

NECA - 기본연구

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

2010. 12. 31

연구 경과

연구 시작일

2010년 4월 1일

연구 종료일

2010년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2011년 1월 26일

연구성과검토위원회 검토일

2011년 4월 1일

보고서 최종 수정일

2011년 7월 15일

주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

김수영

한림대학교 의과대학, 교수

한국보건의료연구원, 전문연구위원

참여연구원(가나다순)

박지은

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 선임연구사

서현주

조선대학교 의과대학 간호학과, 조교수

(전 한국보건의료연구원 의료기술분석팀 책임연구원)

서혜선

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 책임연구원

손희정

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 연구사

신채민

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 부연구위원

이수정

한국보건의료연구원, 성과확산팀 선임연구사

이윤재

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 책임연구원

장보형

한국보건의료연구원, 의료기술분석팀 책임연구원

지선미

한국보건의료연구원, 성과확산팀 책임연구원

목차

Executive summary	i
요약문	v

1. 서론	1
1.1. 연구 배경 및 필요성	2
1.2. 연구목적 및 주요내용	3

2. 연구방법	4
2.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구 선정	7
2.1.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구 조사	7
2.1.2. 연구설계 분류도구	9
2.1.3. 비돌림 위험 평가 도구	11
2.1.4. 체계적 문헌고찰 보고 지침	13
2.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼 개발	15
2.2.1. 국내외 자료 조사 및 현황	15
2.2.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼	15
2.2.3. 메타분석 매뉴얼	16
2.2.4. 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈들	16
2.3. 의료기술평가 관련 정보원(information resource)	20
2.4. 임상진료지침 개발 매뉴얼 개정	21
2.4.1. 임상진료지침 작성 매뉴얼	21

3. 연구결과	23
3.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구 선정	24
3.1.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구	24

3.1.2. 연구설계 분류도구	28
3.1.3. 비돌림위험 평가도구	33
3.1.4. 체계적 문헌고찰 보고 지침	42
3.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼 개발	43
3.2.1. 국내외 자료 조사 및 현황	43
3.2.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼	51
3.2.3. 메타분석 매뉴얼	52
3.2.4. 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈들	53
3.3. 의료기술평가 관련 정보원(information resource)	68
3.3.1. 캐나다	68
3.3.2. 코크란 연합	69
3.3.3. 한국보건의료연구원	70
3.4. 임상진료지침 개발 매뉴얼 개정	71
4. 고찰	72
5. 결론 및 정책제언	75
6. 참고문헌	77

[별책부록]

별책부록 1. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼

별책부록 2. 임상진료지침 개발 매뉴얼 개정판

표 차례

표 1. 한국보건 의료연구원의 2009년 체계적 문헌고찰(메타분석 포함) 연구결과에서 편차를 보인 항목들	2
표 2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼 제작의 기본 방향	6
표 3. 연구의 비돌림 위험 평가도구 검토 범위 및 선정원칙	8
표 4. 국내외 체계적 문헌고찰 매뉴얼 검색을 위해 방문한 대표적 관련 연구기관	15
표 5. GSR(Government Social Research) 문헌검토 분류체계	18
표 6. 정보원 정리 형식	20
표 7. 임상연구지원센터에서 개발한 임상진료지침 수용개작 매뉴얼(ver 2.0) 목차	21
표 8. NICE에서 개발된 문헌분류도구와 DAMI의 장단점 비교	25
표 9. 코크란 그룹의 비돌림 위험 평가 도구	27
표 10. 비돌림 위험 평가에 사용되는 도구	28
표 11. 문헌분류 도구 평가에 사용된 일차 연구 유형의 분포	29
표 12. 두 명의 reviewer에 의한 DAMI(2009)의 연구설계 분류 일치도	30
표 13. 두 명의 reviewer에 의한 NICE(2009)의 연구설계 분류 일치도	31
표 14. 두 도구간의 연구설계 분류의 일치도	32
표 15. RoBANS 도구	35
표 16. 비무작위배정 임상시험 연구의 비돌림 위험 평가도구들의 비교	36
표 17. RoBANS 타당도 검증을 위해 사용한 문헌	36
표 18. 두 명의 평가자에 의한 RoBANS(2009)의 비돌림 위험 평가 일치도	37
표 19. RoBANS로 평가한 전반적 비돌림 위험 평가 결과	37
표 20. 타 의료기술평가 기관의 심화 방법론 매뉴얼 예시	50
표 21. 체계적 문헌고찰 매뉴얼 목차	51
표 22. 메타분석 매뉴얼 목차	52
표 23. 2009년 한국보건 의료연구원에서 수행한 Using SR 연구	53
표 24. 각국 HTA 기관 신속 검토 매뉴얼, 공식문건, 소개 제시 여부	56
표 25. 7개 기관 신속 검토 시행의 주요 내용	60

표 차례

표 26. 신속 체계적 문헌고찰 시행 기간(ASERNIP-S 설문조사 결과)	61
표 27. 신속 검토와 체계적 문헌고찰의 검색 전략 비교	63

그림 차례

그림 1. 연구 목적	3
그림 2. 과제 진행 흐름도	5
그림 3. 체계적 문헌고찰 수행 절차에 따른 과제 수행 내용	6
그림 4. 체계적 문헌고찰 연구 흐름도	7
그림 5. 비돌림 위험 평가 도구 선정을 위한 연구 진행	8
그림 6. 전반적 비돌림 위험 평가 기준	12
그림 7. PRISMA 국문판 확정을 위한 연구진행 흐름도	14
그림 8. 신속 검토(rapid reviews)와 신속 체계적 문헌고찰(rapid systematic reviews)	17
그림 9. 2009년도에 개발된 임상진료지침 작성 간이 매뉴얼 ver 0.5	21
그림 10. NICE에 의해 개발된 문헌의 분류도구	25
그림 11. DAMI에 의한 문헌분류도구	26
그림 12. NewCastle-Ottawa Scale(NOS)의 질평가 도구	34
그림 13. MINORS-비돌림 위험 평가도구	34
그림 14. 이해상충보고 여부에 따른 비돌림 위험도 평가 결과	38
그림 15. 연구비 출처에 따른 비돌림 위험 평가 결과	38
그림 16. 영향력 지수와 비돌림 위험도 평가 결과	39
그림 17. RoBAN를 통해 평가된 비무작위연구의 전반적 비돌림 위험 평가 결과 (low vs. high/unclear): stent 연구	40
그림 18. RoBAN를 통해 평가된 비무작위연구의 전반적 비돌림 위험 평가 결과 (low vs. high/unclear): pain 연구	40
그림 19. RoBANS에 대한 전문가 face validity 결과 (n=8)	41
그림 20. RoBANS에 대한 전문가 face validity 결과 - 사용 추천여부 (n=7)	42
그림 21. CRD에서 개발한 체계적 문헌고찰 매뉴얼	43
그림 22. NICE에서 개발한 보건지침 개발 방법 매뉴얼	44
그림 23. SIGN의 guideline development in fifty easy steps	45

그림 차례

그림 24. 호주 EPPi centre에서 제공하는 체계적 문헌 고찰 매뉴얼	46
그림 25. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions ..	47
그림 26. 호주의 Center for Clinical Effectiveness에서 개발한 toolkit	47
그림 27. 뉴질랜드의 NZHTA에서 개발한 임상진료지침 핸드북	48
그림 28. 미국 의학 도서관 내 정보센터에서 제공하는 의료기술평가 매뉴얼	49
그림 29. DACEHTA에서 개발한 의료기술평가 핸드북	49
그림 30. 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 흐름도	55
그림 31. IHE가 매년 발간하고 있는 information resource report	68
그림 32. 코크란 연합에서 정리하고 update하는 information resource 예	69
그림 33. 한국보건의료연구원에서 정리한 Information resource	70
그림 34. 임상진료지침 개발 과정	71

Executive Summary

1. Background and Objectives

Although the systematic reviews(including meta-analyses) has been placed as the major research performing methodology in the field of evidence based healthcare research, the following problems including the absence of standard methodology, variation between systematic reviews, and diversity of reported contents were present. To solve these problems, it is necessary to develop the manual based on standard methodology and distribute its usage by education.

The purpose of the current study lies on the development of nationally appropriate systematic reviews manual for intervention and a clinical practice guidelines development manual.

2. Methods

To organize the outline for the systematic reviews manual, the systematic reviews manuals and clinical practice guideline manuals of representative health technology assessment organization have been reviewed to determine the contents of the study. For its study, borrowing internationally accepted methodologies has been mainly applied and the tools for the study of systematic reviews have been selected through the appropriateness validation when it is considered to be necessary. Also, the know-hows for the systematic reviews research experience were also organized as the tips to be helpful in performing practical research works.

In addition, the manual also selected the currently issuing topics of the recent systematic reviews field as like the usage of existing

systematic reviews and the rapid systematic reviews for the introduction of the topics at the manual. In case of clinical practice guideline manual, the systematic reviews manual that was based on the contents of the simple clinical practice guidelines development manual that was developed in 2009 was modified for its revision.

3. Results

The contents of the systematic reviews manual were listed as in Table 1.

Table 1. Contents of manual for systematic reviews

<p>PART I. Systematic reviews</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Introduction 2. Preparation of study planning and protocols 3. Searching for studies 4. Selecting of studies and classification 5. Data extraction 6. Assessing the risk of bias 7. Data analysis and result presentation 8. Evaluation for level of evidence and drawing conclusions 9. Preparation of a report <p>PART II. Meta-analyses</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Introduction of meta-analyses and types of data 2. Meta-analyses 3. Heterogeneity 4. Reporting bias 5. Sensitivity analysis <p>PART III. Major issues related to the systematic reviews</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Using existing systematic reviews 2. Rapid systematic reviews <p>Appendices</p> <p>Appendix 1. Reporting guideline for the systematic reviews (PRISMA)</p> <p>Appendix 2. Quality assessment tool for the systematic reviews (AMSTAR)</p> <p>Appendix 3. Search filters by study design</p> <p>Appendix 4. Information Resources of healthcare data</p>

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

Decision made in the manual development process is as follows.

Table 2. Tools selected at NECA for systematic reviews

Tools for Systematic reviews	Tools selected at NECA
Tools for study design classification	DAMI (Study Design algorithm for medical literature of intervention)
Risk of bias assessment tool: Randomized clinical trial	Cochrane's Risk of Bias
Risk of bias assessment tool: Non-randomized studies	RoBANS (Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Study)
Grading	GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
Risk of bias assessment tool: Systematic reviews	AMSTAR (Assessment of multiple systematic reviews)
Reporting guideline: Systematic reviews	PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

As the major issues related to the systematic reviews, the usage of existing systematic reviews and rapid systematic reviews were selected.

In the revision of the clinical practice guideline manual, major revision was performed based on the reviewing and bias risk assessment parts, which was progressed by reflecting the contents of the revised AGREE 2(Table 3).

Table 3. Contents of manual for clinical practice guidelines development

Part 1. Planning

- Step 1. Selection of clinical practice guideline topics
- Step 2. Organization of clinical practice guideline developing group
- Step 3. Reviewing of existing clinical practice guideline
- Step 4. Establishment of development plans
- Step 5. Definition of key questions

Part 2. Development

- Step 6. Searching of evidences
- Step 7. Assessment the quality of evidences
- Step 8. Integration of evidences

Step 9. Formulation of recommendations, decision of recommendation grade
Step 10. Drawing of agreements

Part 3. Finalizations

Step 11. External review and updating plan
Step 12. Publication of the clinical practice guideline

4. Discussion and Conclusions

The present systematic reviews and clinical practice guideline s development manual were developed to increase the consistency of the systematic reviews that are performed at the National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency and to help the study results to be more corresponded to the international standard. If the present manual is appropriately utilized, it is expected to be helpful in nationwide publication of systematic reviews and meta-analyses, and in improving the quality of clinical practice guideline.

요약문

1. 배경 및 목적

근거중심 보건의료 연구 분야에서 체계적 문헌고찰(메타분석 포함)이 주요 연구 방법으로 자리매김하고 있지만, 표준적 방법론의 부재, 체계적 문헌고찰간의 변이성, 보고 내용의 다양성 등의 문제점이 있었다. 이러한 문제를 해결하기 위해서는 표준적 방법론에 기초한 매뉴얼을 개발하여 확산하고 교육하는 것이 필요하다.

본 연구의 목적은 국내 실정에 적합한 중재법에 대한 체계적 문헌고찰과 임상진료지침 개발 매뉴얼을 개발하는 것이다.

2. 연구방법

체계적 문헌고찰 매뉴얼의 틀을 구성하기 위해 대표적 의료기술평가기관의 체계적 문헌고찰 매뉴얼 및 의료기술평가 매뉴얼을 검토하였으며 이를 바탕으로 목차를 결정하였다. 국제적으로 통용되고 있는 방법론을 차용하는 형식을 주로 취하였으며 필요시에는 타당도 검증(validation)을 통하여 체계적 문헌고찰에 사용할 도구를 선정하였다. 또한 체계적 문헌고찰 연구 경험의 노하우를 tip으로 정리하여 실제적 연구 수행에 도움이 되도록 하였다.

더불어, 기존 체계적 문헌 고찰의 이용, 신속 체계적 문헌고찰과 같이 최근 의료기술평가 분야에서 이슈가 되고 있는 주제를 선정하여 이를 소개하는 내용도 매뉴얼에 수록하였다. 임상진료지침 개발 매뉴얼의 경우, 2009년에 개발한 임상진료지침 작성 간이 매뉴얼을 근간으로 개발된 체계적 문헌고찰 매뉴얼의 내용을 수정하여 개정하였다.

3. 연구결과

체계적 문헌고찰 매뉴얼의 목차는 표 1과 같다.

표 1. 체계적 문헌고찰 매뉴얼의 구성

<p>PART I. 체계적 문헌고찰</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 개요 2. 연구기획과 프로토콜 작성 3. 문헌검색 4. 문헌선택 및 분류 5. 자료추출 6. 비뚤림 위험 평가 7. 자료분석과 결과제시 8. 근거수준 평가와 결론의 도출 9. 보고서 작성 <p>PART II. 메타분석</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 메타분석의 개요 및 자료종류 2. 메타분석 3. 이질성(Heterogeneity) 4. 보고 비뚤림(Reporting bias) 5. 민감도 분석(Sensitivity analysis) <p>PART III. 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈들</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 기존의 체계적 문헌고찰의 활용(Using Existing Systematic Reviews) 2. 신속 체계적 문헌고찰 (Rapid systematic review) <p>부록</p> <ol style="list-style-type: none"> 부록 1. 체계적 문헌고찰 보고지침(PRISMA) 부록 2. 체계적 문헌고찰의 질평가 도구(AMSTAR) 부록 3. 연구설계 별 검색필터(Search filters) 부록 4. 보건의료 자료 정보원(Healthcare Information Resource)

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

한국보건 의료연구원에서 체계적 문헌고찰에 사용하기로 결정한 도구 및 지침은 다음과 같다(표 2).

표 2. 한국보건 의료연구원에서 체계적 문헌고찰 연구 시 사용하기로 결정한 도구

항목	한국보건 의료연구원에서 선정한 도구
문헌분류도구	DAMI(Study Design Algorithm for Medical literature of Intervention)
비둘림 위험 평가도구: 무작위배정 비교임상 연구	Cochrane's Risk of Bias
비둘림 위험 평가도구: 비무작위 연구	RoBANS(Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Study)
근거수준 결정	GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
비둘림 위험 평가도구: 체계적 문헌고찰	AMSTAR(Assessment of multiple systematic reviews)
체계적 문헌고찰 보고지침	PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈로는 기존의 체계적 문헌고찰의 활용(Using Existing Systematic Reviews)과 신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews)을 선정하였다.

임상진료지침 개발 매뉴얼의 경우 검색 부분과 비둘림 위험 평가 부분을 중심으로 개정하였으며 개정된 AGREE 2를 반영하여 매뉴얼을 개정하였다(표 3).

표 3. 임상진료지침 개발 매뉴얼의 구성

제 1부. 기획

- 1단계. 진료지침 주제 선정
- 2단계. 진료지침 개발그룹 구성
- 3단계. 기존 진료지침 검토
- 4단계. 개발 계획 수립
- 5단계. 핵심질문 결정

제 2부. 개발

- 6단계. 근거의 검색

- 7단계. 근거의 평가
- 8단계. 근거의 종합
- 9단계. 권고안 작성, 권고등급 결정
- 10단계. 합의안 도출

제 3부. 최종화

- 11단계. 외부검토 및 갱신계획
- 12단계. 진료지침 출판

4. 고찰 및 결론

한국보건의료연구원의 체계적 문헌고찰 연구결과의 일관성을 증대시키고, 연구결과가 국제적 표준에 부합하도록 하는데 도움이 되고자 체계적 문헌 고찰과 임상진료지침 작성 매뉴얼을 개발하였다. 향후 매뉴얼을 적절히 활용하면 한국보건의료연구원과 국내에서 출판되는 체계적 문헌고찰 및 메타분석, 임상진료지침의 질 향상에도 도움이 될 것으로 예상된다.

1. 서론

1.1. 연구 배경 및 필요성

의료기술평가(Health Technology Assessment, HTA)에서 체계적 문헌고찰(메타 분석 포함)이 주요 연구방법으로 자리매김하면서 국제적으로도 연구방법이 표준화되고 있으며 관련 방법론에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 또한 각 의료기술평가기관에서는 기관 고유의 연구 방법 매뉴얼을 개발하고 출판함으로써 자기관의 연구결과의 일관성을 증대시키고, 연구결과가 국제적 표준에 부합하도록 하며, 더불어 국제적 표준이 되고자 선도적인 역할을 하고자 노력하고 있다.

그러나 한국의 경우 최근에서야 근거중심 보건의료 및 보건정책 결정과정에서 체계적 문헌고찰 방법론을 기반으로 한 의료기술평가에 대한 수요가 증가하고 있는데 비해 의료기술 평가 방법 전문가 pool이 적을뿐더러, 의료기술평가 방법론에 대한 역사가 깊지 않고, 연구방법의 국제 표준이 우리나라에 적용되지 않고 있는 경우가 많아 국내 연구자 사이에서도 혼란이 발생하고 있는 실정이다. 또한 한국보건의료연구원에서 2009년에 수행된 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구 결과를 분석한 결과 본원에서 수행된 연구에서조차 방법론 및 결과 보고 방법에 편차가 존재하여 표준화된 방법론 정립이 시급한 것으로 판단되어 본 연구에서 체계적 문헌고찰 매뉴얼을 개발하게 되었다.

표 1. 한국보건의료연구원의 2009년 체계적 문헌고찰(메타분석 포함) 연구결과에서 편차를 보인 항목들

-
- 연구설계 분류
 - 비뿔림 위험 평가도구
 - 보고지침
 - 등급화(Grading)
-

1.2. 연구목적 및 주요내용

본 연구에서는 대표적인 해외 의료기술평가기관의 매뉴얼 및 handbook, toolkit의 장단점을 분석하고, 단점을 보완하여, 국내 실정에 맞는 내용과 각종 Tips를 수록하여 타 기관과 차별되는 체계적 문헌고찰 방법론의 표준 매뉴얼을 개발하고자 한다. 또한 개발된 체계적 문헌고찰 매뉴얼을 바탕으로 임상진료지침을 수정보완(update)하고, 정보원(information resource)을 정리하여 국내에서 질 높은 의료기술평가 및 임상진료지침이 출판될 수 있도록 한다. 더불어 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈를 조사하여 한국 보건 의료 연구원에 요구되는 의료기술분석 방법론에 대한 대안 역시 제시하고자 한다.

본 연구의 목적은 좁게는 보건 의료 연구원에서 수행하는 체계적 문헌고찰 연구 결과의 일관성을 증대시키고, 질을 향상시키며, 국제 표준에 부합하고자 하는 것이며, 넓게는 한국의 유일한 의료기술평가 기관으로서 체계적 문헌고찰 연구 분야에 있어서 선도적인 역할을 하고자 한다.

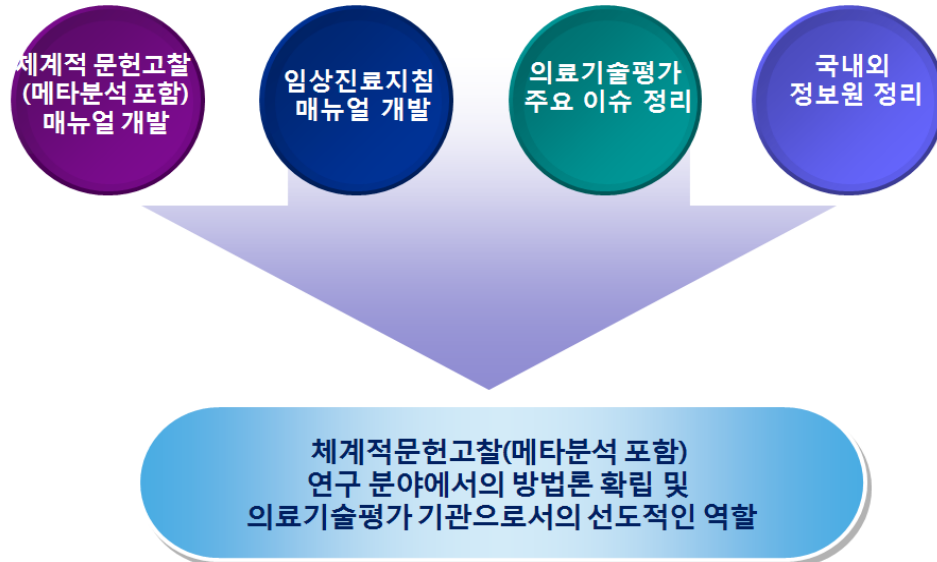


그림 1. 연구 목적

2. 연구방법

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

연구에서는 국내 실정에 맞는 체계적 문헌고찰 매뉴얼을 개발하고 임상진료지침 개발 매뉴얼을 수정보완(update)하고자 하였다. 연구는 기존 연구를 검토하고, 매뉴얼을 개발한 후 해당 전문가와의 자문을 통해 매뉴얼을 확정하는 방법으로 진행하였다. 상세한 연구 방법은 각 장에 서술하였다.

