수집하거나, 비뚤림의 가능성이나 정도를 통계적으로 분석하여 평가하여야 한다.

유해사례의 유형과 수집대상 유해사례가 정해지면, 환자등록자료는 자료를 효율적으로 모을 수 있게 설계되어야 한다. 환자등록자료 구축의 시작단계에, 임상연구가 혹은 보건분야 전문가는 유해사례 또는 관심 사례에 관한 것과 환자등록체계에 참여하는 동안 발생하는 사례에 대해 보고할 사항들에 대한 교육을 받아야하고 환자등록자료는 의심되는 유해반응(adverse reaction)을 모두 잡아내도록 설계되는 것이 중요하다. 추적조사 자료를 체계적으로 수집함으로써 개발단계에서 보고되지 않았던 새로운 사례에 대한 정보를 얻을 수도 있다.

유해사례 발생에 대한 분석결과는 결측치에 의해 흔들리지 않아야 한다. 이를 위하여, 유해사례 위험에 대해서 추적조사 소실된 환자들과 추적 조사되었으나 유해사례가 발생하지 않는 환자들을 구분할 수 있어야 한다.

3.1.4.1.2. 의료공급자와 환자보고성과

의료공급자(healthcare provider)와 환자보고성과(patient reported oucomes)를 통해 보고된 자료들을 통합하는데도 환자등록자료는 유용하다. 제조업자들은 의료공급자와 함께 환자보고를 추적 관찰할 의무를 가진다. 그러나 임상적으로 인정되지 않은 사례들은 대체로 축소 보고될 수 있다. 한편 환자 또는 보호자가 시판 후 유해사례를 자발적으로 보고하는 경우도 있지만, 이는 상대적으로 드물다. 이러한 의료공급자의 정보와 환자보고성과를 포함하는 정보를 통합하는데 환자등록자료의 이점이 있다.

뿐만 아니라 환자등록자료는 사례발생과 보고와의 차이에 영향을 줄 수 있는 의료공급자의 진료경험과 진료한 환자의 수, 진료유형, 의료시설 정보를 포함한다.

3.1.4.1.3. 대규모 인구집단 추적관찰을 통한 안전성 파악

환자등록자료는 장기간에 걸쳐 다양한 집단을 관찰하기에 적합하다. 환자의 장기간 추적관찰을 통해 장기간 의료기기 사용에서 나타나는 결과를 알 수 있고, 약의 대사 과정에서 환자의 특징과 관련된 차이와 약물 간 상호작용의 평가가 가능하다. 각 환자들이 받은 총 약물수는 유해사례와 관련된 중요한 위험인자이다. 환자들로부터 직접 자료를 모은 환자등록자료는 처방전 없이 살 수 있는 일반의약품과 생약, 보완대체약물의 사용에 대한 정보를

얻을 수 있다.

관심 집단의 유해사례 발생률과 발생까지의 시간이 알려져 있지 않은 경우에는, 환자등록체계에서 정확하고 의미 있는 목표환자수와 관찰 기간을 결정하는데 어려움이 있다. 일반적으로 등록자료에서는 비교적 광범위한 선택기준을 설정하며, 분석 시에 대상 환자의 특성에 따라 소그룹 분석을 수행하게 된다. 시판 전 임상시험에서는 일반적으로 유효성 지표에 비하여 안전성 지표에서 통계적 검정력이 부족한 경우가 많다. 따라서 시판 전 임상시험에서 보고되지 않은 유해사례가 시판 후에 나타날 수 있다.

환자등록체계에서 유해사례가 나타나지 않았을 경우, 즉 분자가 0인 경우 의미 해석에 주의를 해야 한다. 왜냐하면 분자가 0인 경우가 반드시 위험이 없다는 것을 의미하지는 않기 때문이다. "3의 규칙(rule of three)"[12]은 제한된 집단 내에서 특정 유해사례가 관찰되지 않았을 때, 장기간 위험률을 추정할 때 종종 인용된다. 이 규칙에 의하면 전체 연구대상자가 n명이라 할 때 95% 신뢰수준에서 장기간 위험률의 최대값은 근사적으로 3/n(%)로 추정할 수 있다. 예를 들어 1000명의 환자등록자료 중 유해사례가 한건도 발생하지 않았다면, 유해사례의 장기간 위험률의 최대값은 0.3%(=3/1000)로 추정할 수 있다.

이는 연구 집단에서 발생하는 모든 사례의 완벽한 보고와 관측 집단의 대표성을 가정하기 때문에 적용에 주의해야 하지만 유해사례 위험률 추정 및 결과 해석에 도움을 준다.

3.1.4.1.4. 고려사항

안전성 평가를 위한 환자등록자료 구축 계획 시 선택 및 제외되는 환자유형을 고려해야 한다. 안전성 평가를 위한 환자등록자료에는 일반적으로 제품의 허가사항에 상관없이 처방받은 모든 환자에 대한 정보가 포함된다. 이런 환자등록자료는 설계가 간단한 반면, 다양한 대상자가 포함되기 때문에 분석 및 해석 시 주의가 필요하다.

결과를 일반화하고 대표성을 갖기 위해서는 환자등록자료의 표적모집단과 크기를 고려해야 한다. 표적모집단을 결정할 때, 등록된 환자들이 전체 환자들을 대표할 수 있는지, 선택 및 제외기준이 적절한지 등이 중요하다. 특정 의료기관에서만 모집되었는지, 중증도가 심한 환자들만을 대상으로 자료를 수집한 것인지, 비뚤림은 없는지에 대해 평가하여야 한다. 이는 위험의 크기를 측정하기 위해 환자등록자료를 이용할 때 등록집단과 표적모집단의 관계가 중요하기 때문이다.

12) Hanley JA and Lippman-Hand A, 1983

환자등록체계의 많은 환자들은 다양한 질병 진행상태에서 등록된다. 그러므로 진단 및 치료의 시점에 대한 정보가 필수적이다. 표준화된 형식으로 자료를 모으는 것이 간단하고 분석도 용이하나 표준화되지 않은 형식으로 등록된 자료가 실제 의료현실을 더 잘 반영하게 된다. 이런 자료는 환자 방문과 환자를 치료하는 인-시간(patient-time)을 이용하여 분석한다. 유해사례 자료가 수집되는 중에도 주기적으로 분석 및 보고되어야 하며 이를 통해 지연된 안전성 문제를 확인할 수 있다. 추적관찰 동안에 실제 제품사용 양상, 용량효과, 지연효과, 환자의 순응도가 고려되어야 한다. 환자의 순응도는 중요한 교란요인이다.

지연효과는 장기 사용과 관련된 잠복성 효과 및 몸속에 정체되거나 긴 반감기로 인해 치료 중단 후에도 나타나는 효과를 포함한다. 그 예로 골다공증 치료에서 골흡수를 막기 위해 사용되어진 bisphosphonate의 경우 치료 중단 후에도 10년 동안 뼈에 잔류하여 골괴사와 척추외골절의 위험을 증가시켰다. 환자등록자료는 장기간 추적관찰에는 적당하지만, 이러한 효과들을 평가하기에도 충분한지 관찰기간을 고려해야 한다.

낮은 순응도는 유해사례 평가에 영향을 미친다. 환자의 순응도는 비용, 투약일정의 복잡성, 관리의 편리성, 관리방식 등의 영향을 받지만 이를 처방전 같은 자료를 통해서는 파악하기 어렵다. 만성질환에 사용되는 제품이 반복 처방될 때 관찰과 기대빈도의 비교측정이 전자의무기록을 통해 비교측정이 가능하다. 환자등록체계가 의무기록과 다른 방법의 직접 보고를 통해 순응도를 추적하도록 설계되었더라도, 정확한 순응도를 알아내고 회상 비뚤림을 최소화하도록 노력하여야 한다.

3.1.4.2. 안전성 평가 이외 목적으로 구축된 등록체계 활용

환자등록체계의 구축목적은 비교효과연구, 질병의 자연사 규명, 국가 급여결정의 근거 제공 등 다양하다.

의약품과 의료기기의 유효성을 평가하기 위해 설계된 환자등록체계에서 안전성을 평가하고자 하는 경우 구축된 환자등록자료는 유해사례를 수집하여 보고하지만, 모든 사건을 감지하지는 못하므로 실제 위험을 과소 추정한다. 그러나 비교효과연구를 위한 환자등록체계의 장점은 체계적으로 자료를 수집하기 때문에 대상 약물군과 내부대조군의 비교가 가능하다는 것이다.

안전성을 위해 설계되지 않은 환자등록체계에서 안전성 평가 시에는 새로운 유해사례가 아닌 이미 알려진 위험에 대한 정보만 제공할 가능성이 크다는 것을 주의해야 한다. 따라서 전체 인구집단에서 전반적인 안전성을 평가할 때는 효과적이지 않다.

안전성 이외의 목적으로 설계된 환자등록체계에서 실마리정보를 보고자 한다면, 특정 유해사례를 정확하게 감지하는 것이 더욱 중요하다. 이런 경우에는 사소한 사건이라도 기록해야 하며, 가능한 환자로부터 넓은 범위의 자료를 수집해야 한다.

어떤 경우에는 유해사례가 환자등록체계에 등록된 대상자의 추적기간 동안 발생하지 않을 수 있다. 이런 경우 드물고 사소한 사건들이 유용한 자료로 제공될 수 있지만, 사건발생률을 보기에 완벽하다거나 신뢰도가 있다고 평가할 수는 없다. 그러나 위의 자료가 다른 안전성자료, 경향, 실마리정보원과 결합될 경우에는 더욱 분명한 결과를 제시할 수 있다.

개별 등록자료만으로는 비교군이 없거나 연구범위가 제한되는 한계점이 있을 수 있다. 이를 해결하기 위한 한 가지 방법은 다른 자료들과 연계하는 것이다. 적절한 통계분석을 위하여 주요한 변수를 사전에 정의해야 하며, 치료와 유해사례는 일관된 방식으로 기록되어야 한다. 같은 코딩사전을 사용해 기록된 유해사례자료라도 코딩지침과 기준이 다를 수 있으며 결과가 다르게 해석될 수 있다. 따라서 구어체로 서술되어진 기록들을 사전에 재코딩하는 작업이 필요한 경우도 있다. 항상 모든 자료를 기록해야 하는 것은 아니지만, 자료를 수집하는 목적에 따라 위험의 이해에 필요한 특수한 사항은 반드시 기록해야 한다. 또한 각 환자등록자료의 추적기간이 다를 수 있기 때문에 결합된 자료는 이를 보완할 수 있는 적절한 통계 및 역학적 방법을 사용하여야 한다.

다른 목적으로 설계된 환자등록체계일지라도 다른 자료와의 연계(병원의 전자의무기록 등)를 통해 나타나지 않았던 다른 실마리정보를 효과적으로 정의하고 분석하여 특정 감시체계에서 풀지 못했던 의문점을 해결할 수도 있다. 예를 들면, 미국에서 정형외과 환자등록자료는 관절치환술의 장기간 효과를 파악하기 위해 구축되고 있지만, 보건의료의 질 향상을 목적으로 충분한 유해사례 보고자료를 제시하고 있다. 따라서 여러 환자등록자료를 연계한 하나의 환자등록자료는 전체 인구 집단의 대표성을 확보할 수 있다.

안전성 분석을 일차적 목적으로 하지 않는 환자등록자료를 이용하여 안전성을 연구하고자 새로운 환자를 등록하거나, 새로운 자료를 수집하는 것은 현실적으로 불가능하다. 그러나 다른 자료와 연계함으로써 최소의 비용으로 안전성 문제를 파악할 수 있다.

3.1.4.3. 등록자료와 관찰연구에서 실마리정보 탐색

WHO의 정의에 따르면 실마리정보는 "이전에 알려지지 않았거나 완벽하게 기록되지 않은 유해사례와 약품의 인과관계에 대한 보고된 정보"이다.

실마리정보는 노출과 유해사례 관계의 정도로 평가한다. 실마리정보를 통해서 질병에 걸리기 쉬운 인구집단에서 새롭게 발생하는 사건의 영향, 약품의 사용 정도에 따라 유해사례 발생의 증가를 파악할 수 있다. 또한 실마리정보를 통하여 새로운 위험요인을 정의하거나, 이전에 정의된 위험에 따른 새로운 정보를 확인 할 수도 있다.

만약 유해사례와 약물 간 관련성이 나타나면, 이후에는 치료 순서의 조합, 약품 사용기간과 복용량을 연구하여 유해사례의 인과관계를 파악한다. 장기간에 걸쳐 결과를 확인하려면 많은 중간요인(intervening factor)과 교란변수가 있기 때문에 인과관계 확인 시 주의가 필요하다.

환자등록자료의 다양한 정보로부터 지속적으로 실마리정보를 파악하여 유해사례발생 정도가 일반 인구집단에서와 같은지, 유해사례가 특정제품의 사용과 인과적인 관계에 있는지를 평가해야 한다. 현재 실마리정보를 파악하기 위해 사용되는 모든 방법은 교란변수, 비뚤림 등에 영향 받을 수 있다. 또한 약물의 노출 시간이 경과함에 따라 결과가 변화할 수 있고, 환자 각자의 특성에 따라 차이가 있기 때문에 주의하여야 한다.

자동화된 실마리정보탐색 방법은 임상적인 내용이 부족하고, 오직 약물 노출과 사건 사이 관련성만 볼 수 있기 때문에 인과관계를 파악할 수 없다. 이런 경우 인과성 평가에 필요한 신뢰성 있는 자료를 모으기 위해 전향적 의무기록 자료 수집이 필요하다.

3.1.4.4. 안전성 보고에서 환자등록체계 개발자의 의무

안전성 이외의 목적으로 설계된 환자등록체계에서 안전성 정보를 알고자할 때 유해사례 파악의 목적이 무엇인지, 제조사에 의해 지원받지 않는 환자등록자료에서 안전성 문제 발생 시 어디까지 규명하여야 하는지를 규명하는 것이 필요하다.

안전성 감지를 목적으로 설계된 환자등록체계는 분명하고 자세한 목적을 가지고 있어야 한다. 제조사에서 지원하는 환자등록자료의 경우는 약물과 의료기기의 명시적인 유해사례를 보고하기 위한 원칙을 세워야 한다.

안전성 측정을 목적으로 설계되지 않은 환자등록자료는 더 복잡한 문제들이 있다. 연구자들은 미리 등록된 환자에게 이미 알려진 안전성 문제를 공지해야하고 예상하지 않았던 유해사례에 대하여도 보고할 의무가 있다.

모든 환자등록자료는 최소한 유해사례를 위한 보고체계를 가지고 있어야 한다. 조사자는 명확하고 실현가능한 유해사례 보고체계를 만들어야 한다. 앞으로는 유해사례를 전자적으로 수집하는 환자등록자료가 가능해질 것이다. 이는 보고자의 노력을 감소시키고, 유해사례와 잠재적 실마리정보를 관리하고 조사하는 감시체계 프로그램으로 발전될 것이다.

안전성을 목적으로 설계된 환자등록자료는 이상적으로는 적절한 표본수와 실마리정보 탐색을 위한 전문지식을 안전성 문제를 탐색하기 위해 포함하여야 하고, 추후 평가를 위해 규제기관에게 요약된 정보를 보고하여야 한다. 환자등록자료의 계획단계에서부터 이러한 문제를 고려하여 유해사례의 분석방법과 시점, 예상하지 못한 문제가 발생하였을 때 파악 및 대처방법, 규제당국에 보고해야할 정보 등을 어떻게 관리할지를 명확히 해야 한다.

3.1.5. 환자등록체계 자료원

환자등록체계의 주요 자료원은 환자등록자료 구축을 목적으로 전향적으로 수집된 일차자료원과 연구대상 등록자료와는 별개의 목적으로 구축된 이차자료원으로 나누어 볼 수 있다. 일차자료원은 환자보고자료, 의사직접 보고를 포함하며, 이차자료원은 의무기록이나 청구자료, 기관자료, 인구총조사, 기존 등록자료 등을 들 수 있다. 각 자료원은 개인식별자를 포함한 연구대상자의 특성과 목적에 맞는 노출변수(약물, 질병, 의료시술, 서비스 등)와 결과변수를 포함한다. 연구를 목적으로 수집된 일차자료과 이차자료의 연계를 통해 더욱 유용한 연구결과를 도출할 수 있다. 이차자료원은 대부분 구축 시 제공받은 의료서비스의 내용, 개인정보, 자료의 안전에 대한 법적 보장을 약속하고 수집되었으므로 자료 연계의 구상단계에서 기술적·법적 실현가능성을 고려하여야 한다.

3.1.5.1. 환자등록체계의 주요 자료원과 장단점

일차자료원은 환자등록자료 구축을 목적으로 수집된 자료로 전향적으로 계획/수집된다. 각 연구기관과 환자들에 대하여 공통의 시술과 동일한 양식으로 자료가 모아지기 때문에 자동화된 점검 또는 정교한 자료관리 시스템이 필요하다. 이와 달리, 이차자료원은 연구대상 등록자료와는 별개의 목적으로 구축된 자료로, 일반적으로 전산화하여 보관하고 허가를 받아 이관 받게 된다. 이러한 자료는 실제 임상상황의 다양성을 반영하는 장점이 있으나, 자료수집의 일관성 부족으로 인한 비뚤림과 과소보고의 가능성이 있다. 자료를 연계하려는 경우 충분한 개인 식별자 정보가 필요하다. 또한 사회경제적 수준(수입, 교육 등)과 같은 환자의 개인정보가 부족한 한계점이 있다. 이 경우 우편번호를 이용하거나, 일차적으로 수집한 자료를 활용하여 연계하는 방안이 있다.

이차자료원을 활용하려는 경우에는, 자료가 구축된 일차 목적에 비추어 자료의 완결성과 변이성, 특이성 등을 평가할 필요가 있다. 즉, 자료수집이 수동적 또는 능동적이었는지, 자

료수집 시 표준화된 정의나 코드가 있었는지, 진단, 증상, 삶의 질 등의 측정에 있어 표준화된 기준이나 도구를 사용하였는지 등을 고려해야 한다.

주요 자료원의 종류에 따른 장단점은 <표 6>과 같다.

표 6. 환자등록체계의 주요 자료원과 장단점

자료원	장점과 활용	한계점
일차자료원		
환자보고 자료	• 환자/보호자 대상 성과연구 가능 • 환자 특이적 관점반영 가능 • 병원처방 외 의료정보 확보 가능 (예: 일반의약품 사용현황, 보완대체의료 이용현황 등) • 순응도 정보 확보 가능 • 추적관찰 시점이 병원방문 시점과 일치하지 않는 경우 유용	• 일부대상 제외: 문맹, 언어 • 표준화된 자료수집도구 개발이 필요할 수 있음 • 추적관찰소실, 참여중단 • 의료이용정보에 대한 낮은 신뢰도
의사직접 보고	• 보다 상세한 정보 확보 가능	• 의사의 업무부담 • 환자 증상/징후의 지속적 파악 어려움 • 비처방치료 사용시 정보 확보 어려움
이차자료원		
의무기록 요약	• 일상적 진료정보 파악, 청구자료에 비해 임상정보 풍부 • 의학적/임상적 과거력을 포괄적으로 파악 가능 • 추출된 자료 질이 우수함	• 기저정보 부족 • 결측자료의 해석이 어려움 • 자료원 접근이 어려움 • 과거력 파악 어려움(예: 신환)
전자의무 기록	• 일상적 진료정보 파악, 청구자료에 비해 임상정보 풍부 • 의학적/임상적 과거력을 포괄적으로 파악 가능 • 자료원 접근이 용이 • 추출된 자료 질이 우수함	• 기저정보 부족 • 의료기관에 따른 자료 질적/양적 차이 • 과거력 파악 어려움(예: 전자의무기록도입이전, 신환) • 전자의무기록 시스템 차이
기관자료	• 다양한 진단, 치료 정보 이용가능 (예: 약국, 검사실, 혈액은행, 방사선) • 의료이용 현황파악가능 (예: 재원기간, 비용)	• 코딩체계에 대한 사전지식 필요 • 기관 간의 차이
청구자료	• 보건의료 이용 추적이 용이함 • 보험 급여된 모든 정보 포함 • 인구학적 정보포함(예: 성별, 나이) • 대규모 인구집단	• 비급여 반영 불가 • 청구과정과 표준에 대한 사전지식 필요 • 코딩체계에 대한 사전지식 필요 • 자료활용이 어려움
사망통계 자료	• 완결성이 높음 • 사망 추적에 유용한 보조자료로 활용 가능 • 신뢰성이 높음 • 정기적인 업데이트	• 자료공표시기의 지연 • 자료누락 가능성
인구총조사	• 인구집단자료 • 5년마다 정기적인 생성 • 가구/가구원 수준의 자료생성 • 인구집단추정치(인구수, 연령, 가구수, 교육, 고용) 활용 가능	• 표본조사를 통한 추정치 산출
기존등록 자료	• 자료연계의 용이 • 특정 자료 포함 • 과거 비교집단(historical comparison) 자료 제공 • 각 기관 자료수집 부담 감소	• 현재 연구계획에 부합되지 않을 수 있음 • 자료의 의존성 • 조기종료의 가능성 • 수집정보 변동 가능성 • 참여하지 않은 기관이 있을 수 있음 • 자료의 질에 의존해야 함

3.1.5.1.1. 연구대상자 특성

환자증례기록지에서 대상자의 특성을 나타내는 변수는 인구학적 특성, 병력, 건강상태 등을 포함하며, 환자등록자료 구축의 목적이 특정 결과에 대한 고위험군을 밝히는 것일 경우 환자와 의료제공자의 세부 정보가 필요하다. 다른 자료원과 연계할 계획이 있을 경우 필요한 개인식별자로 주민등록번호, 연락처(주소, 전화), 연락 가능한 사람(예, 가족)의 정보가 포함될 수 있으며 이 때 개인정보보호방안을 마련해야 하고, 동의서가 필요하다.

대상자의 선택기준으로는 인구학적 정보, 진단, 치료, 임상검사수치 등이 포함되며, 필요시 의료제공자의 특성, 시설이나 시스템의 특성, 보험기준 등이 포함되기도 한다.

3.1.5.1.2. 노출변수

환자증례기록지를 통해서 환자등록체계의 목적에 맞는 약물, 질병, 의료기기, 의료시술, 서비스 등의 노출변수를 측정한다. 임상검사의 경우 단위를 표준화하며 질병, 약물, 의료시술, 이상반응 등은 ICD(International Classification of Diseases), CPT(Current Procedural Terminology), MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities), NDC(National Drug Code) **등의 표준화된 기준을 사용한다.**

이때 노출변수와 결과변수에 동시에 영향을 미치는 교란변수를 포함하여 분석 시 보정하여야 한다. 가능한 교란변수로는 동반질환, 의료제공자, 치료시설, 동반치료, 보험 등을 고려할 수 있다. 환자등록자료 구축의 목적에 따라 고려하여야 할 수집변수의 예는 <표 7>과 같다.

표 7. 환자등록자료 구축의 목적에 따라 고려하여야 할 수집변수

환자등록자료 구축의 목적	고려하여야할 수집변수
약물, 백신, 의료시술, 의료기기의 안전성 평가	- 노출의 과거력 - 잠재적인 교란변수: 동반질환, 병용약물, 사회경제적 특성, 환경 및 사회적인 특성 - 의료제공자의 특성: 수련, 교육정도, 전공, 지리적인 위치
약물에 대한 연구	- 약물의 사용기간 - 약물 지속도 또는 순응도 - 약물 중지 이유
효과성(effectiveness) 또는 자연경과 파악	- 노출의 과거력 - 잠재적인 교란변수: 동반질환, 병용약물, 사회경제적 특성, 환경 및 사회적인 특성 - 개인의 행동 특성 - 의료제공자의 특성
비용-효과분석	- 재정부담: 입원, 외래방문, 응급실 방문, 입원일수 - 삶의 질
치료의 질 평가	- 서비스(장비, 의료제공자의 숙련도, 의료전달체계 등)의 범주화 - 치료 선택시 고려될 수 있는 개인정보 및 환자의 자가보고 자료

3.1.5.1.3. 결과변수

환자증례기록지는 환자등록체계에서 목적으로 하는 환자의 일차결과변수(primary endpoint)와 이차결과변수(secondary endpoint) 등을 포함해야 한다. 결과변수는 각 질환에 대한 최종결과가 될 수도 있고, 생체지표나 다른 중간결과 등의 대리변수(surrogate marker)로서 정의될 수도 있다.

최종결과변수 측정시기까지 추적관찰이 불가능한 환자의 경우, 중도탈락의 사유를 알 수 있도록 최종 방문 시 별도의 양식을 활용한다.

3.1.5.1.4. 예비조사

예비조사(pilot study)를 통해 결측자료의 비율을 추정하고, 문제점을 보완하며, 정확도와 완결성을 평가할 수 있다. 만약 해당 분야에 황금기준이 있으면 황금기준과 비교해 보고, 황금기준이 없으면 다음과 같이 재현성과 신뢰도를 검증한다.

재현성(reproducibility)은 test-retest 방법을 사용하여 평가할 수 있으며, 신뢰도(reliability)는 범주형, 순서형 자료인 경우 Kappa 통계량을 사용해서 일치도를 평가하고, 연속형 자료인 경우 군내상관계수(intra-class correlation coefficient) 또는 평가자간 신뢰도 계수(inter-rater reliability coefficient)를 사용해서 일치도를 평가한다.

