



체계적 문헌고찰에서 수행된 메타분석에서의 소규모 연구영향과 출판비뚤림



‘체계적 문헌고찰(Systematic Review)’은 특정 연구질문에 대해 체계적·과학적으로 현존하는 이용가능한 모든 연구결과를 종합하여 고려하는 방법으로, 의료기술의 임상적 효과성(Effectiveness)과 안전성(Safety) 평가 시 활용되는 핵심적인 의료기술평가(Health Technology Assessment, HTA) 연구방법 중 하나이다. 체계적 문헌고찰에서 논리적으로 타당한 결과를 도출하기 위해서는 비뚤림(Bias)으로 인해 잘못된 결과 분석 및 해석이 이루어지지 않도록 주의해야 하는데, 체계적 문헌고찰은 기본적으로 기존에 연구·보고된 1차 연구결과를 바탕으로 하는 것이므로 특히 ‘보고비뚤림(Reporting bias)’에 주의해야 한다. 보고 비뚤림 중 ‘출판비뚤림(Publication Bias)’은 체계적 문헌고찰의 메타분석 시 대상 의료기술의 효과를 과대평가하는 오류를 낳을 수 있으므로 메타분석에서 출판비뚤림을 탐색하고 민감도 분석을 통해 전후 결과를 비교해 보는 것이 중요하다.

출판비뚤림과 소규모 연구영향

‘출판비뚤림’은 연구의 출판 여부가 연구결과의 영향을 받게 되는 것으로, 일반적으로 평가대상이 되는 의료기술이 임상적으로 효과가 있고 또한 그 효과가 통계적으로 유의한 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 더 잘 출판되거나 보다 더 빨리 출판되는 경향에 따라 문헌 자료에 비뚤림이 생기는 현상을 의미한다.

‘소규모 연구영향(Small Study Effect)’이란 표본크기가 작은 연구들의 결과와 표본크기가 큰 연구들의 결과가 다르게 나타나는 현상을 가리키며, 일반적으로 표본크기가 작은 소규모 연구에서 긍정적인 효과를 제시한 경우가 집중되는 경향으로 나타나고, 이러한 자료로 수행된 메타분석 결과는 실제 효과크기보다 과대추정 될

수 있다. 이러한 현상이 부정적인 결과를 제시한 소규모 연구들이 출판에서 배제되어 나타나게 되었을 때 이를 출판비뒤틀림이라고 하며, 출판비뒤틀림은 소규모 연구영향을 일으키는 여러 원인들 중 하나이다. 소규모 연구영향은 출판비뒤틀림 외에도 연구의 비과학적 수행에 따른 비뒤틀림에 의해서도 나타날 수 있으며, 연구 간 이질성 때문에 나타날 수도 있고, 우연히 관찰될 가능성도 배제할 수 없다.

소규모 연구영향과 출판비뒤틀림 탐색방법

소규모 연구영향을 먼저 탐색하여 소규모 연구영향이 나타나는지를 평가하고, 소규모 연구영향이 관찰된 경우 그 원인이 출판비뒤틀림일 가능성이 있는지 추가적으로 탐색한다. 소규모 연구영향과 출판비뒤틀림 탐색 시에는 여러 대안을 고려하여 탐색하고 비뒤틀림 가능성을 강력히 시사하는 결과가 관찰되는 경우 연구결과에 미치는 영향에 대하여 충분히 고찰해야 한다.

1. 그래프를 이용한 방법

갈때기 그림(Funnel Plot)이라고 불리는 그래프를 이용하는 것이 가장 흔히 사용되는 방법으로, 연구의 정밀도(세로축)에 대한 개별 연구들의 추정된 효과크기(가로축)를 제시한 산포도를 그려보는 방식이다. 대체로 작은 규모의 연구들은 그래프의 아래 부분에 넓게 분포되고, 더 큰 규모의 연구들은 갈때기를 뒤집어 놓은 모양을 기준으로 윗부분의 좁은 부분에 분포하게 된다. 일반적으로 시각적으로 Funnel Plot이 대칭인 경우 출판비뒤틀림의 가능성은 적다고 간주한다(그림 1(a)).

통합된 효과크기를 기준으로 연구들이 비대칭적으로 분포되어 효과크기와 정밀도 간에 선형의 관계가 있는

것으로 관찰되는 것이 소규모 연구영향의 현상이며(그림 1(b)), 이러한 현상이 나타날 때 앞서 제시된 가능한 발생 요인을 탐색해보는 과정이 중요하며 Funnel Plot이 비대칭적이라고 하여 비뒤틀림이 발생했다고 단정하는 것은 적절하지 않을 수 있다.