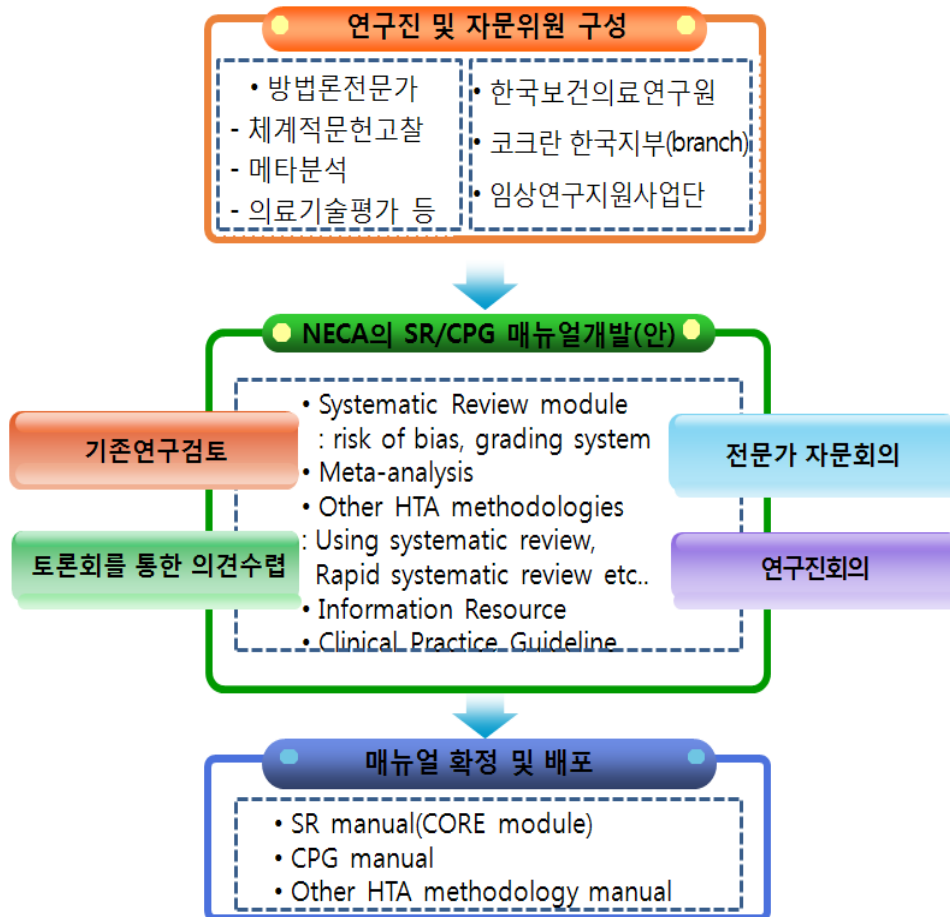


그림 2. 과제 진행 흐름도

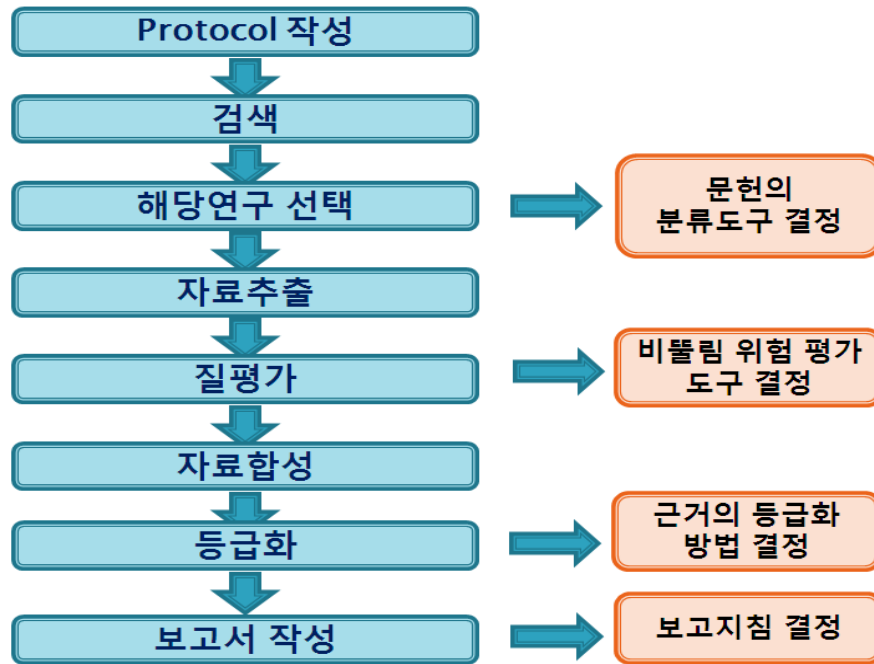


그림 3. 체계적 문헌고찰 수행 절차에 따른 과제 수행 내용

체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼 제작의 기본 방향은 다음과 같다.

표 2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼 제작의 기본 방향

체계적 문헌고찰 매뉴얼 제작의 기본방향
<ul style="list-style-type: none"> • SR 방법론의 국제적 흐름에 부합 • 가능한 최신 version 이용 • 기술 방식 <ul style="list-style-type: none"> - 교과서 형식(Cochrane Handbook, CRD manual 등)과 단순 매뉴얼의 중간 형태 - 직접 보고 따라할 수 있는 실용적 매뉴얼 - 실제적 tips 수록 - 메타분석 매뉴얼 추가 - 최근 이슈가 되는 사안에 대한 정리 (Using SR, rapid SR, information resource)
임상진료지침 개발 매뉴얼 제작의 기본방향
<ul style="list-style-type: none"> • 임상진료지침 작성 간이 매뉴얼 ver 0.5 update • SR 매뉴얼과 방법론적 조화 <ul style="list-style-type: none"> - 문헌 검색 - 질 평가 - 근거 수준

2.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구 선정

체계적 문헌고찰 매뉴얼에 수록될 도구를 확정하기 위해 체계적 문헌고찰 연구 시 사용되는 다양한 도구를 조사하고 연구진 내에서 타당도 검증을 수행하여 도구를 선정하였다.

2.1.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구 조사

체계적 문헌고찰 연구는 작성된 연구 프로토콜을 기반으로 1) 연구질문에 맞는 문헌을 검색하고, 2) 선정/배제 기준에 따라 관련 연구를 선정하며, 3) 선정된 연구의 정보를 기반으로 자료 추출과 4) 연구의 비돌림 위험 평가를 수행한다. 추출된 자료가 정량적 합성이 가능하다고 판단되는 경우에는 5) 정량적으로 자료를 합성하고 정량적 합성이 어렵다고 판단되는 경우에는 정성적 합성을 수행한다. 6) 마지막으로 합성된 결과를 바탕으로 결론을 도출하게 되는 단계를 거치며 이 과정에서 사용되는 도구는 문헌의 분류도구와 비돌림 위험 평가도구 두가지로 크게 분류할 수 있다.

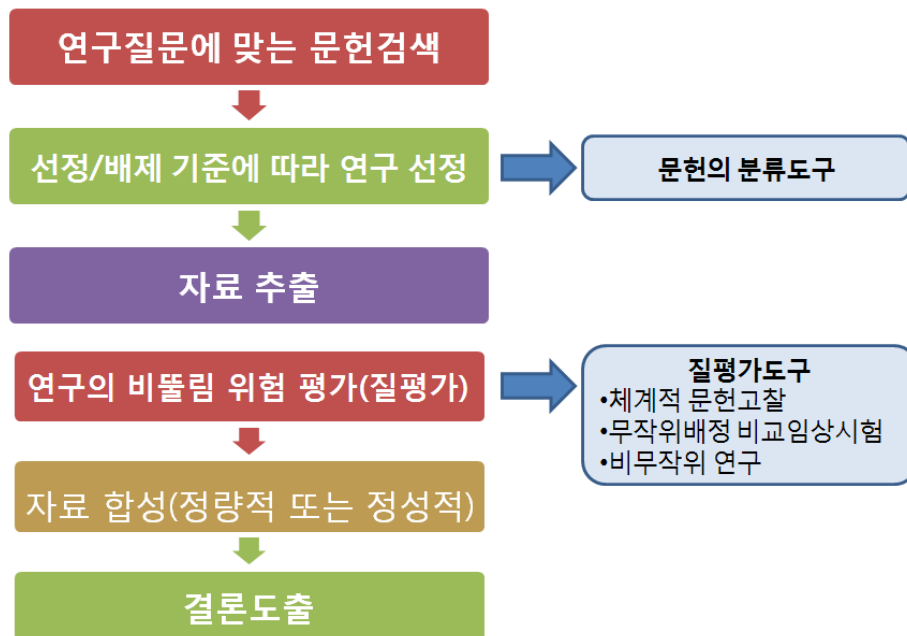


그림 4. 체계적 문헌고찰 연구 흐름도

본 연구에서는 체계적 문헌고찰에 사용되는 도구 중 한국보건 의료연구원에서 사용할 도구를 선정하기 위해 관련 도구를 검색하고 각 도구의 특징을 비교 분석하였다.

비뚤림 위험 평가 도구의 경우 도구 선정에 앞서 다음의 검토 범위와 검토 원칙을 설정하였다.

표 3. 연구의 비뚤림 위험 평가도구 검토 범위 및 선정원칙

검토범위	선정원칙
<ul style="list-style-type: none"> • Check list만 선정한다. • 연구 보고의 질과 관련된 보고지침 (reporting guideline)은 제외한다. • 등급화 체계(grading system)와의 연결을 고려한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 연구설계 분류 알고리즘과 조화를 이룬다. • 무작위배정 비교임상시험 평가도구와 조화를 이룬다. • 근거의 질 결정 방법론과 조화를 이룬다: GRADE와 조화를 이룬다 • 가능한 명확하게 평가할 수 있도록 한다. • 다양한 연구설계를 하나의 비뚤림 위험 평가 도구로 평가한다.

	체크리스트형 질 평가	척도형(scale) 질 평가
보고의 질		
방법론적 질	√	

2.1.1.1. 연구설계 분류도구

연구 설계 분류도구의 경우 validation된 도구가 없어 NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)에서 2009년 개정(revision)하여 사용 중인 분류도구와 김수영 등에 의해 개발된 분류 도구(Study Design algorithm for medical literature of intervention, DAMI) 두가지 중 타당도 검증을 통하여 도구를 선정하기로 하였다.

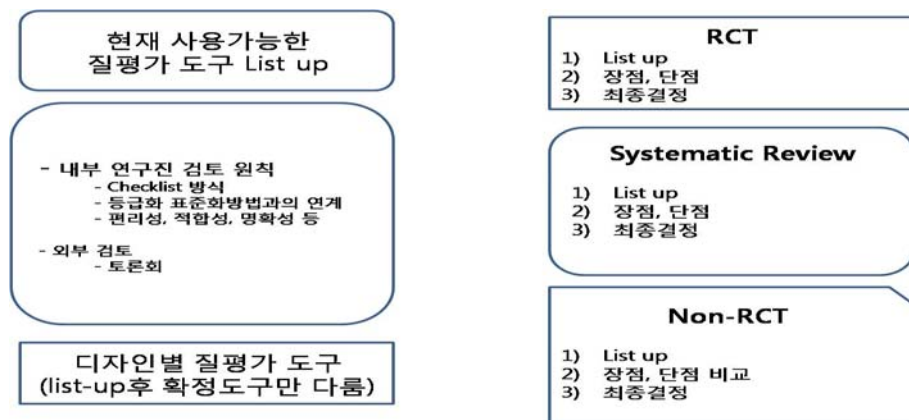


그림 5. 비뚤림 위험 평가 도구 선정을 위한 연구 진행

2.1.1.2. 비돌림 위험 평가 도구

체계적 문헌고찰, 무작위배정 비교임상시험연구(RCT), 비무작위배정 비교임상시험연구(Non-RCT)의 비돌림 위험을 평가하기 위해 사용되고 있는 도구들을 조사하였다. 체계적 문헌고찰과 무작위배정 비교임상시험 연구의 경우 일반적으로 통용되어 사용되고 있는 도구가 존재하여 각 도구의 특성을 정리하고 필요 시 해당 저자와의 접촉을 통해 의견을 교환하였다.

비무작위배정 비교임상시험 연구 또는 관찰연구에 대한 비돌림 위험 평가 도구의 경우 Sanderson et al.(International Journal of Epidemiology 2007;36:666-676)에서의 검색방법을 활용하여 관련 도구를 확인하였다. 이와 더불어 이러한 평가도구들이 적절한 타당도 검증 과정을 통해 개발된 도구인지도 확인하였다.

2.1.2. 연구설계 분류도구

2.1.2.1. 도구의 타당도 검사(validation of new instrument)

새로이 개발된 문헌 분류도구인 DAMI(Study Design Algorithm for Medical Literature of Intervention, 김수영 등) 대해 이해도를 높이기 위하여 2010년 5월 27~6월 3일 동안 3명의 연구자(Seo HJ, Lee YJ, Park JE)는 2009년 한국보건의료연구원에서 수행된 출산 후 자궁출혈증의 치료 시술에 관한 성과분석¹⁾, 급성 심근경색증 환자에서 약물방출 스텐트와 금속 스텐트의 비교²⁾, 아임상 및 경증우울증 자기관리법의 효용성 연구³⁾에서 체계적 문헌고찰을 수행하기 위하여 사용되었던 일차 연구의 일부인 47편을 대상으로 타당도 검사를 위한 pilot test를 수행하였다. 도구 개발자와 논의하여 이 용자 매뉴얼에서 다음과 같은 내용이 추가로 정리되었다.

1) 대조군에서 과거 비동시적 대조군과 현재 동시적 대조군이 함께 존재할 경우, 일부라도 전향적으로 자료가 수집되었음에 초점을 두어 평가한다. 2) 임상 의사의 선호도에 의해

1) 한국보건의료연구원. 출산 후 자궁출혈증의 치료 시술에 관한 성과분석. 2009.

2) 한국보건의료연구원. 급성 심근경색증 환자에서 약물방출 스텐트와 금속 스텐트의 비교. 2009.

3) 한국보건의료연구원. 아임상 및 경증우울증 자기관리법의 효용성 연구. 2009.

중재군과 대조군이 구분된 경우 연구자 개입에 의해 중재군과 대조군이 배정된 것으로 간주한다. 3) 무작위 배정방법에 대한 구체적인 기술이 없는 경우이더라도 무작위 배정에 대한 기술이 있다면, 무작위배정 비교 임상실험 연구로 분류한다.

DAMI와 NICE의 문헌 분류도구를 대상으로 본 평가는 pilot test 후 2주간의 wash out을 둔 후에 출산 후 자궁출혈증의 치료 시술에 관한 성과분석에 포함된 일차 연구 9편, 급성 심근경색증 환자에서 약물방출 스텐트와 금속 스텐트의 비교에 포함된 일차 연구 18편, 아임상 및 경증우울증 자기관리법의 효용성 연구에서의 일차연구 20편, 암 이외의 만성 통증에 대한 장기간 opioid 관리⁴⁾에서 평가된 일차연구 26편을 합한 73편 전수를 대상으로 하여 1) 한 논문에 대해 2명의 평가자가 평가하도록 3명의 평가자 중 2명에게 무작위로 일차 문헌 배정, 2) 두 개의 문헌 분류도구 중 먼저 평가된 도구에 의하여 분류 결과가 편향되는 것을 예방하기 위하여, 평가자가 둘 중에 먼저 평가할 도구를 SAS를 이용하여 computer-generated 무작위로 배정하였다. 1차 평가기간 2010년 7월 1일 ~ 7월 9일 동안 한 논문에 대하여 2명이 독립적으로 평가하였으며, 2주 후인 2010년 7월 22일 ~ 7월 29일 동안 1차 평가와 동일한 방법으로 재평가하였다. 한편, 3편의 일차 연구⁵⁾는 한국어나 영어로 출판되지 않은 연구로 평가에서 제외시켜 최종 70편의 일차연구가 평가되었다.

2.1.2.2. 통계분석

일차연구에 대하여 3명의 연구자가 두 팀을 이루어 분류한 연구설계에 대한 평가자간 신뢰도(inter-reviewer reliability)와, DAMI(2009)와 NICE(2009)의 문헌 분류도구를 이용하여 분류된 연구설계의 일치도를 평가하기 위하여, κ -coefficient (unweighted model) statistic을 Stata SE 10.0을 이용하여 계산하였으며, Kappa 통계량은 Landis and Kock(1977)⁶⁾에 의한 일치강도를 근거로 해석하였다. 사용자의 편의성에 대한 평가는 연구 설계를 분류하는데 소요된 시간을 비교하였고, 평가자가 느낀 편의성에 대하여, 문장의 명확성과 간결성(clarity and simplicity), 평가항목의 완결성(Completeness), 사용하기 편리함(User-friendly)에 대해 7점 리커트 척

4) Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006605. DOI: 10.1002/14651858.CD006605.pub2.

5) Bettoni 2006/ Klapetek 1971/ Pimenta 1998

6) Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. Biometrics. 1977; 33(2): 363-74.

도로 질문한 결과의 평균을 제시하였다.

2.1.3. 비돌림 위험 평가 도구

2.1.3.1. 체계적 문헌고찰의 비돌림 위험 평가 도구

체계적 문헌고찰의 비돌림 위험 평가 도구로 선정된 Assessment of multiple systematic reviews(AMSTAR; Shea, 2007)에 대해 한글 번역 작업을 수행하였다. 2인이(SY, HS) 1차로 국문 번역 후 다른 연구진이(JE, YJ, HJ, BH, HJ) 검토하여 최종안을 만든 후 저자에게 영문으로 역번역하여 사용해도 되겠느냐는 동의를 여러 차례 구하였다. 그러나 해당 저자로부터 검토를 해주기 어렵다는 답변을 얻어 역번역은 진행하지 않았다.

2.1.3.2. 무작위배정 비교임상시험 연구의 비돌림 위험 평가 도구

무작위배정 임상시험 연구의 비돌림 위험 평가 도구로 선정된 The Cochrane's Risk of Bias(RoB; The Cochrane Bias Methods Group, 2009)에 대해 한국보건의료연구원에서 공식적으로 사용해도 되겠느냐는 동의(endorsement)를 구하고자 코크란 비돌림 방법 그룹(Cochrane Bias Methods Group)의 코디네이터와 여러 차례 서신교환을 통해 별도의 동의 절차는 없으며 사용해도 괜찮다는 답변을 얻었다.

2.1.3.3. 비무작위배정 임상시험 연구의 비돌림 위험 평가 도구

비무작위배정 임상시험 연구의 비돌림 위험 평가 도구를 선정하기 위해 Methodological items for non-randomized studies(MINORS; Slim K, 2003)와 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Study(RoBANS; Kim, 2009) 두 가지 안을 놓고 타당도 검증을 진행하였다. MINORS 도구 사용과 관련하여 제기된 논의사항은 해당 저자와의 서신교환을 통해 해결하였으며, RoBANS과 관련된 논의사항 역시 해당 저자와의 접촉을 통해 해결하였다.

한 문헌에 대해 2명의 연구자가 무작위로 배정되어 각 논문에 대한 비돌림 위험도를 평

가하였다. 한 문헌에 대해 MINORS 혹은 RoBANS로 먼저 평가를 하였고 2주간의 wash-out 기간을 둔 후 첫 번째 문헌의 비돌림 평가에서 사용하지 않은 도구 (MINORS 혹은 RoBANS)를 이용하여 비돌림 위험을 재평가하였다. Weighted kappa 값을 계산하기 위해 별도의 불일치 조율 과정은 거치지 않았으며, weighted kappa값 계산 후 연구자 간의 논의를 거쳐 불일치를 해소한 후 전반적 비돌림 위험도 (Overall Risk of bias)에 대해 합의안을 마련하였다. 불일치가 해결되지 않는 경우 제 3자의 개입을 통해 불일치를 해소하였다.

1) 전반적 비돌림 위험도(Overall Risk of Bias)의 결정 기준

주요 영역(domain) (1,2,5)에 대해서 평가자 간 합의를 통하여 연구의 전반적 질을 평가하였으며 다음의 기준에 따라 비돌림 위험도를 low, unclear, high로 결정하였다.

Domain	Domain	Domain	overall Risk of bias
+	+	+	+
+	+	?	+
+	+	-	+
+	?	?	?
+	?	-	?
+	-	-	-
?	?	?	?
?	?	-	?
-	-	?	-
-	-	-	-

그림 6. 전반적 비돌림 위험 평가 기준

2) 통계분석

일차연구에 대하여 3명의 연구자가 두 팀을 이루어 평가한 비돌림 위험도의 일치도를 평가하기 위하여, weighted κ -coefficient statistic을 계산하였다. Weighted Kappa

통계량은 Fleiss and Cohen (1973)⁷⁾에 의한 일치강도를 근거로 해석하였다. RoBANS의 분별력을 평가하기 위해 비둘림 위험 평가 결과와 기타 지표들 간 차이 여부를 검정하기 위해 범주형 변수의 경우 χ^2 test를, 연속형 변수의 경우 t-test를 이용하여 검정하였다. 모든 통계 분석에는 Stata SE 10.0을 이용하였다.

사용자의 편의성에 대한 평가는 문헌을 분류하는데 소요된 시간을 비교하였고, 평가자가 느낀 편의성에 대하여, 문장의 명확성과 간결성(Clarify and simplicity), 평가항목의 완결성(Completeness), 사용하기 편리함(User-friendly)에 대해 7점 리커트 척도로 질문한 결과의 평균을 제시하였다. 또한 역학, 근거중심의로 전문가를 대상으로 RoBANS에 대한 face validity 검증을 시행하였다. face validity 항목 역시 7점 척도였으며 포괄성(Comprehensiveness), 명확성과 간결성(Clarify and simplicity), 지시사항의 적절성(Adequate instructions), 체계적 문헌고찰, 비교효과연구 등 여러 연구에서 적용 가능성(wide applicability), 판정에 주관적인 결정 필요성(need for subjective decision), 항목 간 중복 내용 여부(Redundant items), 응답 항목수의 적절성(Number of response option), 질 높은 연구와 질 낮은 연구 분별력(Discrimination power) 8가지 항목에 대해 질문하였다.

2.1.4. 체계적 문헌고찰 보고 지침

체계적 문헌고찰 보고 지침인 PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)는 2인이(SY, HS) 1차로 국문 번역 후 다른 연구진이(JE, YJ, HJ, BH, HJ) 검토하여 최종안을 만든 후 연구와 관계없는 3자에 의해 영문으로 다시 역번역(back translation) 되었다. 역번역한 PRISMA 영문판의 검증을 위해 PRISMA group의 코디네이터와 이메일로 3차에 걸쳐 검토와 수정 과정을 거쳤으며 이를 통해 영문판을 확정하였다. 또한 수정된 영문판 결과에 따라 국문판도 동시에 3차에 걸쳐 수정하였으며 확정된 영문판에 따라 국문판 PRISMA 역시 확정하였다.

PRISMA의 경우 일반인이나 환자를 대상을 하는 설문도구가 아닌 방법론 전문가들이

7) Fleiss, J. L., Cohen, J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. Educational and Psychological Measurement, 1973; 33: 613-619.