3.1.5.2. 이차자료원

대규모 전산자료

우리나라의 대규모 전산자료로는 통계청 사망자료, 보험청구자료, 국민건강영양조사, 지역사회건강조사 등이 있다. 각각의 대규모 전산자료는 그 수집체계와 목적, 갱신주기 등이 다르며, 자료의 완결성과 타당성에도 차이가 있어 이를 잘 고려하여 활용하여야 한다. 청구자료의 경우에는, 보험자의 급여 정책에 따라 자료의 포함여부나 완결성이 결정된다. 상황에 따라 급여대상이 되는 범위가 다르고, 시간에 따라 급여범위의 변동이 있을 수도 있으므로 이를 고려해야 한다.

전자의무기록

전자의무기록이란 디지털 형식으로 된 환자 개개인의 의료 관련 기록을 말한다. 예를 들어, 환자의 병력과 검사결과 및 의사의 소견, 소요된 병원비, 여러 병원 간의 진료기록, 예약일정, 처방한 약물 등에 관한 정보이다.

서면기록은 해당 연구의 선정기준에 맞는 환자들을 체계적으로 찾아내고 표본을 추출하는 일에 어려움이 있고 정보를 전산화해야 하는 한계점이 있다. 반면, 전자의무기록을 활용하면, 더 큰 규모의 다양한 환자 모집단 자료를 확보함으로써 대상자 선정이 용이하고, 참여하는 임상의와 환자들의 수고가 중복되는 것을 피할 수 있다. 또한, 환자의 기존 질병, 자연사, 약물의 안전성 및 효과 등 다양한 정보를 임상의에게 전달해주는 역할을 할 수도 있다.

환자등록자료와 전자의무기록을 연계하고자 한다면 정보의 상호운용 및 교환, 비밀보장과 사생활 보호, 자료 접근에 대한 문제 및 이에 따른 법적 규제 준수 등과 같은 문제들을 해결해야 한다. 또한 다기관 연구에서는 병원마다 다른 전자의무기록 시스템을 갖고 있는 경우 좀 더 많은 기술적인 고려를 해야 한다.

3.1.5.3. 이차자료원과의 연계 시 고려사항

이차자료원은 각 자료의 목적에 따라서 구축되었으며, 대부분은 제공받은 의료서비스의 내용 및 비용, 개인정보, 안전에 대한 법적 보장을 약속하고 수집된다.

이러한 자료를 연계함으로써 더 정확한 연구결과를 도출하고 보건의료 기술의 부적절한 오남용을 줄이고 환자의 건강증진 및 질병 치료에 최적의 근거를 제시할 수 있기 때문에 자료 연계가 필요성이 증가하고 있다.

그러나 일반인들은 의학적·생물학적 기록으로부터 얻은 정보가 취직이나 보험가입의 제한, 사회적 낙인 등에 악용될지도 모른다는 두려움을 가지고 있다. 실제로 개인의 유전학적 특성이나 임상적 징후가 바람직하지 않은 방향으로 사용되었던 사례도 있다. 만일 건강관련 정보가 자신에게 불리하게 사용될 수 있다고 생각한다면 특정 질병의 치료법을 찾는 임상연구나 조사연구에 참여하지 않을 것이다.

따라서 자료 연계의 구상 단계에서는 기술적 및 법적 실현가능성을 고려하여야 한다.

기술적 고려사항

각각의 자료원으로부터 자료를 연계하는 가장 간단한 방법은 자료원 안에 포함된 고유의 식별자를 이용하여 서로 연결하는 방법이다. 우리나라의 경우 건강보험심사평가원과 국민건강보험공담, 통계청 등의 국내 자료원은 주민등록번호 식별자를 통해 자료연계가 가능하다. 예를 들어, 환자등록자료와 통계청의 사망원인자료를 활용한 연구를 위해, 연구계획서를 통계청에 제출하고 심의 후 주민등록번호 식별자를 이용하여 연계함으로써 사망에 대한 가장 정확한 정보를 활용한 연구가 가능하다. 주민등록번호가 포함된 자료 간의 연계라면 별도의

기술적 방법을 심각하게 고려하지 않아도 된다. 오히려 개인정보보호라는 법적 한계 및 법을 준수하는 범위에서 자료를 어떻게 분석 및 활용할지에 대해서 심사숙고해야 한다.

『공공기관의 개인정보보호에 관한 법률』 제9조 (개인정보의 안전성 확보)는 개인정보보호의 실효성 확보를 위해 구체적인 기술적 보호조치의 기준을 제시하라고 명시하였다. 이에 행정안전부에서는 '개인정보 처리단계별 기술적 보호조치 가이드라인'을 제시하였으며, 여기에는 개인정보 사용주기(수집→이용·제공→파기)별 보호조치를 위한 사용자 인증, 암호화, 처리내역 로깅 등의 보호기준과 전파식별(radio-frequency identification, RFID), 바이오, 개인영상정보 등 최신 서비스에 대한 보호기준을 상세히 제시하고 있다.[13] 예를 들어, 수집 단계에서는 주민등록번호의 암호화 또는 대체 수단 적용 등, 저장 및 보유 단계에서는 개인정보파일 저장소의 물리적 및 네트워크 접근 통제, 데이터 베이스 보완, 이용 및 제공 단계에서는 개인정보처리 시스템, 단말기, 네트워크, 저장매체 접근통제, 파기단계에의 안전성 확보 등이 점검항목으로 포함되어 있다.

자료 연계 시 환자의 주민등록번호를 이용할 수도 있지만, 성명, 생년월일, 성별 등을 이용하여 확률적 연계(probabilistic linkage)를 시행할 수도 있다. 가장 좋은 개인식별자는, 개인에 대한 고유한 정의가 가능하되, 환자의 개인 식별정보는 포함하지 않는 것이다. 자료는 익명화하여 보관하고 익명화를 풀 수 있는 정보는 별도로 안전하게 보관해야 한다. 등록자료를 운영하는 그룹에서는 등록자료가 입력되는 시점에 고유식별자 (unique code)가 새롭게 부여되는 절차를 마련해야 하고, 자료 축적시 이 식별자를 모든 새로운 자료에 추가하는 시스템을 운영하기 위한 연결자료(crosswalk file)가 필요하다.

여러 기관의 자료를 연계하려는 경우에는 각 자료에 따른 환자 자료나 접근권한, 개인정보 문제, 사용가능 기간 등 기준이 다르므로 이를 고려해야 하고, 자료활용에 대한 합의 과정 및 유지과정에 소요 가능한 자원의 상태를 고려하여야 한다. 모든 참여기관이 자료 연계의 원칙에 합의하여야 하며, 합의 후에는 일부 연구 참여기관이 자신의 자료에 접근 거부권을 행사하지 못하도록 연구계획을 수립하여야 한다. 이차자료원 사용 시 자료원의 소유권을 명시하고 제공받는 등록자료의 사용권을 명백히 하며, 각 기관의 역할과 법적 책임, 감독권한 등 관련사항을 구체화하여야 한다. 이러한 합의는 자료가 이관되기 전에 충분히 이루어져야 자료를 받은 후에 모호한 상황이나 예측하지 못한 제한적 상황이 발생하지 않게 된다.

다른 자료원을 포함하는 경우에는 등록자료의 업데이트 일정을 고려해야 한다. 축적된 자료를 연간으로 업데이트 할 수도 있고, 월간, 주간, 또는 매일 업데이트 할 수도 있다.

13) 기술적 보호조치 가이드라인-개인정보 처리단계별. 행정안전부. 2009

또한, 자료가 잘 이관되었는지 일상적으로 데이터를 점검하는 절차가 필요하다. 기록수를 단순히 파악할 수도 있고, 미리 정의한 주요 변수의 분포를 파악하는 방법도 있다. 늦기 전에 오류를 피하거나 찾아내기 위하여 전화 회의나 주기적 회의를 개최하는 것도 좋다.

마지막으로 자료연계에는 항상 노출의 위험이 있으므로, 자료에 대한 접근 권한 등 통제가 가능한 지정된 장소에서 연계 및 분석을 실시하는 것이 중요하며, 다양한 방법으로 자료를 보호할 수 있는 기술적인 방법을 강구하는 것이 우선이다.

법적 고려사항

개인정보의 보호와 관련하여 인간대상 연구를 수행하는 의학 연구자들이 지켜야할 지침서로는 헬싱키 선언, CIOMS 가이드라인 등과 같은 국제적인 원칙이 있다. 또한 환자등록체계의 자료 연계에 있어 고려해야할 관련 법으로는 공공기관의 개인정보보호에 관한 법률, 개인정보보호법, 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 의약품 임상시험관리기준, 한국의사윤리지침 등의 법적·윤리적 장치가 있다.

연구자는 이에 따라 연구를 위한 자료 수집 전에 연구윤리위원회(institutional review board, IRB)의 심의를 받아야 하며, 환자등록자료 구축에 참여하는 각 개인에게 정보제공에 대한 동의서를 받아야 한다.

3.1.6. 연구윤리 및 자료 소유권

사람을 대상으로 하는 의학연구에서 연구시작 전 준비단계에서부터 연구의 종료와 결과 발표단계에 이르기까지 연구수행 전 과정에서 윤리적 고려를 하여야 한다. 특히 환자등록체계에서는 대부분 설문조사와 의무기록 등 개인정보에 기초한 자료수집이 이루어지므로 개인정보보호와 사생활 보호가 가장 중요한 연구윤리 문제이다. 그러므로 환자등록자료 구축 시에는 연구참여 동의서 취득 및 연구윤리심의위원회의 심의가 필수적으로 수행되어야 한다. 또한 구축된 환자등록자료의 비밀 유지를 위해서 물리적 보호장치와 보안장치를 사용하여 인증되지 않은 접근으로부터 자료를 보호해야 한다. 불필요한 개인식별정보를 분리시키는 것도 개인정보보호를 위한 방법이 될 수 있으며, 개인식별정보 없이 연구를 수행할 수 없다면 비밀 유지를 위한 적절한 방법을 제시하여야 한다.

많은 연구자가 참여하는 연구의 경우 자료의 소유권과 저자권에 대한 논란이 있을 수 있다. 그러나 이에 대한 규정이 부재함으로 사전에 합의하여 문서화하는 것이 필요하다.

3.1.6.1. 연구윤리[14)15)]

사람을 대상으로 하는 의학연구는 반드시 필요한 경우에만 수행되어야 한다. 일반적인 관찰연구처럼 최소한의 위험이 있는 연구에서는 피험자에 대한 위해 정도가 심각하지 않기 때문에 연구가 윤리적인지 여부를 쉽게 판단할 수 있다. 그러나 임상시험은 피험자가 불필요한 위험이나 고통에 노출되지 않도록 다각적으로 고려하고 면밀하게 검토하여야 한다. 사회적으로 가치 있고 과학적으로 잘 구성된 연구야말로 윤리적 연구의 선행요건이므로 연구의 과학성과 윤리성이 서로 배치되는 것은 아니다. 따라서 연구 시작 전 준비단계에서부터 연구의 종료와 결과발표단계에 이르기까지 윤리적 고려를 최우선 순위에 두고 연구를 수행하여야 한다.

3.1.6.1.1. 의학연구에서 고려하여야 할 연구윤리

뉘른베르크 강령(The Nuremberg Code, 1974년)[16)17)]

뉘른베르크 강령은 2차 세계대전 중에 자행된 비윤리적인 실험을 계기로, 임상시험 시 피험자의 기본 권리를 존중하기 위하여 제시된 최초의 국제 연구윤리지침으로, 1945년 10월에 제정되었다. 주요 내용은 피험자의 자발적 동의가 필수적임을 선언하면서, 사회의 이익이 개인의 안전보다 우선시 될 수 없음을 말하고 있다.

헬싱키 선언(World Medical Association Declaration of Helsinki)[18)19)]

세계의학회는 '사람을 대상으로 한 생체의학 연구에 대한 권고'로서의 선언을 만들기 위하여 핀란드 헬싱키에서 1964년 처음 회의를 열었으며, 그 이후로 2008년까지 총 8회에 걸쳐 크고 작게 개정된 헬싱키 선언을 발표한 바 있다. 선언의 골자는 뉘른베르크 강령에 덧붙여서, 피험자의 이익이 사회의 이익보다도 항상 우선하며 임상연구의 모든 피험자는 알려진 최상의 치료를 받아야 한다는 것이다. 지난 2008년 10월에 개최된 서울회의에서는 기존의 선언이 보다 현실에 적합하도록 총 35조항으로 새롭게 개정되었다.

---

14) 박찬일, 함창곡, 김수영, 김훈교, 배종우, 서연림 등. 의학계열 논문 출판윤리 지침서. 대한의학학술지편집인협의회. 2007.
15) 김수영, 서준교, 주영수, 허선, 황인홍. Team-Based Learning on Good Research Practice for Faculties. XMLARCHIVE. 2009.
16) 김수영, 서준교, 주영수, 허선, 황인홍. Team-Based Learning on Good Research Practice for Faculties. XMLARCHIVE. 2009.
17) 구인회. 뉘르베르그 강령과 헬싱키 선언의 분석 및 가톨릭교회의 연구윤리 관점. 생명윤리. 2009; 10(1):33-48.
18) 김수영, 서준교, 주영수, 허선, 황인홍. Team-Based Learning on Good Research Practice for Faculties. XMLARCHIVE. 2009.
19) 구인회. 뉘르베르그 강령과 헬싱키 선언의 분석 및 가톨릭교회의 연구윤리 관점. 생명윤리. 2009; 10(1):33-48.

벨몬트 리포트(the Belmont Report, 1979년)[20]

미국의 국가연구법(National Research Act)이 1974년에 미국의회를 통과하면서, '생명의학 및 행동연구에서의 인간 피험자 보호를 위한 국가위원회'가 발족되었고, 이 위원회는 1979년에 벨몬트 보고서를 제출하였다. 이 보고서는 1974년부터 1978년까지 위원회에 의해 확립된 기본적인 윤리원칙을 정리한 것으로서, 1932년부터 1972년까지 40년간 미국정부에 의해 자행된 이른바 터스키기 매독연구(Tuskegee Syphilis Study)의 폭로로 인하여 논란이 된 여러 윤리적 논의의 종합결과물이다. 이 보고서에서 제시한 인간대상의 의학연구에서 필수적으로 고려되어야 할 윤리적 원칙은 인간존중의 원칙(respect for persons), 선행의 원칙(beneficence), 정의의 원칙(justice)이다.

CIOMS 가이드라인(Council for International of Medical Sciences, 1993)[21]

세계보건기구 산하 국제의학기구위원회는 생명의학연구와 관련된 윤리문제에 관한 기준설정 작업을 시작하여 1982년에 '인간 대상자를 포함하는 생명의학연구에 대한 국제윤리 가이드라인(international ethical guidelines for biomedical research involving human subjects)을 제안하였다. 이 가이드라인은 개발도상국 같은 특수한 상황에 적절한 임상연구 방법을 제공하기 위하여 만들어졌으며 최종적으로 1993년에 공포되었다. 공포 후에도 추가적인 논의가 지속되었고 2002년 1월에는 새롭게 개정된 안이 웹사이트에 게시되기도 하였다. 이 가이드라인에는 국가의 의무조항도 규정하고 있는데, "선진국이 본국에서 할 수 있는 연구를 후진국에서 진행하지 않을 것이며, 후진국의 피험자를 대상으로 하는 연구는 연구자가 속한 선진국의 연구윤리심의위원회와 연구가 행해지는 후진국의 연구윤리심의위원회의 심의를 모두 마친 후에 수행하도록 규정"하고 있다. 이 가이드라인은 총 21개 항목으로 구성되었는데, 인간을 대상으로 하는 생명의학연구의 윤리적 정당성과 과학적 유효성에 관한 일반적인 원칙, 연구윤리심의위원회 운영, 동의서 취득, 임상시험 참여의 유인, 연구 참여로 인한 이익과 위험의 균형 및 위험의 최소화, 임상시험에서 대조군의 선정 원칙, 취약한 대상(어린이, 임산부, 무능력자 등)에 대한 특별조항, 비밀보장, 연구 참여로 인해서 야기된 손상의 치료와 보상 등에 대하여 언급하고 있다.

20) 김수영, 서준교, 주영수, 허선, 황인홍. Team-Based Learning on Good Research Practice for Faculties. XMLARCHIVE. 2009.

21) 김수영, 서준교, 주영수, 허선, 황인홍. Team-Based Learning on Good Research Practice for Faculties. XMLARCHIVE. 2009.

3.1.6.1.2. 환자등록체계에서의 연구윤리[22)]

환자등록연구는 대부분 설문조사와 신체계측, 의무기록 등 개인정보에 기초하기 때문에 개인정보보호와 사생활 보호가 중요한 연구윤리문제이다. 환자등록체계에서 연구윤리를 준수하기 위해서, 연구참여 동의서 취득 및 연구윤리심의위원회의 심의가 필수적이다.

연구참여동의서(informed consent)

환자등록체계에서 대상자의 정보 또는 시료를 수집하는 경우, 동의를 구하는 과정에서 연구를 위해 모으는 정보와 관련된 사항을 충분하게 설명하고, 연구대상자로부터 자발적 동의를 구하여야 한다. 연구참여 동의를 위한 설명서에는 ① 연구의 목적과 특성, ② 수집되는 정보의 종류, ③ 정보제공 또는 시료채취로 인하여 예상되는 절차와 위험, 이익, ④ 연구관련 문의처, ⑤ 개인식별자의 사용여부(단, 출판시에는 개인식별을 할 수 없는 형태로 발표됨), ⑥ 피험자가 몰랐던 질환의 존재여부가 피험자에게 고지되는지 여부, ⑦ 정보유출을 방지하기 위한 보호 장치, ⑧ 환자정보에 접근권한을 가진 사람 등이 제공되어야 한다.

앞으로 수행될 구체적인 연구를 모두 알 수 없다고 하더라도, 현재 수행하는 연구의 목적과 특성을 가능한 구체적으로 동의서에 기술하여야 한다. 특히 수집할 자료와 시료를 가지고 향후 실시하게 될 연구가 있다면, 이 역시 동의서에 명시하여야 한다.

그러나 등록체계 연구에서 동의서 취득이 항상 가능한 것은 아니다. 연구가 아닌 다른 목적으로 수집된 이차 자료원을 연계하는 경우에는 각 사람에게 동의를 받는 것이 현실적으로 불가능할 수 있다. 이런 경우 연구가 최소한의 위험만을 내포하고 있는지, 비밀보장에 대한 철저한 장치가 마련되어 있는지를 제3의 독립적인 심사 기구인 연구윤리심의위원회에서 면밀하게 검토한 후에 동의서 면제 또는 변경을 허용할 수 있다.

일반적으로 다음의 사항이 모두 만족되는 경우 동의의 면제나 변경이 가능하나, 각 기관 연구윤리심의위원회의 규정을 참고하는 것이 바람직하다.

- **최소한의 위험만을 포함하고 있는 연구**
- **동의의 면제나 변경이 피험자의 권리나 복지에 영향을 주지 않는 연구**
- **동의의 면제나 변경 없이는 연구가 실제 수행될 수 없는 연구**
- **피험자가 참여한 이후 적합한 정보를 추가적으로 얻을 수 있는 연구**

22) 박찬일, 함창곡, 김수영, 김훈교, 배종우, 서연림 등. 의학계열 논문 출판윤리 지침서. 대한의학학술지편집인협의회. 2007.

피험자의 비밀유지가 깨지는 것이 연구의 타당성에 영향을 미치는 경우와 동의를 받는 것이 오히려 피험자를 보호하지 못하게 하는 경우, 또는 마약복용, 성적취향, 범죄활동 등의 민감한 정보를 수집하는 경우에는 서면동의의 면제를 허락할 수 있다. 그러나 이러한 경우에도 구두나 설명문을 통하여 연구에 대한 충분한 설명을 하여야 한다.

최근 유전연구와 관련된 동의문제가 주요 쟁점으로 부각되고 있으며, 2005년 1월 1일 "생명윤리 및 안전에 관한 법률"이 통과되어 유전자 관련 연구는 반드시 검체를 채취할 때에 법정 동의서를 받고 연구윤리심의위원회의 심의를 받도록 하였다. 현재 보건복지부지침에 따르면, 2005년 이전에 모아진 검체는 익명화 과정을 거쳐서 유전자연구에 사용할 수 있지만, 그 이후에 모아진 검체는 법정 동의서를 받지 않았으면 사용하지 못하게 되어 있다. 장차 유전자검사가 포함될 것으로 예견되는 장기 코호트연구에서는 유전자 연구동의서를 받는 것이 필수적이다.

환자등록체계 구축을 통한 성과연구 수행시 활용 가능한 「환자(피험자) 설명문 및 동의서」의 기본 양식을 부록 2에 제시하였다.

연구윤리심의위원회(IRB)의 심의

환자등록연구는 다른 연구와 마찬가지로 연구비 지원의 출처와 상관없이 독립적인 연구윤리심의위원회에서 연구계획을 심의 받아야 한다. 특히 피험자가 직접적으로 혹은 식별자로 인해 식별 가능한 방식으로 정보가 기록되는 경우, 또는 결과가 알려졌을 때 피험자가 범죄나 불이익의 위험에 노출될 수 있거나 피험자에게 금전상, 고용상 불이익 및 불명예를 초래할 수 있을 경우는 연구윤리심의위원회의 사전 심의를 받고 연구기간 동안 연구윤리심의위원회의 윤리적 감독(ethical oversight)을 받아야 한다.

건강이나 질병관련 기록을 사용하는 관찰연구는 연구의 성격과 기관 연구윤리심의위원회 방침에 따라 심사에서 제외하거나 신속심사를 하거나 또는 정식심사를 수행한다. 공개된 공공자료만 사용할 경우에는 대부분 연구윤리심의위원회 신속심사 또는 심사면제가 된다. 그러나 의무기록을 사용하는 경우에는 대부분 연구의 어느 단계에서 개인식별자를 사용해야 하므로 사생활보호를 준수하고 비밀유지를 위한 적합한 절차가 마련되어 있는지 연구윤리심의위원회 심사가 필요하다.

연구대상자 또는 가족 등 대리자에 대한 설문조사를 통한 환자등록체계의 경우에도 올바른 방법으로 대상자에 접촉하고 동의를 구하여야 하고, 수집된 연구자료는 자료의 정확성에 대한 자료 확보를 위해 근거자료를 일정 기간 보존하는 것이 바람직하다.

자료의 보안 유지

환자등록자료의 비밀유지를 보장하기 위해서 연구자는 물리적 보호장치(잠금장치가 있는 서류함, 잠금장치가 있는 방 등)와 보안장치(암호화)를 사용하여 인증되지 않은 접근으로부터 자료를 보호해야 한다. 연구진을 훈련하는 과정에도 비밀유지 보호장치에 대한 중요성이 포함되어야 한다.

세계보건기구(WHO)의 CIOMS 지침[23]에 의하면 관찰연구에서 연구참여자에 관한 정보는 다음과 같이 나눠진다.

- '연결되지 않는 정보'는 정보제공자에게 연결되거나(추론을 통해서도) 정보제공자가 연상되지 않는 정보이다. 정보제공자가 누구인지 연구자가 알지 못하거나 알 수 없기 때문에 비밀유지에 문제가 되지 않는다.
- '연결되는 정보'는 다음 세 가지 종류가 있다. 첫째는 익명의 정보로서 정보 제공자만이 알 수 있는 암호나 그 외 방법을 통하지 않고서는 정보와 정보제공자를 연결 지을 수 없다. 연구자는 정보 제공자의 정체성을 알 수 없다. 둘째는 무명의 정보로서, 정보제공자와 연구자가 아는 개인식별정보가 포함되지 않은 암호에 의해서만 정보제공자와 연결되는 정보이다. 셋째, 개인식별자가 있는 정보로서, 개인식별정보를 통해 정보제공자와 연결되는 정보이다.

등록자료에 수집된 개인정보는 신체의 위험이 없는 경우라도 제3자에게 정보가 공개됨으로써 고용, 주거, 건강보험 등에서 개인에게 해가 될 수 있기 때문에, 연구참여자의 신원과 기록은 법원 명령과 같은 비상시를 제외하고는 비밀로 남겨져야 한다. 결과 보고시에도 개인을 식별할 수 없는 형태로 출판되어야 한다.

그러나, 비밀보호의 의무가 비밀정보 획득 자체를 막지는 않는다. 초기에 질환을 발견하거나 정보제공자 및 정보제공자와 접촉한 사람의 질병 진행을 막기 위해 수집된 기록에서 정보제공자를 식별하는 것이 필요할 수도 있다. 공중보건과 안전에 위협이 되는 특별한 경우에는 법률에 의해 개인정보 공개가 허용되기도 한다. 이 경우 연구에 참여하는 피험자는 그 이유와 해당 조건에서 자신의 권리를 고지 받아야 한다. 개인정보공개여부의 결정은 상부기관과 연구윤리심의위원회 위원장, 그 외 책임 있는 전문가의 자문이후에 이루어져야 한다.