Funnel Plot에 포함된 개별 연구들의 결과의 유의성에 대한 정보를 추가한 'Contour-Enhanced Funnel Plot'을 사용하면, 비대칭성이 나타난 원인이 통계적으로 유의하지 않은 연구들이 출판에서 누락되었을 가능성을 구분하는 데 도움이 된다.

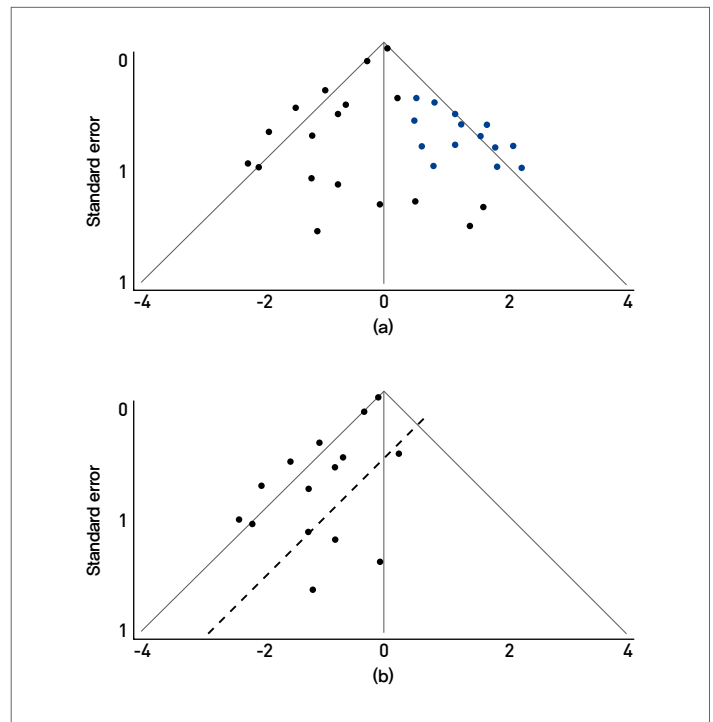


그림1. 갈때기 그림(Funnel Plot)

**실제 누락이 이루어졌는지 알 수 없는 상태에서
결측을 가정하여 값을 대체하여 보는 것이므로,
사실상 '보정' 이라기보다는 민감도
분석의 일종으로 다루어져야 한다.**

2. 통계적 모형을 활용하는 방법

갈때기 그림에서의 비대칭성에 대한 판단이 주관적이거나 우연히 관찰된 결과일 가능성을 통계적으로 검정하는 여러 방법들이 제시되어 있는데, 이 중 가장 많이 쓰이는 'Egger 검정'은 메타 회귀분석방법의 일종으로 메타분석에 포함된 개별연구들의 효과추정치와 표준오차 간의 선형관계를 통계적으로 검정하는 것이다. 이 분형 자료의 경우 효과추정치와 표준오차의 수학적 연관성 때문에 소규모 연구영향이 부재한 상태에서도 위양성의 결과를 가져올 수 있어 이에 대한 대안이 제안되기도 한다.

통계적 검정법은 검정력을 유지하기 위하여 메타분석에 충분한 수의 개별 연구가 포함되어 있을 때 수행하는 것이 적절하며, 메타분석에 포함된 개별 연구들이 모두 유사한 크기(또는 효과추정치의 표준오차가 유사)일 때에는 시행하지 않는 것을 권고한다. 통계적 검정 결과는 Funnel Plot 등에 의한 시각적 탐색 결과와 함께 고려하여 해석한다.

출판비뚤림 보정방법

출판비뚤림 보정방법에 대한 표준적인 권고사항은 현재 없으나, 소규모 연구영향이 관찰되었을 때 그 원인이 출판비뚤림임을 확인 또는 가정하고 이를 보정하여 소

규모 연구영향이 없는 상태에서의 효과를 추정하여 보정 전후 값의 변화를 비교·고찰하는 접근 방법들이 기존에 제안되어온 바 있다. 보정방법의 일종으로 가장 많이 쓰이는 것은 'Trim-and-Fill' 방법으로, 소규모 연구영향이 출판비뚤림에 의해 나타난 현상이라고 가정하고, 즉 비대칭을 일으킨 연구결과들은 문헌에서 '누락'된 것임을 가정하여 누락된 것으로 파악되는 자료가 채워졌을 때 메타분석 결과가 어떻게 얻어질 것인지를 제시해 보는 방법이다.

이는 실제 누락이 이루어졌는지 알 수 없는 상태에서 결측을 가정하여 값을 대체하여 보는 것이므로, 사실상 '보정'이라기보다는 민감도 분석의 일종으로 다루어져야 한다.

좀 더 현실성 있는 보정 방법으로, 앞서 설명한 Egger의 검정에서의 메타회귀 모형과 유사한 맥락에서 발전된 통계적 모형을 이용하는 방법을 적용할 수 있다. Funnel Plot 상에 제시된 자료를 가장 잘 설명할 수 있는 모형을 추정하고 추정된 모형을 이용하여 참 효과(True Effect)를 찾아내는 방법이다.