사용하는 도구이므로 확정된 국문판, 영문판 PRISMA에 대해 별도의 타당도 검증 (phase 2)은 생략하였다(Sperber, 2004).

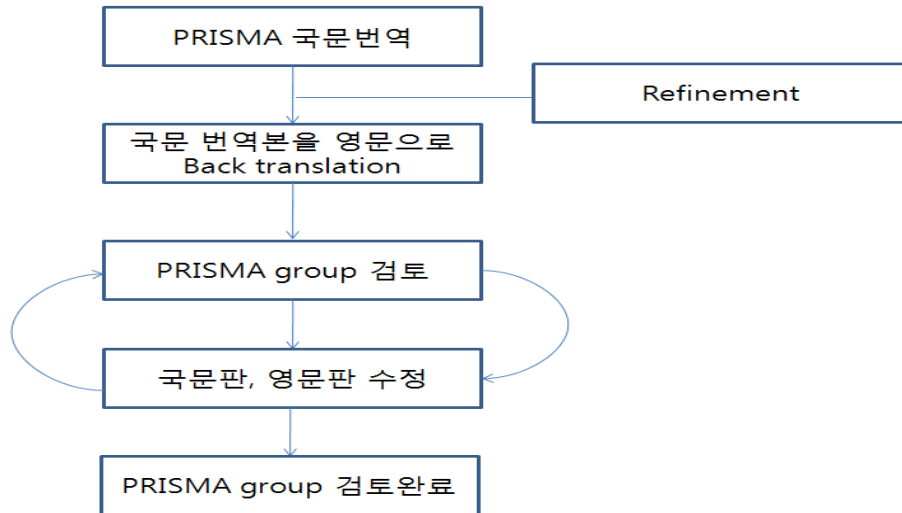


그림 7. PRISMA 국문판 확정을 위한 연구진행 흐름도

2.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼 개발

2.2.1. 국내외 자료 조사 및 현황

체계적 문헌고찰 매뉴얼을 개발하기 위해 국내외 현황을 분석하였으며 이를 바탕으로 목차를 선정하였다. 목차를 선정하기 위해 주요 의료기술평가 기관의 홈페이지를 방문하여 체계적 문헌고찰 매뉴얼 혹은 메타분석 매뉴얼을 제공하고 있는지 검색을 수행하였다. 검색에 사용한 검색어는 manual, toolkit, guideline, workbook 등이었다.

표 4. 국내외 체계적 문헌고찰 매뉴얼 검색을 위해 방문한 대표적 관련 연구기관

국내	북미
- 심평원	- AHRQ(미국)
	- CADTH(캐나다)
유럽	- AETMIS(캐나다)
- NCCHTA (NICE), NHS(영국)	
- Center for EBM(영국)	오세아니아
- CRD(영국)	- MSAC(호주)
- SIGN(영국)	- NZHTA(뉴질랜드)
- IQWIG(독일)	
- HAS(프랑스)	국제
- KCE(벨기에)	- Cochrane Collaboration
- DACEHTA(덴마크)	- INAHTA

2.2.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼

선정된 목차를 배경으로 세부사항에 대한 매뉴얼을 작성하였다. 연구진에 의해 선정된 체계적 문헌고찰 매뉴얼 back-bone은 코크란 연합에서 제작한 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions와 Centre for Reviews and Dissemination(CRD)에서 제작한 Systematic reviews -CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare였다. 또한 그동안의 체계적 문헌고찰 연구 경험을 바탕으로 각종 Tips를 정리하여 수록하기로 하였다.

본 연구에서는 중재법에 대한 체계적 문헌고찰 내용만 수록하기로 하였으며 진단법(clinical test), 경제성평가(economic evaluation), 이상반응(adverse effects),

보건중재(public health intervention) 등에 대한 내용은 배제하였다.

2.2.3. 메타분석 매뉴얼

메타분석 매뉴얼은 메타분석만 별도로 정리한 별도의 매뉴얼을 발견하지 못하였다. 이에 연구진이 그동안의 경험을 바탕으로 목차를 잡고, 통계전문가의 자문을 얻어 목차를 확정하였다. 더불어, 체계적 문헌고찰 매뉴얼에서 back-bone이 된 코크란 연합의 코크란 핸드북과 AHRQ의 매뉴얼(Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions)을 참고하여 내용을 작성하였다. 체계적 문헌고찰과 마찬가지로 그동안의 메타분석 연구 경험을 바탕으로 각종 Tips를 정리하여 수록하기로 하였다.

메타분석 매뉴얼 역시 중재법에 대한 내용만 수록하기로 했으며 베이지안(Bayesian) 메타분석, 간접비교(Indirect comparison), 혼합비교(Mixed treatment comparison)의 경우 연구 방법이 개발되고 있는 중이어서 간단한 소개만 하기로 하였다.

2.2.4. 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈들

체계적 문헌고찰, 메타분석 이외에도 매뉴얼에 실을 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈를 조사하였다. 조사한 이슈 중 한국보건 의료 연구원의 현안과 가장 밀접한 관련이 있는 주제 두가지 1) 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가(Using Systematic Reviews); 2) 신속검토(Rapid Systematic reviews)를 선정하여 이에 대해 정리하고 매뉴얼에 수록하였다.

2.2.4.1. 기존의 체계적 문헌고찰의 활용(Using Systematic Reviews)

기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가는 여러 기관에서 차용되고 있는 방법 중 하나이며, 한국보건 의료 연구원에서도 차용되고 있는 방법론 중 하나이다. 그러나 이러한 연구 방법의 장단점 등에 대해 정리한 연구와 합의안이 미비하여 본 연구에서는 대표적인 의료기술평가 기관을 위주로 Using SR에 대해 조사하고 정리하였다.

2.2.4.2. 신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews)

1) 용어 정리

신속 체계적 문헌고찰에 대하여 명확한 정의가 없기 때문에 용어 또한 다양하게 혼재되어 있었다(rapid reviews, rapid health technology assessment, rapid response, ultra rapid reviews, rapid evidence assessment, technotes, rapid and systematic reviews 등). 본 연구에서는 용어 혼용으로 인한 혼선을 피하고 새로운 용어를 제안하고자 신속 체계적 문헌고찰(rapid systematic reviews[rapid SR])로 통칭하였다. 신속 의료기술평가(rapid Health Technology Assessment)는 유의어로 사용하였다.

신속 체계적 문헌고찰과 가장 잘 혼용 가능성이 있는 용어로 신속 검토(rapid reviews)가 있는데, 신속 검토는 평소보다 신속하게 진행하는 모든 방법을 포괄하는 개념으로, 신속 체계적 문헌고찰은 신속검토의 한 부분으로 볼 수 있었다. 신속 검토 내 어떤 검토 방법이 있는지는 현재 지나치게 다양한 방법들이 행해지고 있어 체계적으로 분류를 할 수 없어 신속 체계적 문헌고찰(rapid systematic reviews)과 신속하게 행해지되 체계적 문헌고찰이 아닌 것(rapid non-systematic reviews)으로만 구분하였다(그림 8).

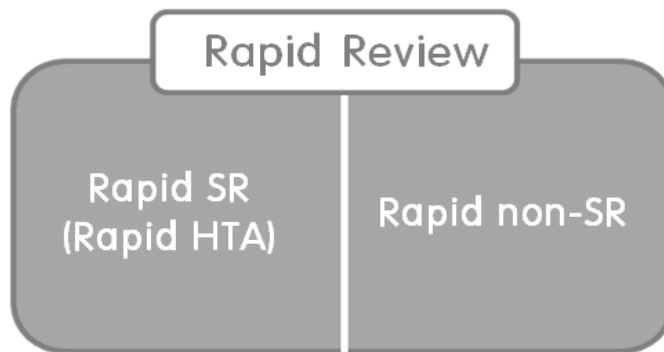


그림 8. 신속 검토(rapid reviews)와 신속 체계적 문헌고찰(rapid systematic reviews)

신속 검토 내 분류를 모호함을 보완하고 신속 체계적 문헌고찰의 방법론상에서의 위치를 좀 더 명확하게 파악하기 위해 보건의료에서부터 보건사회 영역까지 각 의료기술평가 기관

의 방법론 분류체계를 폭넓게 검색하였고, 가장 참고할 수 있다고 판단되는 분류는 표 5와 같다.

표 5. GSR(Government Social Research) 문헌검토 분류체계

용어	체계적인 검토 여부	정의 및 방법	평균 예상 소요시간
문헌검토 (Literature reviews)	X	관련 있는 연구들을 모아서 결론 도출	1주-2개월
간략검토 (Quick scoping reviews)	X	(좁은 범위의) 주제에 대한 빠른 검토	1주-2개월
신속한 근거평가 (Rapid evidence assessment)	O	(좁은 범위의) 주제에 대한 기존 연구들의 빠른 검토와 연구들의 자료합성	2-6개월
완전한 체계적 문헌고찰 (Full systematic reviews)	O	기존 연구들에 대한 폭 넓은 검토와 이 연구들의 자료합성	8-12개월
다중 체계적 문헌고찰 (Multi-arm systematic reviews)	O	의료기술의 전체적인 내용 정리와 여러 종류의 연구들을 대상으로 한 다양한 자료합성	최소 12개월
문헌고찰의 체계적 문헌고찰 (Review of reviews)	O	고찰문헌에 대한 문헌검토	완전한 체계적 문헌고찰 보다 시간이 덜 소요

GSR의 문헌검토 분류체계는 연구 시행기간과 체계적으로 수행되었는지 여부를 동시에 고려하였다. 본 연구의 신속 체계적 문헌고찰은 위 분류에 있어서 신속한 근거평가에 해당되는 것으로 판단되며, 신속한 근거평가의 방법과 특성을 파악함으로써 신속 체계적 문헌고찰의 방법과 특성을 파악할 수 있겠다.

신속한 근거평가는 제한된 주제에 대한 현존하는 연구들을 빠르게 개관하고 연구결과를 합성하여 핵심질문에 대하여 답하고자 하는 방법론으로, 신속성과 체계성을 동시에 가지고 있다는 것이 핵심적인 특징이다. 그래서 간략검토와는 연구결과 합성 여부(체계성)로 구별이 되고 완전한 체계적 문헌고찰과는 현존하는 연구들을 검토하는 폭과 깊이와 시행기간(신속성)에 의해 구분된다.

2) 기관현황 검토

각국 의료기술평가기관의 신속 체계적 문헌고찰 시행 현황을 파악하기 위해 두 연구자가 HTAi 웹사이트에 등재되어 있는 43개 의료기술평가기관 홈페이지를 방문하여 신속 체계적 문헌고찰 관련 매뉴얼, 공식문건, 또는 소개가 제시되어 있는지 수기 검토하였다. 이때 신속 체계적 문헌고찰이라는 용어에 대한 합의가 이루어지지 않은 상황을 고려하여, 신속 검토(rapid reviews)로 범위를 넓히고 검색어 'rapid', 'mini'로 포괄적으로 정보를 수집한 다음 선정과정을 거쳤다.

3) 신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews) 주요 관련연구 검토

1인의 연구자가 기관 현황 수기검토로 확보한 매뉴얼 및 공식문건의 참고문헌을 2차적으로 검토하여 신속 체계적 문헌고찰 관련 연구를 파악하였다. 또한, 참고문헌 검토만으로는 최근 연구에 대한 누락의 가능성이 있다고 판단하여 2007년 이후의 최근 연구에 대해서는 주요 데이터베이스에서 추가로 검색하였다. 검색을 시행한 동일한 연구자가 주요 연구를 선별 및 선정하였으며, 다른 1인의 연구자가 그 과정을 검토하고 최종 선정된 주요 연구에 대하여 합의를 이루었다.

2.3. 의료기술평가 관련 정보원 (information resource)

의료기술평가 관련 정보원(Information resource)을 정리하기 위해 기존에 한국보건 의료연구원 의료기술분석팀에서 정리한 안을 바탕으로 url을 재확인하고, 구성을 새롭게 하는 등 이를 개정(revision)하는 작업을 수행하였다. 특히 이번 정보원에는 국내 정보원을 새롭게 추가함으로써 국내에 산발적으로 흩어져 있는 정보원 정보를 하나로 묶어 집대성하고자 하였다. 의료기술평가 관련 정보원을 개정하기 위해 다음의 정보원을 추가로 활용하였다.

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
- INAHTA(International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- Health Technology Assessment on the Net - IHE Report

의료기술평가 관련 정보원은 데이터베이스, 의료기술평가기관, 임상시험 등록원, 근거중심보건의료, 임상진료지침, 보건의료관련 데이터베이스의 6가지로 범주로 구성하였으며 아래와 같이 정리하였다.

표 6. 정보원 정리 형식

국내/외	기관명(약어)	국가	url	설명
국외	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	미국	www.ahrq.gov	보건의료의 질, 비용, 성과 및 환자안전 등에 대한 연구를 수행하는 정부기관
국내	한국보건의료연구원	한국	www.neca.re.kr	의료기술평가를 수행하는 정부 연구기관

2.4. 임상진료지침 개발 매뉴얼 개정

2.4.1. 임상진료지침 작성 매뉴얼

2009년에 한국보건 의료연구원에서 제작된 임상진료지침 작성 매뉴얼과 2010년에 개발 예정인 체계적 문헌고찰 module을 기본골격으로 하여 목차를 확정하고 임상진료지침 개발 매뉴얼을 개정하였다.

임상진료지침 작성 간이 매뉴얼 ver 0.5		목차
한국보건 의료연구원 연구성과확산팀		일러두기 1
		요약 1
		개요 5
제 1부. 기획		1단계 임상진료지침 개발그룹 구성 6
		2단계 기존 지침 검토 8
		3단계 개발계획수립 13
		4단계 핵심질문 결정 17
제 2부. 개발		5단계 근거의 검색 19
		6단계 근거의 평가 25
		7단계 근거의 종합 30
		8단계 권고안 작성, 권고 등급결정 34
		9단계 합의안 도출 38
제 3부. 최종화		10단계 외부검토 및 개정계획 41
		11단계 지침 출판 44

그림 9. 2009년도에 개발된 임상진료지침 작성 간이 매뉴얼 ver 0.5

2.4.1.1. 개정 과정

본 진료지침 개발 매뉴얼의 내용은 의료원내 개발된 '임상진료지침 작성 간이 매뉴얼 (ver0.5)'와 CPG지원국의 '임상진료지침 수용개작 매뉴얼(ver1.0, ver 2.0)', CPG 지원국의 '진료지침 보고지침'을 검토하여 개발 단계를 수정 및 보완하였다. 근거의 검색, 평가 단계는 연구원내 진행 중인 '체계적 문헌고찰 매뉴얼', 'Using Systematic reviews' 와 연결성을 위해서 내용을 수정, 보완하였다.

또한 임상진료지침 개발 매뉴얼 초안에 대해 매뉴얼의 전체 흐름도, 각 단계별 내용과 요약 등에 대해 내부 연구자 회의를 거쳐 수정, 보완 작업을 거쳤다.

표 7. 임상연구지원센터에서 개발한 임상진료지침 수용개작 매뉴얼(ver 2.0) 목차

1부. 기획	module 1. 준비	단계 1. 진료지침 주제 선정	
		단계 2. 개발그룹 구성	
		단계 3. 기존 진료지침의 검토	
		단계 4. 개발방법의 결정	
		단계 5. 기획 업무 수행	
2부. 수용개작	module 2. 범위 결정과 문서화	단계 6. 범위와 핵심질문 결정 단계 7. 수용개작 계획의 문서화	
	module 3. 진료지침 검색과 선별	단계 8. 진료지침 검색 단계 9. 검색된 진료지침에 대한 선별 작업 및 기획안 확정	
	module 4. 진료지침 평가	단계 10. 진료지침의 질 평가 단계 11. 진료지침의 최신성 평가 단계 12. 진료지침의 내용 평가 단계 13. 진료지침의 근거 평가 단계 14. 권고의 수용성과 적용성 평가	
	module 5. 결정과 선택	단계 15. 평가의 검토 단계 16. 권고의 선택과 수정	
	module 6. 진료지침 초안 작성	단계 17. 수용개작 진료지침 초안 작성	
	3부. 확정	module 7. 외부 검토 및 승인	단계 18. 외부검토 단계 19. 관련 단체의 공식적 승인 요청 단계 20. 원 진료지침 개발자의 자문 단계 21. 관련 문서와 참고문헌 정리
module 8. 갱신 계획			단계 22. 진료지침 갱신 계획
module 9. 최종 진료지침			단계 23. 최종 진료지침 작성

3. 연구결과

3.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구 선정

3.1.1. 체계적 문헌고찰 관련 도구

체계적 문헌고찰에 사용되는 도구는 문헌 분류도구와 비돌림 위험 평가 도구가 있으며 한국보건 의료 연구원에서 사용할 도구를 선정하기 위해 타당도 검증을 수행하였다.

3.1.1.1. 연구설계 분류도구

연구설계 분류도구로 알려진 것들은 Zaza(2000)⁸⁾, West(2002)⁹⁾, NICE(2009)¹⁰⁾, Cochrane(2009)¹¹⁾, DAMI(2009) 등이었으며 타당도 검증이 되지 않은 경우가 대부분이었다. 타 의료기술평가기관의 의사 결정 참고사항을 검토한 결과 각 도구의 장단점 위주로 언급하고 있거나, 혹은 각 연구디자인에서 평가 필요한 항목을 정의하여 어떠한 도구가 그 항목을 만족하는지 살펴본 것이 많았다.

8) Zaza S, Wright-De Aguero LK, Briss PA, et al. Data collection instrument and procedure for systematic reviews in the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. Am J Prev Med. 2000;18:44-74.

9) West S, King V, Carey TS, et al. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence. Evidence Report/Technology Assessment No. 47 (Prepared by the Research Triangle Institute—University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0011). AHRQ Publication No. 02-E016. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2002.

10) National Institute for Health and clinical excellence. Methods for development of NICE public health guidance. Available at : <http://www.nice.org.uk/>. Accessibility verified 2009.

11) Higgins JPT, Green S (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

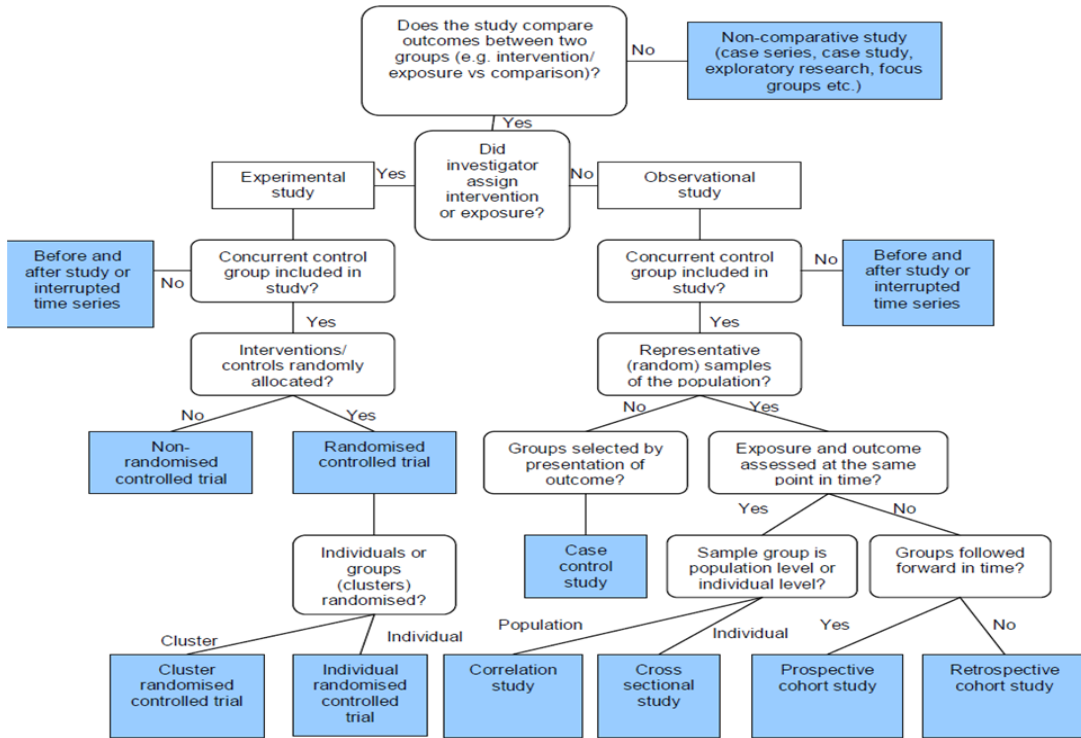


그림 10. NICE에 의해 개발된 문헌의 분류도구

표 8. NICE에서 개발된 문헌분류도구와 DAMI의 장단점 비교

	NICE, 2009	DAMI, 2009
장점	<ul style="list-style-type: none"> • Study designs에 대한 기술이 상세함 • 연구 설계의 수가 많음 	<ul style="list-style-type: none"> • 질문별 이용자 매뉴얼이 상세함
단점	<ul style="list-style-type: none"> • 초보자의 경우 연구설계를 분류해내기 어려울 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> • 개발된 분류도구의 신뢰도 및 타당도 평가를 수행 후 수정 보완될 필요가 있음(타당도 검증됨)

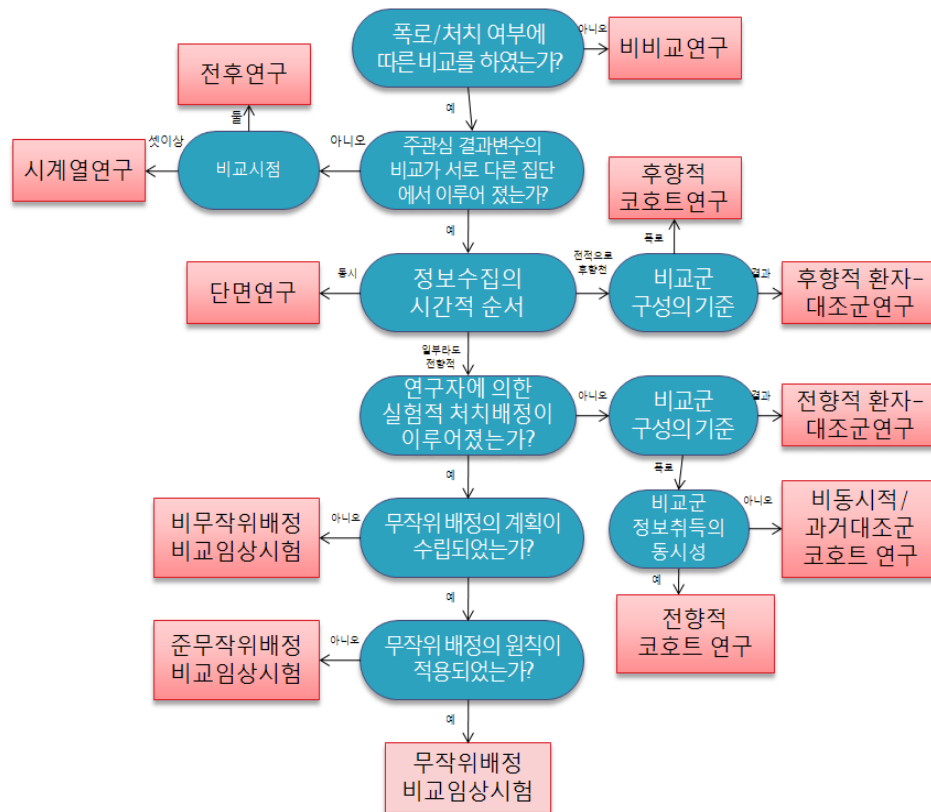


그림 11. DAMI에 의한 문헌분류도구

3.1.1.2. 연구의 비돌림 위험 평가 도구

연구의 비돌림 위험평가 도구는 크게 1) 척도방식(Scale)의 도구와 2) Checklist 방식의 도구가 있었다. 각 도구의 특징을 조사한 결과는 다음과 같다.