관찰연구에서 개인식별정보가 불필요해지면, 이를 즉시 분리시켜야 한다. 즉, 개인식별정보 없이 연구를 수행할 수 있다면 개인식별정보를 사용해서는 안 된다. 그러나 개인식별정

23) http://www.cioms.ch/publications/guidelines/frame_guidelines.htm

보를 삭제하는 것이 참여자의 건강상 이익을 상실하는 결과를 초래하는 경우는 개인식별정보를 그대로 가지고 있어야 한다. 만약 개인식별정보가 연구기록과 연관된 채 남아 있어야 한다면 연구윤리심의위원회에 근거를 명확히 밝혀야 하며, 아울러 비밀유지를 위한 적절한 방법을 제시해야 한다.

3.1.6.2. 자료 소유권과 저작권[24)]

많은 연구자가 참여하는 연구의 경우 자료의 소유권과 저작권에 대한 논란이 있을 수 있다. 그러나 현재 자료의 소유권과 저작권에 대한 법적 규정은 없다. 자료구축과 관련하여 보험자와 의료기관, 연구비 지원기관, 연구기관, 관련 행정기관 등이 자료의 소유권을 주장할 가능성이 있다. 환자등록자료에 포함된 환자 개인, 환자등록자료 구축자, 연구자가 자료의 소유권을 주장할 수 있다.

현재까지는 자료의 소유권과 저작권에 대하여 명확하게 합의된 것이 없으나, 각 환자등록체계연구 계획 시 사전에 합의하여 문서화 하는 것이 좋다.

3.1.6.3. 자료 구축의 투명성

자료구축의 투명성은 자료구축 과정의 타당성을 제고하고, 과학적 진실성에 대한 신뢰도를 향상시킬 뿐 아니라 환자등록자료의 과학적 활용도를 높일 수 있다.

환자등록자료의 구축목적, 관리체계, 연구대상자, 표본추출과 모집전략, 실행체계 및 자료원을 공개함으로써 투명성을 제고할 수 있다. 환자등록자료 구축의 목적과 운영에 대하여 홈페이지를 운영하는 것도 투명성을 확보하는 방안이 될 수 있다.

연구지원기관, 의료제공자, 보험회사는 건강정보와 관련하여 대중의 신임을 얻어야 하는 중요한 이해당사자이므로 자료 구축과정의 투명성이 더욱 중요하고, 이를 사전에 확보하는 것이 바람직하다.

24) Gliklich R. E. & Dreyer N. A. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ. 2009

3.2. 환자등록체계의 운영

3.2.1. 연구대상자 모집과 관리

환자등록체계 운영을 위해서는 연구에 참여할 연구자 및 환자를 효과적으로 모집하고 관리하는 전략이 필요하며, 등록에 따른 보상 및 환자등록자료의 분명한 활용 목적을 규정하여야 한다. 연구자 모집 시 고려할 수 있는 대상은 병원 혹은 의사 개인이 될 수 있다. 연구자 모집을 위해서는 관련 협회 및 연구 네트워크, 광고 등을 활용할 수 있으며, 화상회의, 전화회의, 웹사이트, 신문, 상담전화 등의 여러 가지 참가 유지를 위한 도구를 사용하여 주관연구기관, 참여 기관, 의사와 환자 사이의 의사소통을 원활하게 할 수 있다. 환자 모집은 대부분 병원 위주의 등록이 이루어 지게되어 지역사회 환자들이 배제되는 선택 비뚤림의 문제가 발생할 수 있다. 이러한 비뚤림을 예방하기 위해 등록 전부터 선택 및 배제기준을 명확히 하고, 사전에 추적계획을 세워두어야 한다.

환자등록체계를 설계하고 운영함에 있어 핵심적인 요소는 참여할 의사 및 환자를 모집하는 것과 이를 관리하는 것이다. 환자 등록이 원활하지 않는 경우나 추적소실 비율이 높고 특정 병원에서의 환자 등록이 너무 많을 경우에는 목표 환자군의 대표성이 떨어지게 되어 환자등록자료 연구의 강점인 일반화에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 치밀하게 계획된 환자 등록 전략 및 관리는 정당성을 위협할 수 있는 이러한 문제점을 피하기 위해 매우 중요한 요소이다. 환자등록자료 연구에 참여하는 의사 및 환자들을 효과적으로 모집하고 관리하기 위해서는 잘 계획된 모집 및 유지 전략 뿐 아니라 환자 등록에 따른 부담과 보상의 조화, 환자등록자료 연구의 분명한 목적이 필수적이다. 특히 자발적 참여에 의해 환자등록자료가 구축되는 경우 참여에 대한 적절한 보상이 필요하며 이는 매우 중요하다.

환자등록자료 구축에 참여하는 대상자에 대한 보상방안은 계획단계에 반드시 포함되어야 한다. 금전적인 보상은 대상자의 확보에 매우 유용하다. 그러나 한정된 연구비에서 이러한 금전적 보상에만 의존할 수는 없으며, 여러 가지 윤리적인 보상을 조화롭게 제공함으로써 환자등록자료의 모집과 관리를 성공적으로 이루어낼 수 있다.

환자등록자료에서의 대상자 모집은 연구자인 기관(병원, 의원, 약국 등)과 의사, 그리고 연구대상자인 환자로 구분하여 확보할 수 있으며, 이는 분석의 단위로도 활용될 수 있다.

예를 들어 치료 시스템 평가를 위한 환자등록자료는 병원 시스템과 환자의 치료결과를 조사함으로써 환자와 의사, 그리고 그들이 진료하고 있는 기관의 특성을 모두 반영할 수 있다.

3.2.1.1. 연구자 모집과 관리

병원모집

병원이나 의료시스템은 환자등록자료 구축의 대상이 될 수 있다. <표 8>은 성공적 병원 모집을 위한 구체적인 방법을 정리한 것이다. 이러한 모든 특성과 방법을 사용할 필요는 없지만, 이를 최대한 고려하여 성공적인 병원모집 방안을 모색해야 할 것이다. 환자등록자료가 병원 혹은 의사들의 관심 연구 분야인 경우에는 보다 쉽게 대상자를 확보할 수 있다. 또한 참여대상 병원을 선정하기 위해서 관련 협회자료를 활용하는 것도 도움이 되며, 각 병원에 영향력이 있는 이해당사자를 통해 참여를 유도하는 것도 고려해 볼만한 방법이다.

표 8. 병원 모집의 고려사항 및 방법

구분	내 용
고려사항	- 일정 수준 이상의 연구조건 - 충분한 연구비와 자료의 보유 - 병원 성과자료의 비밀보장 - 연구결과의 환류를 통한 환자치료성과의 증진 유도 - 부담의 최소화
방법	- 관련 협회 자료활용 - 병원에 근무하는 의사들을 통한 병원 등록 - 환자등록자료 구축의 목표 조건에 적합한 병원의 부서장이나 책임자에게 초대장이나 전화

의사모집

의사가 자발적으로 환자등록자료 구축에 참여하거나 참여하지 않는 데에는 많은 이유가 있다. 참여를 결정함에 있어 의사들은 일반적으로 다음과 같은 사항을 고려하게 된다.

- **타당성**(relevance)
  : 환자등록자료가 환자의 치료를 위해 의미가 있는가?
- **신뢰성**(trust)
  : 환자등록자료 구축의 책임자가 신뢰할 수 있는 사람인가?

- **위험요소**(risk)
  : 비밀보장은 되는가? 환자의 자료는 안전한가?
- **노력**(effort)
  : 참여에 대한 공정한 보상을 기대할 수 있는가?
- **혼란**(disruption)
  : 참여로 인해 일상 업무에 혼란을 야기하진 않는가?
- **가치**(value)
  : 참여할 가치가 있는가? 제공하는 치료의 결과를 향상시킬 수 있는가? 향후 진료에 대한 근거를 강화시켜줄 것인가?

상대적으로 적은 수의 환자만을 진료하는 의사들은 희귀질환인 경우를 제외하고 많은 수의 환자들을 접하는 의사들보다 그들의 환자를 등록하는 것에 관심이 낮을 것이다. 또한 조사연구를 위해 자료수집을 위한 장비가 갖춰지지 않은 지역사회 기반의 의사들은 일반적으로 연구보다는 일상적 임상진료에 더 치중하게 된다. 이러한 의사들의 참여를 높이기 위해 환자등록자료의 목적과 주제에 대한 분명한 설명과 자료의 사용 방법을 제공해야 한다. 그리고 개인정보는 보호되며, 결과자료는 개인병원, 의사, 환자의 신원을 확인할 수 없는 통계자료형식으로 제공된다는 점도 언급해야 한다. 추가적으로 모든 보상 또한 분명히 언급해야 한다. <표 9>는 성공적인 의사모집을 위한 고려사항들이다.

표 9. 의사 모집의 고려사항 및 방법

구분	내 용
고려사항	- 의사 세부전공과의 관련성 - 신뢰성 있는 책임자에 의해 주도되어야 함 - 환자등록자료의 수집/제출의 필요성과 중요성에 대한 인식정도 - 타당한 임상양상과 결과정보 제공 가능성 - 연구자로서의 의사의 역량
방법	- 관련협회로부터 메일 목록 활용 - 동료추천 - 의사/병원 조직과 협력 - 이메일과 웹을 이용한 광고 - 기존 의사 연구 네트워크 활용

그 외에 병원과 임상의사를 대상으로 자료수집할 때 고려할 사항들은 다음과 같다.

- 대표성
- 병원 특성(예: 병상 수, 지리적 위치 등)
- 의사 특성(예: 전문과, 전문의 여부 등)
- 환자 등록 가능성
- 해당 병원에 방문하는 대상환자의 규모
- 연구 전담인력(코디네이터)의 유무
- 연구기반시설의 유무(예: 전산 시스템 등)

연구자 관리

환자등록자료 구축에 있어 환자와 의사의 모집과 더불어 등록 상태를 연구기간 동안 유지하는 것이 중요하다. 예비연구를 통해 환자를 실제 등록하는 과정에 문제는 없는지, 환자의 모집이나 등록 상태 유지에 저해 요인은 없는지 등 환자등록자료 연구 설계의 문제를 파악하고 미리 보완하는 것이 필요하다. 또한 운영위원회 등을 통해 평가를 받는 것도 객관성과 중립성을 유지하는 데 있어 좋은 방법이라 할 수 있다.

환자등록자료의 구축과정에 있어 위원회의 구성과 마찬가지로 자료 코디네이터 센터와 자문위원의 의사소통은 등록상태의 유지에 있어 중요한 역할을 한다. 많은 환자등록자료 구축 기관들은 화상회의 및 전화회의와 같은 다양한 방법을 활용하여 정기적인 의사소통을 취하고 있다. 또한 웹사이트, 신문, 상담전화, 소비자 만족도 조사 등과 같은 여러 가지 참가 유지를 위한 도구를 사용함으로써 모집 기관과 주관연구기관, 의사와 환자 사이의 의사소통을 원활하게 할 수 있으며, 환자등록자료 구축의 투명성도 보장할 수 있다.

3.2.1.2. 환자 등록과 관리

환자 등록

환자는 대부분의 경우 담당 의사를 통해 등록하게 된다. 환자의 입장에서 환자등록자료 연구에 참여함으로써 얻는 이점은 크게 두 가지이다. 의사와의 의사소통이 더 원활해진다는 점과 의학의 발전에 기여한다는 자부심이다. 일반적으로 환자등록은 다음의 질문들을 고려하여 계획하여야 한다.

- 잠재적 대상자의 필요성과 관심사항에 기초하고 있는가?
- 환자등록으로 인해 발생할 수 있는 위해를 설명하고, 동의서획득을 계획하였는가?

- **추적관찰의 목적, 기간, 적절한 추적률은 어느 정도인가?**
- **윤리적, 법적 혹은 연구의 타당성이 위배되지 않는 수준에서 환자에게 제공되는 적절한 보상은 무엇인가?**
- **환자등록과 관리비용은 얼마나 필요한가?**

<표 10>은 환자등록을 위한 주요 고려사항이다.

표 10. 환자 등록의 고려사항 및 방법

구분	내 용
고려사항	- 주치의를 통해서 등록되는가? - 환자와의 원활한 의사소통 - 가능한 모든 환자상황 기술 - 짧고 간단한 조사 설문지 - 보상 제공 - 취약집단이 포함되는 경우, 적절한 등록계획 수립
방법	- 일반적 방법 ・편지, 전화, 이메일을 이용한 등록 ・외래에 방문한 환자 등록 ・환자단체와 건강정보 웹사이트를 통한 등록 - 환자등록자료 구축에 참여한 의사의 외래환자 ・주치의를 통한 등록 ・진료실에 비치된 소책자를 통한 등록 - 환자등록자료의 목적에 맞는 치료를 위한 입원환자 ・주치의를 통한 등록 ・병원직원이나 상담전문가를 통한 등록 ・병원 연구 코디네이터를 통한 등록 - 요양병원 장기 입원환자 ・관계자를 통한 등록

환자 등록에 있어 가장 중요한 것은 선택 비뚤림에 대한 고려이다. 연구의 내용에 따라 차이는 있을 수 있으나 병원 위주의 환자 등록이 이루어질 경우, 지역 사회의 환자들이 제외되는 비뚤림이 발생할 수 있어 대표성에 영향을 줄 수 있다. 또한, 전문가들의 자문이나 추천을 받는 경우 학연, 지연 등의 영향을 받을 수 있다는 점을 고려해야 한다. 이러한 비뚤림을 예방하기 위해서 처음부터 등록과 관련된 연구자들은 편견 가능성을 인식하기 위한

노력이 필요하고 선택 및 제외기준을 명확하게 하는 것이 중요하다. 또한 높은 등록상태 유지율을 위해 지나치게 부담스러운 추적관찰 계획은 피해야 한다.

환자 관리

장기적인 추적관찰을 위하여 환자를 유지하는 것은 중요한 과제이다. 주요 진료기관에 등록된 만성질환자는 일정 기간 동안 치료를 위해 추적이 되지만, 등록되지 않은 의료기관으로 전원된 환자에 대한 추적은 어려울 수 있다. 따라서 이들을 위한 추적 계획이 필요하다. 이를 위해 중앙 환자관리센터를 통해 직접 환자를 관리하거나 다른 자료원(청구자료, 사망자료 등)의 연계를 통해 환자에 대한 정보를 얻을 수 있다.

환자의 유지를 위해 윤리적인 보상을 제공하는 것 또한 중요한 일이다. 추적검사 달성도는 여러 가지 방법과 많은 노력으로 향상될 수 있으나 이러한 노력에 드는 비용을 고려하는 것도 필요하다.

3.2.2. 자료수집과 질 관리

체계적이고 표준화된 자료수집을 위해서는 사전에 설계된 환자증례기록지와 구체적인 자료사전, 질의서 발행을 위한 오류점검목록이 필요하다. 또한 자료수집 전 과정에 대한 자세하고 명확한 문서기술이 이루어져야 하고, 자료수집에 관여하는 인력의 업무 내용 및 분담이 분명하기 이루어져야 한다. 자료입력방법은 자료의 유연성, 활용가능성, 타당성, 비용 등을 고려하여 결정하여야 하며, 변수의 수, 참여기관의 수와 위치, 등록 기간, 추적 관찰 방법 등도 참고하여야 한다. 자료 관리 매뉴얼을 초기에 작성하는 것은 결측치, 오류값, 이상치 등을 검토하기 위해서이며, 매뉴얼에 따라 자료의 추적, 코딩, 저장, 보안에 대한 과정이 수행되어야 한다. 매뉴얼에 따라 수행된 자료검토 현황은 문서화하여 기록되어야 한다.

환자등록자료의 질 관리는 자료의 질 관리와 환자등록자료에 대한 질 관리, 컴퓨터 시스템에 대한 질 관리로 구분할 수 있다. 충분한 질 관리를 위한 구체적인 계획과 전략을 수립하고, 이를 예산에 반영해야 한다. 질 관리는 자료의 보안을 포함하므로 시스템 보안에 대한 계획과 관련 연구자 교육계획 역시 수립되어야 한다. 접근 권한을 통제한다거나 자료의 분리보관, 전자서명 등의 보안 전략도 사용될 수 있다.

계획과 전략을 수립하고, 이를 예산에 반영해야 한다. 질 관리는 자료의 보안을 포함하므로 시스템 보안에 대한 계획과 관련 연구자 교육계획 역시 수립되어야 한다. 접근 권한을 통제한다거나 자료의 분리보관, 전자서명 등의 보안 전략도 사용될 수 있다.

3.2.2.1. 자료수집

3.2.2.1.1. 자료수집 시 필요사항

환자등록자료 구축 시 모든 환자에게 동일하게 정의된 방법으로 일관되고 체계적으로 자료를 수집하기 위해서는 환자증례기록지와 자료사전(data dictionary), 오류점검목록(edit check list)이 필요하다.

환자증례기록지는 임상시험에서 자료수집을 위한 도구로써, 목적을 달성하기 위하여 필요한 정보를 정확히 얻을 수 있도록 설계되는 것이 중요하다.

자료사전은 자료의 정의, 측정방법, 코딩에 관한 정보, 정상범위 등을 포함한다. 예를 들어 자료사전에서 "현재 흡연자"라는 변수가 있다면 "현재"는 최근 1년 동안 담배를 피운 사람이라고 정의되어야 한다.

질의서(query) 발행을 위한 오류점검목록에는 각 변수에 대한 논리적으로 가능한 값의 범주와 논리적으로 점검할 수 있는 구체적인 방법이 명시되어 있어야 한다. 예를 들면 "최근 한 달 평균 1일 흡연량"을 기재한 사람의 경우 현재 흡연자인지 여부를 논리적으로 점검해야 하고, 수축기혈압은 0mmHg 이상 300mmHg 이하 등으로 정의하는 것이다.

예비조사

예비조사는 자료수집의 실행가능성을 파악하기 위한 목적으로 시행되며 환자의 삶의 방식과 의료진의 일상적인 실무상황에 가장 적절하게 반영되도록 하는 것이 주요 초점이다.

과정의 문서화

환자등록자료 구축을 위해서는 자료수집 전 과정에 대한 자세하고 명확한 문서기술이 필요하다. 포함되어야 하는 내용은 ① 프로토콜, ② 운영 및 관리방침, ③ 과정 및 절차, ④ 자료수집 도구, ⑤ 전체 데이터 요소의 목록, ⑥ 전체 데이터 요소에 대한 정의, ⑦ 선택기준과 제외기준, ⑧ 스크리닝 과정, ⑨ 이중등록을 방지하기 위한 환자등록번호 생성방법, ⑩ 자료수집자에게 필요한 교육 내용 등으로, 모든 사항에 대하여 자세하게 기술되어야 한다. 문서화의 형태는 출력물, 인터넷을 활용한 웹이나 소프트웨어를 활용할 수도 있다. 자료수집에 있어서 체계화 및 단일화는 아무리 강조해도 지나치지 않으며, 세부적인 기록이 필요하다.

인적자원

자료수집 시 이에 관여하는 사람이 누구인지, 그들의 업무내용이 무엇인지에 대한 정확

한 기술과 역할분담이 분명하게 이루어져야 한다.

자료원

수집되는 자료원이 일차자료원인지, 이차자료원인지를 명시하고, 환자가 보고한 자료인지, 의사가 수집한 자료인지, 의무기록에서 추출한 자료인지를 구분하여 제시한다. 또한 자료의 타당도, 신뢰도와 관련된 정보를 제공하여야 한다.

- **환자-보고 자료**

환자가 보고하는 자료일 경우 대상자의 다양성을 고려하여 활자의 크기, 사용하는 언어 등을 선택하여야 한다. 기입방법도 펜으로 기입, 컴퓨터에 입력, 전화로 입력 등을 선택하여야 한다. 또한 특정 질환의 환자는 그들의 신체적 상태에 따라서 응답방법이 달라질 수 있다. 예를 들면 시각에 문제가 있는 환자의 경우 작은 활자의 설문지는 응답이 어려울 수 있으며, 류마티스성 관절염 환자는 연필로 글씨를 쓰는 작업이 어려울 수 있다.

- **의사-보고 자료**

의사-보고 자료는 일반적으로 차트에 기록하여 수집되는 자료이다. 일상적 임상업무에서 기록되지 않아 추가로 수집해야 하는 자료의 경우 의사의 업무에 부담이 되지 않도록 반드시 의사에 의해 수집되어야 하는 변수와 그렇지 않은 변수를 구분해서 정의해 주어야 한다.

- **의무기록자료 추출**

의무기록 등에서 데이터를 추출할 경우에는 변수의 정의, 자료추출 방법, 코딩에 대한 표준화된 지시서가 있어야 하며, 표준화된 교육이 필요하다. 특히 문서화된 자료의 문자가 명료하지 못하거나 가독에 문제가 있는 경우(약어를 사용하거나 읽을 수 없는 글씨), 사용되는 언어의 정확성이 낮아서 조사하는 사람에 따라 자료의 내용이 다를 수 있기 때문에 오류를 범하기 쉽다. 따라서 이러한 오류를 방지하기 위하여 표준화된 지시서와 자료추출자에 대한 교육을 시행하고, 표준화된 의무기록을 활용하여 추출된 자료를 검증하거나 측정자간 신뢰도를 검토해야 한다.

- **전자의무기록**

전자의무기록(electronic medical record, EMR) 또는 전자건강기록(electronic health record, EHR)은 훌륭한 자료원으로 활용될 수 있으나, 연구 및 환자등록자료 구축을 목적으로 수집된 자료가 아닌 행정자료인 경우가 많아 다른 자료의 보충이 필요할 수 있다.

3.2.2.1.2. 자료입력방법

자료입력방법은 자료의 유연성, 활용가능성, 타당성, 비용 등을 고려해서 결정하여야 한다. 또한 변수의 수, 참여 기관의 수와 위치, 등록 기간, 추적관찰 방법 등을 고려하여야 한다.

비전자 환자증례기록지

비전자 환자증례기록지는 기존에 주로 활용되던 종이로 된 환자증례기록지를 말하며, 종이로 된 환자증례기록지를 활용한 자료 수집 절차는 우선 환자에 대한 정보를 종이로 된 환자증례기록지에 작성한 다음, 모니터링 담당자에게 전달이 되고 자료에 대한 오류가 없는지 1, 2차 검토를 거쳐 해당 자료를 엑셀이나 엑세스에 입력하여 분석한 후 결과를 제시하게 되는 것이다.

종이로 된 환자증례보고서의 단점은 이를 출력, 배포, 운반 및 수거, 보관하는 절차의 번거로움과 분실 등의 우려가 있으며, 데이터를 차트로부터 환자증례보고서에 직접 기록하는 단계, 이를 소프트웨어 프로그램에 입력하는 단계에 많은 시간, 인력과 재원이 필요하게 되며 데이터의 누락이나 변경, 오류 등이 유발될 가능성이 있다는 것이다. 그러나 현재의 임상상황에서 임상의사가 진료와 동시에 전자 환자증례기록지를 작성하는 것 보다는 종이 환자증례기록지를 작성하는 것이 임상의사의 업무효율을 높일 수 있기도 하다.

전자 환자증례기록지

전자 환자증례기록지의 경우 휴대용 전자 단말기(personal digital assistant, PDA), 핸드폰, 컴퓨터 등을 활용하여 이동성을 증가시키고, 입력 즉시 데이터 클리닝을 실행할 수 있다.

전자의무기록 등을 자료원으로 활용하게 되는 경우 자료의 추출, 전송, 저장의 과정이 필요하다. 전자 환자증례보고서를 사용하면 개인별·변수별로 질의서 발송이 가능하고 발생된 오류에 대한 추적 및 관리가 용이하다는 장점이 있으나, 전자 환자증례보고서 시스템에 대한 타당도 검증이 요구된다.

3.2.2.1.3. 자료관리 매뉴얼

결측치, 잘못 입력된 값, 정상 범위를 벗어나는 값, 논리적으로 불가능한 값 등을 검토하기 위하여 자료관리 매뉴얼을 초기에 작성하여 활용하여야 한다. 작성된 자료관리 매뉴얼에 따라 질의서를 문서화하고, 자료 수정에 대한 추적이 가능하도록 하고, 자료의 코딩, 저장, 보안에 관한 과정을 수행한다.

자료관리 매뉴얼에는 결측치 처리방법, 중복입력, 문자가 입력되어야 하는 영역에 숫자가 입력된 경우, 논리적으로 앞뒤가 맞지 않는 경우 등의 입력오류를 교정하는 방법을 명시하여야 한다. 또한 자료 검토 일자, 시각, 질의서의 결과를 문서화하여 보관하여야 한다.

자료 클리닝

- **자동 자료 클리닝**

이상적으로는 전자 환자증례보고서 입력 시스템에 자료의 오류를 점검할 수 있는 프로그램이 포함되어 있어서, 각 참여기관에서 자료입력 시 오류를 확인하고 환자 또는 의무기록을 통해서 오류를 수정하도록 하는 것이 바람직하다. 최근에는 자동 자료 클리닝이 가능한 프로그램들이 많이 개발되어 있어 이를 활용할 수 있다.

- **수동 자료 클리닝**

자료관리자가 각 참여기관에서 자료를 입력하기 전에 예상되는 불일치를 수동으로 점검하는 것으로 세심한 관찰과 알고리즘을 활용한 자료 분석을 통하여 질의서를 생성할 수 있다. 비전자 환자증례기록지를 작성하는 경우에는 입력하면서 점검하는 것이 가능하다.