항생제 내성 극복을 위한 관리 체계의 모식도

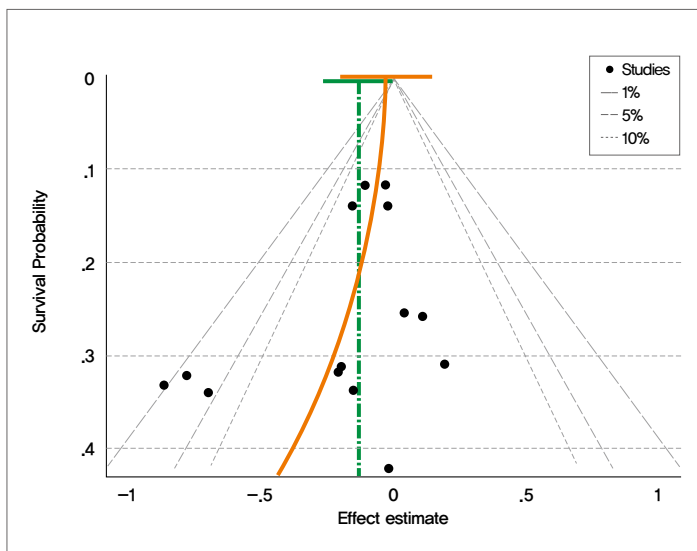


그림 2. 출판비뚤림 보정 전후 결과의 비교. 녹색선: 메타분석된 보정 전 효과추정치 -0.13(95% CI: -0.26, -0.01). 주황색선: 모형을 통한 보정 후 효과추정치 -0.03(95% CI: -0.20, 0.14). 보정 후 95% 신뢰구간 이 0을 포함하게 되어 치료법의 유의한 효과를 결론지을 수 없게 됨.

메타분석을 통한 소규모 연구영향과 출판비뒤림 연구 결과

영향력 있는 일반 의학 저널에 발표된 체계적 문헌고찰 중, 본 연구에서 제시된 모형을 통한 비뒤림 탐색이 적절한 대상 메타분석을 선정하여 고찰한 결과, 이 중 23%에서는 출판비뒤림에 대한 탐색이 시도되지 않았고 나머지는 77% 중 90%에서는 소규모 연구영향이나 출판비뒤림의 가능성이 낮다고 보고하였다.

선정된 대상 메타분석에 대해 출판비뒤림을 재탐색한 결과, 47%에서 출판비뒤림 가능성이 관찰되었으며 이들은 모두 치료법의 유의한 효과를 보고하였던 문헌이었다. 통계적 모형을 적용하여 해당 메타분석에서의 출판비뒤림을 보정하였을 때 이들의 효과추정치는 효과가 감소하는 방향으로 이동하였고, 출판비뒤림 가능성이 관찰되었던 연구 중 60% 이상에서 보정 후 더 이상 유의한 효과를 나타낸다고 결론지을 수 없었다.

결론 및 제언

체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 출판비뒤림을 적절히 탐색하고 출판비뒤림의 가능성이 있을 때 이러한 비뒤림 가능성으로 인해 전체 연구 결론에 미칠 수 있는 영향을 고찰해 보는 것이 중요하며, 연구 결론이 달라질 가능성이 있다면 결론의 강도나 결과 해석에 특히 주의를 기울여야 한다.

소규모 연구영향과 출판비뒤림 탐색은 일정 이상의 연구가 축적되었을 때 시각적인 비대칭성 관찰이나 통계적 검정 또는 모형을 이용한 관련성 확인이 가능한 것이므로, 분석에 포함된 연구 수가 너무 적거나 특정 규모의 연구만 있는 경우 소규모 연구영향 관찰 자체가 어려울 수 있다. 이 경우, 분석결과에 비뒤림을 확인할

수 있을 만큼 정보가 축적되지 못하였다고 판단할 수도 있을 것이다. 또한, 연구 간 이질성이 큰 메타분석의 경우, 소규모 연구영향이 관찰된다 하더라도 그것이 출판비뒤림에 의한 것인지 이질성에 의한 것인지 판단할 수 없으므로 출판비뒤림 이전에 이질성을 통제하고 의미 있는 연구 결과를 이끌어내는 것이 중요하다.

향후 체계적 문헌고찰에서 메타분석 수행 시 본 연구에서의 방법론 탐색 및 적용 결과를 활용함으로써 보다 논리적으로 타당한 근거를 생성하는데 기여할 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. Higgins JPT, Green S(editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

✦ 연구진

신채민, 장보형, 김민정, 박지은, 손희정(한국보건 의료연구원)