1) 척도방식의 도구

척도 방식의 도구는 각 항목에 대해 점수를 매기고, 전체 점수를 합산하는 형태가 가장 일반적이다. 척도 방식의 도구는 평가를 지나치게 단순화하고 경험적인 평가 등이 반영되지 않는 문제점이 있다. 일반적으로 점수화 하는 평가방식이 가지고 있는 전형적인 문제 외에 연구의 수행방식에 대한 질을 평가하기 보다는 연구가 보고된 질을 평가하는데 보다 초점이 맞추어져 있다. 또한 무작위배정순서의 은폐에 대한 평가항목이 다루어지지 않는 등에 대한 주요한 문제를 가지고 있어 추천하지 않는 도구이므로 본 연구에서는 선정하지 않기로 하였다.

2) Checklist 방식의 도구

SIGN

SIGN에서 개발된 도구는 연구의 내적타당도와 전반적 질평가를 평가하는 도구로서 자료추출 형식까지 같이 포함하고 있는 Checklist 형식의 비뚤림 위험평가 도구이다. 연구 설계별로 평가할 수 있는 기준이나 상세 매뉴얼을 제공하고 있는 것이 장점이지만 각 영역에 대한 평가 대신 전반적인 질을 평가하기 때문에 최근에는 잘 사용되지 않는 도구이다.

Cochrane 도구

Checklist 방식과 영역평가 방식의 결합된 형태를 갖추고 있으며, 문항을 단순화한 반면에 같은 문항에 대한 주관적이거나 자의적인 답변의 가능성을 최소화하고 평가자의 연구 방법론에 대한 이해도와 숙련도에 따른 평가결과의 변동을 최소화하기 위한 노력을 기울여 만들어진 도구라 할 수 있다. 문헌에 보고된 내용과 계획되었던 내용과의 차이를 통해 선택적 보고에 의한 비뚤림을 평가하기 위한 영역이 추가된 것은 다른 도구에서 다루지 않은 부분이라는 점에서 장점을 지닌다.

표 9. 코크란 그룹의 비뚤림 위험 평가 도구

항목	선택
무작위 배정순서 생성 무작위 순서의 부적절한 생성에 따른 선택 비뚤림(중재 배정 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
배정순서 은폐 부적절한 배정순서 은폐에 따른 선택 비뚤림(중재 배정 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림 연구 참여자, 연구자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 실행 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
결과평가에 대한 눈가림 결과평가자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 결과 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
불충분한 결과자료 불충분한 결과자료의 특성이나 처리로 인한 탈락 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
선택적 보고 선택적 결과 보고로 인한 보고 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

그 외 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음
다른 영역에서 평가하지 못한 문제점으로 인해 발생한 비뚤림	<input type="checkbox"/> 높음
	<input type="checkbox"/> 불확실

검색 결과 다음의 비뚤림 위험 평가 도구가 대표적으로 사용되고 있음을 확인하였다. 비무작위배정 비교임상시험의 경우 여러 가지 비뚤림 위험 평가도구가 보고되고 있었으나 비무작위배정 비교임상시험 연구는 대체로 방법론적 질이 높지 않거나 보고의 질이 낮아서 방법론적 질을 일관적으로 적용하기 어렵다는 제한점이 있다. 그렇기 때문에 비무작위배정 비교임상시험 연구를 체계적 문헌고찰에 포함할지 여부에 대해 논란의 여지가 있고, 기존의 도구들이 가진 한계점 때문에 대표적으로 사용되고 있는 도구가 존재하지는 않았다.

표 10. 비뚤림 위험 평가에 사용되는 도구

연구 설계	조사된 도구	대표적으로 사용되고 있는 도구
체계적 문헌고찰	AMSTAR, SIGN 등	AMSTAR
무작위배정 비교임상시험	SIGN, Cochrane's Risk of Bias 등	Cochrane's Risk of Bias
비무작위배정 비교임상시험	New Castle Ottawa, MINORS, SIGN, DAMI 등	-

3.1.2. 연구설계 분류도구

문헌 분류도구의 타당성을 검증한 결과 다음의 결과를 얻을 수 있었다.

3.1.2.1. Agreement and reliability

새로이 개발된 분류도구(DAMI)를 기준으로 분류된 전체 70편의 일차 연구의 분포는 다음과 같다. 무작위배정 비교임상시험연구가 22편으로 가장 많았고, 시계열연구 16편, 전향적 코호트 연구 11편 순 이었다. 환자-대조군 연구는 없었다.

표 11. 문헌분류 도구 평가에 사용된 일차 연구 유형의 분포

연구설계	n
비비교연구 (Non comparative study)	8
전후연구 (Before and after study)	5
시계열연구 (Interrupted time series)	16
비무작위배정 비교임상시험연구(Non-randomized controlled trial)	3
무작위배정 비교임상시험연구(Randomized controlled trial)	22
전향적 코호트 연구(Prospective cohort study)	11
후향적 코호트 연구(Retrospective cohort study)	3
비동시적/과거 대조군 코호트 연구(Non-concurrent/historical controlled cohort study)	2
합계	70

3.1.2.2. Inter-reviewer agreement

3명의 연구자가 두 팀을 이루어 DAMI(2009)의 문헌 분류도구를 사용하여 문헌을 분류결과, kappa statistic 0.823으로 almost perfect의 일치도를 보였고, NICE(2009) 알고리즘을 이용한 문헌 분류에서도 유사하게 kappa statistic 0.820으로 almost perfect의 일치율을 보였다.

표 12. 두 명의 reviewer에 의한 DAMI(2009)의 연구설계 분류 일치도

평가자 B에 의한 연구설계 분류									
평가자 A에 의한 연구 유형 분류	non compa rative study	before and after study	interru pted time series	non-ra ndomiz ed control led trial	rando mized control led trial	prospe ctive cohort study	retrosp ective cohort study	noncon current/ historical control led cohort study	Total
non comparative study	8	0	0	0	0	0	0	0	8
before and after study	0	5	3	0	0	0	0	0	8
interrupted time series	0	0	12	0	0	0	0	0	12
non-randomized controlled trial	0	0	0	0	0	1	0	0	1
randomized controlled trial	0	1	0	0	21	0	0	0	22
prospective cohort study	0	0	2	1	0	9	0	0	12
retrospective cohort study	0	0	0	1	0	1	3	0	5
nonconcurrent/historical controlled cohort study	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Total	8	6	17	2	21	11	3	2	70

Kappa = 0.823 (SE 0.054) (agreement rate= 85.7%)

표 13. 두 명의 reviewer에 의한 NICE(2009)의 연구설계 분류 일치도

평가자 A에 의한 연구 유형 분류	평가자 B에 의한 연구설계 분류							Total
	non compar ative study	before and after study	interrup ted time series	non -rando mized control led trial	randomi zed control led trial	prospe ctive cohort study	retrosp ective cohort study	
non comparative study	8	0	0	0	0	0	0	8
before and after study	0	4	1	0	0	0	0	5
interrupted time series	0	0	15	0	0	0	0	15
non-randomized controlled trial	0	0	0	0	0	1	0	1
randomized controlled trial	0	1	0	0	21	0	0	22
prospective cohort study	0	0	2	1	0	9	0	12
retrospective cohort study	0	0	0	1	0	3	3	7
Total	8	5	18	2	21	13	3	70

Kappa = 0.820 (SE 0.057) (agreement rate= 85.7%)

3.1.2.3. Agreement rate between DAMI and NICE typology

3명의 연구자가 두 팀을 이루어 DAMI(2009) 문헌 분류도구와 NICE(2009)의 문헌 분류도구를 이용하여 두 도구 간 일치도를 확인한 결과, kappa statistic 0.946으로 almost perfect의 일치도를 보였다. 특징적인 것은 NICE의 분류도구에서는 nonconcurrent/historical controlled cohort study의 세부 구분이 없이 prospective cohort study로 분류되지만, 새로이 개발된 도구에서는 비교군의 정보 취득의 동시성에서 그렇지 않을 경우는 비동시적/과거대조군 코호트연구로 분류한 부분이 달랐다.

표 14. 두 도구간의 연구설계 분류의 일치도

NICE (2009)	DAMIII (2009)								Total
	non compara tive study	before and after study	interr upted time series	non -rando mized control led trial	rando mized control led trial	prosp ective cohort study	retrosp ective cohort study	noncon current/ historical controlle d cohort study	
non comparative study	8	0	0	0	0	0	0	0	8
before and after study	0	5	1	0	0	0	0	0	6
interrupted time series	0	0	15	0	0	0	0	0	15
non-randomiz ed controlled trial	0	0	0	2	0	0	0	0	2
randomized controlled trial	0	0	0	0	22	0	0	0	22
prospective cohort study	0	0	0	0	0	11	0	2	13
retrospective cohort study	0	0	0	0	0	0	4	0	4
Total	8	5	16	2	22	11	4	2	70

Kappa = 0.946 (SE 0.056) (agreement rate= 95.7%)

3.1.2.4. Feasibility

두 명의 reviewer에 의해 두 도구를 이용하여 연구설계의 분류를 완료하는데 소요된 평균 시간은 새로 개발된 분류도구 113.4초(95% CI 99.399 - 127.3724), NICE의 분류도구는 132.6초(95% CI 116.05 - 149.1357)로 새로 개발된 분류도구가 적게 소요되었다(p=0.046; t-test). 2명씩 짝지어서 수행된 전체 3명의 평가자들을 대상으로 사용의 편의성에 대한 7점 리커트 척도 질문에서, 문장의 명확성과 간결성(clarity and simplicity) 평균 6점, 평가항목이 완결성(Completeness) 6.6점, 사용하기 편리함(User-friendly) 6.3점으로 평가되어 새로이 개발된 분류도구의 사용가능성이 높은 것으로 평가되었다.

3.1.3. 비돌림위험 평가도구

3.1.3.1. 체계적 문헌고찰 연구의 비돌림 위험 평가 도구: AMSTAR

한국보건의료연구원에서 사용할 체계적 문헌고찰 연구의 비돌림 위험 평가 도구로는 체크리스트형 비돌림 위험 평가 도구면서 방법론적 질에 대한 항목을 다루고 있는 AMSTAR를 선정하였다. 한국보건의료연구원에서 공식적으로 AMSTAR를 사용하는 것에 대한 Endorsement는 저자측에서 공식적인 절차는 없다는 답변을 얻었다.

	체크리스트형 질 평가	척도형(scale) 질 평가
보고의 질		
방법론적 질	√	

3.1.3.2. 무작위배정 비교임상연구의 비돌림 위험 평가 도구: Cochrane's Risk of bias

한국보건의료연구원에서 사용할 무작위 임상연구의 비돌림 위험 평가 도구로는 체크리스트형 비돌림 위험 평가 도구면서 방법론적 질에 대한 항목을 다루고 있는 Cochrane's Risk of bias를 선정하였다. 한국보건의료연구원에서 공식적으로 Cochrane's risk of bias를 사용하는 것에 대한 Endorsement는 해당 그룹으로부터 사용해도 괜찮다는 회신을 받았다.

	체크리스트형 질 평가	척도형(scale) 질 평가
보고의 질		
방법론적 질	√	

3.1.3.3. 비무작위배정 비교임상연구의 비돌림 위험 평가 도구

1) Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

NOS는 비무작위배정 비교임상시험 연구의 질을 평가하기 위한 도구로서 포괄적인 항목을 다루고 있으며 Cochrane 비무작위 배정연구 방법 그룹에서 추천하고 있는 도구이다. 이 도구는 8개 문항이고 짧아서 적용이 쉽다는 장점이 있다. 그러나 각 문항은 연구 주제

에 따라 수정이 필요하며 아직 타당도 검증이 되지 않았다는 단점이 있다.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation ✖
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases ✖
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls ✖
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) ✖
 - b) no description of source

✓Case- control studies
✓Cohort studies

Comparability

그림 12. NewCastle-Ottawa Scale(NOS)의 질평가 도구

2) MINORS

MINORS는 비무작위배정 비교임상시험 연구의 질을 평가하기 위해 개발된 도구로서 방법론적인 측면에서 평가할 수 있는 8문항과 비교 연구에서 추가할 수 있는 추가 4문항, 총 12문항으로 구성되어 있다. 타당도 검증이 되었다는 장점이 있으나 척도(scale)로 되어 있다는 단점이 있다. 또한 이용자 매뉴얼이 존재하지 않고, 어느 연구 설계까지를 비교 연구로 판단할 지(예. 전후연구 등)가 명확하지 않다는 점도 제한점이다.

Methodological items for non-randomized studies	Score [†]
1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature 2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion) 3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study 4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis. 5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated 6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events 7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint 8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes Additional criteria in the case of comparative study 9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data 10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison) 11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results 12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk	

[†]The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

그림 13. MINORS-비틀림 위험 평가도구

3) RoBANS

RoBANS는 Cochrane의 비뚤림 원천(선택, 수행, 탈락, 결과 확인, 선택적 보고) 및 Newcastle-Ottwa, NICE PHC, AHRQ EPC, Cochrane ver 4.2, GRADE manual 등을 참조하여 개발된 비뚤림위험 평가 도구이다.

한국보건의료연구원에서 사용할 비무작위배정 비교임상연구의 비뚤림 위험 평가 도구로는 체크리스트형 비뚤림 위험 평가 도구면서 방법론적 질에 대한 항목을 다루고 있는 RoBANS를 선정하였다. 다만 아직 타당도 검증이 이루어지지 않은 도구이기 때문에 본 연구에서는 이미 타당도 검증이 되어있는 MINORS 도구와의 비교를 통해 RoBANS 도구의 타당도를 검증하고자 하였다.

표 15. RoBANS 도구

영역	설명	비뚤림 위험	판단 근거 (논문에서 그대로 인용함)
대상군 선정	부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재(노출) 측정	부적절한 중재(노출) 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가에 대한 눈가림	부적절한 결과 평가 눈가림으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

이상을 비교하면 다음과 같다.

표 16. 비무작위배정 임상시험 연구의 비뚤림 위험 평가도구들의 비교

NOS	RoBANS, 2009	MINORS, 2003
<ul style="list-style-type: none"> • 이용 매뉴얼 있음 • 연구설계- case control study와 cohort study 구 분되어 있음 • Cochrane NRS group에서 권장함 	<ul style="list-style-type: none"> • 이용 매뉴얼 있음 • 연구설계- 범용성 • (코호트 연구, 비무작위 시험/ 환자-대조군 연구/전후 연구) 	<ul style="list-style-type: none"> • 이용 매뉴얼 있음 • 연구설계- 범용성 • Inter-reviewer agreement • Test-retest reliability • Validation 완료

연구설계(Study Designs)

RoBANS 도구의 타당도를 검증하기 위해 문헌의 분류도구 타당도 검증을 위해 사용된 문헌을 이용하였다. 이 가운데 비무작위배정 비교임상시험으로 분류된 39편을 대상으로 타당도 검증을 수행하였다.

표 17. RoBANS 타당도 검증을 위해 사용한 문헌

Study designs	n
before and after study	5
interrupted time series	16
non-randomized controlled trial	3
prospective cohort study	10
retrospective cohort study	3
non-concurrent/historical controlled cohort study	2
Total	39

평가자간 동의수준(Inter-reviewer agreement)

평가할 문헌 39편은 난수를 생성하여 배정하였고 3명의 연구자(JE, YJ, HJ)가 한 연구당 두 명씩 짝을 지어 각자 연구의 비뚤림 위험을 평가하였다. RoBANS의 비뚤림 영역 별 weighted kappa값은 다음과 같다. 모든 영역에서 동의율(Agreement)은 70~90%로 매우 높았다.

눈가림 영역의 경우 weighted kappa값이 0.7434로 일치성이 매우 높았으며, 중재

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

/노출 측정, 선택적 보고 영역의 경우 weighted kappa값을 구할 수 없었으나(cell 빈도가 0) 동의율이 83%로 매우 높았다. 교란변수, 불완전보고 영역의 경우 weighted kappa값이 각각 0.3474, 0.3821로 일치성이 낮았으며 대상군 선정은 0.47로 대체로 일치성이 높았다.

표 18. 두 명의 평가자에 의한 RoBANS(2009)의 비뚤림 위험 평가 일치도

Domain	low	unclear	high	weighted kappa	SD	p-value	agreement (%)
Selection of participants	48	12	18	0.4714	0.1215	0.0001	76.92
Confounder	35	27	16	0.3474	0.1247	0.0027	73.08
Measurement of exposure (intervention)	70	3	5	NA	-	-	83.33
Blinding of outcome assessors	36	4	38	0.7434	0.1517	<0.0001	87.18
Incomplete outcome data	38	31	9	0.3821	0.1273	0.0013	78.21
Selective outcome reporting	11	65	2	NA	-	-	83.33

NA: Not assessable. The cell frequency is 0

주요 영역 세 가지의 비뚤림 평가를 바탕으로 전체적 비뚤림 평가 위험도 평가 시 비뚤림 위험 높음(High)으로 평가된 문헌이 4편밖에 되지 않아 비뚤림 위험 높음(High, n=17)와 불확실(Unclear, n=4)로 평가된 연구를 하나로 묶어(n=21) 비뚤림 위험도가 낮은(Low) 연구 18편과 비뚤림 위험도에 따른 기타 지표를 비교 평가하였다.

표 19. RoBANS로 평가한 전반적 비뚤림 위험 평가 결과

전반적 비뚤림 위험도	문헌 수(%)
High/Unclear	21(53.8%)
Low	18(46.2%)
합계	39

이해상충 보고 여부와 전체적 비뚤림 위험 평가

이해상충을 보고한 연구와 보고하지 않은 연구 간에 전체적 비뚤림 위험 평가 결과에 차이가 있는지 분석한 결과 χ^2 검정값은 0.626으로 이해상충 보고와 비뚤림 위험의 차이는 유의하지 않았다(p=0.429). 세부 분석 시 비뚤림 위험이 낮아도 이해상충에 대해 보고

하지 않는 경우가 전체의 20.5%로(n=8) 많았으며 이해상충 보고를 하지 않거나 불확실한 경우가 절반 이상을 차지하였다(전체의 51.3%, n=20).

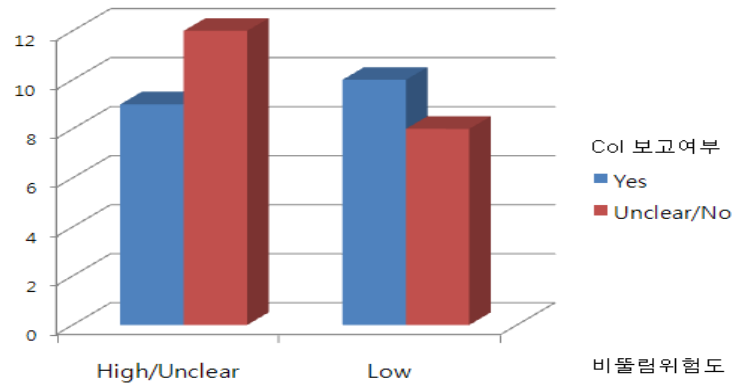


그림 14. 이해상충보고 여부에 따른 비돌림 위험도 평가 결과

연구비 출처 보고 여부와 전체적 비돌림 위험 평가

이해상충을 보고한 연구 중(n=21) 연구비 출처를 비영리단체와 산업체로 나누어 분석하였을 때, 연구비 출처를 보고한 연구와 보고하지 않은 연구 간에 전반적 비돌림 위험 평가 결과에 차이가 있는지 분석한 결과 χ^2 test 결과는 1.987로 두 군 간의 비돌림 위험도 차이는 유의하지 않았다(p=0.159). 다만 비영리단체에서 후원한 연구의 경우 비돌림 위험도가 높은 연구는 없었으며 비돌림 위험도가 불확실한 경우도 비영리단체에서 후원한 경우가 더 적었다. 그러나 산업체에서 후원한 연구 5편(12.8%)도 비돌림 위험이 낮은 연구였으며 이는 비영리단체에서 후원한 비돌림 위험이 낮은 연구의 수와 동일하였다.

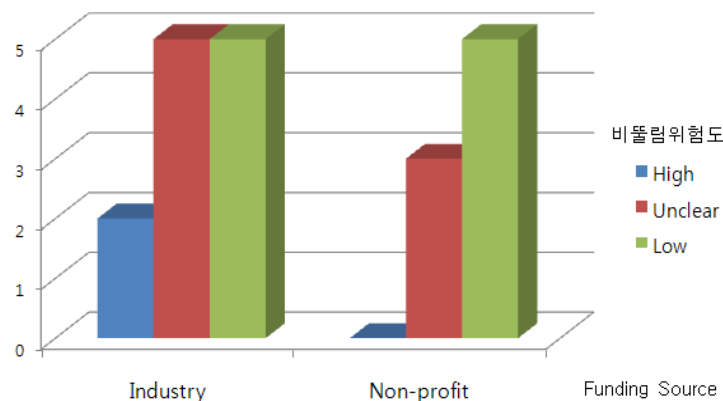


그림 15. 연구비 출처에 따른 비돌림 위험 평가 결과

영향력 지수(Impact factor)와 전반적 비돌림 위험 평가

평가에 포함된 39편 중 영향력 지수가 있는 연구는 29편(74.4%)이었고, 영향력 지수 정보가 없는 연구는 10편이었다(25.6%). 영향력 지수와 전반적 비돌림 위험 평가 결과를 비교했을 때 비돌림 위험도가 낮은 연구의 평균 영향력 지수는 10.268(표준편차: 15.89), 비돌림 위험도가 높거나 불확실한 연구의 평균 영향력 지수는 2.594(표준편차: 1.26)로 비돌림 위험도가 낮은 연구의 영향력 지수가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(t-test, $p=0.095$).