- **질의서**

자료의 입력오류 시 질의서를 발송해야 하며, 이를 각 기관의 질의서 담당자에게 전달하고 질의결과를 회신 받아야 한다.

자료현황

자료의 현황은 환자 등록률, 환자증례보고서 완성률, 질의서 발송율 등을 포함하여 파악하여야 하다.

자료 코딩

동반질환, 병용약물, 유해사례 등의 자료 코딩에는 표준화된 방법을 활용하는 것이 좋으며 MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities), WHODRUG[25], SNOMED(Systematized Nomenclature of Medicine) **등에서 관련 정보를 구할 수 있다.**

자료의 저장과 보관

원자료 및 자료 입력에 관한 이력을 검토해야 하고, 오류가 있었던 데이터를 쉽게 삭제하거나 수정하지 말고 먼저 표시를 해두는 시스템을 구축하여야 한다. 또한 자료의 삭제와

25) www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/

수정이 누구에 의하여 이루어 졌는지 이력이 남아야 하며, 자료는 일정한 간격으로 백업해 두어야 한다. 자료의 백업은 서버를 이용하여 하드웨어에 저장해 두는 방법과 이동 가능한 별도의 저장장치를 활용하는 두 가지 방법이 있다.

3.2.2.1.4. 자료변화요인의 관리

변화는 내부적인 요인과 외부적인 요인에서 일어날 수 있다. 내부적인 요인은 결측, 미비한 연구 설계로 인한 자료 요소의 변경, 측정단위 변경, 각 참여기관으로부터의 피드백, 질의서 등을 포함하고, 외부적 요인으로는 질병이나 치료법에 대한 새로운 정보가 생긴 경우, 환자등록체계 관계자가 변경되는 등의 원인이 있을 수 있다. 이러한 요인에 의해 변화가 있을 때 관리방안이 표준화되고 문서화되어 있지 않으면 매우 위험하다. 따라서 변화를 잘 관리하기 위해서는 과정 및 절차에 대한 자세한 문서화 작업이 필요하고, 관리기관 또는 이사회를 설치하여 변화가 있더라도 지속될 수 있는 기반을 조성하여야 한다. 또한, 의사소통 방법, 재원과 분석방법의 변화에 대해서도 관리하여야 한다.

3.2.2.2. 질 관리

환자등록자료의 질 관리는 크게 ① 자료의 질 관리, ② 환자등록자료에 대한 질 관리, ③ 컴퓨터 시스템에 대한 질 관리로 구분할 수 있다. 많은 환자등록체계는 대규모로 운영되는 경우가 많기 때문에 질 관리는 예산의 한계로 인해서 제한받는 경우가 많다. 그러므로 충분한 질 관리를 위한 예산과 특정 목적을 이루기 위해 필요한 예산의 균형을 맞추기 위해 심각한 오류가 있을 때를 가정하고 위험도를 평가하여, 예산 계획시 반영하여야 한다.

자료의 질 관리

구조, 과정, 정책, 절차에 대해서 다음과 같은 형태의 오류가 있는지 검토하여야 한다.

자료추출 및 분류의 오류: 이러한 형태의 오류는 두 명의 자료추출자가 한 환자의 차트에서 같은 자료 요소를 보고 다르게 자료를 추출하거나, 추출된 자료를 잘못 분류하는 것을 말한다. 이러한 오류를 피하기 위해서는 자료추출자에게 변수의 정의에 대하여 충분히 교육시키고 표준화된 차트를 통해서 훈련을 실시하거나, 측정자간 신뢰도를 검증하거나, 추출-재추출의 방법 등을 활용할 수 있다.

자료 입력 오류: 이러한 오류는 자료가 등록자료에 부정확하게 입력되는 경우를 말한다. 예를 들면 2.0이라는 값을 20으로 입력하는 것으로, 이를 예방하기 위해서는 각 변수에

대하여 타당한 범위를 사전에 지정하여 검토하여야 하며 전체 자료 중 일부에 대하여 재입력을 해보는 방법이 필요하다. 또한 데이터 클리닝을 매우 신중하게 해야 한다.

의도적 오류: 의도적 오류의 종류로는 수술의 성과가 좋은 대상자만을 선택하여 등록하는 등의 방법으로 성과를 부풀리는 것을 말한다. 이러한 오류를 피하는 것은 쉽지 않은 일이나, 가능한 방법으로는 참여기관 간의 자료의 일관성을 비교하거나 다른 자료원(청구자료)과 비교하는 것, 그리고 참여기관 점검을 시행하는 것 등이 있다.

자료의 질을 관리하기 위해서는 자료추출자에게 구조화된 방법을 통하여 교육을 제공하는 것이 필요하고, 가능하면 참여기관이 데이터를 등록하는 즉시 결측치나 비정상 범위, 논리적으로 해당되지 않는 값에 대해서 바로 피드백을 제공하는 것이다. 또한 자료의 일관성을 유지하기 위해서 참여기관별, 기간별 비교가 필요하며 샘플 대상자에 대한 자료 입력을 반복해서 시행해 보거나 참여기관을 직접 방문하여 점검을 시행하는 절차가 필요하다. 상기의 오류들을 범하지 않기 위해서는 최소한 각 참여기관에서 자료의 질 관리를 담당하고 있는 사람을 지정하여야 하고 인적자원이 충분히 갖추어져 있는지 그리고 잘 유지되고 있는지 검토하여야 하며 자료 질관리 점검을 필수적으로 시행하여야 한다.

환자등록자료에 대한 질 관리

환자등록자료에 대한 질 관리는 환자등록자료가 연구목적에 적합한 자료로 수집되었는지에 대하여 타당성을 검토하는 작업이다. 환자등록자료 구축의 구체적인 목적에 대한 질적 수준을 확인하기 위해 외부 점검이 필요하다는 결정이 내려지면, 이는 기존에 수립된 기준에 입각하여 진행되어야 한다. 기존에 수립된 기준은 많은 환자가 등록된 장소, 이전 점검에서 주의할 필요가 있었던 결과, 현장 경험의 수준을 기반으로 한 모니터링, 이상반응 보고의 비율, 확인된 문제점을 포함한다. 환자등록자료 구축 중앙센터는 참여기관의 전체 또는 일부에 대하여 점검을 수행해야 한다. 기관 방문 시에는 기관 담당자와의 면담을 통해서 연구절차, 조사 일지, 개별적인 사례기록 등을 점검하여야 한다.

환자등록자료 구축 절차의 질 관리 차원에서 볼 때, 연구수행절차가 기술된 환자등록자료 구축 매뉴얼의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 이 매뉴얼은 점검을 수행하기 위한 기반뿐만 아니라 이러한 점검을 통해 일어난 변경사항을 기록할 수 있는 수단이 되기도 한다.

컴퓨터 시스템에 대한 질 관리

환자 등록을 위해 사용되는 모든 소프트웨어 시스템은 소프트웨어 개발의 표준 원칙을 준수해야 한다. 개발된 시스템에 대한 검증은 전문가에 의해 수행되어야 하며, 검토결과는 체계적으로 기록되고 주기적으로 점검을 받아 시스템에 반영되어야 한다. 이러한 검증된 정보는 프로세스 및 질 향상을 위해 해당 그룹과 함께 검토되어야 한다.

3.2.2.3. 보안

모든 환자등록자료는 개인의 건강정보와 사생활정보를 보유하고 있기 때문에 보안은 중요한 사안이 된다. HIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996)**의 보안규정은 건강보험회사(**health insurance**), 보건정보센터, 그리고 각종 의료기관에 의해 수행되는 전자건강정보의 보안을 위해 표준을 제시하고 있다. 보안은 단순히 특정 기술에 의해 달성되는 것이 아니라, 보안절차를 명료하게 문서화하여 이를 공지하고 직원을 교육함으로써 달성될 수 있다.**

시스템 보안 계획

시스템 보안 계획은 관리상의 절차, 물리적인 보호, 기술 보안 서비스, 기술 보안 메커니즘, 전자 신호, 그리고 감사 내역을 포함하는 표준실행절차로 구성되어 있다. 시스템 보안 계획은 개인의 책임과 의무, 최소한의 접근 권한, 불이행에 의해 초래되는 결과를 분리하여 역할과 책임에 대하여 기술하여야 한다.

보안 평가

환자등록자료에 저장되어 있는 임상 자료는 적절한 수준의 보안이 지켜지고 있는지 평가되어야 한다. 시스템 자체의 보안뿐만 아니라 운영 절차상의 보안도 평가되어야 한다. 이러한 평가를 통하여 시스템이나 자료에 발생 가능한 위험요소를 판단하고 잠재적인 취약점을 확인하여 위험을 효과적으로 관리할 수 있다.

교육과 훈련

모든 환자등록체계 관련자에게는 종합적인 시스템 관련 사항과 보안 요구사항, 등록체계 등에 대한 주기적인 훈련이 제공되어야 한다. 개개인은 해당 직무에 대한 교육을 받아야 하며 교육을 이수했다는 문서를 남겨야 한다.

접근 권한 및 통제

시스템과 자료에 대한 접근 권한은 최소한의 특권과 의무의 분리라는 원칙에 근거하여야 한다. 개개인은 직무 요건에 한정된 권한만을 부여받아야 하며 이를 우회하여 사용하거나 남용해서는 안 된다. 시스템과 컴퓨터화된 자료에 대한 접근은 권한을 부여 받은 사람에게만 허용되어야 한다. 보통 신분이 확인되고 업무상 접근을 해야만 하는 사람들에게 지정된 사용자 ID와 비밀번호의 조합 같은 고유 접근코드를 부여하여 관리한다. 시스템은 사용자들로 하여금 비밀번호를 주기적으로 바꾸도록 요구해야 하며, 여러 번에 걸친 로그인 실패 같은 접근 시도를 감지하여 사용자 계정의 권한을 자동적으로 박탈해야 한다.

환자등록체계 관련자의 접근권한등급에 대한 규정을 수립하고, 비밀번호 정보는 안전한 수단으로 개인에게 전송되어야 한다.

시스템에 대한 침입 감지와 방화벽, 안티바이러스 소프트웨어 장치, 최신 보안 패치 등을 적절하게 도입하여야 한다. 시스템 보안의 관리, 운영, 기술적 통제가 잘 운영되고 있는지를 확인하기 위해 자료등록의 전체 과정에 걸쳐 지속적으로 검토되어야 한다.

자료의 분리보관

자료의 분리보관은 연구원들을 통제하고 비밀이 보장되면서 응답자들의 정보를 공유할 수 있게 하는 안전한 접근 시스템이다. 이는 자료 보호장치능률을 향상시키고 특정 조직이 그들 자신이나 기관의 요구사항을 준수하면서 자료에 접근할 수 있게 한다는 점에서 유용하다. 등록자료가 증가하고 많은 이해당사자가 있는 경우 자료의 분리보관은 점차 중요해질 것이다.

전자서명

전자서명은 보안을 위해 사용됨과 동시에 컴퓨터에 의해 자동으로 생성되며 생성된 시간이 기록되기 때문에 정확한 변화의 과정을 남길 수 있다. 전자 서명은 개개인의 책임 하에 관리해야 한다.

3.2.3. 유해사례 수집과 관리

유해사례는 약물 사용 중 나타나는 의도하지 않은 사건의 발생이며, 중대한 유해사례, 예상하지 못한 유해사례, 약물과 관련 있는 유해사례 등으로 구분할 수 있다. 유해사례 수집 시 어떤 자료를 수집해야 하는지, 유해사례 보고를 신속보고 규정 또는 정규보고 관련 규정을 따를 것인지 고려해야 한다. 환자등록체계 구축 계획서에는 표준운영지침에 따라 유해사례의 정보 및 보고시점 등의 별도의 안전성 보고계획이 포함되어야 한다. 유해사례 관리를 위해 위원회를 구성하여 주기적으로 자료를 검토할 수 있다. 유해사례 처리는 숙련된 전문가에 의해 표준화된 방법으로 수행되어야 하고, 보고된 용어와 코딩된 용어를 비교 검토하여 정확성과 일관성을 증진시켜야 한다. 유해사례 발생 시에는 사전에 계획된 보고지침에 의해 신속하게 보고가 이루어지도록 하고, 중복 발생을 피하기 위해 중앙기관과 각 기관에 모두 통보될 수 있는 체계를 만들어야 한다.

유해사례는 약물과의 인과성에 상관없이 약물 사용 중 나타나는 사례이며, 중대한 유해사례, 예상하지 못한 유해사례, 약물과 관련 있는 유해사례 등으로 구분할 수 있다. 환자등록체계 구축 계획서에는 유해사례의 수집 및 보고에 대한 처리절차가 명시되어 있어야 한다. 최근 의약품 등의 안전관리체계가 강화되고 안전성 양상에 대한 추적 관찰, 제품 승인 당시에 알려지지 않은 위험요인에 대한 평가, 안전성 문제에 대한 사전 감지 등에 대한 중요성이 증가함에 따라, 안전성을 검증하기 위한 등록체계가 다수 구축 및 유지되고 있다.

모든 유해사례 보고는 의사(혹은 정보를 습득하거나 전달받는 책임자)가 어떤 약품에 노출된 환자 중 몇몇이 유해사례를 경험했고, 그 반응이 사용된 약품과 관련이 있을 가능성이 있다고 판단하는 경우에 이루어진다. 등록자료 구축에 있어 환자와 직접 접촉하는 경로가 있는 경우, 유해사례의 수집, 처리, 보고를 위한 계획은 더욱 중요하다. 약물이나 기기 업체의 지원을 받아 구축되는 등록자료의 경우, 재정지원자는 보고해야 할 필수사항을 포함하여 엄격한 일정으로 보고가 이루어지도록 계획하여야 한다. 유해사례를 감지하고 보고하는 과정은 재정지원자와 모든 감독 위원회의 협동 속에 이루어져야 한다. 계획이 일단 세워지면 현장에서는 유해사례를 식별하는 방법과 그 반응이 누구에게 보고되어야 하는지에 대한 교육 및 훈련이 이루어져야 한다.

3.2.3.1. 유해사례 수집

3.2.3.1.1. 수집대상 유해사례

유해사례를 감지하고 보고하는 과정은 제약회사와 모든 감독 위원회의 협동 속에 이루어져야 한다. 계획이 일단 세워지면 현장에서는 유해사례를 식별하는 방법과 그 반응이 누구에게 보고되어야 하는지에 대한 교육 및 훈련이 이루어져야 한다. 유해사례는 반응의 중대성, 의약품정보(라벨)에 근거한 예상가능성, 제품 사용과의 인과관계나 가능한 연관성에 따라 유해사례를 분류할 수 있다.

- 중대성(seriousness): 중대한 유해사례(serious adverse event, SAE)는 사망을 초래하고 생명을 위협하고, 환자의 입원을 초래하거나 그 입원을 연장시키거나, 중대한 장애나 불구 또는 선천성 기형을 초래하는 반응을 일컫는다. 의학적 판단에 근거했을 때 환자를 위태롭게 하거나 위에 나열한 결과들을 막기 위해 의학적 또는 수술적 조치를 취해야 하는 경우에는 중대하다고 간주될 수 있다.
- 예상가능성(expectedness): 제품의 관련정보(허가사항 등)에서 보고된 바가 없거나, 그 특성 또는 중대성에 차이가 있는 경우를 "예상하지 못한" 반응으로 간주한다. 예상가능성에 대한 판단은 임상적 상황에 따라서 결정하게 된다. 예상 가능했던 사례들은 보통 규제 당국에 신속보고를 할 필요가 없다.
- 관련성(relatedness): 관련성이란 유해사례가 해당 제품에의 노출과 관련이 있을 타당한 가능성이 있다고 판단되었을 경우 이를 나타내는 말이다. 인과관계의 평가는 투여중단(de-challenge) (유해사례가 해결되는지 보기 위해 제품 사용을 중단하는 것)과 재투여(rechallenge) (유해사례가 재발하는지 보기 위해 상품을 다시 사용해보는 것), 생물학적 타당성, 제품 사전 경험, 제품에의 노출과 반응의 시작 단계 사이의 시간적 관계 같은 요소들에 근거해서 이루어진다. 인과관계의 정도를 나타내는 용어와 등급은 "확실함(certainly/definitely)", "가능성이 높다(probably)", "가능성이 있다(possibly)", "가능성이 희박하다(unlikely)" 같은 말들이 있다. WHO 인과성 평가 알고리즘 등이 소개되어 있으나, 표준화된 황금기준은 없는 상황이다.

의약품이나 생물학적 제품에 관한 유해사례 보고는 ① 인식 가능한 환자, ② 인식 가능한 보고자, ③ 의심 약물이나 생물학적 제품, ④ 유해사례나 치명적인 결과 등 네 가지 기초 요소에 대한 정보를 제공해야 한다. 일반적으로 설문지나 유해사례보고서 같은 형식이 유해사례와 관련한 정보를 수집하는 데에 사용된다.

3.2.3.1.2. 유해사례 수집 계획 시 고려사항

유해사례 수집과 관련해서 두 가지의 핵심 고려사항이 있다. 첫째, 등록의 안전성 관련 목적을 충족시키기 위해 어떤 자료가 수집되어야 하는지, 둘째는 유해사례의 신속 및 주기 보고 관련 규정에 따르는지 여부이다. 등록자료의 분석을 위해 필요한 자료 범위는 매우 좁지만(예. 반응 및 발생일 등), 규제당국에 제약회사의 보고의무를 이행하기 위해서 추가로 중대한 유해사례 서식을 작성해야 하는 경우도 있을 것이다. 그러므로, 각 등록자료의 특성을 반영하되, 충분한 자료 수집과 현장에서의 부담을 고려하여 자료수집 범위를 조정하여야 한다. 또한, 규정을 준수하는 범위 내에서 유해사례 보고의 절차는 최대한 간소화되어야 한다.

유해사례에 대한 정보는 의무적(즉, 자료가 등록 정보의 일부분) 또는 자발적(유해사례 정보가 의도되지 않은 방식으로 자발적으로 이루어지거나 언급되고, 또는 사례 보고 서식을 통해 요구되는 자료 요소가 아닌 경우)으로 수집될 수 있다.

자료수집을 위한 양식은 연구대상 결과변수를 평가하는 데 있어 과학성을 충족할 수 있는 요소를 갖추어야 한다. 어떤 유해사례는 미리 계획된 방식(유해사례 사례 보고 서식을 통한 주요 결과와 이차 결과의 통상적 수집)을 통해 수집되고, 또 다른 유해사례는 의도되지 않은 자발적인 방식(제약회사나 등록자료 구축 연구자 간 의사소통 등 자료구축 과정에서 파악된 유해사례를 보고)으로 수집된다면, 결과처리에 혼란을 줄 수 있다. 따라서 통일된 양식과 명확한 절차를 거치는 것이 중요하다.

등록체계의 표준운영지침에 따라, 평가대상 정보와 보고시점 등에 대한 별도의 안전성 보고 계획을 수립하는 것이 좋다.

3.2.3.1.3. 유해사례 관리

승인 목적으로 만들어진 안전성 등록자료는 위원회를 구성하여 주기적으로 생성되는 자료를 검토하는 일차적 역할을 하게 할 수 있다. 이러한 위원회에는 자료 안전성 모니터링 위원회(data safety monitoring board, DSMB), 자료 모니터링 위원회(data monitoring committee, DMC), 심사위원회(adjudication committee) 등이 있다. 규제 당국은 시판 후 연구의 설계와 계획서 평가에도 관여할 수 있으며, 유해사례가 발생하면 식약청과 같은 규제 당국과 직접 논의를 해야 한다. 어떤 사례들이 예기치 못한 사례로 간주되는지, 또 약물이나 의료기기에의 노출과 연관됐을 가능성이 있는지를 판단하기 위한 정의와 판단기준을 문서화하여야 한다.

3.2.3.2. 유해사례 처리 및 보고

3.2.3.2.1. 유해사례 코딩

유해사례를 표준화된 방법으로 코딩하는 일은 정확성과 일관성을 다지기 위해 숙련된 전문가가 진행해야 한다. 보고자, 환자, 의료기관, 등록 관련 직원은 일차자료를 명확하게 그리고 "자연스러운" 임상학적 언어로 수집하여야 한다. 보고자가 같은 사례를 보고할 때 각기 다른 용어를 사용할 수 있기 때문에, 제약회사가 이 용어들을 코딩 할 때는 코딩 지침을 제시하여야 한다. 일반적으로 규제관련 의학용어집이 약물감시에 관례적으로 사용되지만, 다른 코딩 시스템이 사용될 수도 있다. 예를 들어, 전자의무기록에서는 SNOMED가 MedDRA 대신 사용되기도 한다. 다른 여러 용어를 일반적인 용어로 코딩하는 일은 서로 유사한 사례들끼리 적절히 그룹으로 묶이도록 한다. 또한 평가를 위한 용어 사이에 일관성을 만들어내고 안전성 실마리정보 감지의 가능성을 최대화시키기도 한다.

유해사례 용어가 적절하게 코딩되었는지 정확성을 검토해야 한다. 이때에는 유해사례의 규모나 중대한 정도를 정확하게 전달하지 못하거나 그 특성을 잘못 설명할 가능성이 있는 용어들에 중점을 둔다. 보고된 용어와 코딩된 용어를 비교검토함으로써 유해사례 보고의 정확성과 일관성을 증진시키고, 유사한 유해사례 용어의 가변성을 최소화할 수 있다. 시간이 흐름에 따라 수많은 다른 사람들이 유해사례를 코딩하면서 코딩 과정이 변화할 수 있기 때문에 일관성을 검토하는 것이 특히 중요하다. 또한, 임상적으로 관련이 있는 코딩된 용어들을 묶어서 분석하는 방안을 고려할 수도 있다. 유사한 용어들을 조합함으로써 드물게 발생하고 예상하지 못했던 중대한 유해사례를 감지할 가능성을 높일 수 있다. 그러나 서로 연관된 용어들을 조합할 때는 약한 실마리정보를 증폭시키거나 중요한 결과를 모호하게 만들 수 있는 경우를 피하도록 조심해야 한다.

3.2.3.2.2. 유해사례 보고

예상치 못한, 인과관계가 있을 가능성이 있는 유해사례가 발생하면, 식약청, 관련업체, 주관 임상연구센터 등에 보고해야 한다. 가능한 모든 유해사례를 모으고, 중복보고는 최대한 줄이도록 시스템이 구축되어야 한다. 예를 들어 다기관 등록체계의 경우 안전성 보고를 각 참여기관에 할 수도 있고 또는 중앙의 재정지원자 또는 규제기관(식약청 등)에 할 수도 있다. 만약 유해사례가 중앙으로만 보고되어 각 기관에서 통보받지 못한다면 유해사례 평가와 후속조치를 취할 수 없는 한계점이 있고, 반면 양쪽으로 보고된다면 양측 보고사례에서 의도치 않은 중복이 발생할 수도 있다.

이상적으로는 유해사례와 중대한 유해사례를 다루는 절차는 비슷하게 적용되어야 한다.

모든 유해사례 정보를 체계적으로 수집함으로써, 향후 역학조사에 필요한 일관성 높은 동시 비교군 정보를 제공할 수 있다. 체계적인 자료 수집과 내부 비교군 활용의 큰 장점은 바로 등록자료 자체로써 안전성 관련 분석의 분모·분자 정보를 제공할 수 있다는 점이다. 안전성 평가에서 이전에 알려진 유해사례 발생률을 제공한다면, 이는 실제 임상현장에 유용한 정보를 제공할 수 있다. 비교군과의 비교분석은 관찰된 효과가 제품에 또는 그 계열에 특수한 것인지, 혹은 처리되는 그 상황에 흔한 것인지를 명료하게 하는데 도움이 된다. 분모 정보 없이 유해사례를 보고하는 것은 감시의 측면에서 덜 유용하다. 단, 보고건의 타당성을 검토하여, 그 분모의 신뢰성을 항상 판단해야 한다.

유해사례 보고서로 질문지나 유해사례 증례기록지를 사용할 수 있다. 유해사례 보고 시 보고서와 함께 실험실 데이터 및 활력징후도 같이 제출할 수 있다. 의약품에 대한 환자등록자료의 경우, 안전성 정보관리규정에 따라 중대한 유해사례일 경우 인지한지 15일 이내에 식약청으로 보고해야 한다.[26]

3.2.3.3. 특수 적용사례: 위해평가와 완화 전략 (risk evaluation and mitigation strategies, REMS)

미국에서는 2007년 FDA법 개정(Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, FDAAA)에 따라, 이미 알려진 안전성 문제에 대한 위해관리를 위한 REMS라는 새로운 틀을 마련하였다. 이 프로그램은 승인 절차의 일부로서 임상 개발 단계에서 혹은 승인 후 언제라도 새로운 안전성 실마리정보가 인지될 때 도입될 수 있다. 각각의 REMS는 제품과 관련 이슈에 따라 변형될 수 있지만, 일반적인 구성성분은 판매 또는 허가사항 제한, 시판 후 연구 수행, 의사/약사/환자 교육, 그리고 수행연결 접근시스템(performance-linked access system, PLAS: 제한된 접근 혹은 제한된 유통 시스템) 등을 포함한다. PLAS는 등록의 특수한 적용으로 설명될 수 있다. 덜 구조적인 질병이나 노출 등록과는 달리 PLAS는 더욱 신중한 제어가 요구되는 특정 위험-이득 측면을 가진 제품의 안전한 사용을 확실히 하기 위해 고안되었다. PLAS의 목적은 제품에의 접근이 예방차원의 모니터링 시스템과 긴밀하게 연결되도록 보장하여, 알려진 약물 관련 위험성을 완화시켜줌에 있다. 그 예로 중증 백혈병을 예방하기 위해 클로자핀(clozapine)을 투여하는 동안의 백혈구 수치, 혹은 최기형성 성분의 자궁 노출을 예방하기 위한 탈리도마이드 투여 중 임신 테스트 같은 실험실 값을 모니터링 하는 시스템이 있다. PLAS도 다른 등록체계와 마찬가지로, 표준화된 도구를 이용하여 수많은 정보를 수집한다.