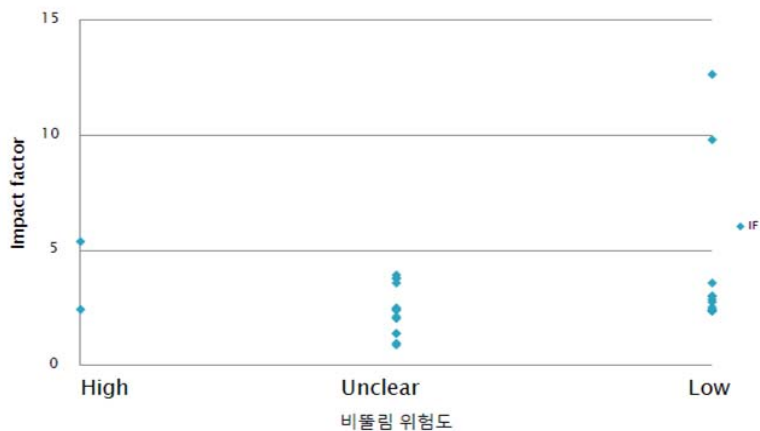


그림 16. 영향력 지수와 비돌림 위험도 평가 결과

효과추정치(Estimated effect size)와 전반적 비돌림 위험 평가

전반적 비돌림 위험 평가 결과와 효과 추정치 사이의 관계를 확인하고자 변량효과 모형을 이용해 pooled effect size의 결과값을 비교하였다. 다만 포함된 연구 주제와 보고하고 있는 효과 측정치가 달라서 같은 주제끼리 묶어 비교를 하였다. 약물방출스텐트와 금속스텐트 연구의 경우 상대 위험도값을 기준으로 비교하였고, 진통제 사용량 비교 연구의 경우 통증에 대한 표준화된 평균 차이(Standardized mean difference)값을 기준으로 비교하였다.

그러나 아래 그림과 같이 비돌림 위험 평가 결과와 효과 추정치 사이에 특별한 경향성을 보이지는 않았다. Stent 연구의 경우 비돌림 위험이 높거나 불확실한 연구의 이질성이 특히 커서 비돌림 위험이 낮은 연구와 직접 비교할 수는 없었다. Pain 연구의 경우 통계적인 이질성은 낮았지만 포함된 연구의 이질성(예. 중재방법(약물, 투여경로), 대상군)이 커서 결과를 해석할 수 없었다.

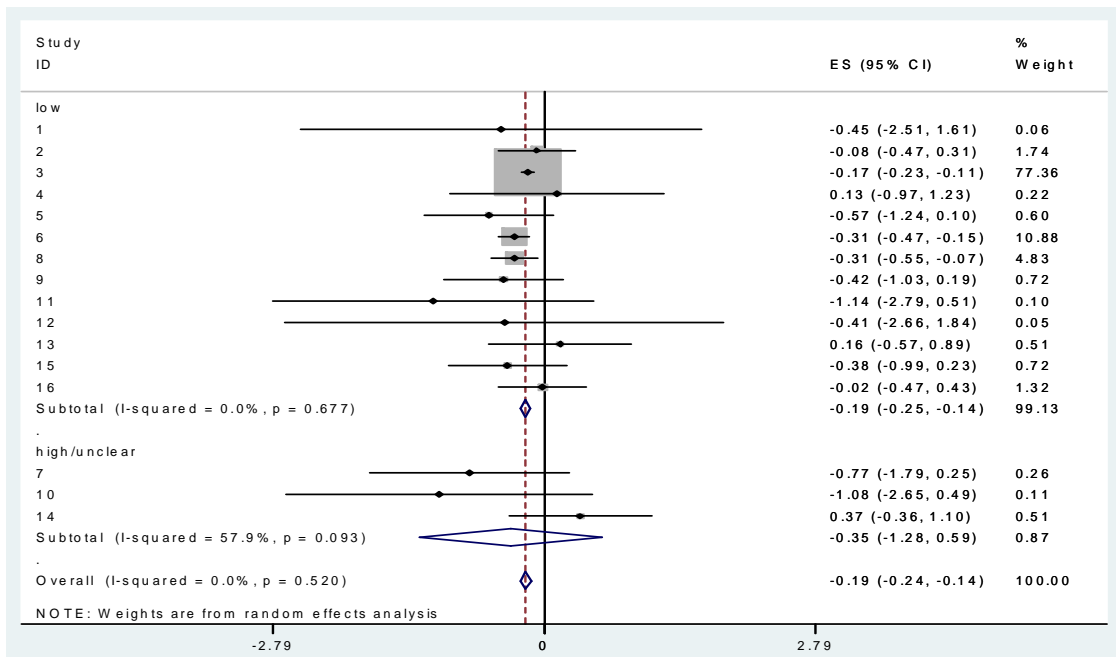


그림 17. RoBAN를 통해 평가된 비무작위연구의 전반적 비뚤림 위험 평가 결과 (low vs. high/unclear): stent 연구

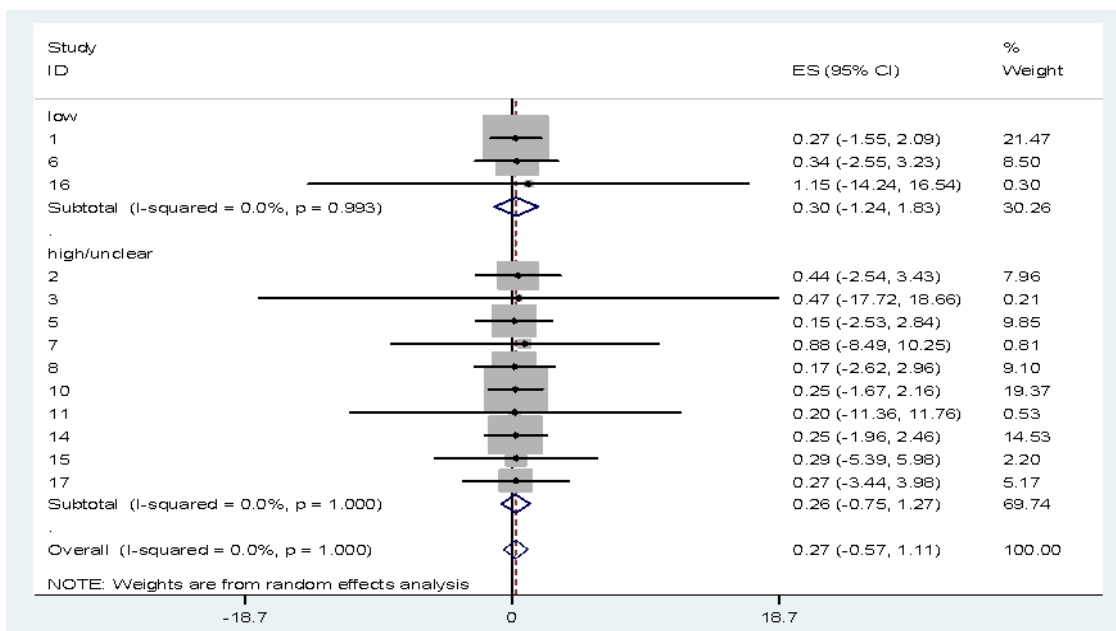


그림 18. RoBAN를 통해 평가된 비무작위연구의 전반적 비뚤림 위험 평가 결과 (low vs. high/unclear): pain 연구

Feasibility

두 명의 평가자에 의해 두 도구를 이용하여 비돌림 위험을 평가하는데 소요된 평균 시간은 RoBANS는 9분 5초(표준편차 3분 39초), MINORS는 10분 45초(표준편차: 3분 54초)로 새로 개발된 비돌림 위험 평가 도구(RoBANS)가 적게 소요되었다($p=0.18$ for t-test). 2명씩 짝지어서 수행된 전체 3명의 평가자들을 대상으로 사용의 편의성에 대한 7점 리커트 척도 질문에서, 문장의 명확성과 간결성(Clarify and simplicity) 평균 6점, 평가항목이 완결성(Completeness) 6점, 사용하기 편리함(User-friendly) 5점으로 평가되어 새로이 개발된 분류도구의 사용가능성이 높은 것으로 평가되었다.

Face validity

역학, 근거중심의료 전문가 8명을 대상으로 RoBANS에 대한 face validity를 시행한 결과는 그림과 같았으며 전반적인 결과는 100점 만점을 기준으로 61~85.7점의 분포를 보였으며 fair한 것으로 나타났다. 또한 RoBANS 사용 추천 여부에 대한 질문에서도 '강력하게 추천한다'로 응답한 전문가가 1명, '조건부로 추천한다'로 응답한 전문가가 6명으로 RoBANS 사용을 추천하였다(사용 추천 여부에 대해 1명은 응답하지 않음).

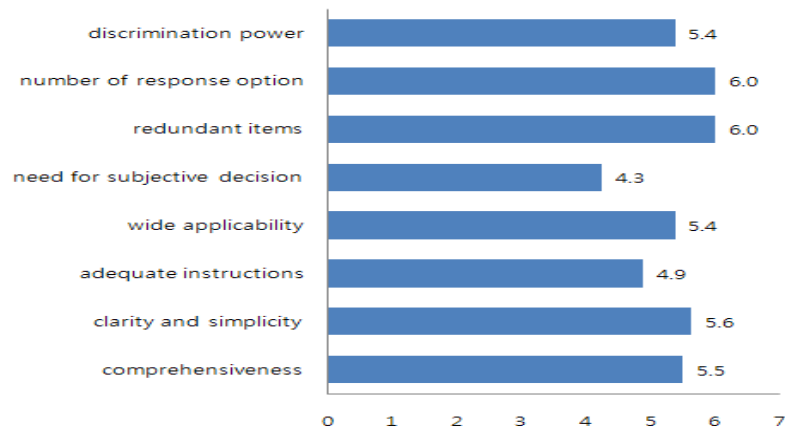


그림 19. RoBANS에 대한 전문가 face validity 결과 (n=8)

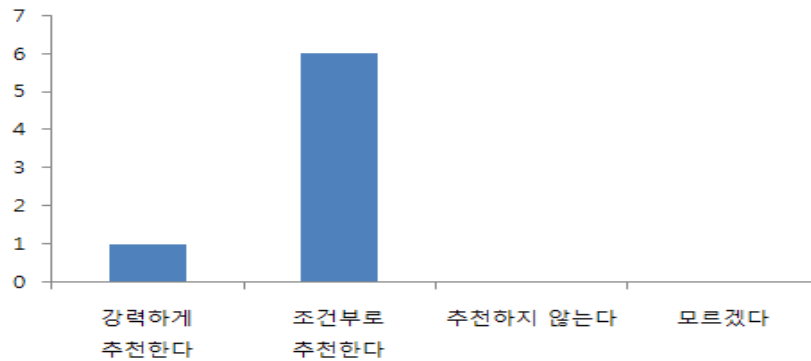


그림 20. RoBANS에 대한 전문가 face validity 결과 - 사용 추천여부 (n=7)

결론적으로 한국보건의료연구원에서 사용할 무작위 임상연구의 비뚤림 위험 평가 도구로는 체크리스트형 비뚤림 위험 평가 도구면서 방법론적 질에 대한 항목을 다루고 있는 RoBANS를 선정하였다.

	체크리스트형 질 평가	척도형(scale) 질 평가
보고의 질		
방법론적 질	√	

3.1.4. 체계적 문헌고찰 보고 지침

Equator 홈페이지를 통해 2009년 QUOROM(Quality of Reporting of Meta-analyses)이 PRISMA로 변경된 것을 확인하였고 PRISMA를 체계적 문헌고찰 보고 지침으로 선정하였다. 한글번역, 영문으로 역번역한 결과는 PRISMA group의 Shamseer, Larissa [Ishamseer@ohri.ca] 코디네이터와의 3차례 서신 교환을 통해 확정되었다. 확정된 국문판 PRISMA를 체계적 문헌고찰 매뉴얼의 9장. 보고서 작성란에 수록하였다.

3.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼 개발

3.2.1. 국내외 자료 조사 및 현황

여러 국가의 대표적 보건의료연구기관은 각 기관의 연구가 일관성 있게 진행될 수 있고, 균질한(homogeneous) 결과를 도출시킬 수 있도록 하기위해, 각 기관 고유의 매뉴얼을 제작해서 사용하고 있었다. 체계적 문헌고찰에만 국한하여 매뉴얼을 발간하고 있는 경우도 있었으나 의료기술평가 가이드라인을 제시하면서 세부 내용으로 체계적 문헌고찰에 대해 다루고 있는 경우도 있었다. 다만 대부분의 기관에서는 메타분석을 다루고 있지 않았으며 CRD와 코크란 그룹만이 다루고 있었다. 또한 대부분 매뉴얼은 영국의 기관에서 개발된 것이 다수를 차지하고 있었고, 한국의 경우 별도의 매뉴얼을 제작해서 사용하고 있는 기관을 발견하지 못하였다.

3.2.1.1. Centre for Reviews and Dissemination(CRD)

영국의 대표적 체계적 문헌고찰 및 의료기술평가 보고서 DB인 CRD는 고유의 SR guideline을 제작한 바 있다. 중재법뿐만 아니라 진단법에 대한 체계적 문헌고찰, 보건(public health) 중재에 대한 체계적 문헌고찰, 이상반응(adverse event)에 대한 체계적 문헌고찰, 경제성 평가에 대한 체계적 문헌고찰 등에 대한 내용도 같이 수록하고 있는 것이 특징이다.


 <p>Systematic Reviews</p> <p>CRD's guidance for undertaking reviews in health care</p>	<p>CHAPTER 1 CORE PRINCIPLES AND METHODS FOR CONDUCTING A SYSTEMATIC REVIEW OF HEALTH INTERVENTIONS</p>																																																																																																																	
	<table border="0"> <tr> <td>1.1</td> <td>GETTING STARTED</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>1.1.1</td> <td>Is a review required?</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>1.1.2</td> <td>The review team</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>1.1.3</td> <td>The advisory group</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1.2</td> <td>THE REVIEW PROTOCOL</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1.2.1</td> <td>Introduction</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1.2.2</td> <td>Key areas to cover in a review protocol</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.1</td> <td>Background</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.2</td> <td>Review question and inclusion criteria</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.3</td> <td>Defining inclusion criteria</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.4</td> <td>Identifying research evidence</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.5</td> <td>Study selection</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.6</td> <td>Data extraction</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.7</td> <td>Quality assessment</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.8</td> <td>Data synthesis</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>1.2.2.9</td> <td>Dissemination</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>1.2.3</td> <td>Approval of the draft protocol</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>1.2.4</td> <td>How to deal with protocol amendments during the review</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>1.3</td> <td>UNDERTAKING THE REVIEW</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>1.3.1</td> <td>Identifying research evidence for systematic reviews</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.1</td> <td>Revising publication and language bases</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.2</td> <td>Searching electronic databases</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.3</td> <td>Searching other sources</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.4</td> <td>Constructing the search strategy for electronic databases</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.5</td> <td>Text mining</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.6</td> <td>Updating literature searches</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.7</td> <td>Current awareness</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.8</td> <td>Managing references</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.9</td> <td>Obtaining documents</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>1.3.1.10</td> <td>Documenting the search</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>1.3.2</td> <td>Study selection</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>1.3.2.1</td> <td>Process for study selection</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>1.3.3</td> <td>Data extraction</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>1.3.3.1</td> <td>Design</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>1.3.3.2</td> <td>Content</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>1.3.3.3</td> <td>Software</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>1.3.3.4</td> <td>Piloting data extraction</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>1.3.3.5</td> <td>Process of data extraction</td> <td>29</td> </tr> </table>	1.1	GETTING STARTED	3	1.1.1	Is a review required?	3	1.1.2	The review team	4	1.1.3	The advisory group	5	1.2	THE REVIEW PROTOCOL	6	1.2.1	Introduction	6	1.2.2	Key areas to cover in a review protocol	6	1.2.2.1	Background	6	1.2.2.2	Review question and inclusion criteria	10	1.2.2.3	Defining inclusion criteria	13	1.2.2.4	Identifying research evidence	13	1.2.2.5	Study selection	13	1.2.2.6	Data extraction	14	1.2.2.7	Quality assessment	14	1.2.2.8	Data synthesis	14	1.2.2.9	Dissemination	14	1.2.3	Approval of the draft protocol	14	1.2.4	How to deal with protocol amendments during the review	15	1.3	UNDERTAKING THE REVIEW	16	1.3.1	Identifying research evidence for systematic reviews	16	1.3.1.1	Revising publication and language bases	16	1.3.1.2	Searching electronic databases	17	1.3.1.3	Searching other sources	17	1.3.1.4	Constructing the search strategy for electronic databases	19	1.3.1.5	Text mining	20	1.3.1.6	Updating literature searches	20	1.3.1.7	Current awareness	20	1.3.1.8	Managing references	21	1.3.1.9	Obtaining documents	21	1.3.1.10	Documenting the search	23	1.3.2	Study selection	23	1.3.2.1	Process for study selection	23	1.3.3	Data extraction	28	1.3.3.1	Design	28	1.3.3.2	Content	28	1.3.3.3	Software	29	1.3.3.4	Piloting data extraction	29	1.3.3.5	Process of data extraction
1.1	GETTING STARTED	3																																																																																																																
1.1.1	Is a review required?	3																																																																																																																
1.1.2	The review team	4																																																																																																																
1.1.3	The advisory group	5																																																																																																																
1.2	THE REVIEW PROTOCOL	6																																																																																																																
1.2.1	Introduction	6																																																																																																																
1.2.2	Key areas to cover in a review protocol	6																																																																																																																
1.2.2.1	Background	6																																																																																																																
1.2.2.2	Review question and inclusion criteria	10																																																																																																																
1.2.2.3	Defining inclusion criteria	13																																																																																																																
1.2.2.4	Identifying research evidence	13																																																																																																																
1.2.2.5	Study selection	13																																																																																																																
1.2.2.6	Data extraction	14																																																																																																																
1.2.2.7	Quality assessment	14																																																																																																																
1.2.2.8	Data synthesis	14																																																																																																																
1.2.2.9	Dissemination	14																																																																																																																
1.2.3	Approval of the draft protocol	14																																																																																																																
1.2.4	How to deal with protocol amendments during the review	15																																																																																																																
1.3	UNDERTAKING THE REVIEW	16																																																																																																																
1.3.1	Identifying research evidence for systematic reviews	16																																																																																																																
1.3.1.1	Revising publication and language bases	16																																																																																																																
1.3.1.2	Searching electronic databases	17																																																																																																																
1.3.1.3	Searching other sources	17																																																																																																																
1.3.1.4	Constructing the search strategy for electronic databases	19																																																																																																																
1.3.1.5	Text mining	20																																																																																																																
1.3.1.6	Updating literature searches	20																																																																																																																
1.3.1.7	Current awareness	20																																																																																																																
1.3.1.8	Managing references	21																																																																																																																
1.3.1.9	Obtaining documents	21																																																																																																																
1.3.1.10	Documenting the search	23																																																																																																																
1.3.2	Study selection	23																																																																																																																
1.3.2.1	Process for study selection	23																																																																																																																
1.3.3	Data extraction	28																																																																																																																
1.3.3.1	Design	28																																																																																																																
1.3.3.2	Content	28																																																																																																																
1.3.3.3	Software	29																																																																																																																
1.3.3.4	Piloting data extraction	29																																																																																																																
1.3.3.5	Process of data extraction	29																																																																																																																

그림 21. CRD에서 개발한 체계적 문헌고찰 매뉴얼

3.2.1.2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

NICE는 의료기술평가의 오래된 경험을 바탕으로 매뉴얼을 개발한 바 있다(2006). 이 매뉴얼은 체계적 문헌 방법론에 대한 내용을 포괄하는 보건 지침 매뉴얼 개발이며, 2009년 한차례 개정되면서 구성이 보강되었다.

(<http://www.nice.org.uk/media/2FB/53/PHMethodsManual110509.pdf>) 이 보고서는 300페이지에 이르는 방대한 분량으로 작성되었으며 메타분석에 대해 소개는 하고 있으나 매뉴얼은 제공하고 있지 않고, 체계적 문헌고찰 방법을 한 chapter로 다루고 있다. 등급화(Grading)와 Appraisal에 대해 언급하고 있는 점이 특징이다.

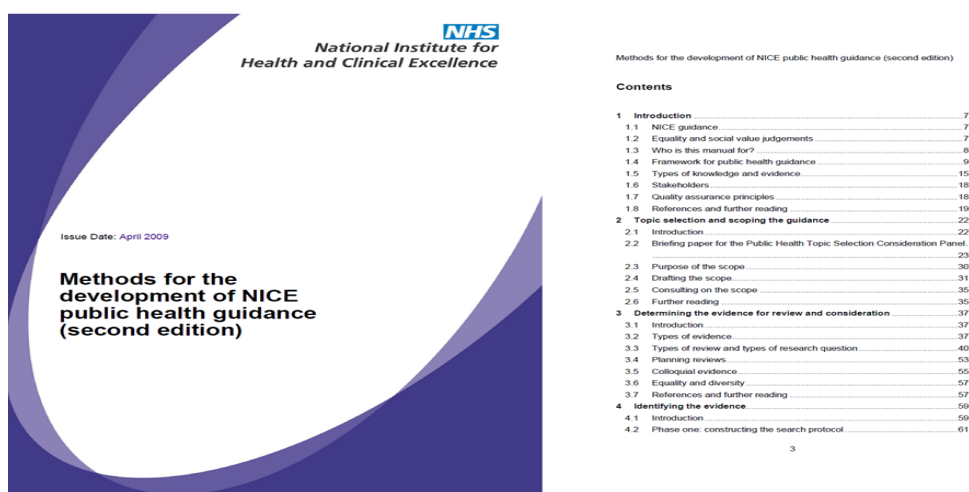


그림 22. NICE에서 개발한 보건지침 개발 방법 매뉴얼

3.2.1.3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

영국의 대표적 임상진료지침 개발 기구인 SIGN은 지속적으로 상세한 매뉴얼을 개발하고 개정해온 바 있다. SIGN의 경우 체계적 문헌고찰보다는 임상진료지침을 제작하는 데 초점이 맞추어져 있는 기관이기 때문에 본 연구와의 범위는 다르지만 임상진료지침 개발 매뉴얼 내에 체계적 문헌고찰 항목을 수록하고 있다. SIGN에서는 "SIGN 50 A guideline developer's handbook"으로 알려진 임상진료지침 개발 매뉴얼을 제공하고 있으며 2008년에 개정이 되었다.

(<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>)

오랜 매뉴얼 개발 경험을 바탕으로 효과적인 정보 전달을 위한 매뉴얼이 제작되고 있으며 간단한 표를 통해 연구진이 보다 쉽게 연구를 수행할 수 있도록 도움을 주고 있다는 점이 특징적이다.

GUIDELINE DEVELOPMENT IN FIFTY EASY STEPS			SIGN	
TIME FRAME	ACTION TO BE TAKEN	OUTCOMES		
Month 1	Meeting	1. Define remit 2. Complete first draft of key questions 3. Discuss patient issues and CPD*	Remit	?
	Between Meetings	4. Key questions put into PICO format* by SIGN Information Officer and circulated to group for comments 5. Guideline group members attend SIGN critical appraisal courses*	Key Questions	?
	Meeting	6. Discuss any further patient issues 7. Review key questions 8. Discuss appraisal of relevant guidelines using AGREE instrument 9. Ensure that subgroups have been formed, way of working has been agreed and allocate two people to key question as appropriate 10. Set dates for subgroup meetings	AGREE instrument	
By month 3	Meeting	11. Finalise key questions 12. SIGN Information Officer conducts systematic review searches, sifts search results and sends them to chairman/ subgroup leaders for clinical sifting 13. Selected papers ordered and distributed among relevant subgroup members, along with appropriate checklists for critical appraisal 14. Liaise with subgroup colleagues* 15. Guideline group members attend SIGN critical appraisal courses	Afford Critical Appraisal	
	Meeting	16. Discuss checklists for systematic reviews and the quality and volume of evidence found so far 17. Agree which key questions require further searches for RCTs 18. Start compiling evidence tables for each key question based on checklists 19. Plan ahead, set time scale and milestones and date for National Meeting 20. Decide who will write information for Patients and Carers and implementation sections of the guideline	Checklists for systematic reviews Evidence tables 1	✓
	Between Meetings	21. SIGN Information Officer conducts RCT searches, sifts search results and sends them to chairman/ subgroup leaders for clinical sifting and allocation to key questions/subgroup members 22. Selected papers ordered and distributed among relevant subgroup members, along with appropriate checklists for critical appraisal 23. Subgroup meetings	Checklists for RCTs Evidence tables 2	✓
By month 8	Meeting	24. Subgroups update on the quality and volume of evidence found so far in systematic reviews and RCTs 25. Group discusses the evidence 26. Agree which key questions require further searches for observational studies	Checklists for RCTs Evidence tables 2	✓
	Between meetings	27. SIGN Information Officer conducts observational studies searches, sifts search results and sends them to chairman/ subgroup leaders for clinical sifting and allocation to key questions/subgroup members 28. Selected papers ordered and distributed among relevant subgroup members, along with appropriate checklists for critical appraisal 29. Subgroup meetings		
	Meeting	30. Present evidence tables for all the key questions, compiling evidence from all study types and discuss in group 31. Plan national meeting: programme, content, speakers, invites, ...	Checklists for observational studies/ Evidence tables 3	
By month 11	Between meetings	32. Subgroups prepare considered judgement forms if evidence tables are complete 33. Subgroup leaders ensure that copies of all checklists, evidence tables and considered judgement forms have been sent to Programme Manager - but also keep copies for yourself!		
	Meeting	34. Considered judgement forms discussed and wording of recommendations agreed	Considered judgement proforma	
	Between meetings	35. Allocated group members start writing up first draft of the guideline, based on guideline template 36. Discuss and amend first draft	Draft guideline	
No later than month 14	Meeting	37. SIGN staff and guideline development group prepare for the national meeting (slides, workshop sessions if appropriate, guideline draft pack two weeks before the national meeting)	National meeting presentations	
	National meeting	Date: Venue: • Guideline Group members present the draft guideline • National Open Meeting delegates comment on the draft and suggest changes and/or additions required • Draft guideline on SIGN website for one month		
	Meeting date:	38. Discuss feedback from national meeting and make necessary changes to draft of guideline 39. Agree if further evidence is needed (if yes, searches will be done by SIGN Information Officer) 40. Allocate tasks and start identifying peer reviewers		
By month 18	Meeting date:	41. Review draft of guideline and discuss necessary changes 42. Review results from update searches 43. Agree on peer reviewer list 44. Consider clinical launch	Peer review list	
	Meeting date:	45. Send draft out to peer review	Peer review draft	
	Meeting date:	46. Discuss peer review comments 47. Allocate additional work 48. Obtain and appraise any additional evidence required 49. Review and finalise draft of guideline and quick reference guide	QRG	
By month 22	Meeting date:	50. Publish guideline and have clinical launch if appropriate	Guideline	

그림 23. SIGN의 guideline development in fifty easy steps

3.2.1.4. Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre (EPPI-Centre)

영국의 EPPI center(Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre) 역시 홈페이지를 통해 체계적 문헌고찰과 관련된 매뉴얼을 제공하고 있다. 그러나 상세한 내용은 담고 있지 않아 본 연구에서는 목차 정도만 참고하였다. EPPI center는 EPPI Review 4-Gateway라는 소프트웨어를 체계적 문헌고찰에 사용할 수 있도록 소개하고 있다(<http://eppi.ioe.ac.uk>).



그림 24. 호주 EPPI centre에서 제공하는 체계적 문헌 고찰 매뉴얼

3.2.1.5. The Cochrane collaboration

의료기술평가의 대표적 기관인 The Cochrane Collaboration 역시 오래전부터 handbook 개발을 해왔으며 현재 5.0.2 버전까지 출판된 상태이며 600여 페이지에 이르는 방대한 분량을 포함하고 있어 연구에서 개발한 체계적 문헌고찰 매뉴얼의 backbone이 된 매뉴얼이다. 현재는 중재법에 대한 체계적 문헌고찰만을 다루고 있으며 진단법에 대한 체계적 문헌고찰 매뉴얼도 제작 중이다. 진단법에 대한 체계적 문헌고찰 매뉴얼의 draft는 <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>에서 자료 열람과 자료 다운로드가 가능하다. 핸드북은 책, 또는 홈페이지(<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook>), 그리고 RevMan 소프트웨어를 통해서도 접근이 가능하다.

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions



Version 5.0.2

[updated September 2009]

Editors: Julian PT Higgins and Sally Green

그림 25. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions

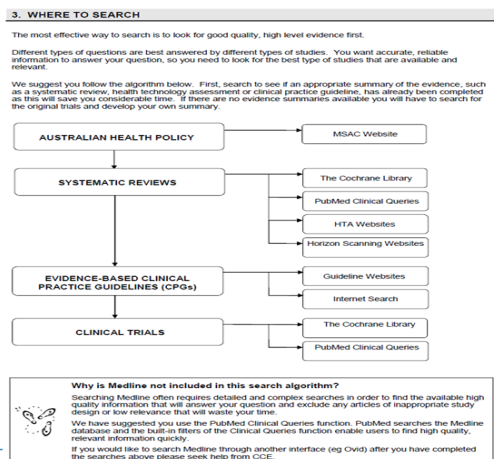
3.2.1.6. Centre for Clinical Effectiveness (CCE)

호주의 대표적인 임상 효과성 평가 센터에서도 2008년 체계적 문헌고찰 연구방법에 대한 toolkit을 개발한 바 있다. CCE의 매뉴얼은 다른 기관의 매뉴얼에 비해 분량은 적으나 그림 및 도표 등을 삽입하여 독자의 이해도를 높이고 있으며 검색위주로 매뉴얼이 개발되어 있다는 점이 특징이다. 현재 Southern Health 소속 기관이며 <http://www.southernhealth.org.au>에서 열람 및 자료 다운이 가능하다.



Finding the Evidence

Guide to the best available evidence to support introduction of
New Technologies & Clinical Practices (TCPs)



care Southern Health

Integrity • compassion • accountability • respect • excellence Better Health for Our Community Copyright © Centre for Clinical Effectiveness

Southern Health

그림 26. 호주의 Center for Clinical Effectiveness에서 개발한 toolkit

3.2.1.7. New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)

뉴질랜드의 대표적인 의료기관 기관인 NZHTA에서는 체계적 문헌고찰에 대한 매뉴얼은 별도로 제공하지 않고 있었고 임상진료지침 핸드북 내에 체계적 문헌고찰 방법론을 세부 chapter로 소개하고 있다.

(www.nzgg.org.nz/download/files/Practical_Support.pdf)

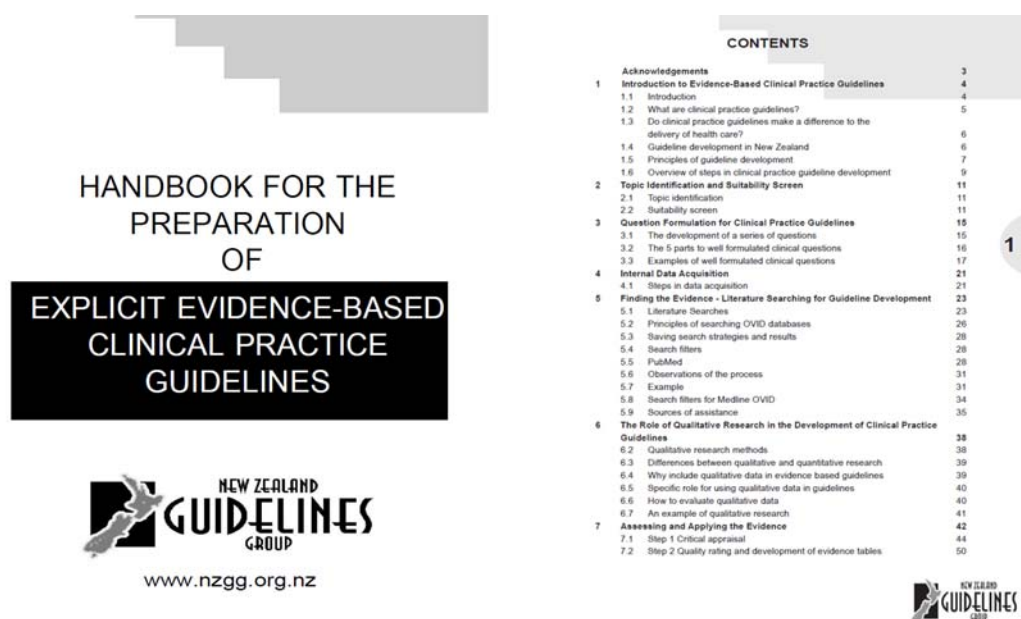


그림 27. 뉴질랜드의 NZHTA에서 개발한 임상진료지침 핸드북

3.2.1.8. National Library of Medicine (NLM)

미국 의학도서관의 정보센터에서는 의료기술평가에 대한 매뉴얼을 제공하고 있다(그림 28). 별도의 파일(word 또는 pdf)로는 제공하고 있지 않고 홈페이지에서만 열람이 가능하다. 의료기술평가 방법론에 대한 전반적인 내용을 다루고 있으며 분량역시 방대하다. 체계적 문헌고찰에 대한 내용은 일부 chapter로서 수록되어 있다(<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/htaIO/taIO/cl.html>). 2004년이 최종 작성 시기이며 2010년 12월 기준으로는 아직까지 개정되지 않고 있다.

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발



그림 28. 미국 의학 도서관 내 정보센터에서 제공하는 의료기술평가 매뉴얼

3.2.1.9. Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA)

덴마크의 대표적인 의료기술평가 기관인 DACEHTA에서도 의료기술평가 핸드북을 제작한 바 있다. DACEHTA의 핸드북 역시 의료기술평가에 초점이 맞추어져 있으며 이 가운데 체계적 문헌고찰 방법론에 대한 내용이 부분적으로 수록되어 있다. 2008년 개정되었으며 덴마크 언어와 영어 두가지 버전으로 제공하고 있다.

(www.sst.dk/publ/Publ2008/MTV/Metode/HTA_Handbook_net_final.pdf)

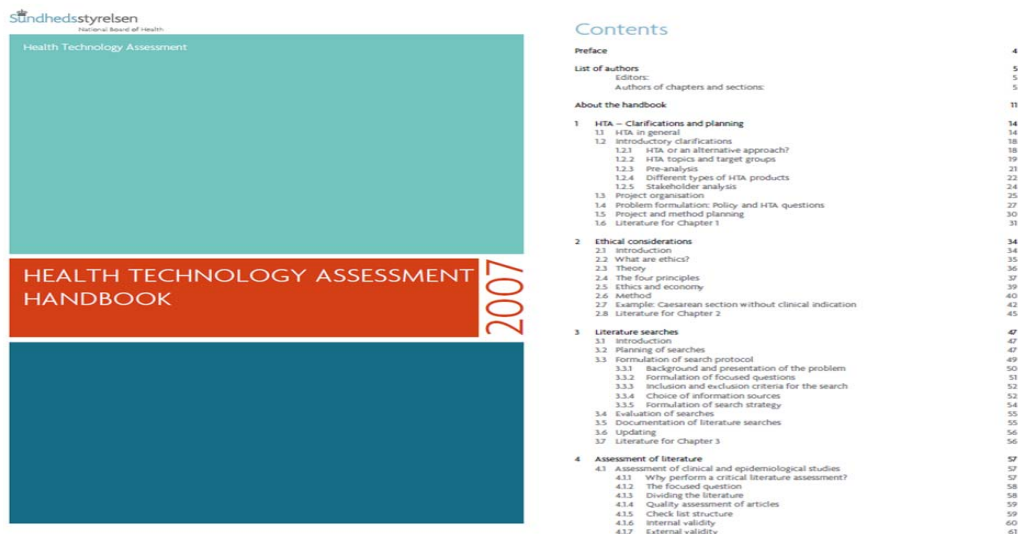


그림 29. DACEHTA에서 개발한 의료기술평가 핸드북

3.2.1.10. 기타

가장 대표적인 의료기술평가 기관으로 알려져 있는 미국의 AHRQ, 캐나다의 CADTH, AETMIS와 같은 기관의 경우 별도의 체계적 문헌고찰 방법론이나 메타분석 매뉴얼을 제공하고 있지는 않았다. 그러나 그보다는 더 심화된 특정 방법론에 대한 매뉴얼이 다수 제공되고 있어 그 양상이 다른 국가들과는 다를 수 있었다. 그 예는 다음과 같다.

표 20. 타 의료기술평가 기관의 심화 방법론 매뉴얼 예시

출판기관	심화 방법론 매뉴얼 예시
AHRQ	<ul style="list-style-type: none"> • Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions(2010)¹²⁾ • Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity(2010)¹³⁾ • Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews¹⁴⁾
CADTH	<ul style="list-style-type: none"> • Caveats in the Meta-Analyses of Continuous Data: A Simulation Study(2008)¹⁵⁾
AETMIS	<ul style="list-style-type: none"> • Indirect evidence: Indirect treatment comparisons in Meta-analysis(2009)¹⁶⁾

유럽의 대표적인 의료기술평가 기관인 독일의 IQWiG, 프랑스의 HAS, 벨기에의 KCE 등도 조사해 보았으나 접근하는데 언어 한계가 있어 별도의 매뉴얼이 있는지 확인하는데 제한이 있었다.

12) Norris S, Atkins D, Bruening W, et al. Selecting observational studies for comparing medical interventions. In: Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews [posted xxxxx 2010]. Rockville, MD. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/xxxxxxx>.

13) West SL, Gartlehner G, Mansfield AJ, et al. Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity. In: Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity. Posted 09/28/2010. Rockville, MD. Available at <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>.

14) Fu R, Gartlehner G, Grant M, et al. Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. In: Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews [posted October 2010]. Rockville, MD.

15) Banerjee S, Wells G.A, Chen L. Caveats in the Meta-Analyses of Continuous Data: A Simulation Study. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.

16) Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

3.2.2. 체계적 문헌고찰 매뉴얼

여러 의료기술평가 기관의 체계적 문헌고찰/의료기술평가 매뉴얼 분석결과 상당수가 text 위주로 제작되어 있어 본 연구에서는 도표와 그림을 추가하고 그동안의 연구에서 습득한 노하우를 수록하여 가독성을 높이는 방향으로 매뉴얼을 제작하였다. 확정된 목차를 바탕으로 매뉴얼을 제작하였으며 그 결과는 부록에 제시하였다.

대표적인 의료기술평가 기관에서 출판된 체계적 문헌고찰 매뉴얼/toolkit 검토 후 다음과 같이 체계적 문헌고찰 매뉴얼 목차를 확정하였다.

표 21. 체계적 문헌고찰 매뉴얼 목차

<p>PART I. 체계적 문헌고찰</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 개요 2. 연구기획과 프로토콜 작성 3. 문헌검색 4. 문헌선택 및 분류 5. 자료추출 6. 비뚤림 위험 평가 7. 자료분석과 결과제시 8. 근거수준 평가와 결론의 도출 9. 보고서 작성 <p>PART II. 메타분석</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 메타분석의 개요 및 자료종류 2. 메타분석 3. 이질성(Heterogeneity) 4. 보고 비뚤림(Reporting bias) 5. 민감도 분석(Sensitivity analysis) <p>PART III. 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈들</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 기존의 체계적 문헌고찰의 활용(Using Existing Systematic Reviews) 2. 신속 체계적 문헌고찰 (Rapid systematic review) <p>부록</p> <ol style="list-style-type: none"> 부록 1. 체계적 문헌고찰 보고지침(PRISMA) 부록 2. 체계적 문헌고찰의 질평가 도구(AMSTAR) 부록 3. 연구설계 별 검색필터(Search filters) 부록 4. 보건의료 자료 정보원(Healthcare Information Resource)

3.2.3. 메타분석 매뉴얼

메타분석 매뉴얼 역시 도표와 그림으로 표현할 수 있는 부분은 최대한 표현하여 가독성을 높이는 방향으로 매뉴얼을 제작하였다. 아래와 같이 확정된 목차를 바탕으로 매뉴얼을 제작하였으며 그 결과는 부록에 제시하였다.

표 22. 메타분석 매뉴얼 목차

1. 메타분석의 개요 및 자료종류
 - 1.1. 메타분석의 개요
 - 1.2. 자료종류 및 요약 통계량
 2. 메타분석
 - 2.1. 요약통계량 결합을 위한 메타분석의 통계적 모
 - 2.2. 자료형태에 따른 메타분석
 - 2.3. 기타 심화 주제
 3. 이질성(Heterogeneity)
 - 3.1. 이질성의 확인 및 평가
 - 3.2. 이질성이 있는 경우의 메타분석
 4. 보고 비뚤림(Reporting bias)
 - 4.1. 그래프를 이용한 방법
 - 4.2. 통계적 검정방법
 - 4.3. 누적 메타분석(Cumulative meta-analysis)
 - 4.4. 소규모 연구 영향이 있는 경우 보정 방법들
 5. 민감도 분석(Sensitivity analysis)
- 부록
1. 이분형 자료의 요약 통계량 계산식
 2. 연속형 자료의 요약 통계량 계산식
 3. 메타분석을 위한 소프트웨어 특성 비교
 4. RevMan에서 분석 가능한 메타분석 요약 통계량

3.2.4. 체계적 문헌고찰과 관련된 주요 이슈들

3.2.4.1. 기존의 체계적 문헌고찰의 활용(Using Systematic Reviews)

체계적 문헌고찰 연구가 많아지면서 새로운 체계적 문헌고찰 연구만을 하기보다는, 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용하여 의료기술평가를 하는 연구방법론을 개발하려는 시도가 있어 왔다. 연구의 중복 문제나 시간, 재정상의 어려움을 해결할 수 있는 연구방법의 하나가 될 수 있기에 관심이 많아지고 있는데, 최근에 출판되고 있는 관련 보고서나 논문을 통해 방법론 관련 연구를 확인할 수 있다.

표 23. 2009년 한국보건 의료연구원에서 수행한 Using SR 연구

-
- 진단 및 치료재료의 재사용 원칙에 관한 연구
 - 급성 심근경색증 환자에서 약물방출 스텐트와 금속 스텐트의 비교
 - 뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가
 - 골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과
 - 국내 요통환자 및 주사치료의 현황과 반복적인 주사치료의 장기적 영향
-

기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 방법론을 연구 발표한 여러 논문과 보고서가 있으나, 2009년의 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality) 보고서가 잘 정리된 내용을 담고 있어 여기서는 이 보고서 내용을 정리하여 연구방법에 대해 간략히 소개한다.

물론 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용하는 연구방법은 이득과 위험이 공존한다. 우선 위험으로 볼 수 있는 첫째는 애써 검색한 기존 연구가 오래되었거나 질이 낮고 연구 질문(key question)과 다른 내용을 다루고 있는 경우 시간과 자원을 오히려 낭비할 수도 있다는 점이다. 두 번째 위험 요소는 기존의 연구에 오류가 있는 경우 그 오류를 전파할 가능성이 있으며, 기존의 연구를 이용하여 결론을 도출한다는 점에서 기관의 신뢰성과 외부의 기관 성실성 평가를 저하시킬 가능성이 있다는 것이다. 셋째로는 검색된 체계적 문헌고찰 연구를 어떻게 비교하고 선택할 것인지, 결론을 어떻게 이용할 것인지 연구방법상에 뚜렷한 합의가 없기 때문에 논란이 될 소지도 있다는 점이다.

이득으로 볼 수 있는 첫째는 누락된 관련 연구가 없는지 중복 체크할 수 있는 점이다. 둘째로는 연구 질문에 대한 답을 얻기 위한 시간, 노력, 자원을 줄일 수 있으며, 연구 중

에 생길 수 있는 방법론적 이슈들을 예측하고 계획할 수 있다는 점이다. 셋째로는 불필요한 체계적 문헌 고찰 중복 연구를 줄일 수 있으며 현재 우리가 구할 수 없는 정보를 담고 있는 체계적 문헌고찰 연구가 있을 수 있고, 이를 검토할 수 있다는 점에서 이점이 있다. 단, 여기서 이야기하고자 하는 연구방법은 기존의 체계적 문헌고찰을 이용하여 의료기술평가를 하는 것과는 구별된다.