26) 의약품등 안전성 정보관리규정. 식품의약품안전청고시 제2009-208호

PLAS에서는 유해사례보고 필수항목을 요구하여 수집하도록 할 수도 있고, 약사나 환자 등 다양한 안전성 관련 정보원과 의사소통함으로써 최대한의 가능한 보고 경로를 식별하고자 할 수도 있다. 만약 특수한 필수항목이 존재한다면, 이는 등록 계획서에서 역할과 책임, 절차에 대한 명확한 정의와 더불어 명료하게 진술되어야 한다. 의사나 간호사, 약사와 같이 여기에 관여하는 의료 서비스 공급자에 대한 교육은 문서상 지침이나 전화, 혹은 일대일 면담을 통해 이루어질 수 있다. 교육의 내용으로는 유해사례 보고뿐만 아니라, 관리 프로그램의 특정 필수항목에 대한 것도 포함되어야 한다. 또한 환자 상담 중에 다뤄지는 주제들을 비롯해서 제품 사용 중지와 유해사례 관리에 관한 지침을 포함, 제품의 의도적인 사용과 관련 위험성, 알맞은 환자 등록과 구체적인 환자 모니터링 필수항목 등을 포함하여야 한다. PLAS 시스템과 REMS의 목적이 명확히 제시되어야 하며, 의사와 약사의 환자 등록 시스템 요구사항 이행 증명을 문서화한 등록 서식은 약을 처방하거나 제품을 제공하기에 앞서 완성되어야 한다.

3.2.4. 자료의 분석과 해석

이 장에서는 자료분석 계획이 어떻게 수립되고, 그 계획은 연구목적에 따라 어떻게 다른지, 등록자료 연구설계와 구축이 분석과 해석에 어떻게 영향을 미치는지 등을 설명하였다. 일반적으로 사용되는 분석방법을 제시하였고, 결과로부터 어떻게 결론을 도출하는지를 제시하였다. 또한 중간분석 시점과 자료 분석에 적절한 자료완결성 정도를 기술하였다.

3.2.4.1. 연구목적

연구수행 이전에 가설을 수립해야 하나, 연구수행 중에 새로운 가설이 제시되기도 한다. 두 가지 모두 중요하며, 연구가설이 연구자료와 독립적으로 수립되었는지, 연구자료를 통한 예비분석을 통해 도출되었는지를 투명하게 제시해 주어야 한다.

3.2.4.2. 연구대상자

표적모집단(target population)

표적모집단은 조사목적에 의해 개념상 규정된 모집단으로 연구목적에 따라 정의된다. 동질성만을 추구하다 중요한 초점을 놓칠 수도 있으므로 주의가 필요하다. 예를 들어 특정 의료기기에 대한 연구에서 남성만을 포함한다면, 연구결과를 여성 인구집단에 일반화하기 어려운 문제가 발생한다.

관측가능 모집단(accessible population)

관측가능 집단은 표본을 추출하기 위해 규정된 모집단으로, 지리적, 인구학적, 질병, 시간적 특성 등을 고려하여야 한다. 선택 및 제외기준으로는 지리적, 인구학적, 질병, 시간적 특성 등이 포함되며, 여기에는 충분한 연구대상 수 확보 측면도 고려하게 된다.

선정의 편이성(convenience)을 추구하다 대표성(representativeness) 놓칠 수도 있으므로 주의가 필요하다. 표적모집단에 대한 대표성을 평가하는 방법으로는 등록자료 내 대상자와 다른 외부자료에서 인구학적 및 주요 변수를 비교 제시하는 방법이 있다. 대표성은 연구목적 측면에서 평가되어야 한다. 예를 들어 당뇨약물효과연구에서는 질병이나 약물대사 측면에서 차이를 보이는 소아를 포함하지 않는 것이 적절할 수 있다. 약물 작용과 같은 연구목적을 가지는 경우에는 지리적 요인이 큰 영향을 미치지 않는다.

표본집단

선정 편이성과 실현가능성에 따라 정의된다. 관측가능 집단에의 대표성 확보가 필요하며, 표집방법(sampling scheme)을 통해서 구체적으로 정의 된다. 대표성, 편이성, 예산 간 균형이 중요하며, 표집(sampling)이 연구 대상자의 대표성에 어떤 영향을 미치는지 고려해야 한다. 예를 들어 매주 월요일에 의원 방문 환자를 연구대상으로 한다면, 이들이 다른 요일 방문 환자와 결과변수에 미치는 영향이 다르지는 않는지 고려해야 한다.

실제연구집단

연구대상으로 적합하고, 충분히 추적관찰된 대상자로 정의된다. 대표성 검토 시 대상자 특성이 연구 참여 자체에 영향을 미치지 않았는지를 고려해야 한다. 예를 들어, 새로 NSAIDs를 처방받은 사람을 포함하는 연구에서 다른 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 약물치료에 실패한 사람에 대해서만 급여되는 조건이 있다면, 'NSAIDs 사용자'라는 표적모집단 정의에 맞지 않다(중증일 가능성이 높다).

또한 새로운 의료기술 도입의 문제도 고려해야 한다. 즉, 새로운 의료기술의 경우 숙련기간이 필요하므로 도입 초기 치료의 성과와 상용화된 이후 치료성과 사이에 차이가 있을 수 있다.

추적관찰에 있어 정보 비뚤림도 고려해야 한다. 예를 들어 사망한 대상자를 추적관찰 소실로 처리한다면, 그 군에서의 가장 나쁜 결과 변수인 사망 사례를 놓치게 된다.

3.2.4.3. 자료의 완결성 확보

자료수집 시 자료의 완결성(data completeness)을 확보하는 것은 매우 중요하다. 이러한 자료의 완결성을 위해 결측치 처리는 자료분석에 앞서 신중히 고려해야 될 사항이다. 완결성 정도는 요약 정리하여 등록자료를 이용하는 연구자와 사용자에게 제공되어져야 한다.

결측치가 포함된 자료를 분석하는 방법으로는 결측치를 제외하는 전략이 있으나 이는 분석 가능한 대상자수가 줄어들게 되는 단점을 가지고 있다, 따라서 일반적으로 결측치를 대체(imputation)하여 분석하게 되는데 그 방법으로는 무조건/조건 평균대체(unconditional and conditional mean), 다중 hot-deck(multiple hot-deck), 기대치 최대화대체(expectation maximum) 등이 있다. 또한 여러 시점에 측정된 자료의 경우 이전의 마지막 관측치로 대체하는 방법(last observation carry forward, LOCF)을 적용하는 경우가 많은데, 이는 초기 추적관찰 소실이 많거나 시간에 따라 반응이 다른 경우 부적절하다. 가장 나쁜 경우(worst-case)로 대체하는 방법은 보수적인 방법이라 할 수 있겠고, 최근에는 다중대체(multiple imputations) 방법을 많이 사용한다.

3.2.4.4. 자료분석

기술적 목적을 가지는 자료의 경우, 연속변수는 평균 또는 중간값으로, 범주형 변수는 분율 및 비율 등으로 또는 발생분율, 유병률, 발생률 등으로 제시하게 된다. 연구대상자에 대한 추적관찰 연구에서는 추적관찰소실 대상 수, 시점 등을 상세히 제시하고 환자 선정 흐름도로 나타내는 것이 추천된다.

분석적 목적을 가진 연구에서는 기여위험도(attributable risk, AR), 비교위험도(relative risk, RR), 대응위험도(odds ratio, OR) 등을 제시하게 되며, 성향점수(propensity scores, PS)를 이용하는 등 다양한 모델링 기법을 활용하게 된다.

경제성분석을 하는 경우 비용과 임상적 효과를 비교하는 비용효과분석, 비용과 삶의 질을 비교하는 비용효용분석 등을 수행한다. 새로 도입되는 치료법이 보다 효과적이나 비싼 경우가 많으므로, 점증적비용효과비 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)와 지불의사(willing to pay, WTP)를 비교하는 분석을 수행하기도 한다.

3.2.4.4.1. 통계분석계획 수립

통계분석계획은 분석 수행 전에 연구계획서, 증례기록서와 함께 수립되어야 한다.

통계분석계획 수립을 위해서 사전분석이 시행될 수 있으며, 이를 통하여 대상자 분포 확인(예; 연령군)과 약물요법 등에 대한 정의의 구체화, 동반질환과 동반사용약물 등에 대한 분석 및 해석방법을 계획할 수 있으며, 비뚤림과 교란변수를 파악할 수 있다.

3.2.4.4.2. 중간분석

무작위배정 비교임상시험에 비하여 환자등록연구에서는 중간분석이 필요한 경우가 많다. 중간분석을 통해 ① 안전성에 초점을 둔 연구에서는 적극적인 감시를 통해서 위험을 사정하고 관리하는 것이 중요하고, ② 새로운 경향성이 나타나는지 파악할 수 있으며, ③ (주로 계속 연구비지원을 받기 위해서) 진행보고를 위한 분석을 수행하기도 한다.

중간분석의 과정과 시점은 충분한 대상수와 사건수를 확보하였는가, 사건이 일어나기에 충분한 시간이었는지 등에 대한 임상적, 역학적 판단을 통해 결정한다.

새로 자료수집이 필요한 연구문제는 세부적인 연구를 추가로 수행하는 것을 고려할 수 있는데, 예를 들어 코호트내 환자-대조군 연구를 수행하거나 일부 기관 환자를 대상으로 한 타당도 평가연구를 수행할 수도 있다.

3.2.4.4.3. 분석에 고려되어야 할 요소

분석에 고려되어야 할 요소는 다음과 같다.

- **환자대상자**
  - 인구학적 특성(성별, 연령, 인종), 임상 및 치료 특성(과거력 등)
- **노출(또는 치료)**
  - 치료법, 진단도구, 건강행태(음주, 흡연), 유전적 소인 등, 일반 인구에서의 노출요인 분포
- **결과(또는 성과)**
  - 효과 (및 비교효과): 생존, 재발, 중증도, 삶의 질, 비용효과 등
  - 안전성 : 합병증 및 부작용 등
- **시간**
  - 위험도가 시간에 따라 일정한가? 시간에 따른 위험도 지표가 필요한가? 노출상태가 변화한다면 이를 어떻게 조사할 것인가? 관찰기간은 어떻게 설정 할 것인가?
- **잠재적인 비뚤림**
  - 관찰연구 분석의 성공여부는 잠재적 비뚤림의 가능성을 파악하고 이를 분석에 반영하는 정도에 달려 있다고 해도 과언이 아니므로 이에 대한 충분한 검토가 요구된다.

- **비교군의 선정**
  - 한 코호트 내에서 둘 이상의 군으로 분류될 수 있는(예: 내부비교군 또는 동시비교군) 환자등록자료는 다른 등록자료의 비교대상자에 비하여 치료법 이외의 특성이 유사하고, 동일한 방법으로 자료를 수집하였기 때문에 일관성이 높아 비교가능성이 높다는 장점이 있다. 그러나 언제나 타당하고 안정적인 내부 비교군이 가능한 것은 아니다. 어떤 치료법을 조기에 수용하는 사람과 그렇지 않은 사람과의 특성에 차이가 있을 수 있기 때문이다. 이에 따라 외부 또는 과거비교군을 선정하게 되는데, 이러한 방법으로 다른 연구나 기존의 자료들과 비교할 때에는 대상자의 특성이 차이가 있는지 검토하여 비교군간 유사성을 확보하여야 하며, 견고성을 파악하기 위하여 민감도 분석을 실시할 수 있다.
- **환자의 중도탈락**
  - 환자등록체계에서 중도탈락된 환자의 자료를 포함하여 분석할 때는 중도탈락을 고려한 Kaplan-Meier 방법 등을 사용할 수 있다.
- **좋은 통계분석계획**
  - 좋은 통계분석계획은 연구 설계, 자료수집 측면을 충분히 고려해야 하며, 비뚤림을 평가하여 분석에 반영하는 것이 중요하다. 또한 연구 설계, 수행, 결과해석 등에 관계되는 임상전문가, 역학자, 통계학자, 연구조정자 간의 긴밀한 협력이 중요하다.

3.2.4.4.4. 자료해석

분석결과의 적절한 해석은 연구가설의 검정뿐만 아니라 향후 새로운 환자등록체계 혹은 무작위배정 비교임상시험 등의 설계를 위해서도 중요하다.

연구목적에 따라 대표성 있는 대상자를 선정하고, 자료의 질 관리를 엄격히 하며, 잠재적 비뚤림을 최소화할 수 있는 분석을 실시하고, 이를 기반으로 안전성, 유효성, 임상적 측면에서 연구결과를 해석하며, 잠재적 한계점을 제시하여야 한다. 결과분석에 영향을 줄 수 있는 가능성이나 잠재적 비뚤림을 반드시 제시하여 결과해석에 영향을 미치지 않도록 해야 할 것이며, 결과해석을 위해서는 적절한 비교군과 비교를 실시하는 것이 필수적이다.

분석 결과는 환자등록체계 개발자, 재정 지원자 및 관련 위원회, 환자등록자료 결과의 궁극적 사용자인 환자와 의료소비자, 보건의료서비스 연구자, 보건의료제공자, 정책입안자 등에게 제공될 수 있다. 연구결과는 의료기술이나 치료법의 선택 및 제공을 위하여 활용될 수 있고, 임상 현장에서 제공되는 실제 의료기술을 변화시키거나 가이드라인을 개발, 정책결정을 위해 추가로 요구되는 연구가 무엇인지 결정할 수 있다.

3.3. 환자등록체계 평가

3.3.1. 환자등록체계의 질 평가

환자등록체계의 질 평가는 자료수집 과정을 포함해 자료의 결과까지 모두 평가한다. 환자등록체계의 질을 측정할 때는 것은 측정자체의 어려움과 객관적 평가기준의 부재라는 문제점이 있다. 질 평가는 환자등록체계의 구축목적에 따라 자료의 내적·외적 타당도가 반영되어 이루어져야 하며, 이 때 비용과 실행가능성을 고려하여야 한다. 평가영역은 계획평가와 결과평가 영역으로 구분할 수 있으며, 계획평가는 계획단계의 설계, 변수선정, 윤리적 고려 등이 반영되었는지 평가하는 것이며, 결과평가는 환자등록자료의 대상, 변수, 분석방법, 보고의 적절성을 평가한다.

환자등록체계는 치료결과를 이해하기 위한 연구부터 정책결정에 근거를 제공하기 위한 연구까지 많은 목적을 가지고 구축 된다. 연구의 목적에 따라 연구수행기간, 예산의 범위 등이 다양하고, 이런 다양한 목적을 달성하기 위하여 변화할 수 있는 특징을 가지고 있다. 모든 환자등록체계가 유용하지만, 타당도가 높은 양질의 환자등록체계일수록 더욱 유용한 정보를 제공할 수 있다. 그러나 지금까지 환자등록체계를 평가하기 위한 기준은 확립되지 않았으며, 환자등록체계의 질을 평가한 연구 또한 많지 않다.

환자등록체계를 평가하려면 확실한 목적을 달성하기 위해서 설계된 환자등록체계인지, 구축 수행에 대한 체계적인 지침을 가지고 있는지 등을 살펴보아야 한다.

3.3.1.1. 환자등록체계의 질

환자등록체계의 질은 실험의 설계, 수행, 분석, 결론이 정확한지, 환자등록자료가 비뚤림과 오류를 배제하고 있는지를 평가하는 것이다. 다시 말해서 자료수집과정과 그 자료의 결과까지도 함께 평가하는 것이다. 질(quality)의 개념은 무작위배정 비교임상시험에서 발전되어 왔으며 현재는 관찰연구에서까지 넓은 범위에서 다양하게 사용되고 있다.

3.3.1.1.1. 질 측정

환자등록체계의 질을 측정하는 데에는 두 가지 문제점이 있다. 하나는 환자등록체계의 질 측정이 어렵다는 것이고, 두 번째는 환자등록체계를 통해 도출된 결과를 객관적으로 평가하기 위한 근거가 부족하다는 것이다.

환자등록체계 연구의 방법론, 범위, 목적은 매우 다양하며, 상황에 따라 중요한 변수가 달라질 수 있다. 또한 설계된 환자등록체계가 기본요소를 제대로 갖추지 않았더라도 실제 의료현장의 정보를 제공하는 데에는 유용한 수단이 될 수 있다. 많은 경우 적은 양의 자료도 유용하게 사용될 수 있으며, 기본요소를 모두 갖추지 않았더라도 실제 의료현장의 의료와 의료소비행태, 질병 원인론(병인학)에 대해서 가치 있는 정보를 제공할 수 있다.

모든 환자등록체계의 질 평가는 환자등록체계의 정확한 목적을 고려하고, 자료의 내적·외적 타당도를 반영해야 하며, 비용과 실행가능성을 고려하여야 한다.

3.3.1.1.2. 질 평가

주로 연구의 질을 평가하기 위해 사용되는 방법은 "질 척도"이다. 질 척도란 몇몇의 질 요소를 포함한 도구로써, 전체적 연구의 질을 양적인 수치로 환산하여 점수를 주는 것이다 (systems to rate the strength of scientific evidence. AHRQ. p197). **다양한 질 척도는 특정요소를 강조하므로 이질적인 결과를 가져올 수 있다. 따라서 요약한 점수를 개별요소로 가중치를 주는 경우 비뚤림을 유발하거나, 효과를 과장하는 경향이 있다.**

환자등록체계의 질적 요소를 분석할 때는 과학적 프로세스를 평가하는 연구의 질적 영역과 연구로부터 나온 결과를 살펴보는 근거의 질적 영역으로 나누어 볼 수 있다. 환자등록체계의 질적 요소를 분석하기 위해서는 질병의 종류, 환자등록자료의 종류와 목적과 같은 세부 요소와 함께 연관지어 고려해야 한다.

환자등록체계의 평가는 계획평가영역와 결과평가영역으로 구분할 수 있다. 계획평가는 계획 설계, 변수선정, 자료원, 윤리적 고려, 개인정보침해에 대한 대안, 정부규제 준수 등이 반영되어 있는지를 평가하는 것이다. 결과평가는 환자등록자료의 대상, 변수, 자료원, 분석방법, 보고가 적절한지를 평가한다.

계획평가

계획평가를 위한 세부항목은 다음과 같다.

- **연구목적이 명확하고 타당하다.**
- **부작용 감시체계와 이상반응 대응체계를 갖추었다.**
- **체계적인 자료 관리 계획이 있다.**

- **연구결과 활용에 대한 계획이 있다.**
- **데이터 수집 방법이 적절하다.**
- **연구 대상수 산출 및 통계분석 방법이 적절하다.**
- **평가도구를 사용할 때 검증된 도구를 사용하였다.**
- **이해상충관계를 고려하였다.**
- **자료보안을 위한 적절한 계획을 수립하였다.**

결과평가

결과평가를 위한 세부항목은 다음과 같다.

- **선택 비뚤림이 평가되었다.**
- **외적타당도가 설명되었다.**
- **효과 및 안전성 비교연구의 경우 동시 비교군을 포함하였다.**
- **핵심 노출변수가 구체적으로 명시되었다.**
- **성과변수는 정확하고 객관적으로 측정하였다.**
- **추적관찰 기간은 충분하였다.**
- **코딩의 재현성을 평가하였다.**
- **오류를 최소화하기 위해 노력하였다.**
- **추적관찰이 충분히 되었다.**
- **적절한 통계패키지를 사용하였다.**
- **통계분석방법이 적절하였다.**
- **민감도 분석을 시행하였다.**
- **다른 연구와의 비교 및 대조를 통하여 연구결과의 일관성을 설명하였다.**
- **다양한 요소에 근거하여 인과관계를 추론하였다.**

4. 연구결과 2

: 성과연구를 위한 환자등록체계구축 현황

4.1. 국내현황

4.1.1. 한국인 급성 심근경색증 현황에 대한 등록연구 (Korea Working Group on Myocardial Infaction, KorMI)

우리나라는 근래에 들어 사회경제적인 발전과 함께 생활환경의 서구화로 심혈관질환의 유병률이 꾸준히 증가하고 있다. 특히 허혈성 심질환은 대국민 홍보와 범국가적인 예방사업에도 불구하고 급속히 늘고 있으며, 우리 사회의 고령화와 더불어 급성심근경색증으로 인한 사망률 또한 증가하고 있는 실정이다.

우리나라의 급성 심근경색증 사망률 증가를 둔화시키기 위해서는 위험인자 예방사업에서부터 효과적인 응급 혈관재개술의 시스템 개발에 이르는 임상적인 내용에 더하여 동맥경화증의 병태생리와 혈관생리에 관한 기초연구를 아우르는 전국적인 협력연구체계를 구성하는 것이 필요하다는데 의견이 모아지고 있다. 이러한 배경에서 급성 심근경색증에 관한 광범위한 기초 및 임상연구를 수행하고, 이를 토대로 우리나라의 실정에 맞는 급성 심근경색증의 예방 및 치료지침을 개발하기 위하여 심근경색증연구회를 운영하기에 이르렀다. 이 연구회에서는 2005년 11월 1일부터 2006년 12월 31일까지와 2007년 1월 1일부터 2008년 1월 31일까지 1, 2차 대한순환기학회 50주년 기념 다기관 연구사업인 한국인 급성 심근경색증의 현황에 대한 등록 연구(Korea Acute Myocardial Infarction Registry, KAMIR) Ⅰ, Ⅱ가 실시되었으며, 2008년부터 현재까지는 KorMI 등록연구를 실시하고 있다.

현재는 약 95명의 전문가가 참여연구원으로 활동 중이며, 참여연구자의 병원에 내원하는 응급 환자 중 24시간 내에 흉통을 호소하여 급성 심근경색증의 진단을 받은 모든 환자를 대상으로 등록을 실시하고 있다. 이들을 대상으로 급성 심근경색증의 위험요인에 대한 기존 항목들을 조사하고, 연구진이 필요한 항목을 추가하여 급성 심근경색증 위험요인 측정 변수를 결정하며, 다기관 공동연구 설계에 의해 자료를 수집하여 위험요인이 확정되고, 이를 근거로 급성 심근경색증 발병 예측 모형을 개발하고자 한다. 조사 내용으로는 증상 발생 후 진료를 받는 행동을 개시하는데 소요 시간, 전화 후 앰뷸런스 도착 시간, 환자 후송 시간 (앰뷸런스 병원 도착 시간), door to needle time (혈전용해제 투여 시), door to balloon time (primary or rescue PCI 시), 각 환자의 위험 인자, 그 외에 치료 약제 및 방법, 1개월 후 사망 여부 등이며, 이러한 내용을 온라인으로 등록한 후

core lab에서 분석을 실시하고 있다. 관련 홈페이지는 http://www.kormi.org/ 이며, KorMI 연구목표는 다음과 같다.

- 급성 심근경색증 환자의 발생 상황과 추적을 위한 네트워크 구성 및 질병 등록사업 구축
- 한국인에서 급성 심근경색증의 위험인자 파악
- 급성 심근경색증 환자의 조기 진단 및 위험도 분류 알고리즘 개발
- 한국 실정에 맞는 급성 심근경색증의 치료 지침 확립
- 한국인 급성 심근경색증의 급성 및 만성 합병증 발생 양상 파악 및 예방법 수립
- 향후 한국인 급성 심근경색증 환자의 임상 연구의 방향설정 및 기초 자료로 활용
- 진단 및 치료전략에 대한 폭넓은 이해를 통하여 급성 심근경색증 환자 치료의 질을 개선
- 진단, 치료 계획 및 병원 내 경과와 퇴원후의 결과 파악

그림 5. KorMI 등록연구 홈페이지

4.1.2. 소아뇌종양 환자등록체계

소아 뇌종양 레지스트리는 소아암 생존자의 수가 증가함에 따라 발생하는 다양한 소아암 생존자의 후기 합병증 및 소아암 생존자의 현황을 파악하고, 장기추적 관찰을 통해 장기 생존자의 항암치료에 대한 자료를 수집 및 분석하여 추적 관찰 지침을 개발하고자 시작되었다. 미국의 프래밍햄 심장병 연구, 미네소타 대학의 CCSS 등의 자료관리 시스템과, South West Oncology Group(SWOG)의 데이터-통계 센터인 Cancer Research And Biostatistics(CRAB)의 원거리 자료입력 운영시스템을 참고하여 개발하였고, 국내의 국립암센터에 있는 중앙암등록본부의 암등록시스템과 개인정보보호법 등 관련된 규정들을 토대로 시스템 구축하였다. 소아암 진단 후 5년 이상 생존한 경우를 소아암 생존자로 규정하여, 각 기관에서 사전동의서(informed consent)를 받은 후 data coordination center(DCC)를 통하여 등록하도록 하였고, 등록된 소아암 생존자는 ID를 부여받아 생존 기간 동안 하나의 ID로 관리된다. 또한 등록된 소아암 생존자는 매 2년마다 해당 기관에 방문하여 추적관리를 받게 되며 모든 자료는 DCC에서 계획된 절차에 따라 수집 관리한다. 1987년부터 1999년 12월까지 등록된 환자군 2335명 중 혈액질환 환자를 제외한 2120명의 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 향후 1986년 1월 1일부터 2001년 12월 31일 사이에 소아, 청소년 암(진단 당시 연령이 21세 미만)으로 진단받고 5년 이상 생존한 소아암 생존자들의 현주소를 찾아 이들의 자료를 구축할 예정이다.

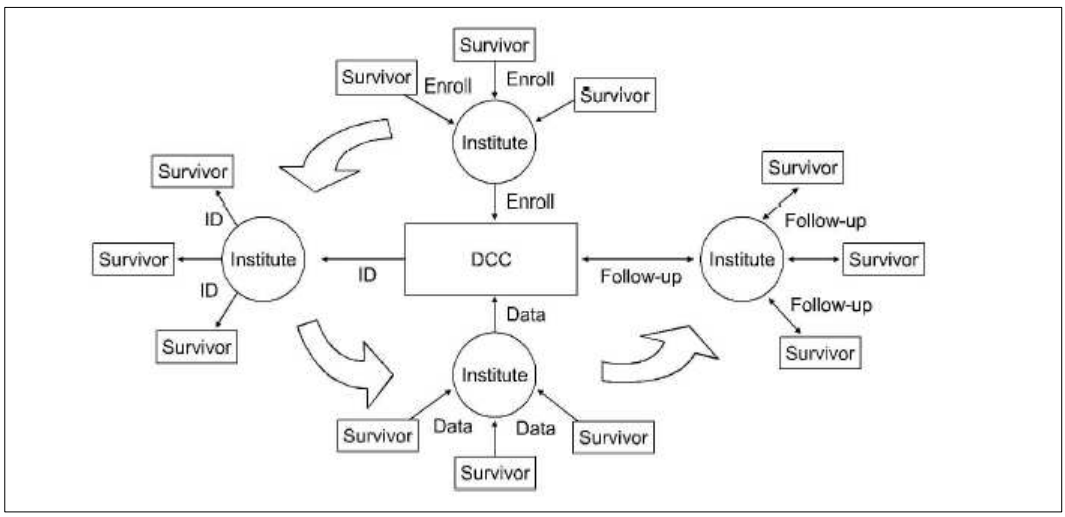

그림 6. Long-term follow-up process of korean childhood cancer survivors[27)]

27) 박현진, 남병호 외, 한국 소아암 생존자 코호트 및 장기 추적 관리 시스템 구축. 임상소아혈액종양;14(1),2007.

4.1.3. 한국유방암등록사업(Korean Breast Cancer Registry)

한국유방암학회는 1996년 국내 유방암 환자의 유형 및 치료 후 생존율 등 유방암과 관련한 의료진 간의 정보 공유를 위하여 전국적인 조사를 통한 한국유방암 등록사업을 시작하여 한국인 유방암의 기초자료를 구축해 왔다. 이 등록사업은 국가적인 유방암 환자의 데이터베이스를 구축하여 한국 유방암의 역학 및 치료 현황을 파악하고, 학술 및 연구 자료로 활용하는 것을 목적으로 한다.

매 2년마다 한국인 유방암의 특성과 변화추세를 조사 하고 있으며, 2001년에는 한국유방암학회 산하 유방암등록위원회 주도로 유방암 온라인 등록 프로그램 개발하여 웹사이트(http://registry.kbcs.or.kr)을 통해 실시간으로 자료를 수집하고 있다.

구체적인 대상자 선택기준은 주민등록번호를 소유하고 있는 대한민국 국민으로서 유방암으로 처음 진단된 환자들을 대상으로 하며, 환자가 조직검사 혹은 치료를 거부하여 임상적 혹은 방사선학적으로만 진단되는 경우에도 등록대상에 포함한다.

등록자료의 주된 내용은 성별, 연령, 수술방법, AJCC(American Join Committee on Cancer classification) staging, 임상증상, 종양위치, 진단방법, 조직학적 형태, 합병증 등으로 2008년 12월까지 총 102개 병원(university hospital 41, surgical training hospital 61)이 참여하여 등록된 환자 수는 약 6만 명이다.

2004년부터는 미국임상종양학회공식학술지, 종양외과학회지 등 유수한 해외 의학 저널에 매년 한 건 이상의 연구초록이 게재되고 있다.

등록된 환자 데이터를 기반으로 외국 유방암 발생률 및 위험요인 등과 비교하여 한국인의 고유한 유방암의 특징과 위험요인 등을 발견해 한국인 유방암 연구와 예방을 위한 표준을 정립할 수 있을 것이며, 중앙 암 등록사업에서 구축된 암발생 DB와 연계되어 국내 유방암 환자에 대한 체계적인 생존율 추적이 가능할 것으로 예상된다.

4.1.4. Clinicaltrials.gov

clinicaltrials.gov에 등록된 국내의 환자등록연구의 수는 2010년 9월 3일 기준으로 279개이다. 연령군으로는 성인과 노인을 대상으로 한 연구가 많았으며, 기업에서 지원하고 있는 연구가 큰 비중을 차지하였다. 연구 설계는 대부분이 코호트 연구였고, 279개 중 현재 5개의 연구는 연구가 종료되어 결과를 도출하였으며 274개는 진행 중에 있다.

ICD-10 코드에 따른 질병군별 환자등록연구의 현황은 <표 11>과 같다.

표 11. Clinicaltrials.gov에 등록된 관찰연구의 수 (2010.9.3 기준)

ICD-10	Registry 수
특정감염성 및 기생충성 질환	27
신생물	44
혈액 및 조혈기관의 질환과 면역기전을 침범하는 특정장애	8
내분비, 영양 및 대사질환	37
정신 및 행동 장애	14
신경계통의 질환	6
눈 및 눈 부속기의 질환	24
순환기계통의 질환	39
호흡기계통의 질환	14
소화기계통의 질환	9
피부 및 피부밑조직의 질환	1
근육골격계통 및 결합조직의 질환	19
비뇨생식기계통의 질환	15
임신, 출산 및 산후기	4
기타	18
총합	279

4.2. 질환별 임상연구센터 환자등록체계 구축 현황

보건복지부는 2004년부터 질환별 임상연구센터를 지정하여 임상연구를 지원하고 있다. 2010년에는 총 11개 질환별 임상연구센터가 운영되고 있으며, 각 센터에서는 환자등록자료를 구축하여 임상연구를 진행하고 있다. 이 장에서는 센터에서 구축되고 있는 등록자료 중 특정 임상시험 목적의 등록자료를 제외한 대규모 환자등록체계를 갖춘 몇 개 센터의 대표적인 레지스트리를 소개하고자 한다.

4.2.1. IRIS-DES(Intervention Research Incorporation Society-Drug Eluting Stents) Registry: 허혈성심질환 임상연구센터

허혈성심질환 임상연구센터는 2008년 3월부터 관상동맥질환으로 인해 약물 용출성 스텐트로 시술받은 환자를 대상으로 한 IRIS-DES Registry를 구축하고 있다. 2016년 3월을 종료시점으로 한 이 환자등록자료 구축의 목적은 관상동맥중재시술을 받은 환자 중 1세대 약물 용출성 스텐트로 시술 받은 환자군과 2-3 세대 등 새로운 약물용출성 스텐트를 시술받은 환자군의 각 임상사건 발생률을 비교하여 실제임상("real world" practice)에서 관상동맥질환에 널리 사용되고 있는 약물용출성 스텐트의 효용성과 안전성을 평가하고 효율적인 치료를 시행하고자 하는 연구이다. 구체적인 대상자 선택기준은 약물용출성 관상동맥 스텐트를 시술받은 환자 중 연구계획서와 임상추적조사 계획서에 동의하고, 각 임상연구기관의 연구심의 위원회/윤리위원회가 승인한 환자동의서에 서면으로 사전 동의한 환자이다. 다른 약물용출성 스텐트를 함께 시술받은 환자와 기대수명이 1년 이하인 환자, 심인성 쇼크환자는 등록 대상에서 제외하였다. 2010년 8월 15일을 기준으로 총 56개의 병원(대학병원 48개, 종합병원 8개)이 참여하여 등록된 환자 수는 6,490명이다.

등록 자료의 주된 내용은 입원 기록/위험인자 및 과거 병력/혈관조영 및 시술자료/투약정보/퇴원 기록/추적조사자료/주요 심장 및 뇌혈관계 합병증으로 구체적인 사항은 <표 12>에 나타나 있다. 기존에 미비했던 구체적 시술 환자 등록 자료로써 국내에서 관상동맥 중재시술을 실시하고 있는 50개 이상 주요 연구기관이 참여하여 대규모 등록 자료를 구축하고 있으며, 이는 갈수록 늘어나고 있는 관상동맥질환에 있어 안전하고 효율적인 치료 연구에 기반이 될 것으로 보인다.

허혈성임상연구센터는 다년간 국내외 임상연구를 통해 국내외 다기관 임상연구 네트워크를 구축하고 있으며, 2010년 The New England Journal of Medicine에 국내 다기관임상연구인 '약물 용출성스텐트 시술 후 항혈소판제 사용 기간에 관한연구' 결과를 발표하여 국제적으로 학문적 우수성을 인정받은 바 있다.

표 12. IRIS-DES Registry 구체적 내용

주요내용	구체적 내용
Index Hospitalization Data	Demographic Data Admission Data Risk Factor & History Non-Invasive Test
Angiographic & Procedure Data	Angiographic Data (Index) Procedure Data
Medication Data	Antiplatelete (In hospital/Follow up) Other Concomitant medications
Discharge Data	Discharge Data Laboratory Data
Follow up Data	30days Clinical Follow up data 6month Clinical Follow up data Angiographic data(Follow up) Functional Test Follow up data
Mayor Adverse Cardiovascular Events	Death Myocardial Infarction Repeat revascularization Stent Thrombosis Cerebral Vascular Accident Bleeding Bleeding

4.2.2. CORE(Cohort for Reality and Evolution of Asthma in Korea) : 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터의 대표적인 국내 코호트자료는 제2세부과제에서 구축하고 있는 COREA(Cohort for Reality and Evolution of Asthma in Korea)이다. 성인천식 환자를 대상으로 하는 이 환자등록자료는 한국의 성인천식 환자의 임상자료를 장기간 전향적으로 수집 및 분석하여 한국인의 실정에 맞는 천식의 진료지침을 구축하는데 그 목적이 있다. 2004년 12월을 구축 시작 시점으로서 2010년 8월 기준으로 11개 대학병원이 참여하여 2200명의 환자가 등록되어있으며, 2013년 11월 종료될 예정이다. 구체적인 대상자 선택기준은 만성기도 증상이 있으면서 기류제한(airflow limitation)이 있거나 기도과민증이 존재하는 경우이다. 구체적으로는 ① 만성적이라 함

은 증상이 3개월 이상 지속되거나 재발함을 의미하며 ② 기도 증상은 호흡곤란, 기침, 천명음, 객담 중 하나 이상이고 ③ 기도과민증은 methacholine provocation test 결과 PC20 < 25mg/ml 인 경우를 말한다. COREA는 임상증상과 과거력(직업력, 생환환경, 투약력), 병력 및 검사소견(천식 중증도, 동반질환, 악화원인, 기도과민증, 피부반응검사, 유도객담검사, 방사선 촬영 소견 폐기능 검사) 등을 주요 내용으로 수집된다.

전 세계적으로 COREA 만큼 성인천식에 관해 방대한 자료를 장기간 추적 관찰한 코호트 연구는 없다. 또한 이 환자등록자료는 다양한 연령과 중증도의 환자를 포함하고 있다. 이를 이용한 연구로 국내 천식에 대한 새로운 패러다임 제시할 수 있으며, 각종 임상시험에 활용함으로서 중요한 연구자원으로서 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

4.2.3. KOLD(Korean Obstructive Lung Disease cohort) : 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터

만성폐쇄성질환 임상연구센터 제 1세부과제에서는 다기관 폐쇄성폐질환 코호트(Korean Obstructive Lung Disease Cohort, KOLD Cohort)를 구축하고 있다. KOLD 코호트는 만성폐쇄성폐질환자 및 천식환자를 대상으로 하며, 그 목적은 만성폐쇄성폐질환 및 천식의 질병분류를 체계화하고 이에 대한 통합적인 예후 지표를 산출하기 위함이다. 2005년 4월부터 구축을 시작하여 2013년 10월을 종료시점으로 계획하고 있다. 2010년 8월 기준으로 대학병원 9개와 종합병원 2개로 총 11개 병원이 참여하고 있으며, 등록된 환자 수는 311명이다. 구체적인 대상자 선택기준은 만 18세 이상에서 만성 기조 증상이 있으면서 기류제한이 있거나 기도과민증이 존재하는 경우로, 임상시험의 취지를 이해하고 이에 참여할 것을 자발적으로 동의한 자에 한한다. 그러나 9년간의 연구기간 중 사망 또는 장애를 일으킬 수 있는 기타 질환이 있거나 그 밖에 의사가 연구에 적절하지 않은 동반 질환이 있다고 판단한 경우는 배제한다. 또한 폐기능 검사 및 CT 영상 분석에 영향을 줄 수 있는 심한 질환이 있는 경우도 제외하였다. 등록자료의 주요 내용은 아래와 같다.

- 호흡기 증상(기침, 가래, 호흡곤란, 천명음)의 첫 발생시점 및 지속기간
- 가족력 및 흡연력(흡연갑년 포함)과 직업력
- 투약기록과 악화 발생 시점과 기간, 삶의 질 설문
- CT영상, 혈액 검사, 폐기능 검사, 심전도, 심장초음파, 6분 보행검사 등의 검사결과
- 혈청, 혈장, 소변, DNA 보관

KOLD Cohort는 타 코호트 자료에 비하여 많은 대상자를 등록하고 있지 않지만, 11개 참여기관의 기관별 표준화 노력을 많이 기울여 시작한 구축사업으로 정도관리 노력을 지속적으로 시행하며 환자등록자료의 질을 높이는 데 주력하고 있다.

4.2.4. ANOLD(Asian Network for Obstructive Lung Disease) 1st. Registry: 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터에서는 아시아 9개국과 연계를 통해 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 대상자의 특징에 대한 코호트를 구축하고 있다. 이 코호트 구축의 목적은 아시아 공동 연구를 통해 아시아 나라들의 COPD의 여러 특징을 발견하고, 궁극적으로 COPD에 대한 통합적이고 심층적인 이해를 도모하기 위함이다. COPD의 여러 가지 특징에 대한 연구는 COPD의 특징에 따라 치료법이 달리지기 때문에 중요하다.

구체적인 대상자 선정 기준은 41세 이상의 아시아인 중 기관지 확장에 반응이 0.7미만이고, 100개피 이하 또는 10갑년 이상의 흡연력을 가진 자이다. 기관지 천식 또는 결핵성 파괴폐, 기관지 확장증, 간질성 폐질환 등의 기타 부수적 호흡기 질환을 가진 이는 제외하였다.

또한 폐절제술 또는 폐기능 저하, 지난 달 COPD 증상이 악화되었거나 폐암을 확진 받거나 의사 환자인 경우도 배제한다. 임신 또는 가슴 및 유방에 대한 방사선 치료 경험이 있거나 알부테롤의 부적절한 사용자도 포함하지 않았다. 2009년 7월부터 코호트 구축을 시작하였으며, 15개 대학병원 및 6개의 종합병원이 참여하고 총 941명의 아시아인이 등록하고 있다(2010년 8월 기준). 환자 등록은 2013년 4월 종료될 계획이다. 주요내용으로는 폐질환, 호흡곤란, 흡연력, 의학적 상태, 복용하고 있는 약물, 가족력, 건강관련 삶의 질, 폐기능 검사, 흉부 X-ray 등이 있다.

아시아 코호트인 ANOLD가 국내 환자등록자료와 차별되는 장점은 아시아 9개국의 환자를 대상으로 하고 있다는 점에서 보다 심층적인 연구에 기여할 수 있으며, COPD의 다양성을 발견하는 데 유리한 조건을 갖춘 것이라 할 수 있다.

4.2.5. 제2형당뇨병환자코호트: 제2형당뇨병 임상연구센터

제2형당뇨병 임상연구센터는 2006년 5월부터 시작하여 제2형 당뇨병 환자 및 당뇨병 발생 고위험군(임신성 당뇨병/공복혈당 장애/내당능 장애)을 대상으로 환자등록자료를 구축하고 있다. 2014년 3월에 종료예정인 이 등록자료는 13개 대학병원이 참여하고 있으며, 2010년 8월 기준으로 5,707명의 환자가 등록되어 있다. 구체적인 대상자 선정 기준은 다음과 같다.

표 13. 제 2형 당뇨병코호트 대상자 선정 기준

제2형 당뇨병 환자	당뇨병 발생 고위험군
◦ 다뇨/다음/원인 불명의 체중감소의 증상과 함께 식사와 관계없이 하루 중 무작위 시간에 측정한 혈당 농도가 200 mg/dL이상인 경우 ◦ 적어도 8시간이상 공복 후 혈장 포도당 농도가 126 mg/dL이상인 경우 ◦ NN 농도가 200mg/dL이상으로 확인된 경우 ◦ 현재 인슐린이나 경구 혈당강하제로 치료 중인 당뇨병 환자	◦ 공복혈당장애(8시간 이상 공복후 측정한 혈장 포도당 100~125 mg/dL인 경우) ◦ 내당능 장애(공복 혈당이 100 mg/dL 미만이고, 75g 경구 당부하검사 후 2시간 혈당이 140~199 mg/dL인 경우) ◦ 임신중에 임신성 당뇨병으로 진단된 환자

이 환자등록자료에서는 우선, 당뇨병 환자의 임상검사 및 합병증 검사의 결과를 정기적으로 수집한다. 여기에는 일반적인 신체 계측 및 혈압, 혈당, 당화혈색소, 지질검사, 신기능, 간기능 등의 임상검사 소견과 인슐린 분비능 및 인슐린 저항성 검사소견, 망막/신경/신장에 발생하는 당뇨병성 미세혈관합병증 및 경동맥/말초동맥의 대혈관 합병증 검사 결과가 포함된다. 또한 진료 중 발생하는 심·뇌혈관질환, 암 등을 비롯한 예후관련 질환을 중심으로 환자 진료현황 자료도 수집한다. 약물이 투여되는 환자를 중심으로 혈당관리 약제 및 동반질환 약제를 조사하고 그에 따른 변화도 추적하고 있다. 이러한 의무기록으로 알 수 있는 자료 이외에도 직접 설문조사를 실시하여 합병증 발생을 파악하고 있다. 이 설문조사는 ① 코호트 추적 관찰 동안 발생할 수 있는 당뇨병 합병증 증상에 관한 설문, ② 생활습관 실태에 관한 설문, 그리고 ③ 의료비용 지출에 대한 경제성 평가 설문의 세 가지 영역으로 이루어져 있다. 생활습관 실태조사는 신체활동과 운동, 음주, 흡연, 정신건강(스트레스) 등에 관한 것과 식습관에 관한 설문으로 이루어진다.

세계 유수의 선진국에서는 이미 오래전부터 구축된 자국만의 제2형 당뇨병 코호트를 통

해 자국의 특성을 고려한 제2형 당뇨병의 관리정책 및 치료방향을 제시하고 있다. 우리나라도 생활양식과 식습관이 서구화되면서 제2형 당뇨병의 발병이 급증하고 있다. 통계청 자료에 따르면 당뇨병은 단일질환으로써 사망률이 가장 높은 질환이기도 하다. 그러나 아직까지 우리나라에서 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 전향적 코호트 연구는 없으며, 단지 몇몇 병원의 단명연구결과로만 우리나라 제2형 당뇨병 환자의 양상이 보고되고 있는 실정이다. 제2형 당뇨병 임상연구센터에서 구축하고 있는 '제2형당뇨병환자 코호트'는 우리나라 최초의 대규모 전향적 연구자료로서 향후 우리나라의 제2형 당뇨병의 자연경과, 임상적 특성, 합병증 발생과 치료, 예후에 대하여 우리나라의 특성을 대변할 수 있는 대표적 자료가 될 것이라 기대된다. 이를 통해 우리나라에서 제2형 당뇨병에 대한 체계적인 관리지침 및 보건정책 수립의 귀중한 근거로 사용될 수 있을 것이다.

4.2.6. CREDOS(Clinical Research Center for Dementia of South Korea) : 노인성치매 임상연구센터

노인성치매 임상연구센터는 정상인, 경도인지장애, 치매환자를 대상으로 이들의 자연경과를 파악하기 위해 2005년 10월에 웹을 기반으로 한 database registry를 구축하였고, 현재 1차 등록 환자 7926명, 추적관찰 중인 환자 2336명이 등록되어 있다. 총 50여개 병원이 참여하고 있지만, 이중 1년에 10명이상을 등록하고 있는 센터는 31개 센터이다.

데이터 등록을 위해 공통 프로토콜을 제작하였고, 등록자료의 주된 내용은 환자의 기본적인 인적사항, 과거력, 가족력 등의 자세한 내용이 포함되어 있으며, 인지장애/일상생활능력/이상행동 등에 대한 9개의 등급(K-DSQ, Bathel index, instrument ADL, NPI, MMSE, Hachinski ischemic score, GDpression scale), 신경심리검사결과, MRI 검사 결과가 있다. 코딩항목만 390개가 넘을 정도로 다양한 변수를 포함하고 있다, 올바른 사용을 위해 10여 차례의 교육을 통해 데이터를 입력하는 연구자들을 교육시켰으며, 홈페이지에 사용 시 불편사항이나 의문점들에 대해 토의할 수 있는 공간을 설치하여 운영하고 있다. 또한 등록을 위한 manual을 제작하여 배포하였다.

특히, 노인성치매 임상연구센터에서는 환자등록자료의 질 관리를 위해 많은 시간과 노력을 투자하고 있다. 질 관리는 2명의 전담 데이터베이스 전산 운영 요원, 1명의 센터 데이터 매니저, 1명의 센터 코디네이터로 구성된 실무진과 4명의 교수로 구성된 운영위원이

있다. 이는 triple system으로 구성이 되어 있는데, 첫째, 초기에 자료들의 제한값을 두어서 현실에 맞지 않는 숫자가 입력될 때 에러 창이 뜨도록 제작이 되었다. 센터 데이터 매니저가 매달 정기적으로 자료의 수준(level)을 확인하여 1달에 한번씩 31개 센터의 자료를 분석해서 각 센터에 피드백(feedback)을 주고 있다. 중앙 센터의 코디네이터는 연 1회 각 센터를 방문하여 데이터베이스의 자료와 종이 기록(hard copy)을 대조하여 이를 통보하고 있다.

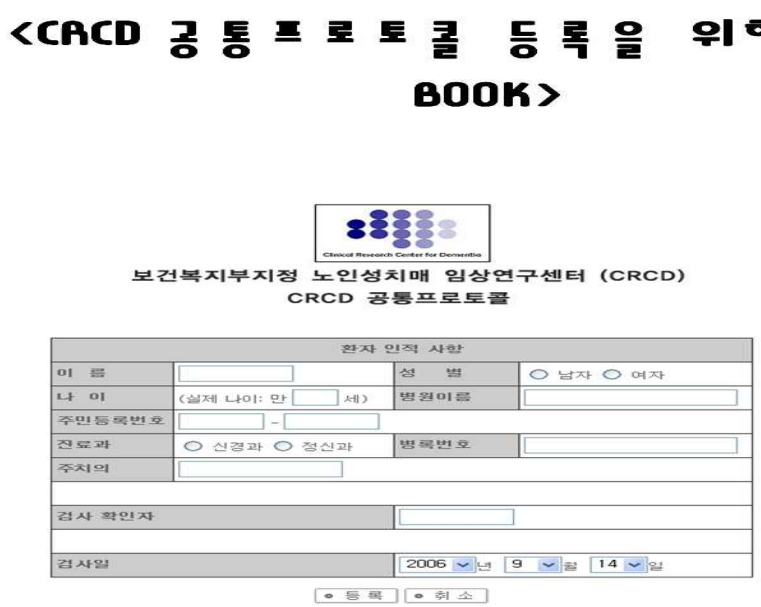

그림 7. CRCD 공통프로토콜 등록을 위한 GUIDE BOOK

4.2.7. CRCS DB(Clinical Research Center for Stroke) : 뇌졸중 임상연구센터

뇌졸중 임상연구센터에서는 급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 하는 'CRCS(clinical research center for stroke) registry'라는 환자등록자료를 구축하고 있다. 2006년 5월 시작된 이 등록체계는 2015년 5월을 종료시점으로 하는 장기간의 사업이다. 2010년 8월을 기점으로 65개의 대학병원과 7개의 종합병원이 참여하고 있으며, 29,553명의 환자가 등록되었다. 구체적인 대상자는 발병 7일 이내에 내원하여 입원한 허

혈성 및 출혈성 뇌졸중 환자로, 외상성 뇌졸중은 제외하였다. CRCS registry는 뇌졸중의 예방과 급성기 및 이차예방의 치료효과를 개선하고 진료의 질적 향상을 위해 관련 임상연구를 활성화시키기 위한 목적을 가지고 있다. 기본 역학 및 임상자료에 관한 조사 내용은 발병일, 내원일, 뇌졸중 위험인자 및 조절상태, 뇌졸중 아형, 초기 응급실 검사자료, 신경학적 평가, 기능적 결손 상태, 퇴원일, 병변의 위치 등을 포함한다.