기존의 체계적 문헌고찰을 Overview하는 Umbrella review나 연구배경 작성을 위해 기존 연구를 살펴보는 것과는 구별된다. 이 방법을 활용한 연구 과정을 그림으로 간략히 표현하면 그림30과 같은데, 연구 과정의 큰 흐름은 그림에서 보듯, 우리의 연구 질문에 맞는 체계적 문헌고찰을 검색하여 확인하고, 적합한 체계적 문헌고찰인지 판단 후 비둘림 위험 평가를 통해 기존의 체계적 문헌고찰을 사용할 것인지 결정하여 그 결과를 이용한다. 특히 검색된 체계적 문헌고찰이 적합한지 판단을 위해서는 검색뿐만 아니라 선택, 배제 기준, 결과 등을 전체적으로 검토해야 한다. 또한 AMSTAR(assessment of multiple systematic reviews) 등의 비둘림 위험 평가를 통해 잘 수행된 체계적 문헌고찰을 선택하게 된다. 그러나 아직까지는 연구과정 중에 부딪힐 수 있는 다양한 이슈에 대해 어떻게 대응할지 결정되지 않아 여러 방법으로 사용되고 있다. 그 예는 다음과 같다. 첫째, 기존 체계적 문헌고찰의 결과를 요약하여 결론 자체로 받아들이는 방법이다. 둘째, 포함된 일차 문헌 목록만 이용하여 새로운 근거를 합성하기도 한다. 세 번째 방법으로는 기존 체계적 문헌고찰 결과에 새롭게 찾은 근거 일차 문헌들의 결론을 덧붙여 새롭게 정리하는 방법이다. 아직은 이용방법에 있어 완전히 정리되지 않아 한계가 있다고 볼 수 있으나, 앞으로의 연구를 통해 연구방법을 보완해나갈 수 있을 것으로 생각된다.

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

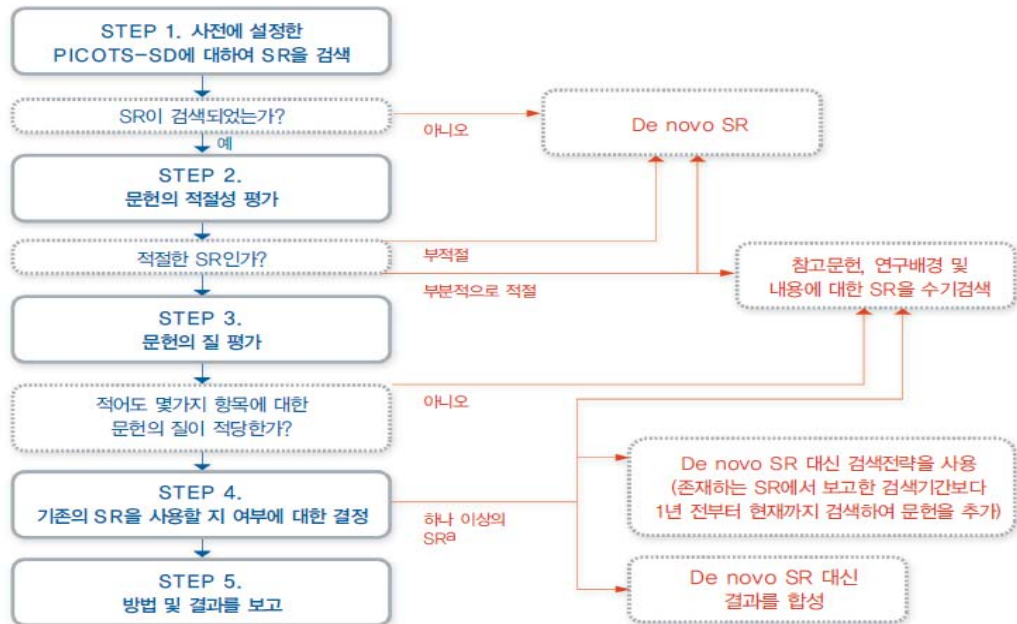


그림 30. 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 흐름도

(Translated from White et al., 2009)

검토해야 할 이슈 중 하나는 체계적 문헌고찰을 몇 년도 부터 검색할지에 대한 사항이다. 체계적 문헌고찰을 최근 몇 년 이내로 제한하고 검색할 경우와 모든 연도의 연구로 검색하는지에 따라 결론에 영향이 있는지 검토해 볼 필요가 있다. 두 번째로는 아직까지 AMSTAR의 결과를 이용하는 방법에 합의가 없는 만큼 그에 대한 정리 또한 필요한 것으로 보인다.

3.2.4.2. 신속 체계적문헌고찰 (Rapid systematic reviews)

신속검토의 경우 지면 제한 상 매뉴얼에는 간략본만 실었다.

1) 기관현황 수기검토

43개 의료기술평가기관의 신속 체계적 문헌고찰 시행 현황에 대하여 기관명, 공식문건, 매뉴얼, 소개 제시 여부, 사용하고 있는 용어로 나누어 정리하였고 그 결과는 표 24와 같다.

표 24. 각국 HTA 기관 신속 검토 매뉴얼, 공식문건, 소개 제시 여부

기관명	공식문건, 매뉴얼, 소개 제시 여부	용어
Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)	X	
Aetna	X	
Agency for Healthcare Research and Quality	O	Rapid program assessment
Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)	X	
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S)	O	Rapid review
Bazian: Evidence-Based Support for Healthcare Commissioning	X	
Blue Cross and Blue Shield Association, Technology Evaluation Center	X	
California Technology Assessment Forum	X	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	O	Health Technology Inquiry Service (HTIS)
Canadian Health Services Research Foundation	X	
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	X	
Centre for Clinical Effectiveness (CCE)-Monash University	X	
Centre for Evidence-Based Medicine (UK)	X	
Centre for Review and Dissemination (CRD) York	X	
Danish Centre for Health Technology Assessment (DACE)	O	Mini-HTA

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

기관명	공식문헌, 매뉴얼, 소개 제시 여부	용어
Hayes Health Technology Assessment & Consulting	X	
Health Evidence Network (HEN)-WHO	X	
Health Information Research Unit (HIRU)	X	
Health Technology Assessment Information Service	X	
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	X	
Johns Hopkins Evidence-Based Practice Center	X	
Ludwig Boltzmann Institut (LBI-HTA)	O	Rapid assessments
Medical Advisory Secretariat (MAS)	X	Rapid review
Medical Services Advisory Committee (MSAC)	X	Horizon scanning
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)	X	Horizon scanning
National Horizon Scanning Center (NHSC) (UK)	X	Horizon scanning and assessment
National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR)	X	
National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)	O	Single technology appraisal (STA)
National Institute of Clinical Studies (NICS) (AU)	X	
New Zealand Guidelines Group (NZGG) (New Zealand)	X	
New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)	X	
NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS)	X	
Office of Science Policy, Analysis and Communication (OSPAC)	X	

기관명	공식문건, 매뉴얼, 소개 제시 여부	용어
Oregon Evidence Based Practice Center	X	
RAND Health: The Southern California Evidence-Based Practice Center	X	
Society for Medical Decision Making (SMDM)	X	
Technology Evaluation Center: Office of Clinical Affairs Blue Cross and Blue Shield Association	X	
The Hastings Center: Bioethics and Public Policy	X	
U.S. Food and Drug Administration (FDA)	X	
UK Civil Service - GSR (Government Social Research)	O	Rapid Evidence Assessment (REA)
UK NHS National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA)	X	Rapid review panel (RRP), Rapid assessment
UNC Evidence-Based Practice Center: RTI International	X	
University HealthSystem Consortium	X	
VA Technology Assessment Program (VATAP)	O	Brief overview, short report(5-20pages)

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

총 43개의 기관 중 7개(16%)의 기관의 홈페이지에서 신속 검토에 대한 매뉴얼, 공식문건, 소개를 찾을 수 있었으며, 5개(12%)의 기관에서 신속 검토에 대하여 간략하게 언급은 하고 있으나 구체적인 시행방법에 대해서는 언급이 없었다. 나머지 12개(72%)의 기관은 신속 검토에 대한 내용이 없었다.

신속 검토에 대한 매뉴얼, 공식문건, 소개를 홈페이지에 제시한 7개의 기관 중 비영어 매뉴얼인 Ludwig Boltzmann Institution(LBI-HTA) 매뉴얼을 제외한 6개에 대하여 그 내용을 검토하였다(표 25). 표 25에서 알 수 있듯이, 각 기관마다 다양한 목적과 시행기간을 가지고 신속 검토를 시행하고 있었으며 그 분류와 지칭 용어에 대해서 합의가 이루어지지 않은 상태이다.

미국의 Agency for Healthcare Research and Quality(AHRO)와 영국의 National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE)의 경우, 기존의 의료기술평가보고서에 대하여 각각 업데이트 여부를 판단하고 근거 평가(appraisal)하는 (NICE) 것을 목적으로 하여, 기본적으로 새롭게 근거를 요약 혹은 합성하는 신속 체계적 문헌고찰과는 다르다. 또한, DACEHTA의 mini-HTA는 단일 의료기관 등의 특정 보건의료환경에서 새로운 의료기술도입에 대한 결정을 하기 위해 시행하는 것이기 때문에, 특정 보건의료환경의 현재 재정 상황검토 및 의료기술도입에 따른 변화를 예측하는 것이 큰 부분을 차지한다. 특히, DACEHTA에서는 2007년 HTA handbook에서, rapid HTA를 시행한 바 있으나 시의적절성을 보장할 수 없으면서 근거의 질(quality) 또한 저해되기 때문에 더 이상 시행하지 않는다고 명시하였다.

결국, HTAi 웹페이지에 등재된 43개 의료기술평가기관 중 본 연구 대상인 신속 체계적 문헌고찰에 대한 공공문건, 매뉴얼, 소개를 제시한 기관은 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedure-Surgical(ASERNIP-S), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health(CADTH), Government Social Research Service(GSR) 세 곳이었다.

그리고 이 중, CADTH는 Health Technology Inquiry Service(HTIS)라는 독립된 체계를 가지고 있고, GSR의 방법론 분류체계는 사회학 분야에서 도출되었기 때문에, 신속 체계적 문헌고찰 문헌검토에서는 ASERNIP-S의 보고서가 중점적으로 다루어질 예정이다.

표 25. 7개 기관 신속 검토 시행의 주요 내용

기관명	국가	용어	목적	연구 기간
DACE	덴마크	Mini-HTA	단일 의료기관에서 새로운 의료기술 도입여부에 대한 판단하기 위해 시행함. 5페이지 가량의 체크리스트 형식으로 임상 전문가와 경제학 전문가의 자문을 토대로 답을 작성하고 판단의 근거로 사용함. 이 때, 문헌검토는 체크리스트 항목 중 하나로 반영됨.	명확히 언급은 없으나 1-3개월로 판단됨
AHRQ	미국	Rapid assessment	기존의 의료기술평가 보고서의 전체적인 업데이트가 필요한지에 대하여 평가하기 위해 시행함.	명확히 언급은 없으나 1-6개월로 판단
ASERNIP-S	호주	Rapid review	임상 전문가, 정책 결정자, 소비자가 시의 적절하게(timely manner) 보건의료 관련하여 결정을 내릴 수 있도록 근거 중심 권장사항을 제공하는 것을 목적으로 함.	명확히 언급은 없으나 1-6개월로 판단
NICE	영국	Single HTA	단일 중재법의 단일 질병에 대한 효과에 대하여 제조사 또는 스폰서가 일차로 제공한 근거를 평가(appraisal)하여 새로운 또는 현존하는 중재법의 사용에 대하여 권장사항과 가이드를 제공하고자 함.	3개월(0-19주) 안에 근거 평가를 완료하고, 이어서 2개월(20-29주) 간 근거를 평가
CADTH	캐나다	Health Technology Inquiry Service (HTIS)	시의적절하고 효율적으로 중재법에 대한 근거를 정리하여 보건의료 관련 의사 결정에 도움을 주는 것을 목적으로 함. 근거제공 요청(한 달에 25-30건)을 접수하고 요청자의 필요와 근거의 시급성, 근거 평가의 복잡성 등에 기반하여 24시간 이내 평가과정에서 30일 이내 평가과정까지 적절하게 배정됨. 신속한 근거평가로 제공된 정보는 연구기간 9개월 소요의 Technical report에 의하여 추후 보완될 수 있음. ¹⁷⁾	배정에 따라 시행기간이 다양함
GSR	영국	Rapid evidence assessment	구체화된 연구 질문에 대하여 기존의 연구를 신속하게 검토하고 연구에서 제공되는 근거를 합성하여 연구 질문에 적절한 답을 도출함.	2-6개월

17) CADTH에서 제공한 자료를 기반으로 기술됨.

2) 신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews) 주요 관련연구 검토

신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews) 시행 현황

신속 체계적 문헌고찰의 시행 현황을 가장 체계적이고 포괄적으로 파악한 연구로 ASERNIP-S 기관이 2007년 설문지를 개발하여 총 50개 의료기술평가 기관 및 보건 의료기관을 대상으로 시행한 설문조사가 있다. 설문지를 받은 50개의 기관 중 23개의 기관이 회신하였고, 그 중 신속 검토를 수행하고 있다고 대답한 18개의 기관이 36개의 신속 체계적 문헌고찰 보고서에 대하여 보고하였다.

의의적절성이 신속 체계적 문헌고찰의 핵심인 만큼 시행기간은 가장 주요한 결과 중 하나이다. ASERNIP-S의 설문조사 결과에 따르면 36개의 신속 체계적 문헌고찰 중 1개월에서 3개월 사이에 완료된 수가 17건으로 가장 많았고, 그 다음이 3개월에서 6개월인 16건이었다(표 26). 그리고 2006년에 International Network of Agencies for Health Technology Assessment(INAHTA)에 가입된 의료기술평가기관 대상 예비 설문조사(Hailey (2009))에서, 7개의 기관이 보고한 15개의 신속 체계적 문헌고찰 중 1개월에서 3개월 사이에 완료된 수가 9개이고 3개월에서 6개월 사이에 완료된 수가 6개였다는 결과가 있어, 주요 의료기술평가기관들이 어느 정도 일관된 시행 기간 내에 신속 체계적 문헌고찰을 수행하고 있는 것으로 보인다.

표 26. 신속 체계적 문헌고찰 시행 기간(ASERNIP-S 설문조사 결과)

Reproduced table. ASERNIP-S (Original publisher)

시행 개월 수	응답 수, n(%)
1개월 이하	2(5.6)
1-3개월	17(47.2)
3-6개월	16(44.4)
1-3개월 또는 3-6개월	1(2.8)
Total	36(100)

신속검토를 수행하게 된 근거에 대해서는 2007년 ASERNIP-S 설문조사와 2006년 예비 설문조사의 질문의 초점이 약간 다르다. ASERNIP-S에서의 질문의 의도는 체계적 문헌고찰이 아닌 신속 체계적 문헌고찰을 시행한 이유에 대한 것으로, 복수응답에 의해 44%(16건)가 '정책적으로 시급한 의사결정을 지원하기 위하여' 라고 답하였고, '시간과 자원의 한계'가 33.3%(12건)로 두 번째로 많았다. 그리고 그 외 '이전 HTA 보고서에서 제기된 구체적인 질문에 대한 답을 도출하기 위하여'(11건, 30.6%), '임상적인 시

급성'(6건, 16.7%), '의료기술 도입 여부 결정을 위해'(6건, 16.7%) 등이 제시되었다. 이와는 달리, 2006년 예비 설문조사에서는 신속 체계적 문헌고찰의 활용 목적에 초점을 맞추어 질문을 하였고, 복수응답에 의해 9건이 '보험급여 범위를 정하기 위해서'로 월등하게 많았다. 기타 제시된 목적으로는 통상적인 의료기술의 시행을 지지하기 위하여(routine practice, 2건), 치료를 위탁하기 위하여(referral for treatment, 2건), 가이드라인 작성을 위하여(guideline formulation, 2건) 등이 있었다.

2006년 예비 설문조사에 따르면, 공공의료기관에서 의뢰를 받아 작성된 1개를 제외한 14개의 신속 체계적 문헌고찰이 모두 복지부와 국회의 요청에 따라 작성되었는데, 이는 좀 더 확장된 ASERNIP-S 설문조사에서도 유사한 결과를 보였다. 신속 체계적 문헌고찰을 토대로 의사결정을 내릴 주체는, 전체 인구에게 효과적이고 접근 가능한 보건의료시스템 제공의 의무가 있는 국가 단위(macro level), 지역 특성화된 보건의료 프로그램을 구성하는 지역 단위(meso level), 개별 병원 및 전문가 단위(micro)로 나뉘어 제시되었다(van Velden and Severens 2005에서 제시한 단위). 이에 대하여 복수 응답을 허용한 결과에 따르면, 국가 단위의 의사 결정자인 경우가 69.4%(25건)로 가장 많았고, 지역 단위와 개별 병원 및 전문가 단위는 각각 47.2%(17건), 38.9%(14건)의 결과를 보였다. 연구(Hailey 등(2000))에 따라 지역단위 보건의료기관(regional health authority)과 개별 병원의 요청 빈도가 조금 높게 나오기도 하지만 가장 많이 요청하는 것은 국가단위임이 일관된 결과이다.

신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic review) 시행 방법의 주요 이슈

기관 현황 수기검토 및 시행현황에서 알 수 있듯이 신속 체계적 문헌고찰은 그 용어와 정의, 시행기간, 방법론 등 모든 요소에 대하여 아직 일치된 결론이 없는 상태이며, 현재 통상적으로 체계적 문헌고찰보다 구체적인 핵심질문을 가지고 짧은 시간 내 이루어진 체계적 문헌고찰 보고서로 받아들여지고 있다. 그리고 이때의 핵심은 기본적으로는 체계적 문헌고찰의 방법론을 차용하지만 이를 보다 신속하게 수행해야 한다는 데 있다.

다시 말해, 시의적절하게 근거를 제공하는 것과 근거의 질 간의 균형을 맞추는 것이 가장 큰 이슈인데, 현재로서는 어떻게 신속하게 수행할 것인지에 대한 방법론에 대한 합의가 이루어지지 않아 각 기관마다 각기 다른 방법을 사용하고 있다. 이 중 가장 빈번하게 사용되고 거론되는 방법으로 제한적인 문헌검색, 질평가 생략, 연구 질문의 구체화가 있다.

① 제한된 문헌검색

ASERNIP-S 설문조사에서 신속 체계적 문헌고찰의 검색 전략에 대한 결과(표 27)에 따르면, 복수응답에 의해 ‘포괄적 전자 데이터베이스 검색’이 50%(18건), ‘제한된 전자 데이터베이스 검색’이 55.5%(20건)로 반반의 비율을 보였다. 반면, 체계적 문헌고찰에서는 ‘포괄적 전자데이터베이스 검색’이 100%(13건)에서 시행되었고 수기 검색 및 회색 문헌 검색 또한 신속 검토보다 현저히 높은 빈도로 이루어져 보다 포괄적이고 체계적인 검색 전략을 가진 것으로 결론내릴 수 있었다. 다만, 포괄적 전자 데이터베이스와 제한된 전자 데이터베이스의 정의를 명확하게 하지 않은 채 설문조사가 이루어졌기 때문에 각 기관의 자의적인 판단에 의한 오류 가능성이 있다. 그러나 경향성은 뚜렷하게 관찰되어, 다수의 기관에서 신속 체계적 문헌고찰 시 제한된 문헌검색을 시행하고 있음을 알 수 있었다.

표 27. 신속 검토와 체계적 문헌고찰의 검색 전략 비교

Reproduced table. ASERNIP-S (Original publisher)

검색전략	문헌검토 방법	
	신속 검토 (n=36)	체계적 문헌고찰 (n=13)
포괄적 전자 데이터베이스 검색, n(%)	18(50.0)	13(100)
제한된 전자 데이터베이스 검색, n(%)	20(55.5)	4(30.8)
수기 검색, n(%)	9(25.0)	9(69.2)
회색문헌 검색, n(%)	15(41.7)	10(76.9)

신속 체계적 문헌고찰과 같이 출판된 개별 연구를 기반으로 하는 연구방법에서는 개별 연구 확보 과정에서 제한된 문헌 검색은 비돌림을 양산하고 근거의 질을 떨어뜨릴 수 있다. 신속 체계적 문헌고찰에서 문헌 검색 과정을 축소할 수 있는지에 대하여, Egger 등의 연구는 Medline에 인덱스가 되어 있는 연구와 인덱스 되어있지 않은 연구, 영어로 출판된 연구와 비영어 출판 연구 간에 효과추정치가 달라지는지 각각 메타분석을 시행하였다. 그리고 그 결과, 두 가지 모두 효과추정치는 크게 달라지지 않아(5% 미만), 주요 전자데이터베이스에서 쉽게 검색 가능한 영어 출판 연구만 포함한 메타분석과 회색문헌 검색 및 수기검색을 거쳐 언어제한 없이 포괄적으로 검색을 시행한 메타분석의 효과추정치는 많은 경우 유사한(often close) 것으로 드러났다.

그러나 주제별로 하위그룹 분석을 시행하였을 때 편차가 심하였으며, 보완대체 의학 분

야(complementary medicine)와 같이 주요 전자데이터베이스에서 뿐만 아니라 회색 문헌까지 검색하고 비영어 출판 연구도 반드시 포함해야 하는 주제가 있었다. 또한, 심장학과, 산과, 부인과와 같이 주요 데이터베이스의 영어 연구만 포함해도 효과추정치가 크게 달라지지 않는 주제라 하더라도, 제한된 문헌 검색으로 인하여 효과추정치에 영향을 미칠만한 개별연구가 누락될 가능성은 항상 존재한다. 따라서, 제한된 문헌 검색을 한 경우 근거의 질과 연구 결과에 미치는 영향에 대하여 임상전문과 및 방법론 전문가와의 논의가 반드시 필요하다는 것이 Egger 등의 연구의 최종 결론이다.

문헌 검색과 연구 선별 및 선정 작업을 최소 자원으로 효율적으로 할 수 있는지에 대한 연구는 다수 있지만, 모두 Egger 등의 연구와 마찬가지로 명확한 결론을 내리지는 못하였다. Royle & Milne 은 무작위배정 비교임상시험연구 검색을 효율적으로 하는 방법을 제시하기 위하여 주요 전자데이터베이스에서 손으로 검색을 시행하며 최종 포함되는 연구가 어떤 데이터베이스에서 검색된 것인지 출처를 밝혔다. 연구 결과, Cochrane Controlled Trials Register(CCTR) 검색만으로도 최종 포함된 연구의 78.5%가 검색되었고, Medline과 EMBASE 검색을 추가하면 각각 3.3%와 0.8%가 추가되었다.

다시 말해, 세 개의 주요 전자데이터베이스 검색에 의해 82.6%의 개별연구가 확보되었고 이 외 데이터베이스 등의 검색을 통해서 추가되는 연구는 매우 적어(little difference), 무작위배정 비교임상연구 검색 시에는 CCTR, Medline, EMBASE 검색만으로도 괜찮은 듯이 보인다. 그러나 이는 순전히 연구 수에 대한 것으로, 세 개의 전자데이터베이스 외 추가 검색으로 인해 포함되는 연구로 인해 최종 연구결과가 어떤 영향을 받을지에 대해서는 검토하지 않았으며 추후 체계적인 연구가 필요한 부분임을 밝히고 있다.

② 질평가 생략

신속 체계적 문헌고찰에서 시의적절성 달성을 위해 문헌 검색을 간소화하는 것 외 질평가를 생략하는 경우도 빈번하다. Egger 등의 연구 결과에 따르면, 배정순서 은폐(allocation concealment)와 눈가림법(blinding)이 제대로 시행되지 않은 질이 낮은 연구를 포함한 경우 효과추정치가 유의하게 높아져 질이 낮은 연구에 의해 중재법의 효과가 과대 추정되는 비돌림의 가능성이 제기되었다. 따라서 개별 연구에 대한 질평가를 시행하여 일정 수준 이하의 연구의 포함여부에 대하여 민감도 분석을 시행하는 것이 매우 중요하며, 신속 체계적 문헌고찰에서와 같이 자원이 한정되어 방법론을 간소화해야 하는 경우, 문헌 검색을 포괄적으로 하는 것보다 개별 연구의 질평가를 제대로 시행하는 것이 잘못된

연구 결과를 제시하게 될 위험성을 더 줄일 수 있다.

그리고 이 부분에 대하여 Egger 등의 연구뿐만 아니라 Oxaman, Schunemann & Fretheim 연구¹⁸⁾도 동일하게 권고 하고 있어, 제한적 문헌고찰과는 달리 질평가 생략에 대해서는 주요 연구에서 유의한 수치로 비돌림 발생이 확인되었고, 이를 기반으로 신속 체계적 문헌고찰 시행 시 질평가는 생략하지 않는 것으로 제안하는 공통된 방향성이 관찰된다.

③ 연구질문의 구체화

제한된 문헌검색과 질평가 생략은 방법론을 간소화함으로써 시의적절성을 달성하는 방법으로, 잘 못된 연구결과가 도출될 가능성이 높아지고 근거의 질이 저해되는 위험이 항상 존재한다. 반면, 연구질문의 구체화는 그 위험을 감수하지 않고 방법론은 체계적으로 고수 하되, 임상 전문가와 이해집단과의 논의를 통해 현 시점에서 가장 필요한 근거에 선택 집중하여 구체적인 연구질문에 대하여 답을 하는 것으로 시의적절성을 달성할 수 있다. NICE에서 근거 평가(appraisal) 하고 있는 단일 중재법의 단일 적응증에서 효과성 및 안전성 평가 연구(Single HTA)가 여기에 해당한다고 할 수 있겠다.

연구 질문을 구체화하여 신속 체계적 문헌고찰을 시행하는 경우 시의적절성과 근거의 질이라는 상충된 가치를 동시에 달성하는 데 용이해 보이며, 신속 체계적 문헌고찰이 완전한 체계적 문헌고찰의 축소판 격이 아니라 단일 중재법의 의료기술평가 방법론으로서 독립적인 역할을 갖게 된다는 장점이 있다. 그러나 기본적으로 신속 체계적 문헌고찰을 시행하는 이유가 정책 결정자가 시급하게 근거를 요구하기 때문이 가장 빈번하며, 연구질문의 범위와 시행기간은 요구에 따라 미리 정해져 조정의 여지가 없는 경우가 적지 않을 것 같다. 또한, 실제로도 극히 소수의 의료기술평가기관만이 연구질문을 구체화함으로써 시의적절하면서도 양질의 근거를 제공하는 것을 시도하고 있다.

3) 신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews)의 역할

근거의 시의적절한 제공과 근거의 질은 trade-off의 관계에 있으며, 시의적절성을 위해 방법론을 제한하는 것에 따르는 위험성과 연구 결과에의 영향은 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다. 그리고 연구질문을 구체화하여 신속 체계적 문헌고찰을 시행하는 것은 좀 더 논의가 필요한 것으로 보인다.

18) Ganann 2010 연구에서 재인용

이같은 상황에서 신속 체계적 문헌고찰은, 제한점을 가지고 있되 시의적절하게 근거를 제공하고 추후 완전한 체계적 문헌고찰에 의해 후행되는 초기 보고서의 역할을 할 수 있다. 그리고 이 때, 시의적절성을 달성하기 위해 사용한 방법론과 제한점, 그리고 제한점으로 인한 비돌림이 연구결과와 근거의 질에 미치는 영향에 대하여 최대한 객관적이고 자세하게 보고하는 것이 반드시 지켜져야 한다. CADTH의 Health Technology Inquiry Service(HTIS)가 현재 동일한 개념 아래 시행되고 있으며, 신속 체계적 문헌고찰을 보고하고 있는 다른 다수 연구(Hailey 등 (2000)), Best 등, Burls 등¹⁹⁾, Oxaman, Schunemann & Fretheim²⁰⁾)에서도 비슷한 의견을 보이고 있다.

Hailey 등(2000)의 연구에서 보고하는 신속 의료기술평가(rapid HTA)에는, 주요 전자데이터베이스에서 검색된 무작위배정 비교임상시험연구 위주의 연구가 포함되며 연구 결과에 대하여 INAHTA에 의해 근거 평가(appraisal) 과정을 거친다. 원래의 목적은 지역의 보건의료시스템의 맥락을 충분히 고려하여 작성되도록 되어있지만 시의적절성을 달성하다 보면 행정 자료, 비용 자료, 형평성 재고의 문제 및 기타 주요 이슈들에 대한 정보는 포함되지 못하는 경우가 많고, 따라서 차후 완전한 의료기술평가 보고서가 반드시 뒤따라야 한다는 것이 요지이다.

4) 신속 체계적 문헌고찰(Rapid systematic reviews)의 영향력

신속 체계적 문헌고찰 시행의 근거가 시급하게 정책결정이 필요한 사안에 근거를 제공하기 위함인 만큼 실제 영향력을 알아보는 것은 중요하다. Hailey 등(2000) 연구에서는 20개의 신속 체계적 문헌고찰에 대하여 면대면 논의 및 서면 질의를 시행하였다. 20개 중 14개의 신속 체계적 문헌고찰이 실제 의사결정에 직접적인 도움을 주었고, 4건은 배경 정보를 제공하여 신속 체계적 문헌고찰이 의사결정에 영향력을 가지는 것으로 평가되었다.

2006년 INAHTA 설문결과에서도 거의 유사한 결론을 내릴 수 있었는데, 15개 신속 의료기술평가 중 복수 응답에 의해 각각 10개가 의사결정과정에서 충분히 고려되었거나 참고문헌으로 사용되었고 8개는 권고사항이나 결론이 그대로 받아들여져, 신속 의료기술평가는 시간적인 촉박함이 따르는 의사 결정에 있어서 유용한 의료기술평가의 한 형태라고 판단할 수 있었다.

19) Ganann 2010 연구에서 재인용

20) Ganann 2010 연구에서 재인용

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

또한, Hailey 등(2000) 연구에서 20개의 신속 체계적 문헌고찰이 정책 과정에 영향을 주는 영역이 네 가지 - 거주지 밖에서 받은 치료의 적합성 평가(out-of province treatment), 의료기술도입 및 보험급여 결정(introduction of technology, reimbursement), 의료기기 구입여부 결정(equipment purchase), 현존하는 의료기술의 임상적 시행에 대한 평가(clinical practice of existing technologies) - 로 분류되었는데, 이로부터 신의료기술에서부터 현존하는 의료기술까지 넓은 범위에 신속 체계적 문헌고찰이 영향을 끼침을 알 수 있었다.

3.3. 의료기술평가 관련 정보원 (information resource)

각 국가의 보건의료 연구기관은 자국 내의 질 높은 연구를 위해 각종 정보출처 (information resource)를 정리하여 제공하고 있었다. 확정된 구성을 바탕으로 정보원을 제작하였으며 그 결과는 부록에 제시하였다.

3.3.1. 캐나다

캐나다의 IHE(Institute of Health Economics)는 의료기술평가 및 경제성평가의 효율성을 위해 대표적 국가 및 자국의 정보출처를 정리한 책자를 출판해오고 있다. IHE 보고서의 경우 각 데이터베이스 구성이 짜임새 있다는 것이 특징이며 접근권한 정보(유료/무료)까지 제공하고 있어서 유용하다. 다만 text 위주여서 한 눈에 들어오지 않는 단점이 있다.

 <p style="font-size: small; margin: 0;">INSTITUTE OF HEALTH ECONOMICS ALBERTA CANADA</p> <p style="margin: 10px 0 0 0;">IHE Report</p> <p style="margin: 10px 0 0 0;">Health Technology on the Net A Guide to Internet Sources of Information Eleventh Edition</p> <p style="margin: 10px 0 0 0;">September 2009</p>	<p>TABLE OF CONTENTS</p> <p>Acknowledgements.....</p> <p>Preface to the Eleventh Edition.....</p> <p>Introduction.....</p> <p style="padding-left: 20px;">Selection Criteria</p> <p style="padding-left: 20px;">Arrangement of Resources in This Guide.....</p> <p>Free Bibliographic Databases</p> <p style="padding-left: 20px;">Library Catalogues and Book Databases</p> <p>Fee-Based Bibliographic Databases (\$\$\$).....</p> <p>Canadian HTA Sites</p> <p>International HTA Sites</p> <p>Regulatory and Coverage Information.....</p> <p>Data and Statistics.....</p> <p>Clinical Trials.....</p> <p>Practice Guidelines</p> <p>Evidence Based Resources</p> <p>Complementary & Alternative Medicine.....</p> <p>Health Economics</p> <p style="padding-left: 20px;">Cost Lists</p> <p>Further Information.....</p> <p style="padding-left: 20px;">Methodology in HTA.....</p> <p style="padding-left: 20px;">Building Critical Appraisal Skills.....</p> <p style="padding-left: 20px;">Knowledge Transfer and Research Utilization</p> <p style="padding-left: 20px;">Listservs</p> <p style="padding-left: 20px;">Literature Searching Guides and Tools.....</p> <p style="padding-left: 20px;">Open Access (Free) Electronic Journals.....</p>
--	--

그림 31. IHE가 매년 발간하고 있는 information resource report

3.3.2. 코크란 연합

코크란 연합은 Cochrane handbook에서 별도의 chapter를 마련하여 각종 information resource에 대해 일목요연하게 정리하고 있으며 꾸준히 update 해오고 있다. 특히 다른 나라의 정보원이 자국의 자료 중심인데 비해 코크란 연합의 정보원은 국제적으로 통용되는 자료들을 수집하여 정리해 놓았다는 데 그 특징이 있다.

Box 6.2.g: Examples of evidence-based guidelines

- Australian National Health and Medical Research Council: Clinical Practice Guidelines:
 - nhmrc.gov.au/publications/subjects/clinical.htm
- Canadian Medical Association – Infobase: Clinical Practice Guidelines:
 - mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
- National Guideline Clearinghouse (US):
 - www.guideline.gov/
- National Library of Guidelines (UK):
 - www.library.nhs.uk/guidelinesFinder/
- New Zealand Guidelines Group:
 - www.nzgg.org.nz
- NICE Clinical Guidelines (UK):
 - www.nice.org.uk/aboutnice/whatwedo/aboutclinicalguidelines/about_clinical_guidelines.jsp

그림 32. 코크란 연합에서 정리하고 update하는 information resource 예

3.3.3. 한국보건의료연구원

한국보건의료연구원도 한국에서는 최초로 의료기술평가 및 임상진료지침, 국내외 DB를 모아 정리한 바 있다. 그러나 제공 정보가 검색 DB에 편중 된 점, 국외의 정보 정리 형태가 일관성이 부족한 점 등의 한계점이 있어 개선이 필요한 상황이어서 기존의 자료를 개정하는 방향으로 정보원을 개정하였다.

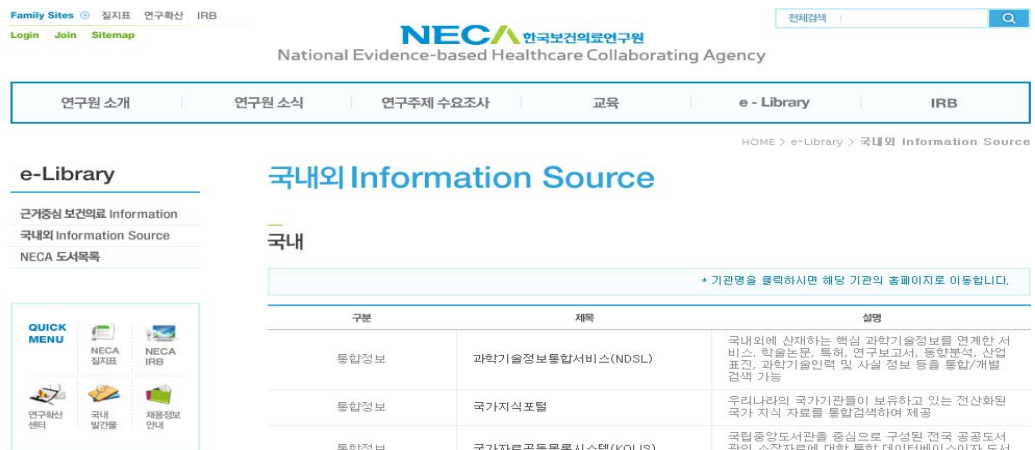


그림 33. 한국보건의료연구원에서 정리한 Information resource

3.4. 임상진료지침 개발 매뉴얼 개정

임상진료지침 개발 매뉴얼은 임상진료지침 개발에 필요한 기본적인 방법을 정리한 것이다. 본 매뉴얼은 연구원 내에서 임상진료지침 개발 및 유사한 활동을 할 경우 기본적인 내용을 제시한 것이다. 이 매뉴얼은 기본적으로 임상진료지침을 새로 개발하는 경우(*de novo development*)에 적용되며, 임상진료지침 개발 과정은 다음과 같다. 진료지침 개발에 대한 각 단계는 요약, 설명 그리고 확인사항으로 작성되었다. 본 매뉴얼은 임상진료지침 개발과 관련된 연구원의 공식적 매뉴얼로서 추후 수용개작 과정과 통합 작업을 통해 최종적인 매뉴얼을 만들 계획이다.



그림 34. 임상진료지침 개발 과정

4. 고찰

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

본 연구에서는 국내 실정에 맞는 체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼을 개발하고 국내외 정보원을 정리하였다. 큰 틀에서는 국제적으로 통용되고 있는 방법론을 차용하는 방식을 취하였으며 필요시에는 타당도 검증을 통하여 도구를 선정하였다.

체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼을 개발하는 과정에서 다음의 사안들이 이슈가 되었으며 다른 나라에서도 이슈가 되고 있었다. 이는 앞으로 의료기술평가 관련 전문가들이 해결해나가야 할 부분이라고 할 수 있다.

- 의료기술의 임상적 유효성 평가 시 비무작위배정 임상시험 연구를 체계적 문헌고찰 혹은 의료기술평가에 포함할지 여부
- 양적 통계분석 방법(메타분석)으로 병합하지 않고 질적으로 분석된 체계적 문헌고찰, 비무작위배정 임상시험연구 혹은 임상진료지침에 대한 등급화(Grading)와 GRADE의 수용개작
- 직접 비교의 근거가 없거나 충분치 않은 경우 간접비교와 혼합비교의 사용
- 베이저안 통계 방법(Bayesian Statistical Methods) 사용한 자료합성과 근거제시
- 기존의 체계적 문헌고찰과 의료기술평가에서 도출된 결과와 결론, 기존의 임상진료지침을 이용하거나 받아들이는(Using SR, Using HTA, Using CPG) 과정에서의 한국적 상황(context)의 고려
- 신속 체계적 문헌고찰을 수행하는 목적의 합리성과 투명하고 과학적인 연구방법론 개발
- 근거중심 보건의료 정책결정을 위한 정책결정자의 체계적 문헌고찰 연구결과를 이해할 수 있도록 지원하는 교육프로그램 및 결과 확산, 그리고 체계적 문헌고찰 연구 결과가 보건의료 정책결정에 미치는 영향력 조사

다수의 보건의료 관련 임상연구들이 국내외 저널에 출판되고 있는 상황과 경향에 비추어 볼 때, 체계적 문헌고찰을 수행하는 과정의 핵심 중의 하나인 국내 문헌 검색을 종합적으로 수행할 수 있는 검색 데이터베이스에 대한 인프라는 매우 취약하다고 판단된다. 현재 의료기술평가 연구의 효율화를 위해 KoreaMed, KMBASE, KISS, KiSTi, NDSL로 분산된 국내 의학·보건학 데이터의 통합화와 적절한 색인이 우선적으로 해결되어야 하는 과제로 생각된다.

본 연구에서 개발된 체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼, 그리고 정보

원은 국내 연구진에게 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 한국 보건 의료 연구원과 국내에서 출판되는 체계적 문헌고찰 및 메타분석, 임상진료지침의 질 향상에도 도움이 될 것으로 예상된다.

본 연구를 통해 체계적 문헌고찰과 메타분석에 대한 기본적인 방법론은 한차례 정리가 되었으나 이후에 국내에서 출판되는 연구들이 국제적 추세에 부합하는 지는 추가로 관찰이 필요한 부분이다. 이를 위해서는 본 연구의 결과물이 국내에서 잘 확산될 수 있도록 한국 보건 의료 연구원과 유관기관, 그리고 관련 단체 및 연구진과의 협력, 홍보, 외부교육 등의 전략적 접근이 필수적이다. 또한 본 연구진이 개발한 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침의 방법론 매뉴얼은 일정 기간 이후에 국제적 추세에 발맞추어 업데이트되거나 개정될 필요가 있다.

국제 추세에 맞는 방법론을 받아들이는 것도 중요하나 계속 발전하고 있는 새로운 방법론에 대한 추적 및 습득 역시 중요한 부분이라 할 수 있겠다. 더불어, 아시아의 대표적인 의료기술평가기관으로 발돋움하기 위해서는 관련 방법론을 개발해 나가는 것도 필요하다.

5. 결론 및 정책제언

한국보건의료연구원에서는 중재법의 효과를 평가하기 위한 체계적 문헌고찰 수행시 문헌 분류도구로 DAMI를 사용하기로 결정하였다. 비돌림 위험 평가도구로는 무작위배정 임상 시험연구의 경우 Cochrane's risk of bias, 비무작위배정 임상시험연구의 경우 RoBANS를, 체계적 문헌고찰은 AMSTAR를, 임상진료지침의 경우 AGREE를 사용하기로 하였다. 등급화(Grading)은 큰 틀에서 GRADE를 사용하기로 하였으며 필요에 맞게 adaptation해서 사용하도록 안을 제시하였다. 보고 지침은 PRISMA를 따르기로 하였다.

본 연구에서 개발된 체계적 문헌고찰 매뉴얼과 임상진료지침 개발 매뉴얼, 그리고 정보원은 국내 연구진에게 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 한국보건의료연구원과 국내에서 출판되는 체계적 문헌고찰 및 메타분석, 임상진료지침의 질 향상에도 도움이 될 것으로 예상된다. 다만 이를 위해서는 본 연구의 결과물이 국내에서 잘 확산될 수 있도록 한국보건의료연구원과 유관기관, 그리고 관련 단체 및 연구진과의 협력, 홍보, 외부교육 등의 전략적 접근이 필수적이라고 할 수 있겠다.

더불어, 한국보건의료연구원이 아시아의 대표적 의료기술평가기관으로 발돋움하기 위해서는 기존의 방법을 습득하는 것에서 더 나아가 새로운 연구 방법론을 개발하고 연구 방향을 제시하는 역할을 하는 것 역시 필요하다.

6. 참고문헌

- 한국보건 의료연구원. <http://neca.re.kr/lib/source.jsp> accessed at 2010.12.2.
- Andersen SE, Andersen S, Bonnevie BM et al. Health Technology Assessment Handbook. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Sundhedsstyrelsen. 2007.
- Best L, Stevens A, Colin-Jones D. Rapid and Responsive Health Technology Assessment. Journal of Clinical Effect. 1997; 2(2): 51-56.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 기관 제공자료.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca>.
- Centre for Reviews and Dissemination, University of York. CRD's guidance for undertaking reviews in health care, January 2009
- Egger M, Juni P, Bartlett C et al. How Important are Comprehensive Literature Searches and The Assessment of Trial Quality in Systematic Reviews? Empirical Study. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 1.
- Finding the evidence: Guide to the best available evidence to support introduction of New Technologies & Clinical Practices. 2008. Centre for Clinical Effectiveness, Southern Health, Melbourne, Australia
- Ganann R, Ciliska D, Thomas H. Expediting Systematic Reviews: Methods and Implications of Rapid Reviews. Implementation Science. 2010; 5: 56.
- Government Social Research Service(GSR) <http://www.civilservice.gov.uk>.
- Hailey D, Corabian P, Harstall C et al. The Use and Impact of Rapid Health Technology Assessment. International Journal of Technology Assessment in Health. 2000; 16(2): 651-6.
- Hailey D. A Preliminary Survey on The Influence of Rapid Health Technology Assessments. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009; 25(3): 415-418.
- Julian PT, Higgins and Sally Green, Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2, September 2009.

체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발

- Maddern G, Rapid versus Full Systematic Reviews: Finding The Balance. 2010 Health Technology Assessment International 2010 - 7th Annual Meeting Plenary Session Presentation.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to The Single Technology Appraisal Process. 2009.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Methods for the development of NICE public health guidance (second edition). UK, 2009.
- Royle P, Milne R. Literature Searching for Randomized Controlled Trials Used in Cochrane Reviews: Rapid versus Exhaustive Searches. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2003; 19(4): 591-603.
- Shekelle P, Newberry S, Maglione M et al. Assessment of the Need to Update Comparative Effectiveness Reviews. Report of an Initial Rapid Program Assessment. Agency for Healthcare Research and Quality. 2009.
- SIGN, guideline development in fifty easy steps
- Sperber AD., Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. Gastroenterology. 2004 Jan;126(1 Suppl 1):S124-8.
- The Royal Australasian College of Surgeons. Rapid versus Full Systematic Reviews: An Inventory of Current Methods and Practice in Health Technology Assessment. 2007.
- Trish Chatterley Liz Dennett. IHE Report: HTA on the Net: A Guide to Internet Sources of Information – Eleventh Edition, 2009
- Vestergaard M, Ehlers L, Kidholm K et al. Introduction to Mini-HTA: A Management and Decision Support Tool for The Hospital Service. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Sundhedsstyrelsen. 2005.

발행일 2011. 7. 28
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

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