임상연구를 활성화하기 위하여 기본적인 역학자료 이외에도 대상자 선택 및 제외 기준과 무작위배정 모듈을 탑재할 수 있고, 다기관 임상연구의 원활한 수행을 위해 주관연구센터에서 다른 참여센터 현황을 관리할 수 있는 시스템을 사용하고 있다. 2009년부터는 뇌졸중 치료의 예후와 진료 질 평가의 핵심인 요소인 임상결과 변수(care quality outcome)를 취합할 수 있는 시스템 모듈을 추가하여, 환자 진료의 전 과정에서 얻어지는 다양한 자료를 임상연구에 이용할 수 있는 통합 등록자료 시스템으로 확장하여 운영하고 있다.

4.2.8. 말기신부전 대상 다기관 전향적 코호트 : 말기신부전 임상연구센터

말기신부전 임상연구센터는 말기신부전 대상 다기관 전향적 연구를 위해 환자등록자료를 수집하고 있다. 이 연구는 투석을 받고 있는 말기신부전 기존 환자와 3개월 이상의 투석이 필요한 말기신부전 신환을 대상으로 ① 전국적 데이터베이스 시스템을 바탕으로 한 임상연구 인프라를 구축하고 ② 다양한 역학자료를 확보 및 유지하여 ③ 국내 말기신부전 환자의 특성을 파악하고 ④ 이에 가장 적합한 표준진료지침을 개발하여, 궁극적으로는 말기신부전 환자의 삶의 질과 생존율을 높이고자 하는 목적을 가지고 있다. 보건복지부의 임상연구센터 지정이 이루어진 2009년 3월에 구축을 시작하여 2015년 3월에 종료 예정으로 있다. 25개 대학병원과 8개의 종합병원이 이 등록사업에 참여하고 있으며, 2010년 8월 현재 2,566명의 환자가 등록되어 있다. 구체적인 대상자 선택기준으로는 투석을 시작하는 신환/구환 중 20세 이상으로 동의서에 서명한 환자이며, 3개월 이내에 신장이식 수술이 계획되어 있거나 3개월 내에 외국으로 영구 이민을 예정중인 환자, 급성신부전 환자는 제외하였다. 등록자료는 원인질환, 동반질환 유무, 투석치료방법, 치료결과, 합병증 유무, 사망원인 및 사망률에 대한 자료를 포함하고 있다.

4.2.9. KORONA(KORean Observational study Network for Arthritis) : 류마티스관절염 임상연구센터

류마티스관절염 임상연구센터에서는 한국인 류마티스관절염의 유병상태와 임상적 특성을 규명하고 표준화된 진료지침 마련 및 안전한 치료에 대한 근거를 제공하고자 국내 류마티스관절염 환자의 다기관 코호트'KORONA(KORean Observational study Network for Arthritis)'라는 환자등록체계를 구축하고 있다. 대상자는 1987년 ACR(American College of Rheumatology) 기준을 만족하는 류마티스관절염 환자 및 류마티스 내과 전문의가 명확한 류마티스관절염으로 진단한 환자로 전국 24개의 대학병원이 참여하여 2009년 7월부터 등록자료 구축을 시작하였다. 1여년이 지난 2010년 8월 현재 총 4,286명이 등록되었고, 2015년 3월까지 지속적으로 환자등록과 추적관찰이 이루어질 계획이다. 등록자료에는 인적특성(성별, 나이), 신장, 몸무게, 허리둘레, 혈압, 피로도, 수면도 등의 일반적 사항과 류마티스관절염과 관련된 병력, 투약력, 질환의 기왕력이 포함된다. 더불어 수술/입원력, 검사력과 사회경제학적 특성에 대한 질문, DAS28, HAQ, EQ5D와 같은 활성도 및 삶의 질 지표, 그리고 약물 및 검사소견이 포함된다. 이렇게 등록된 환자는 매년 추적관찰하게 되며, 작성된 자료를 바탕으로 요약된 "건강보고서"를 제공, 환자들이 자신의 건강현황 및 변화를 알 수 있도록 도움을 주고 있다. KORONA는 관절평가자 및 실무자교육을 통해 등록시스템을 표준화하고 직접기관방문을 통해 질관리를 위해 최선을 다하는 등 한국을 대표할 수 있는 전향적 류마티스관절염 환자등록 시스템이라 할 수 있다.

이와 함께 생물학적제제(biologic agents)를 사용하는 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 KORBRA(KOrean Registry of Biologics on Rheumatoid Arthritis) 등록체계도 구축하고 있다. KORBRA는 과거 생물학적제제를 사용했던 환자를 대상으로 효과와 안전성에 대한 후향적 자료를 조사하는 형태와 생물학적제제를 새로이 시작하는 환자들을 대상으로 web을 통해 전향적으로 자료를 수집하는 초기코호트(inception cohrot) 형태로 나뉘어 구축되며 2011년부터 본격적으로 진행될 예정이다.

4.3. 국외현황

4.3.1. Surveillance Epidemiology and End Results[28)]

SEER(Surveillance Epidemiology and End Results)는 미국 일부 지역에서의 암종에 대한 환자등록자료를 수집하는 역할을 한다. 1973년 1월 1일부터 코네티컷주와 아이오와, 뉴멕시코, 유타, 하와이 그리고 디트로이트, 샌프란시스코, 오클랜드의 수도권 지역을 바탕으로 자료를 모으기 시작했다. 1974년에서 1975년에는 아틀랜타의 수도권 지역과 13-county Seattle-Puget Sound area가 추가되었고 1978년에는 조지아에 10 predominantly black ural counties가 추가되었다. 이어서 1980년에 아리조나주에 거주하는 인디언들이 추가되었고 그 외에도 뉴올리언즈, 루이지애나(1974-1977, 2001년에 재참여)와 뉴저지(199-1989, 2001년에 재참여), 푸에트리코(1973-1989)가 SEER 프로그램에 참가하였다. 1992년에 SEER은 LA와 샌프란시스코의 San Jose-Monterey 지역 남쪽에 있는 4개의 도시를 추가함으로써 히스패닉과 같은 소수민족을 포함하게 되었다. 2001년에는 켄터키주와 캘리포니아주의 나머지 도시들까지 포함하였으며, 뉴저지와 루이지애나가 다시 참가하게 되었다. 그리고 2010년에는 조지아주의 모든 도시를 포함시키도록 확장하였다. 현재 NCI(National Cancer Institute)와 CDC(Centers for Disease Control and Prevention)의 지원을 받고 있다(<그림 8>참조).

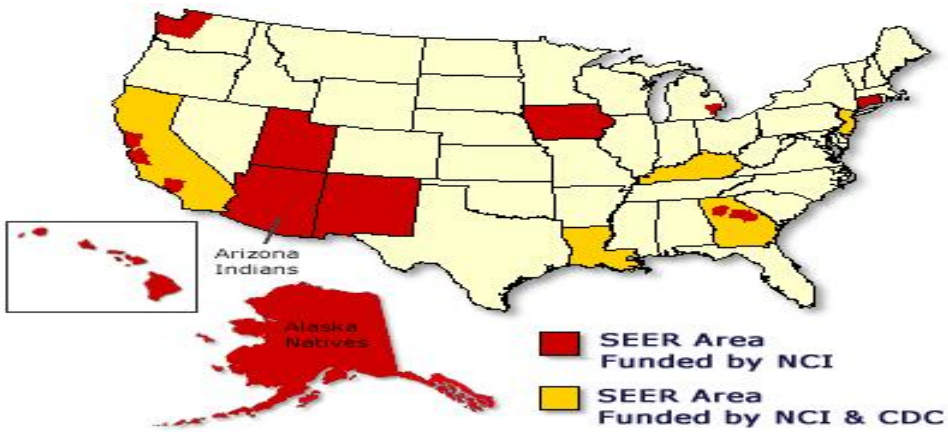

그림 8. SEER registry참여 지역과 지원기관

28) http://seer.cancer.gov/registries/index.html

또한, SEER에 포함된 환자등록자료의 조합은 다음과 같이 구성되어 다양한 통계분석에 사용되어졌으며, <표 14>에서는 현재 SEER 프로그램에 포함된 각 지역의 환자등록자료와 성/인종별 환자수에 대한 현황을 정리하였다.

- SEER 9 Registries
  : Atlanta, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, San Francisco-Oakland, Seattle-Puget Sound, and Utah
- SEER 11 Registries
  : SEER 9 + Los Angeles, San Jose Monterey
- SEER 13 Registries
  : SEER 11 + Rural Georgia, Alaska Native Tumor
- SEER 17 Registries
  : SEER 13 + Greater California, Kentucky, Louisiana, New Jersey

표 14. Number of Persons by Race and Hispanic Ethnicity for SEER Participants(2000 Census Data)

	Total	White	Black	American Indian/ Alaska Native	Asian	Native Hawaiian /Pacific Islander	Other Race	Two or More Races	Chinese	Filipino	Japanese	Hispanic
Total US	281,421,906	211,460,626	34,658,190	2,475,956	10,242,998	398,835	15,359,073	6,826,228	2,432,585	1,850,314	796,700	35,305,818
Total SEER	79,021,933	53,167,179	9,128,962	1,058,635	5,505,399	281,456	7,126,042	2,754,260	1,286,717	1,281,236	568,628	14,475,947
SEER % of US	28.1	25.1	26.3	42.8	53.7	70.6	46.4	40.3	52.9	69.2	71.4	41.0
SEER 9 % of US	9.5	9.0	8.8	13.2	19.4	45.6	7.7	14.5	21.9	25.3	37.6	7.8
SEER 13 % of US	13.8	11.8	11.9	21.0	35.0	54.4	24.7	23.0	40.4	44.2	55.7	21.8
SEER 17 % of US	26.2	23.4	22.7	31.8	53.3	69.8	45.8	39.5	56.2	68.9	71.0	40.4
Northeast												
Connecticut	3,405,565	2,780,355	309,843	9,639	82,313	1,366	147,201	74,848	19,172	7,643	4,196	320,323
New Jersey	8,414,350	6,104,705	1,141,821	19,492	480,276	3,329	450,972	213,755	100,355	85,245	14,672	1,117,191
South												
Kentucky	4,041,769	3,640,889	295,994	8,616	29,744	1,460	22,623	42,443	5,397	3,106	3,683	59,939
Louisiana	4,468,976	2,856,161	1,451,944	25,477	54,758	1,240	31,131	48,265	7,474	4,504	1,519	107,738
Atlanta	2,914,587	1,588,734	1,039,151	7,030	123,117	1,350	100,263	54,942	20,863	4,592	4,027	229,427
Rural Georgia	119,588	63,917	53,603	209	334	24	740	761	25	49	17	1,840
Greater Georgia	5,152,278	3,674,630	1,256,788	14,498	49,719	2,872	95,286	58,485	6,558	6,395	3,198	203,960
North Central												
Detroit	4,043,467	2,784,071	1,011,038	13,375	101,386	979	45,190	87,428	17,396	11,864	6,312	118,641
Iowa	2,926,324	2,748,640	61,853	8,989	36,635	1,009	37,420	31,778	6,161	2,272	1,474	82,473
West												
Hawaii	1,211,537	294,102	22,003	3,535	503,868	113,539	15,147	259,343	56,600	170,635	201,764	87,699
New Mexico	1,819,046	1,214,253	34,343	173,483	19,255	1,503	309,882	66,327	3,979	2,888	1,964	765,386
Seattle-Puget Sound	4,045,707	3,253,688	169,042	57,340	289,373	20,679	94,541	161,044	54,050	60,259	30,762	213,215
Utah	2,233,169	1,992,975	17,657	29,684	37,108	15,145	93,405	47,195	8,045	3,106	6,186	201,559
San Francisco-Oakland	4,123,740	2,340,035	396,908	22,635	791,663	26,243	338,983	207,273	346,093	204,241	43,207	733,249
San Jose-Monterey	2,393,183	1,356,968	65,282	18,629	464,406	8,043	367,498	112,357	120,099	90,418	32,708	685,372
Los Angeles	9,519,338	4,637,062	930,957	76,988	1,137,500	27,053	2,239,997	469,781	329,352	260,158	111,349	4,242,213
Greater California	17,835,387	11,835,994	870,735	215,094	1,303,944	55,622	2,735,763	818,235	185,098	363,861	101,590	5,305,722
Arizona	255,879	--	--	255,879	--	--	--	--	--	--	--	--
Alaska	98,043	--	--	98,043	--	--	--	--	--	--	--	--

4.3.2. Alzheimer's Disease Registry[29)]

ADR(Alzheimer's Disease Registry)는 1988년 1월 1일부터 South Carolina(SC)에 거주하는 ADRD(Alzheimer's disease or related disorders)로 진단된 환자(ICD-9 코드 : <표 15>참조) 150,853명에 대한 주단위의 환자등록 자료이며, 2007년 1월 1일 시점으로 63,834명의 생존환자들에 대한 정보를 유지하고 있다.

표 15. ICD-9 코드에 의한 ADRD의 분류

구분	ICD-9 코드	내용
Alzheimer's disease	290.0-290.3 290.8-290.9	Senile or presenile dementia
	331.0	Alzheimer's disease
Vascular dementia	290.4-290.43	Arteriosclerotic dementia
	435-438	Cerebrovascular disease (with a demential code*)
Mixed dementia		Both Alzheimer's disease and Vascular dementia
Dementia in other medical conditions	291.2	Alcohol dementia
	292.82	Drug-induced dementia
	294.1	Dementia with other conditions
	331.82	Dementia with Lewy bodies
	The following conditions are included with a mentia code*	
	310.1	Organic brain syndrome
	331.1-331.9	Other cerebral degeneration
	332.0-332.1	Parkinson's disease
	333.4	Huntington's disease
	042	HIV

ADRD로 진단된 환자의 65%가 알츠하이머 질환자였으며, 16%가 뇌졸증으로 인한 치매, 19%가 다른 만성질환과 관련된 치매를 가지고 있었다. 65%가 여성이었으며, 32%가 아프리카계 미국인이었고, 알츠하이머 질환자의 39%가 85세 이상이었다. ADR은 입원자료를 비롯하여 정신건강기록, 국민의료보조제도, 응급실, memory clinic, 차트 abstracts, vital records, 장기간의 치료평가를 포함한 다양한 자료를 보유하고 있다 <그림 9>.

29) South Carolina Alzheimer's Registry 2009 Annual Report

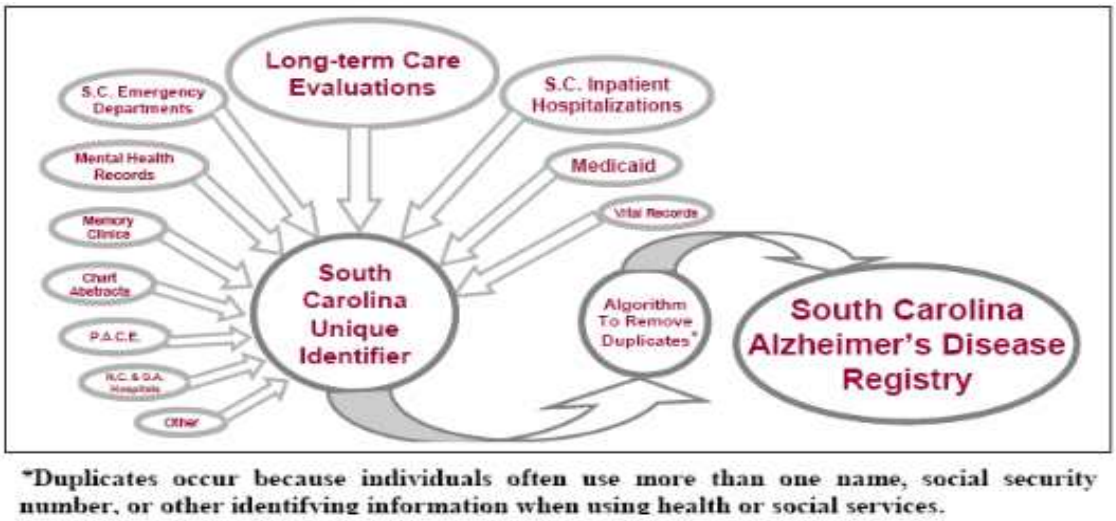

그림 9. South Carolina Alzheimer's Disease Registry, 2007

이러한 알츠하이머 질환에 대한 환자등록자료 구축의 목적은 다음과 같다.

- ADRD에 대한 광범위하고 정확한 주단위의 환자등록자료 유지
- 향상된 보건정책결정을 위한 질병 유병률의 추정치를 제공
- 인구특성에 따른 그룹간의 질병 유병률의 차이점을 확인
- ADRD인 환자들의 치료에 도움을 제공
- ADRD의 위험인자들에 대한 foster 연구

현재 ADR은 South Carolina 대학의 Arnold School of Public Health를 중심으로 여러 기관(SC Department of Health and Human Services, SC Department of Mental Health, USC School of medicine, SC Office of Budget and Control)의 협력을 통해 유지되고 있다.

4.3.3. European Liver Transplant Registry

European Liver Transplant Registry(ELTR)는 1985년 Munich에서 개최된 European Society for Organ Transplantation에서 결성되었고 다음의 세 가지 목적을 가진다.

첫째, 유럽에서 발생하는 모든 간이식에 등록자료 생성
둘째, 유럽 간이식 기관간의 연계
셋째, 과학적 적용과 출판

ELTR은 창립 2년 만에 유럽 32개 간이식 센터가 참여하게 되었고 현재는 거의 모든 유럽의 간이식 센터가 참여하고 있다(25개 유럽국가의 145개 센터). 등록자료에 포함된 주요 내용은 간이식의 적응증, 간 기증자, 간이식 수혜자의 혈액 조건, 간이식의 기술적 자료, 사망원인, 이식 실패 등으로 현재 87,964건의 자료가 등록되어 있다.

자료의 관리와 분석은 코디네이터 센터인 The hepatobiliary center of Brousse Hospital(Villejuif, 프랑스)이 담당하고 있다. 코디네이터 센터의 주요 역할은 자료의 수집과 자료의 질 관리, 자료 분석이다. 자료의 업데이트는 연 2회 이루어지며, 업데이트 후에는 결과를 홈페이지(http://www.eltr.org)에 게시하고 있다.

자료 수집은 '간이식' 부분과 '추적관찰(follow-up)' 부분으로 구분하여 이루어졌다. '간이식' 부분의 주요 내용은 간이식의 주요 적응증과 간 제공자에 대한 자료, 이식 수혜자의 혈액 관련 자료, 간이식의 주요 기술적 측면, 초기 면역억제 등이다. '추적관찰' 부분은 환자의 추후 관리와 관련된 내용으로 사망 원인, 이식실패, 면역억제의 유지 등에 대한 내용이 포함된다. 자료의 완결성을 높이기 위하여 자료입력 양식과 설명서를 개발하여 센터에 보급하고 있으며, 자료의 신뢰도를 제고하기 위하여 입력된 자료는 원자료와 비교하는 과정을 거친다. 또한 자료의 질관리를 위하여 독립된 위원회를 운영되고 있으며 필요시 센터 방문을 통한 audit이 이루어진다. 현재까지 79개 센터에 대한 audit이 이루어졌으며 자료관리 및 통계분석방법 지원을 위하여 주기적 워크숍을 개최하고 있다.

ELTR 자료의 이용은 ELTR에 참여하고 있는 센터의 European Liver and Intestine Transplant Association(ELITA) 회원으로 제한된다. 자료를 이용하고자 할 경우 서면의 자료 요청서를 제출하여야 하며, 논문의 저작권을 포함한 논문작성의 모든 과정에 ELITA가 관여하게 된다. 현재까지 Lancet, Transplantation, Liver Transplantation 등 많은 전문잡지에 논문이 게재되고 있다.

4.3.4. National Cardiovascular Data Registry

National Cardiovascular Data Registry(NCDR)은 심혈관질환 환자 치료의 질을 향상시키기 위해 정보, 지식, 측정도구를 제공하고, 질 관련 계획을 확산하고, 환자치료와 치료성과를 향상하는 연구를 지원하기 위하여 만들어졌다. 1997년 American College of Cardiology가 "ACC National Cardiovascular Data Registry" (ACC-NCDR™)을 시작하면서 시작되었고, 현재 2,200개 이상의 병원이 NCDR에 참여하고 있다. 또한, ACTION Registry®-GWTG™ (고위험 STEMI/NSTEMI 심근경색 환자), CARE Registry®(경동맥 스텐트와 동맥내막절제술), CathPCI Registry®(심장카테터삽입과 PCI), ICD Registry™(삽입형제세동기) IMPACT Registry™(성인과 소아의 선천성 심장병)의 병원기반의 레지스트리와 PINNACLE Registry®(증가하는 질향상 제품군)의 행위기반(practice-based registry)의 레지스트리가 포함되어 있다.

2010년 주요성과로는 2010년 11월 시카고에서 열린 미국심장병협회 회의(American Heart Association's Scientific Sessions)에서 NCDR에서 구두발표 10개를 포함하여 19개의 초록이 발표되었으며, ACTION Registry–GWTG에서 다수가 금/은상을 받았다. 또한, CathPCI Registry®는 2010년 등록환자가 천만명이 넘었으며, PCI를 환자들 중에 시술주변 출혈의 전략과 위험을 JAMA에 발표하였다.

다음은 포함된 레지스트리 중에 ACTION Registry®-GWTG™ 에 대한 설명이다.

4.3.4.1. ACTION Registry®-GWTG™

ACTION Registry–GWTG는 첫째, STEMI/NSTEMI를 가진 고위험 환자에 집중한 급성심근경색을 가진 입원환자의 특성, 치료와 그 성과를 평가하기 위한 국가조사시스템을 만들기 위하여, 둘째, 임상현장에서 근거에 기반한 진료지침 권고안의 확산을 통해 급성심근경색환자의 치료성과와 관리를 최적화하기 위하여, 마지막으로 급성심근경색환자의 질과 안전을 향상시키는 연구를 위한 노력을 촉진시키기 위하여 Bristol-Myers Squibb와 Sanofi Aventis Pharmaceuticals사의 후원으로 만들어졌다.

등록이 가능 기준은 다른 임상증상 없이 급성 허혈성 증상으로 전형적인 STEMI/NSTEMI의 초기 진단을 받고 24시간 내에 입원한 환자이며, 등록양식은 별첨 1과 같다.

4.3.5. National Diabetes Registry

National Diabetes Register (NDR)은 1999년 1월부터 1형, 2형과 임신성 당뇨병 치료를 위해 인슐린을 사용하는 환자에 관한 정보를 모집하였다. 레지스트리 구축의 목적은 인슐린 의존형 당뇨의 새로운 증례에 대한 정보를 수집하고, 인슐린 의존형 당뇨와 1형 당뇨의 역학적·임상적 연구를 수행하기 위해 과학적으로 가능하고 윤리적인 표본 추출틀을 제공하며, 이의 발생을 모니터하여 보고하고, 호주 정부의 의료서비스 제공자와 기획자들에게 정보를 제공하여, 국가적인 당뇨 모니터링을 지원하기 위함이다.

등록자료는 이름, 주소, 성별, 출생일, 출생국, 호주 원주민인지 토레스 스트레잇 아일랜더(Torres Strait Islander)인지 여부, 당뇨병의 종류, 진단일, 진단기관, 인슐린요법 시작일, 진단한 의사 및 의사종류와 접촉한 정보 등을 포함하고 있다. 하지만, 당뇨병 환자의 임상적 정보는 수집하지 않는다.

만약 NDR의 정보를 사용하고 싶다면, 250달러의 연구윤리위원회 심의비용과 최소 200달러에 시간당 160달러가 추가 또는 하루 1,000달러의 자료처리비 등을 지불해야 한다.

레지스트리에 근거하여 2008년 발표한 자료에 따르면 호주에서 어린이 1형 당뇨병이 연간 3%씩 상승하고 있다. 또한, 2000년~2006년 호주 어린이 1형 당뇨병의 발생률은 2006년 인구 10만 명당 23명으로 2000년의 19명보다 크게 높아진 것으로 나타났다. 그러나 아직 정확한 원인을 규명하지는 못하고 있다.

4.3.6. The National Oncologic PET Registry[30)]

The National Oncologic PET Registry(NOPR)는 메디케어에서 기존에 암 등에 적용되지 않았던 PET(positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose)의 적용범위를 확대하고자 하는 the Centers for Medicare and Medicaid Services(CMS)의 제안으로 구축되었다. 현재는 이런 암에서 의사 혹은 의료 제공자가 PET의 영향을 평가하기 위한 임상 레지스트리에 자료를 제출하면 메디케어 환급이 이루어질 수 있다. NOPR는 CMS를 위해 이 레지스트리를 구축하고 있으며, AMI(the Academy of Molecular Imaging)의 재정적 지원을 받고, ACRIN(the

30) http://www.cancerpetregistry.org/

American College of Radiology Imaging Network)을 통하여 ACR(the American College of Radiology)의 관리를 받고 있다.

NOPR의 목적은 현재 메디케어 수혜자 중 CMS 환급을 받지 못하는 각종 암과 징후에 적용하는 PET의 영향을 평가하기 위한 것이다. 자료는 FDG-PET 연구 전후에 위탁된 의사로부터 수집된다. 적시에 완전한 자료가 PET 스캔 30일 이내에 NOPR에 보고될 경우, 참여기관과 방사선과 의사는 이에 대해 환급 받을 수 있다.

NOPR는 2006년 5월 8일부터 공식적으로 환자등록을 시작하였다. 약 3년 후에 10만이 넘는 환자가 등록되었고, NOPR 투자자들은 암환자 관리에서 PET의 영향을 증명한 논문을 몇 차례 발표하였다. 이런 결과에 근거하여, NOPR 투자자들은 CMS에 PET의 적용범위에 대한 고려를 요구하였고(2008년 3월), CMS는 새로운 적용범위에 대한 정책을 발표하였다(2009년4월3일). 새로운 정책에서는 암환자의 초기평가를 위한 PET의 적용범위를 거의 모든 타입의 암과 후속치료 전략 평가에까지 확장하였다. 그러나 많은 다른 암에서 후속 치료 전략 평가를 위하여 PET을 사용은 여전히 환자가 승인된 임상시험이나 레지스트리에 등록되었을 경우에만 CMS에서 환급해 준다. NOPR에서는 이런 암 등을 위해 수행된 PET 스캔의 적용범위 허가를 위한 자료수집을 계속하기 위해 CMS의 승인을 얻고 노력하고 있다.

이 환자등록체계에는 CMS에 비용을 청구 할 수 있는 기관 중 PET 시설을 갖춘 경우라면 참여를 신청할 수 있다. 참여하고자 하는 기관은 the Facility Registration Form을 작성하여 HIPAA의 Business Associates Agreement(BAA)와 함께 NOPR 본부에 제출한다. NOPR은 기관의 ID를 배정하고 기관 등록비와 에스크로 계좌를 위한 송장을 보낸다.

환자등록체계 대상자는 메디케어 수혜자이면서, 현재 메디케어 정책에서는 환급을 받을 수 없는 필수적인 모든 종양학적 징후로 PET 스캔을 하는 환자를 대상으로 한다. 환자의 담당의사는 PET 스캔 전후 자료 수집양식 작성에 동의해야 한다.

모든 환자의 자료가 NOPR 데이터베이스에 입력되면, NOPR 자료원은 참여 기관에 통보하고, 참여기관은 CMS에 청구를 할 수 있다. 참여기관은 NOPR 웹사이트 상에서 보고 관련 도구를 통해 환자의 상태를 알아볼 수 있다.

연구를 수행하는 유일한 기관은 레지스트리 자체, 즉 NOPR 이다. NOPR에사 연구목적을 위해 수집되는 자료를 사용하고자 할 때 환자와 담당 의사의 동의는 필수적이다. ACR IRB는 이러한 자료를 사용하여 연구를 수행하도록 하는 최종 승인권을 갖고 있다.

개별 참여 기관과 참여 의사 등은 연구에 종사할 수 없으므로 NOPR 활동 참여를 위한 IRB 승인이 요구되지 않는다. CMS는 연구를 위한 정보 의뢰를 요구하지만, 직접적으로

연구를 수행하지는 않는다. NOPR 연구의 대상자는 NOPR에서 수행되는 연구 목적으로 그들의 정보가 사용되는 것에 대해 동의하거나 동의하지 않을 수도 있다. NOPR 투자자에 의해 사용된 자료원은 오직 환자와 의사가 자료사용을 승낙할 때만 연구에 들어갈 수 있다.

그럼에도 불구하고 어떤 참여 기관은 지역 IRB 심의를 받을 수 있는데, 일부 IRB는 기관정책의 일환으로 기관에서 수행하는 모든 연구에 대해 직접 심의를 하기 때문이다. NOPR에서는 이런 프로세스를 돕기 위한 도구를 제공하기도 한다. The Office of Human Research Protections(OHRP)은 연구대상자 보호를 위해 NOPR 프로세스를 심의한다. 이 때, 적용 가능한 DHHS 규정을 이용한다. 문제가 있는 개별적 IRB는 OHRP에 문의할 수 있다.

4.4. 시사점

본 연구는 현재 구축·운영되고 있는 환자등록체계에 대한 사례분석을 통하여 다음의 시사점을 도출하였다.

첫째, 환자등록체계를 구축한다는 것은 많은 인적, 물적 자원과 노력을 필요로 한다. 따라서 자료 구축 이전에 자료구축의 필요성과 목적 등 전반적인 부분에 대한 충분한 검토가 이루어져야 할 것이다.

둘째, 환자등록체계 구축이 결정된 후에는 자료의 소유권에 대하여 사전에 명확히 규정함으로써 차후에 발생할 수 있는 분쟁을 예방하여야 한다.

셋째, 구축된 자료는 목적에 맞게 운영되고 자료가 필요한 연구에서 적절히 활용되어질 수 있도록 하는 방안의 마련이 필요하다. 즉, 자료의 활용도를 증진하는 방안의 마련이 필요하다. 자료의 활용도를 증진하기 위해서는 자료구축 과정에 대한 투명성 제고를 통한 자료의 신뢰도를 확보하는 것이 무엇보다도 필요하다. 이를 위하여 홈페이지를 운영하거나 자료 구축과정에 대한 정보를 공개하는 것 등을 고려할 수 있다. 또한 자료운영위원회를 설치, 운영하여 객관적이고 공정하게 자료가 활용되도록 하여야 한다.

넷째, 환자등록체계를 이용한 성과연구의 활성화를 위하여 자료의 접근성과 더불어 개별 연구자들에게 관찰연구의 문제점을 극복할 수 있는 교육 프로그램의 제공 및 방법론개발을 위한 다분야 공동 워크숍의 개최 등 적극적 노력이 필요할 할 것으로 사료된다.

5. 고찰

5.1. 연구결과 요약

5.1.1. 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 지침서 개발

본 연구는 우리나라 실정에 맞는 환자등록체계 구축을 통한 성과연구의 활성화와 질 제고를 위하여 사용자 중심의 지침서를 개발하기 위하여 시도되었다.

먼저 지침서의 내용범위를 결정하기 위하여 기존의 성과연구를 위한 등록자료구축 관련 문헌을 검색하고 분석하였다. 이 중 본 연구는 미국의 AHRQ에서 제공한 'Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide' 2판을 기초로 하여 기존 문헌과 한국적 상황에 대한 자료를 보완하여 성과연구를 위한 등록체계 구축 지침서를 개발하였다.

지침서는 환자등록체계의 구축과 운영, 평가로 구성되었으며, 환자등록체계 구축과 관련하여서는 6개의 장(1. 성과연구와 환자등록자료; 2. 환자등록체계 구축 시 고려사항; 3. 환자등록체계의 설계; 4. 제품 안전성 평가에서 환자등록자료의 활용; 5. 환자등록체계 자료원; 6. 연구윤리 및 자료 소유권)이, 운영과 관련하여서는 4개의 장(1. 연구대상자 모집과 관리; 2. 자료수집과 질 관리; 3. 유해사례 수집과 관리; 4. 자료의 분석과 해석)이, 평과와 관련하여서는 1개의 장(1. 환자등록체계의 질 평가)이 구성되었다.

5.1.2. 성과연구를 위한 환자등록체계 구축 현황

현재 성공적으로 구축·운영되고 있는 환자등록체계의 사례분석을 통한 시사점 도출을 위하여 국내 환자등록체계 중 한국인 급성 심근경색증 현황에 대한 등록연구와 소아뇌종양 환자등록체계, 한국인 급성 심근경색증 현황에 대한 등록연구, Clinicaltirals.gov를 분석하였다. 또한 국내 11개 질환별 임상연구센터가 구축 운영하고 있는 환자등록체계 중 허혈성심질환 임상연구센터의 IRIS-DES Registry와 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터의 COREA와 KOLD, ANOLD 1st. Registry, 제2형당뇨병 임상연구센터의 제2형당뇨병 환자코호트, 노인성치매 임상연구센터의 CREDOS, 뇌졸중 임상연구센터의 CRCS DB, 말기신부전 임상연구센터의 말기신부전 대상 다기관 전향적 코호트 연구의 현황을 살펴보았다. 그리고 Surveillance Epidemiology and End Results(미국)와 Alzheimer's Disease Registry(미국), European Liver Transplant Registry(유럽),

National Cardiovascular Data Registry(미국), National Diabetes Registry(호주), The National Oncologic PET Registry(미국)를 포함한 국외 환자등록체계에 대한 사례분석을 실시하였다.

사례분석 결과 환자등록체계 구축의 필요성 검토, 자료 소유권에 대한 사전 논의, 자료 활용도 증진방안 마련, 다분야 공동 교육 프로그램 마련에 대한 시사점을 도출하였다. 향후 환자등록체계 구축 시 사전에 이러한 시사점에 대한 고려가 필요하다.

5.2. 연구의 의의

우리나라의 실정에 맞는 환자등록체계 구축을 통한 성과연구의 활성화와 질 제고를 위한 사용자 중심의 지침서 마련과 환자등록체계 사례 분석을 통한 성과연구의 시사점 마련을 위하여 시도된 본 연구의 의의는 다음과 같다.

첫째, 본 연구에서 개발한 지침서는 우리나라에서 처음 관련 전문가의 논의와 합의를 통하여 제시되는 사용자 중심의 지침서라는 측면에서 의의가 있다.

둘째, 본 연구는 성과연구를 위한 환자등록체계 구축의 지침서 개발을 위하여 관련전문가의 논의와 합의를 시도한 첫 번의 시도라는 측면에서 의의가 있다.

셋째, 본 지침서는 성과연구의 질 제고를 위하여 관찰연구에서 흔히 발생하기 쉬운 비뚤림과 내적타당도 극복에 대한 관점을 제공하였다.

넷째, 성과연구의 활성화를 위하여 극복하여야 하는 개인정보보호의 중요성과 연구윤리의 관점을 제공하였다.

다섯째, 환자등록체계 사례분석을 통하여 환자등록체계 구축 시 고려하여야 할 시사점을 도출하였다.

5.3. 연구의 한계

본 연구는 다음과 같은 한계점을 가졌다.

첫째, 지침서 개발 시 사용자의 이해를 돕기 위한 현장 중심의 사례가 제시되지 못하였다. 현장 중심의 사례 제시는 사용자의 상황에 대한 이해증진과 응용력 향상에 기여할 것이라 사료된다.

둘째, 관찰연구로서의 성과연구의 한계점을 극복하기 위한 구체적 연구방법론의 제시가 미흡하였다. 관찰연구가 가지는 비뚤림과 내적타당도를 담보할 수 있는 방법론의 적용은 생성된 근거의 질 향상에 기여할 수 있을 것이라 사료된다.

셋째, 성과연구의 활성화를 위하여 2차 자료 연계에 대한 구체적 방법론과 행정절차에 대한 소개가 미흡하였다. 2차 자료 연계를 통한 성과연구의 활성화는 실제 의료현장의 상황을 반영한 근거생성에 기여할 수 있을 것이다.

5.4. 후속연구 제안

본 연구결과에 기초하여 다음과 같이 후속연구를 제안한다.

첫째, 실제 연구현장에서 발생하는 문제점과 이를 해결하기 위하여 시도된 노력 및 해결방법에 대한 풍부한 예시를 포함한 보완된 지침서의 발간이 필요할 것으로 사료된다.

둘째, 관찰연구로서의 한계점을 극복할 수 있는 다양한 연구방법론 및 통계방법들을 포함한 보완된 지침서의 개발이 필요하다.

셋째, 2차 자료 연계를 통한 성과연구의 활성화를 위하여 2차 자료 연계와 관련된 구체적 법적·기술적 사항에 대한 보완이 필요할 것으로 사료된다.

넷째, 성과연구 수행과 관련하여 실제 연구를 수행하고 있는 연구자와 방법론 전문가, 행정가 등 폭넓은 관련 인력의 합의가 반영된 지침서의 개발이 필요하다.

6. 결론 및 정책제언

본 연구는 환자등록체계를 이용한 성과연구의 인프라 구축을 위하여 연구자 중심의 환자등록체계 구축 지침서 개발과 환자등록체계 사례분석을 시도하였다.

본 연구결과 개발된 지침서는 환자등록체계 활용을 통한 체계적 성과연구를 수행하는 연구자들에게 연구수행의 단계별 안내자 역할을 할 것으로 기대한다. 그러나 본 지침서는 현장 중심의 사례제시 부재 등 보완되어야 할 문제점이 지적되고 있는바, 추후 개정판 출판을 위한 추가적 노력이 필요할 것으로 사료된다.

또한 성과연구가 보건의료 관련 정책결정자의 의사결정을 지원하기 위한 근거생성을 위하여 연구에서의 개인정보 이용을 제한하는 법적 문제를 극복할 수 있는 방안 마련이 필요하다.

7. 참고문헌

Brooke EM. The current and future use of registers in health information systems(Publication No. 8) : World Health Organization: Geneva, 1974.

Gliklich R. E., Dreyer N. A. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide: AHRQ, 2009

John Newton, Sarah Garner. Disease registers in England: Institute of Health Sciences: Oxford, 2002.

박병주 등. 근거중심 보건의료: 고려의학: 서울, 2009, p273-p301.

윤석준. 성과연구의 개념 및 필요성. 가정의학회지 2008;29(11):S12.

Institute of Medicine. Learning what works best: the Nation's need for evidence on comparative effectiveness in health care: National Academy Press: Washington DC: 2007. p1-p80.

Congressional Budget Office. Research on the Comparative Effectiveness of Medical Treatments: Issues and Options for an Expanded Federal Role.<http://www.cbo.gov/ftpdocs/88xx/doc8891/12-18-ComparativeEffectiveness.pdf.> (2007). Accessed 25 June 2009.

Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. Journal of the American Medical Association 1983;249(13):1743-1745

행정안전부. 기술적 보호조치 가이드라인-개인정보 처리단계별: 서울: 2009.

박찬일, 함창곡, 김수영, 김훈교, 배종우, 등. 의학계열 논문 출판윤리 지침서. 대한의학학술지 편집인협의회: 서울. 2007.

김수영, 서준교, 주영수, 허선, 황인홍. Team-Based Learning on Good Research Practice for Faculties: XMLARCHIVE. **서울**: 2009.

구인회. 뉘르베르그 강령과 헬싱키 선언의 분석 및 가톨릭교회의 연구윤리 관점. 생명윤리 2009; 10(1):33-48.

박현진, 남병호, 윤영호, 양우정, 강형진, 등, 한국 소아암 생존자 코호트 및 장기 추적 관리 시스템 구축. 임상소아혈액종양 2007;14(1):1-42

World Health Organization. Programmes and project: Medicines publication: WHO Drug Information.<www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/> (2010) Accessed 30 August 2010.

의약품등 안전성 정보관리규정. 식품의약품안전청고시 제2009-208호

NAtional Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results(SEER). <http://seer.cancer.gov/registries/index.html> (2010) Accessed 30 August 2010.

Arnold School of Public Health University of South Carolina Columbia. South Carolina Alzheimer's Registry 2009 Annual Report: Carolina Columbia: 2010. <http://www.sph.sc.edu/osa/documents/ANNUAL%20REPORT09.pdf>

National Oncologic Pet Registry(NOPR)<http://www.cancerpetregistry.org/> (2009) Accessed 30 August 2010.

8. 부록

부록 1

<World Medical Association Declaration of Helsinki
: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects>

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:

- 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
- 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
- 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
- 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
- 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
- 53rd WMA General Assembly, Washington 2002
  (Note of Clarification on paragraph 29 added)
- 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004
  (Note of Clarification on Paragraph 30 added)
- 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data. The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.
2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.

3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable

to coercion or undue influence.

10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.

12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.

13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.

14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating

subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.

15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.

16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.

17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is

responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.

18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.

19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.

21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.

22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their

physical, mental and social integrity.

24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.

27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.

29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.

30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their

research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:

- The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

33. At the conclusion of the study, patients entered into the study

are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.

34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.

35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

부록 2

환자(피험자) 설명문 및 동의서

연구제목: _____

본 연구자료 등록의 목적

의학의 발전은 환자자료 분석을 통한 연구를 통하여 이루어집니다. 환자분께서는 XX질병을 치료하기 위하여 OO병원을 방문하셨기 때문에, 저희 연구진은 (연구제목) 연구의 수행을 위하여 환자분의 과거, 현재, 미래의 의무기록정보를 얻는 것에 대하여 동의를 구하고자 합니다. 또한 필요시 환자분의 의료보험 청구자료 및 타 의료기관 이용내역 등에 대한 자료를 의료기관, 건강보험심사평가원, 통계청 등에서 확인하는 것에 대하여 동의를 구하고자 합니다.

환자분께서 자료 이용에 동의하여 주신다면, 저희 연구진은 이에 근거하여 다음의 사항을 수행하고자 합니다.

첫째, 질병과 치료법에 대한 의무기록정보를 열람한다. 이렇게 얻어진 정보는 비밀보장을 준수하면서 오직 연구용으로만 사용할 것입니다.

둘째, 추후 다른 연구에 활용한다. 즉, 본 병원에서 XX질병에 대한 각종 임상 연구를 수행하는 경우, 저희 연구진은 환자분의 진료기록정보를 검토하여 의학발전을 위한 연구에 이용하게 될 것입니다.

본 연구자료 등록 대상자

본 연구자료 등록 대상자는 XX질병을 치료하기 위하여 OO병원을 방문한 환자 또는 XX질병을 OO병원에서 치료받고 있는 환자입니다.

연구자료 등록에 포함되는 사항

만약 본 병원의 XX질병 연구자료 등록에 참여를 동의하신다면, 환자분의 과거, 현재, 미래의 진료기록정보가 연구 자료로만 활용 됩니다.

또한 연구진이 환자분을 연구대상자로 선정한다면, 저희를 통하여 환자분께 연락드릴 수도 있음을 사전에 알려 드립니다.

> **※ 만약 환자분께서 연구참여에 동의하신다면, 환자분께서는 연구에 참여함으로써 발생 가능한 위험과 이익에 대한 설명이 포함된 연구 동의서에 서명해주시기 바랍니다.**

본 연구자료 등록에 참여함으로써 발생할 수 있는 위험

본 병원의 XX질병 연구자료 등록에 참여함으로써 발생할 수 있는 위험은 없습니다.

그러나 연구자료 등록에 참여함으로써 환자분의 개인정보가 외부로 알려질 수 있겠으나, 저희 연구진은 환자분의 개인정보를 보호하기 위하여 최선의 노력을 다할 것입니다. 즉, 자료를 보관할 때 개인식별자를 대체식별자로 가공함으로써 어떤 경우라도 개인식별이 되지 않도록 엄격하게 관리할 것입니다. 또한 각종 보호 장치를 활용함으로써 개인정보가 유출되지 않도록 노력할 것입니다.

연구출판물에서의 자료는 연구 참여자 전체로서만 표현되고 개인자료는 나타나지 않습니다.

본 연구자료 등록에 참여함으로써 받게 되는 이득

XX질병 연구자료 등록에 참여함으로써 환자분께서 받게 되는 직접적 이익은 없습니다. 그러나 연구자료 등록에 포함된 의무기록정보는 XX질병의 치료법 개발에 이용될 것이며 이는 향후에 XX질병을 가진 환자에게 이익이 될 것입니다.

본 연구자료 등록에 참여하기 위하여 비용을 지불하여야 하는지 여부

본 연구자료 등록에 참여함으로써 환자분께서 추가로 부담하셔야 하는 비용은 없습니다.

본 연구자료 등록에 참여함으로써 보수를 받게 되는지 여부

본 연구자료 등록에 참여하시더라도 환자분께서 받게 되는 보수는 없습니다.

본 연구자료 등록에 포함된 진료기록정보

본 연구자료에 등록된 정보는 환자분의 XX질병과 관련한 과거, 현재, 미래의 진료기록정보입니다. XX질병과 관련이 없는 의료적 상황과 치료 또한 XX질병 치료에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 과거와 현재, 미래의 의무기록정보가 연구자료 등록에 포함될 것입니다.

개인식별 정보에 접근할 수 있는 사람

연구자료에 포함된 개인식별 정보에 대한 접근은 엄격히 제한됩니다.

환자 본인이라도 오직 서면요청이 있는 경우만 정보 열람이 가능합니다.

그러나 다음의 경우는 예외적으로 개인정보에 접근이 가능합니다.

첫째, 저희 병원의 공인된 대표부가 연구자료에 포함된 환자의 개인정보가 제대로 보호되고 있는지를 감사하는 경우

둘째, 법원의 요구가 있는 경우

의무기록정보의 보관기간

연구자료 등록에 포함된 환자분의 의무기록정보는 연구목적에 해당하는 기간 동안 사용될 것입니다. 그러나 경우에 따라서는 환자가 사망할 때까지 보관되어질 수 있습니다.

자발적 참여

상기에서 기술한 XX질병 연구자료 등록의 참여는 자발적입니다.

저희 연구진은 환자분의 참여와 무관하게 항상 환자분의 진료에 최선의 노력을 다 할 것입니다.

연구자료 등록 참여 중지

연구자료 등록 참여 중지뿐만 아니라 추가적 의무기록정보 수집 및 추후연구에서의 자료 활용에 대한 동의도 언제든지 철회하실 수 있습니다. 그러나 이미 사용하여 수행된 연구결과는 파기될 수 없습니다.

만약 XX질병 연구자료 등록에 대한 참여를 공식적으로 철회하기 원하시면 날짜가 기술된 서면 철회서를 아래의 주소로 제출하시면 됩니다.

연구책임자: _____

연락처: _____

주 소: _____

동의서

상기의 모든 사항에 대하여 자세한 설명을 들었고, 제가 제시한 모든 질문에 대하여 상세한 답변을 들었습니다. 또한 향후 연구자료 등록과 관련하여 언제든지 질문할 수 있고, 그 질문은 본 병원의 XX질병과 관련한 의사 또는 연구진이 대답할 것이라는 것을 이해하였습니다.

또한 본 동의서의 사본 1부를 제가 보관한다는 것을 설명 들었습니다.

저는 OO병원 XX질병 연구자료 등록에 자발적인 의사로 동의하며 아래와 같이 서명합니다.

일시: _____

성명: _____ **인**

동의서에 대한 증명서

저는 상기 환자분에게 XX질병 연구자료 등록의 목적과 특성을 설명하였고, 발생 가능한 위험과 잠재적 이익에 대하여 설명하였음을 확인합니다.

또한 저는 이 연구자료 등록과 관련한 모든 질문에 성실히 답변하였습니다.

동의서를 받은 사람의 성명 _____ **인**

동의서 받은 날짜 _____

부록 3

환자등록체계 평가지표

분류	평가요소	CHECK
계획평가		
계획	연구목적이 명확하고 타당하다.	
	이해당사자에 따른 이해상충관계를 고려하였다.	
	수행가능성에 대한 검토를 하였다.	
	부작용의 감시체계와 그 이상반응에 대한 대응체계를 갖추었다.	
	체계적인 자료 관리 계획이 있다.	
	연구결과 활용에 대한 계획이 있다.	
방법	데이터 수집 방법이 적절하다.	
	목적, 범위, 크기에 따른 적절한 연구방법을 선택하였다.	
	자료원의 범위는 크기, 환경, 기간, 지역, 자원을 고려하여 검토되었다.	
	연구 대상수 산출 및 통계분석 방법이 적절하다.	
	평가도구를 사용할 때 검증된 도구를 사용하였다.	
윤리	이해상충관계(conflict of interest)를 고려하였다.	
	자료보안을 위한 적절한 계획을 수립하였다.	
	조정 및 관리체계를 갖추었다.	
	자료수집 종료에 대한 시점을 명확히 기술하였다.	
결과평가		
대상	선택 비뚤림이 평가되었다.	
	외적타당도는 설명되었다.	
	유효성 및 안전성을 비교하기 위해 동일기간 비교군을 선정하였다.	
요소	핵심 노출변수는 구체적으로 명시되었다.	
	성과변수는 정확하고 객관적으로 측정하였다. (사망, 시험 수치 등...)	
	추적관찰 기간은 충분하였다.	
질보증	질관리를 위한 자료관리지침 및 교육이 실시되었다.	
	교란변수 또는 잠재적인 비뚤림의 요인을 정의, 고려하였다.	
	연구대상의 효과 검정 시 민감도 분석을 사용하였다.	
	중도탈락률이 높지 않다.	
결과	통계분석방법이 적절하였다.	
	사용된 통계모형에 대한 특징과 요소에 대해 설명하였다.	
	결과의 일관성을 다른 관련 연구와 비교, 대조하였다.	
	다양한 요소에 근거하여 인과효과를 추론하였다.	

발행일 2011. 6. 30
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN 978-89-94581-56-9

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency