

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

VOL. 1 NO. 1 MARCH 2015

• 2015년 3월호(통권 제7호)

ISSN 2092-7932

• 발행일 : 2015년 3월 31일

• 편집인 / 발행인 : 임태환

• 편집위원장 : 박종연(한국보건의료연구원 선임연구위원)

• 편집위원 : 권진원(경북대학교 약학대학 교수)

(가나다순) 김남순(한국보건사회연구원 연구위원)

김석현(한국보건의료연구원 선임연구위원)

김수경(한국보건의료연구원 선임연구위원)

김수영(한림대학교 의과대학 교수)

안정훈(한국보건의료연구원 선임연구위원)

유명순(서울대학교 보건대학원 교수)

이상무(한국약품안전관리원 수석연구위원)

이준영(고려대학교 통계학과 교수)

이현주(서울대학교 의과대학 교수)

황지인(경희대학교 간호학과 교수)

• 실무간사 : 최지은(한국보건의료연구원 연구위원)

최하영(한국보건의료연구원 주임행정원)

• 발행처 : 한국보건의료연구원(www.neca.re.kr)

주소 : 100-705, 서울특별시 중구 퇴계로 173 남산스퀘어(구. 극동빌딩) 7층

전화 : 02-2174-2752 / Fax: 02-725-4917

E-mail : evidence_value@neca.re.kr

• 편집제작 : (주)메드랑

121-841, 서울특별시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

전화: 02-325-2093 / Fax: 02-325-2095

E-mail: info@medrang.co.kr

Review Articles

임상진료지침의 현황과 발전방향 1
김남순

GRADE 방법론의 최신지견 5
김수영, 최미영, 신승수, 지선미, 박지정, 유지혜, 류다현, 박승희

Original Articles

국내 임상진료지침 현황 조사를 통한 협력 연구 수요 발굴 16
최미영, 김남순, 신승수, 지선미, 류다현, 유지혜, 박승희

선별급여 근거창출 임상연구 지원체계 개발 24
이민진, 이나래, 손수경, 임성원, 이진이, 윤지은, 오은환, 박동아

NECA Journal Club

우선순위 설정을 위한 AHP 기법 활용 사례 35
김준호, 박종연, 강신희, 최솔지

바이러스 감염 관련 최신 논문 리뷰 41
정우진

News in Focus

프랑스의 의료기술평가와 의사결정 체계:
Haute Autorité de Santé (HAS)의 의료기술평가를 중심으로46
박정수, 김수경

Review Articles

- The current status of and development plan for clinical practice guidelines in Korea 1
Nam-Soon Kim
- Recent advances in methodologies of the GRADE approach 5
Soo Young Kim, Miyoung Choi, Seungsoo Sheen, Seon Mi Ji,
Ji Jung Park, Ji Hye You, Da Hyun Lyu, Seung-Hee Park

Original Articles

- Korea for identifying collaborative research demands 16
Miyoung Choi, Nam-Soon Kim, Seungsoo Sheen, Seon Mi Ji, Da Hyun Lyu,
Ji Hye You, Seung-Hee Park
- Development of clinical research support system for conditional coverage with evidence development 24
Min Jin Lee, Na Rae Lee, Soo Kyung Son, Sungwon Lim, Jinnie Rhee,
Ji Eun Yun, Eun Hwan Oh, Dong Ah Park

NECA Journal Club

- An overview of the analytic hierarchy process 35
Jun Ho Kim, Chong Yon Park, Shin Hee Kang, Sol Ji Choi
- Review of recent papers about viral hepatitis 41
Woo Jin Chung

News in Focus

- Health technology assessment (HTA) by the French HTA authority, Haute Autorité de Santé (HAS) 46
Jeong-Su Park, Sukyung Kim

임상진료지침의 현황과 발전방향

김남순

한국보건사회연구원

The current status of and development plan for clinical practice guidelines in Korea

Nam-Soon Kim

Department of Health Policy Research, Korea Institute for Health and Social Affairs, Sejong, Korea

Clinical practice guidelines can enhance clinician and patient decision making by clearly describing and appraising the scientific evidence and reasoning behind clinical recommendations. In South Korea, the development of clinical guidelines has been becoming more common, but the quality of the CPG development process and outcomes are unreliable and often unsatisfactory. To ensure the development and adoption of trustworthy clinical guidelines, health policy makers should establish a system to support the development process and dissemination of CPGs.

Keywords: Trustworthy clinical guidelines, Support system for CPG development process and dissemination

진료지침의 정의와 활용

임상진료지침을 간단히 정의하면 '임상 의사를 위해 특정 질환(상태)에 있는 환자 진료에 대해 체계적으로 개발된 권고안'이다[1]. 어떤 진료지침이 현대의학에서 가능한 최선의 연구결과와 임상경험에 근거하고 있으면서 환자의 가치와 선호를 고려했다면 가장 최선의 진료지침이라고 할 수 있다.

일반적으로 진료지침은 2개 분야로 구성된다. 하나는 환자의 임상적 문제를 해결하는 데 필요한 체계적 고찰이다. 체계적 고찰은 임상적 질문에 대해 근거의 강도를 고려해서 결정

을 내리도록 관련 연구를 종합한 것이다. 다른 하나는 근거와 가치 판단이 모두 포함된 것으로, 다른 조건이 동일하다는 가정에서 특정 상황에 있는 환자를 어떻게 관리할 것인지에 대한 권고안을 의미한다.

과거에도 의료계의 지도자들이 환자 진료에 관해서 기술한 내용이 권위있는 학술지에 게재되거나 교과서에 포함되었고, 의사들의 진료에 영향을 미쳐왔다. 현대의 임상진료지침은 체계적 고찰에 근거하고 있으면서 국가기구의 승인을 받거나 외부 검토를 엄정하게 받는다는 점에서 이전과 다른 특성을 갖고 있다. 진료지침의 권고안을 개발함에 있어도 중재의 효과성에

1. Field MJ, Lohr KN. Clinical practice guidelines: Directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press; 1990.

Corresponding author: Nam-Soon Kim

Department of Health Policy Research, Korea Institute for Health and Social Affairs, (Building D) 370, Sicheong-daero, Sejong 339-007, Korea

Tel: +82-44-287-8164, Fax: +82-44-287-8075, E-mail: artemine@kihasa.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

초점을 두어왔지만, 최근에는 효과의 크기와 효과와 위해 간의 균형, 효과와 비용과의 균형을 고려하고 있다. 이와 같은 경향을 반영하여 미국의학원[2]에서는 진료지침을 다음과 같이 다시 정의한 바 있다.

“환자 진료를 적정화하기 위해 근거에 대한 체계적 고찰과 대체할 수 있는 치료 방침의 편익과 위해에 대한 정보를 받아서 개발된 권고안을 포함한 기술”

일차적으로 진료지침은 의사들이 환자에게 양질의 진료를 제공하는 데 도움을 주는 것이다. 진단이나 치료로 인해 발생하는 결과의 이득과 위험 등에 대한 평가가 진료지침에 포함되어 있다면, 진료지침은 환자와 의사 간의 의사소통을 증진하고 상호 공유된 의사결정을 내리는 데 기여할 수 있다. 다시 말하면, 진료지침은 진료의 지속성을 유지하고 의사의 진료와 과학적 근거의 간격을 줄이는 데 매우 효과적인 도구로 간주되고 있다[3].

전반적인 보건의료체계 관점에서 보면 진료지침은 특정 환자에게 적절한 의료가 무엇인지를 정의하고 있으므로 의료서비스의 과다 이용 혹은 과소 이용 등과 같은 부적절성을 판단하는 근거가 된다. 건강보험자의 급여범위 설정이나 의료기관의 인증과 같은 질관리 활동, 의료비와 질을 연계하는 지불제도(예: pay for performance 프로그램) 등에 활용된다.

근거중심의학의 발전과 더불어 90년대 이후 진료지침에 대한 관심도 급격히 증가하였고, 전 세계적으로 수천 개의 진료지침이 출간되고 있다. 여러 진료지침들 간에 내용과 형식, 방법론적 질에 상당한 편차가 존재하고 있어서 진료지침 사용자들은 양질의 진료지침을 선택할 수 있어야 한다.

미국의학원은 신뢰할 수 있는 진료지침의 조건으로 첫째, 기존 연구에 대한 체계적 문헌고찰에 근거, 둘째, 해당 진료지침에 영향을 받는 모든 그룹이 포함된 다학제적 패널에 의한 개발, 셋째, 세부 환자군과 선호에 대한 고려, 넷째, 명확하고 투명한 과정을 통해 결과왜곡과 비뚤림 및 이해상충 최소화, 다섯째, 여러 중재들과 건강결과의 연관성에 대한 논리적 설명과 함께 근거 등급 및 권고 강도 제시, 마지막으로 새로운 근거가 정당하게 권고안을 수정할 필요가 있을 때, 이를 반영해서 개정하는 것을 제시하였다.

국내 진료지침 현황과 문제

우리나라에서도 최근 10여 년간 진료지침 개발이 증가하면서 많은 진료지침이 출간되고 있다. Jo 등[4]은 2004~2009년에 개발된 진료지침 66개를 대상으로 질 평가를 하였고, 2010~2013년에 출간되었거나 개발 중인 진료지침은 73개로 나타났다[5]. 진료지침 개발이 급격히 증가하다보니 특정 질환을 다룬 진료지침이 2개 이상인 경우도 나타났다.

국내 의료계는 2000년대 초반까지만 해도 진료지침을 개발하면 건강보험 급여기준과 연계될 것을 우려하여 소극적인 입장을 보였다. 현재는 근거중심의학이 전 세계적으로 확산되었고, 정부가 지속적으로 임상연구와 진료지침에 대한 R&D사업을 추진한 점 등이 영향을 미쳐 그 같은 입장이 어느 정도 변화된 것으로 생각된다.

국내 진료지침이 양적으로 증가하였으나, 외국에서 개발된 진료지침과 비교하여 볼 때 질 수준이 낮고 개발방법이 체계적이지 못하다. 출간된 진료지침을 살펴보면, 개발방법이 제대로 기술되어 있지 않는 경우가 많고, 권고안이 모호하고 권고안을 지지하는 근거와 논리적 연결성이 명확하지 않은 경우가 종종 있다. Jo 등[4]이 AGREE 도구를 사용해서 진료지침의 질을 평

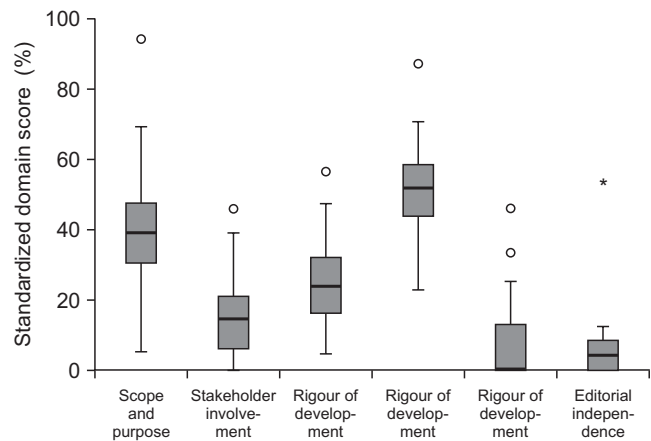


Fig. 1. Distribution of standardized domain score of 66 clinical practice guidelines.

Reprinted from Jo et al. Assessment of the Quality of Clinical Practice Guidelines in Korea Using the AGREE Instrument. J Korean Med Sci 2013;28(3):357-365.

- Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ 1999;318(7182):527-530.
- Jo MW, Lee JY, Kim NS, Kim SY, Sheen S, Kim SH, et al. Assessment of the quality of clinical practice guidelines in Korea using the AGREE instrument. J Korean Med Sci 2013;28(3):357-365.

가한 바에 의하면, 66개 진료지침의 80% 정도가 대부분 평가 영역에서 40점 미만의 점수를 나타냈다고 하였다(Fig. 1).

신뢰할 수 있는 진료지침이 나오려면 개발과정이 충실해야 한다. 하지만 2014년 심장학회에서 발표된 자료에 의하면 “임상학회에서 개발한 진료지침이 개발여건이 열악해서 상당한 문제점을 표출하고 있다”고 지적한 바 있다[6].

「진료지침의 질 개선도구와 통합매뉴얼 개발」연구에서 임상연구센터[7]의 진료지침 실무 담당 의사를 대상으로 초점집단 면접을 수행하였다. 면담결과에 따르면, 실제 개발업무를 담당하는 의사들은 국내에서 수용개작(adaptation)이 필요하지만 기존 진료지침에 없는 임상질문에 대해서는 자체 개발(de novo)이 필요하다는 의견을 제시하였다. 또한 수용개작과 자체개발 모두 근거중심적 방법을 적용하는 과정이 상당히 어려운 일이었고, 방법론을 배우는 것과 실행하는 것의 간극이 크다고 하였다. 즉, 근거중심적 방법을 충실히 적용하지 못하고 적당히 따라하는 것의 문제를 지적하였는데, 한 실무자는 이 같은 문제를 “프로세스는 그대로 해도 쓰는 사람이 제대로 못하면 큰 의미가 없다”고 언급하였다.

위와 같은 경험을 반영해서 임상연구센터의 진료지침 개발에 참여한 의사들은 국가기구에서 진료지침 개발 및 실행을 지원해야 한다는 의견을 제시하였다. 이는 우리나라에서도 전문기관이 근거중심의학 방법론에 대한 전문성을 갖추고 진료지침 지원팀을 구성하여 상시적으로 진료지침 개발을 지원하는 제도가 마련되어야 진료지침 개발이 제대로 될 수 있다는 뜻이다[8].

대한의학회에서 2008년 “천식진료지침”에 대한 인식을 조사했는데, 대학병원이나 종합병원에 근무하는 전문의들은 대부분 천식진료지침을 인지하고 있으며 그 내용에 대해서 동의하고 있는 것으로 나타났다고 한다[9]. 반면에 2010년, 서울시 의사회에 등록된 개원의사와 봉직의사 대상으로 「담낭 용종 권고안」에 대한 인식을 조사한 결과에서는, 응답자의 26.9%만이

진료지침을 알고 있는 것으로 나타났다. 단, 진료지침을 알고 있는 의사들 중 72.3%는 ‘권고안 활용에 친숙하고 의료행위를 변화시킨다’고 응답한 것으로 보고하였다[10]. 2011년에 개원 의사 대상으로 진료지침에 대한 인식을 조사한 바에 의하면, 개원의사들은 진료지침을 환자진료에 적용하기 어려운 이유로 “진료지침의 부재나 접근성”문제를 가장 중요한 요인으로 인식하였다[7].

이상의 논의를 종합하면 2000년대에 들어오면서 우리나라에서도 근거중심진료지침 개발이 시작되고 있으며, 임상 의사의 진료지침에 대한 인식과 태도에도 적지 않은 변화가 있는 것으로 보인다. 하지만 개발된 진료지침의 방법론적 질과 함께 보급 수준 및 활용도를 고려할 때, 아직도 개선되어야 할 문제는 여전히 남아있다. 이제는 진료지침의 양적 성장보다 질적 측면의 성장, 국내 진료지침이 “신뢰할 수 있는 진료지침의 조건”을 충족하는 것에 주목해야 할 것이다.

진료지침의 발전방향

근거중심의학의 확산과 함께 진료지침의 질적 성장이 필요한 시점에서 우리가 당면한 과제는 세 가지로 제시할 수 있다. 첫째, 임상 의사가 믿고 사용할 수 있는 진료지침을 확보하는 것이다. 둘째, 진료지침에 대한 접근성을 높이고 진료에 활용할 수 있도록 지원하는 것이다. 마지막으로 신뢰할 수 있는 진료지침의 개발과 확산을 책임지고 지원하는 인프라와 관련 제도를 정착시키는 것이다.

신뢰할 수 있는 진료지침 개발에 필요한 안정적 구조를 갖추는 것에 대해서는 캐나다 알버타 주의 “Ambassador Program”[11]에서 「일차의료의 근거중심 요통관리지침사례를 참고할 수 있다. 진료지침 개발구조는 운영위원회, 연구팀, 자문위원회, 개발그룹 등으로 구성해서 진행하였는데, 이 중에서 연구팀은 문헌 검색과 평가와 관련된 작업을 수행하였다고 한다

5. 임상진료지침정보센터 ‘진료지침 개발현황’에 있는 목록 기준으로 파악, 개발그룹 미상인 경우는 제외하였다. [Homepage on the Internet]. Seoul: 임상진료지침정보센터; [cited 2015 Feb 5]. Available from: <http://www.guideline.or.kr/contents/index.php?code=115>.

6. Kim EJ. “국내 진료지침 80여개... 믿고 따를 수 있나?”. Doctors News. 2014 Apr 21.

7. 보건복지부가 ‘임상연구인프라 조성’ 사업의 일환으로 임상연구를 활성화시키기 위해 2004년부터 현재까지 11개의 질환별 임상연구센터를 최대 9년까지 지원하였다. 2008년부터 임상연구센터 관련 업무를 전문적, 통합적으로 관리하기 위해서 근거창출임상연구국가사업단을 설립하였다.

8. Kim NS, Cho MW, Chae SM, Hwang JM. 임상진료지침 질 개선 도구 및 통합매뉴얼 개발. Seoul: 한국보건사회연구원; 2012. 근거창출임상연구국가사업단 연구비지원.

9. Kim GS, Choi BH, Yoo JH, Min KJ, Lee SH, An HS, et al. 임상진료지침 보급 및 정보센터 활성화 방안 연구. Seoul: 대한의학회; 2009. 보건복지부 연구비 지원.

10. Jeong JY, Kim JK, Park JS, Yoon DS. A survey of attitude to clinical practice guidelines in general and adherence of the Korea practical guidelines for management of gall-bladder polyp: a survey among private clinicians in Korea. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg

[12].

국내에서 진료지침을 개발하는 경우, 근거중심적 방법을 시도하지만 실제로는 “ad-hoc” 방식으로 진행되는 경우가 많은데, 이 같은 문제를 개선하려면 근거중심방법에 대한 전문성을 갖춘 연구기관에서 “Ambassador Program”의 연구팀과 같은 역할을 담당하는 것이 필요하다. 또한 진료지침의 확산을 촉진하려면 임상 의사들이 쉽게 접근할 수 있는 진료지침 정보체계가 있어야 한다. 진료지침정보체계에는 단순히 진료지침만 있

는 것이 아니라 관련성이 있는 체계적 문헌고찰, 국내·외 보건 의료연구, 정책자료에 동시에 접근할 수 있도록 해야 한다. 진료지침의 실행과 확산에 대한 전략을 수립해서 좀 더 실질적이고 체계적인 활동을 수행하는 것도 필요하다.

향후, 임상학회를 포함한 의료계와 전문연구기관, 정부 정책담당자 모두 근거중심의학과 진료지침에 대한 이해를 공유하고, 상호 협조하여 국내에서도 “신뢰할 수 있는 진료지침”의 개발과 확산이 원활하게 이루어지도록 노력해야 할 것이다.

2014;18(2):52-55.

11. 캐나다 알버타 HTA Ambassador Program은 2004년부터 지식 전파를 추진하는 전략으로 시작되었으며, Canadian Agency for Drugs and Technologies Assessment에 의해 재원을 제공받고 있다. www.ihe.ca/research/ambassador-program
12. 캐나다 알버타 주 “Ambassador Program”의 「일차의료의 근거중심 요통관리지침」의 개발구조이다. 1) 운영위원회(steering committee)는 진료지침 개발 그룹과 연구팀과 자문위원회를 연계하는 중개자 역할을 하며, 개발그룹에 문헌정보를 지원하며 연구팀을 이끈다. 2) 개발그룹은 알버타 진료지침과 도구에 대한 시안을 작성하고, 여러 가지 연구근거를 고려하고 각 권고안을 평가한다. 추가로 검색된 근거를 분석하며, 최종 단계에서 진료지침에 대한 외부 검토 결과에 대한 자문을 수행한다. 3) 연구팀은 진료지침 검색 및 평가를 수행한다. 진료지침의 배경문서를 준비한다. 그리고 권고안에 대한 결정과정을 추적할 수 있는 시스템을 개발하고, 방법론과 연구근거의 해석을 제공한다. 위원회에 참석해서 개발그룹에 적절한 정보를 제공한다. 개발그룹이 요구하는 문헌검토를 수행한다. 진료지침 실행계획 수립과 관련 도구개발에 참여하며, 진료지침 실행 평가와 개정작업을 지원한다.

GRADE 방법론의 최신지견

김수영^{1,2}, 최미영¹, 신승수^{1,3}, 지선미⁴, 박지정¹, 유지혜¹, 류다현¹, 박승희¹

¹한국보건 의료연구원, ²한림대학교 의과대학 가정의학과교실, ³아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, ⁴국민건강보험공단 경인지부

Recent advances in methodologies of the GRADE approach

Soo Young Kim^{1,2}, Miyoung Choi¹, Seungsoo Sheen^{1,3}, Seon Mi Ji⁴, Ji Jung Park¹, Ji Hye You¹,
Da Hyun Lyu¹, Seung-Hee Park¹

¹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, ²Department of Family Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, ³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, ⁴National Health Insurance Corporation, Kyung-In Center, Suwon, Korea

The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach provides guidance for rating the quality of evidence and grading the strength of recommendations in health care. GRADE provides a systematic and transparent framework for clarifying questions, determining the outcomes of interest, summarizing the evidence that addresses a question, and moving from the evidence to a recommendation or decision. In 2011, the GRADE approach was summarized in “NECA’s guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention”. Since then, the GRADE methodologies have been revised and published in the GRADE handbook and articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. In this review, we report and summarize the main revisions: 1) the limitations of the GRADE approach, 2) the determining the importance of outcomes, 3) the definition of quality of evidence, 4) the meaning of imprecision, 5) deciding whether to use estimates from a subgroup analysis, 6) a large magnitude of effect, 7) an overall rating of quality of evidence, 8) balance between desirable and undesirable outcomes, 9) a strong recommendation despite low quality of evidence, 10) no recommendation, 11) evidence for decision frameworks, and 12) a guideline development tool (GDT).

Keywords: GRADE, Level of evidence, Strength of recommendation, Systematic review, Clinical practice guideline

서론

GRADE 방법론은 The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Working Group에 의해 개발된 등급화 방법으로서 주로 치료, 선별, 예방서비스 관련 질문의 근거수준과 권고등급 결정에 많이 이용되고 있다. GRADE는 연구 설계, 연구의 질(비밀립 위험), 근거의 양, 근거의 일관성, 근거의 직접성 등 근거수

Corresponding author: Soo Young Kim

Department of Family Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

Tel: +82-2-2224-2406, Fax: +82-2-2224-2409, E-mail: plove@hallym.or.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

준의 결정에 여러 요소를 모두 고려하여 근거수준 및 권고등급을 결정하는 방법론이다. 최근 전 세계적으로 근거수준 및 권고등급 결정을 위한 방법론으로 GRADE 방법론을 차용하는 주요 국가 및 단체가 증가하고 있는 추세이다.

그동안 2011년 한국보건의료연구원에서 제작한 임상진료지침 개발 매뉴얼[1]에 간략하게 소개된 바 있다. 이후 2013년 10월 GRADE 핸드북 온라인 개정본이 발간되었고[2], Journal of Clinical Epidemiology에 GRADE 방법론에 대한 새로운 가이드라인이 출판되면서 여러 가지 요소가 구체화되었으며 몇 가지 내용은 내용이 수정되기도 하였다[3-17]. 이후 GRADE Working Group이 DECIDE (developing and evaluating communication strategies to support informed decision and practice based on evidence) project라는 대형 프로젝트를 진행하면서 GRADE 방법론에 많은 변화가 생기게 되었다[18].

이런 이유로 새롭게 변화되고 개정된 GRADE 방법론에 대한 검토가 필요하게 되었으며, 이를 위해서 GRADE 핸드북 온라인 개정본과 Journal of Clinical Epidemiology에 연재된 GRADE guidelines 중에서 주요 변경 사항만을 리뷰 하도록 하겠다. 자세한 내용은 추후 출판 예정인 NECA 임상진료지침 개발 매뉴얼을 참조하기를 바란다.

본 론

1. GRADE 방법론의 한계[3]

GRADE Group은 GRADE의 한계를 다음과 같이 정리하였다.

첫째, 원인 혹은 예후와 관련된 질문에 대한 방법을 제공하지 않는다. GRADE는 대안적인 치료전략, 중재 또는 정책에 대한 질문에 대한 리뷰 방법론으로 개발되었기 때문이다.

둘째, 구체성이 없는 불명확한 권고 도출에 도움이 되지 않는다. 예를 들어 “만성심부전환자에게 주의 깊고 상세한 과거력 조사와 신체검진을 시행한다”와 같은 내용이 불명확한 권고에 해당하며 이런 권고 생성에 GRADE는 도움이 되지 않는다.

셋째, GRADE는 진료지침의 전체적인 개발 과정을 포괄하지 못한다. 지침개발 과정에서는 GRADE 시스템 적용 전(주제 선정, 진료지침 개발그룹 결성)과 후(초안 작성, 외부 검토, 실행)에도 몇 가지 단계가 있다. 따라서 전체 지침 개발 과정에서 GRADE가 어느 단계와 적절한 관련성이 있는지 이해하는 것이 중요하다.

넷째, 공중보건 혹은 보건의료 체계에 대한 질문에 대한 명

백한 방법을 제공하지 못하고 있으며, 진단에 대한 질문의 경우 불충분한 답변만을 제시하고 있다.

다섯째, GRADE 방법론은 근거 해석의 불일치를 해소하거나, 전문가적 판단이 필요한 내용까지를 대신하지는 못한다. GRADE 방법론은 근거수준 및 권고강도에 대한 판단을 내리는 데 있어 체계적이고 투명한 방법을 제공하지만, 최종적인 판단을 대신하는 도구로 이용될 수는 없다.

2. 건강결과의 상대적 중요도 결정[4]

과거 건강결과의 상대적 중요도는 핵심적 건강결과(critical outcomes), 중요한 건강결과(important outcomes), 중요하지 않은 건강결과(not important outcomes)로 구분하였으나 최근에는 건강결과를 핵심적(critical), 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), 덜 중요한(of limited importance) 3가지 범주로 구분한다. 핵심적 건강결과는 권고 여부를 결정하는 종합적 근거수준(overall quality of evidence)에 반영된다는 점에서, 중요하지만 핵심적이지 않은 건강결과와 구분된다.

건강결과의 상대적 중요도를 근거평가 전과 근거 평가 후 두 차례 실시하도록 권고하는 점도 달라진 부분이다. 처음 실시하는 것은 근거 평가 전에 건강 결과를 나열하고 해당 건강결과의 중요도를 1~9점으로 평가하도록 한다. 결과의 중요성에 대한 판단은 문헌고찰 이후 바뀔 수 있기 때문에 중요도 결정을 한 번 더 하도록 권고한다. 이러한 상황은 아래와 같은 두 가지 경우이다.

첫째, 핵심적 건강결과였으나 핵심적이지 않게 된 경우이다. 핵심질문의 특정 건강결과에 대해 확정적 이득이 없더라도 여전히 특정 중재 효과에 대해 확신할 수 있는 경우가 있다. 이 경우 처음에 핵심적 건강결과로 분류된 결과가 더 이상 핵심적이지 않게 된다. 예를 들어 복부대동맥류 검진에 있어서 총사망률(all-cause mortality)을 핵심적 건강결과로 분류하였지만, 근거 검토 결과 선별은 복부대동맥류 사망위험은 감소시켰지만 총사망 위험은 감소되지 않으며, 총사망률 감소는 충분한 표본수가 되지 못해 발견하지 못 할 수 있고, 이 경우 복부대동맥류 사망률 감소만을 핵심적 건강결과로 삼는 것이 충분할 수 있다. 이에 따라 총사망률은 핵심적 건강결과에서 빠지게 된다. 하지만 이런 경우 두 가지의 잠재적 문제점을 주의 깊게 살펴야 한다. 첫째, 중재와 관련되어 총사망률이 증가되지 않는다고 확신할 수 있어야 한다. 둘째, 질병특이사망률에 대한 절대 이득의 크기가 중재의 순편익이 분명할 정도로 충분히 커야 한다.

둘째, 핵심적이지 않았으나 핵심적 건강결과가 된 경우이다.

새로운 증거가 처음에는 분명하지 않았던 부작용을 일으킬 수 있다. 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받은 신약의 약 20% 정도에서는 처음에는 분명하지 않았던 독성이 증명된다. 예를 들어 COX-2 억제제가 승인된 이후 심근경색 발생 위험의 증가라는 이상반응이 존재함이 증명되었고 이 경우 이것은 핵심적인 건강결과가 된다.

3. 근거 수준의 정의 관련[5]

근거수준을 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 4가지로 분류하는 것은 동일하다. 하지만 정의에 있어서 과거의 정의는 추후 연구에 따라 변화될 가능성을 의미하였지만 추후 연구가 항상 가능한 것은 아니기 때문에, 현재는 확신 정도라는 내용으로 수정되었다. 근거수준이 '높음'인 경우 기존의 정의는 '추후 연구로 효과의 추정치에 대한 확신정도가 바뀔 가능성은 매우 낮다'는 것이었지만 현재의 정의는 '효과 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다'이다. 마찬가지로 근거수준이 중등도인 경우 기존의 정의는 '추후 연구로 효과추정치 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 것이며 추정치가 바뀔 수도 있다'는 것이었지만 현재의 정의는 '효과 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다'이다. 근거수준이 '낮음'에 대한 기존의 정의와 현재의 정의는 '추후 연구는 효과 추정치의 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 가능성이 매우 크며 추정치가 바뀔 가능성이 높다', '효과 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다'이며 '매우 낮음'의 기존의 정의와 현재의 정의는 각각 '효과에 대한 어떤 추정도 불확실하다'와 '효과 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다'이다.

4. 비정밀 판단에서 체계적 문헌고찰과 진료지침의 구별[8]

GRADE에서 근거수준의 등급을 낮추는 요인은 1) 비플립 위험, 2) 이질성(일관성 없음), 3) 비직접성, 4) 비정밀성, 5) 출판비플립의 다섯 가지이다. 이 중 비정밀성은 연구 대상수가 적거나 사건이 드물어 추정치의 신뢰구간이 넓어지는 경우에 발생한다.

이러한 비정밀의 기준은 진료지침과 체계적 문헌고찰 간에 다를 수 있다. 왜냐하면 체계적 문헌고찰에서 근거수준이란 추정치의 확신 정도를 말하고, 진료지침에서는 근거수준

을 권고를 지지하는 효과 추정치의 확신 정도로 정의할 수 있기 때문이다. 진료지침 개발자는 비정밀을 보기 위해 먼저 신뢰구간이 '효과 없음'의 기준을 가로지르는지를 살펴야 한다. 예를 들어 뇌졸중을 예방하기 위한 특정 중재법 randomized controlled trial (RCT)의 absolute risk reduction (ARR)의 추정치가 1.3%이고 95% 신뢰구간은 0.6~2.0%라고 하자. 이 경우 뇌졸중 한건을 예방하기 위한 필요 치료수(number needed to treat, NNT)는 $77(=100/1.3)$ 이고, 95% 신뢰구간은 50~167이다. 만일 특정 약물이 가벼운 불편만을 초래할 뿐 심각한 위해반응은 없다면 작은 치료효과만으로도 해당 약물을 사용하는 쪽으로 강하게 권고하는 것은 문제가 없다. 이런 경우 0.5% 정도의 뇌졸중 감소 효과(NNT는 200)로도 사용을 강하게 권고할 것이다. 0.6~2.0%의 신뢰구간이 0.5%를 포함하고 있지 않기 때문이다. 반대로 해당 약물이 심각한 독성을 가지고 있다면 어떨까? 만일 그렇다면 뇌졸중의 감소 NNT가 적어도 100 (ARR 1%)은 되어야 한다고 판단할 수 있다. 이 경우 해당 약물의 신뢰구간은 기준 NNT를 포함하고 있기 때문에 추정의 정밀도는 강한 권고를 하기에는 불충분한 근거에 머물 것이다. 1.3%의 점 추정값이 여전히 1%의 효과기준선을 넘어서 있기 때문에 권고는 치료를 선호하는 방향을 유지하겠지만 정밀도의 미충족으로 인해 약한 권고에 그치고 말 것이다.

5. 하위집단 분석의 추정값을 사용할지에 대한 결정[9]

비일관성은 결과의 설명되지 않는 이질성을 의미한다. 비일관성이 발견된다면 이에 대한 가능한 설명을 찾아야 한다. 대상 인구집단, 처치, 결과의 차이에 따라 발생한 비일관성이라면 이질적인 요소에 따라 별도로 분석하고 각각에 대해 별도로 권고를 하게 된다. 효과추정에 있어 설명이 안 되는 큰 변이도(이질성)가 여전히 남아있다면 근거수준을 낮춘다. 메타분석을 하는 경우 이질성검정이 비록 유의하지 않다 하더라도 중요한 하위집단에 따른 비일관성의 존재를 확인할 것을 권장한다. 설명되지 않는 비일관성 자체는 바람직하지 않으며, 가능하면 이를 해결하는 것이 바람직하다. 대상인구, 처치, 결과의 상이함에 따른 이질성은 이들을 특성별로 분리하여 각각에 대해 별도의 권고를 하는 것으로 해결할 수 있다.

그러나 이 같은 하위집단에 따른 효과의 차이는 실제로 그렇기보다는 단지 우연에 의해 나온 것일 가능성이 높기 때문에 해당 결과를 면밀하게 살펴 필요가 있다. 하위집단 분석의 타당성을 평가할 수 있는 7가지 기준은 아래와 같다.

1) 하위집단을 정의하는 변수가 무작위화 이전에 측정되어 있는가?

2) 하위집단간 차이에 따른 비교도가 연구간 비교가 아닌 연구내 비교인가?

3) 하위집단간 차이에 대한 통계적 검정결과가 유의한가?

4) 가설이 결과 확인 이전에 만들어졌으며 결과가 가설의 방향과 일치하는가?

5) 이외의 하위집단분석이 다수 존재하는가?

6) 하위집단 간 차이가 각 연구마다 또는 다른 중요 결과수준에 따라 일관되게 존재하는가?

7) 하위집단 분석결과를 지지하는 개연성이 존재하는가?

만일 위의 7가지를 모두 만족한다면 권고를 하위집단에 따라 다르게 하는 것이 타당하다고 볼 수 있다. 이러한 경우에 해당되는 예로 급성 폐손상 증증도에 따른 높은 vs. 낮은 positive end-expiratory pressure (PEEP) 기계 환기의 효과비교가 있다. 급성 폐손상 환자의 기계 환기 치료시 고호기말양압(high PEEP) vs. 저호기말양압(low PEEP) 치료전략의 비교 체계적 문헌고찰에서 3개 연구 2,299명의 환자를 대상으로 분석하였다. 분석 결과 고호기말양압 치료군의 사망률이 낮은 것으로 나타났으나 통계적인 유의수준에는 미치지 못하였다(relative risk [RR] 0.94, 95% 신뢰구간 0.86~1.04). 증증도에 따른 하위집단 분석결과 증증 환자에서는 RR 0.90 (95% 신뢰구간 0.81~1.00, p=0.049)로 유의한 효과가 있는 것으로 나타났으나 경증 환자의 경우 RR 1.37 (95% 신뢰구간 0.98~1.92)로 오히려 효과가 못한 것으로 나타났다. 위의 7가지 기준을 적용하면 일부 기준을 제외한 대부분의 기준을 만족하는 것으로 나타나 권고를 하위집단에 따라 다르게 하는 것이 타당하다고 볼 수 있다[19].

만일 위의 7가지 조건을 거의 만족하지 않는다면 하위집단에 따른 별도의 권고를 제시하지 말아야 한다. 하지만 7가지 조건 중 만족과 불만족의 비율이 비슷한 경우가 있다. 이런 경우는 전체적 종합적인 권고를 하든지, 하위집단에 따라 다른 권고를 하든지 둘 다 타당하다고 볼 수 있다. 이러한 것의 예로는 연령군에 따른 칼슘의 골절 예방 효과가 있다. 17개 연구에서 5만 명 이상의 환자를 대상으로 칼슘과 비타민 D의 골절 예방 효과를 살핀 체계적 문헌고찰에서 모든 연구에서 RR의 점 추정값은 1.0 미만이었으나 이중 단지 3개 연구만이 신뢰구간이 RR=1지점을 포함하지 않았다. I²는 20%로 연구 간에 비일관성 정도는 높지 않았다. 그러나 분석 중 연령대에 따라 효과의 차이가 존재하는 것이 확인되었다(69세 이하 RR 0.97, 70~79세 RR 0.89, 80세 이상 RR 0.76). 7가지 기준을 적용하면 하위집단분석에 대해 중간 정도의 신뢰도를 가질 수 있다. 이 경우 전체적 종합적인 권고를 하든지, 연령군에 따라 다

른 강도를 가진 권고를 하든지 둘 다 타당하다고 볼 수 있다 [20].

설명되지 않는 비일관성 자체는 바람직하지 않으며, 가능하면 이를 해결하는 것이 바람직하다. 대상인구, 처치, 결과의 상이함에 따른 이질성은 이들을 특성별로 분리하여 각각에 대해 별도의 권고를 하는 것으로 해결할 수 있다.

6. 근거수준 상향의 조건 중 큰 효과의 크기[11]

중증 고관절염에 의한 통증과 운동제한을 완화시키기 위한 고관절 치환술, 아나필락시스 예방을 위한 에피네프린 투여, 당뇨병 케톤산증 치료를 위한 인슐린 투여 등과 같은 치료법의 경우 비록 RCT에서 추정된 결과가 아닐지라도 큰 효과를 이유로 해당 증재를 지지하는 근거수준을 높일 수 있다고 판단할 수 있다.

그렇지만 큰 효과를 이유로 근거수준을 높이는 것은 개념적인 속고를 필요로 한다. 만일 방법론적으로 엄격한 관찰연구가 충분히 큰 효과를 추정하였다면 특정 요인에 의해 발생하는 치료효과가 실재한다고 추론할 수 있다. 엄격한 관찰연구라 함은 예후 요인들에 대한 포괄적이고 정확히 측정, 추적관찰상의 탈락 최소화, 정확한 결과 측정, 불균형하게 분포한 예후 요인에 대한 보정 등의 요소를 포함하고 있는 연구를 말한다.

교란변수 존재 하에서 효과의 크기가 어느 정도일 때 근거수준을 높이는지에 대한 근거는 주로 모형연구에 근거한다. 이에 따르면 단지 비무작위배정만이 교란변수로 존재하는 경우 RR이 2보다 크거나 0.5보다 작은 경우 실재하는 효과일 가능성이 높고, RR이 5보다 크거나 0.2보다 작은 경우 실재 효과일 가능성은 매우 높다.

따라서 GRADE에서는 RR이 2보다 크거나 0.5보다 작은 경우 1등급, 5보다 크거나 0.2보다 작은 경우 2등급 높일 것을 권고한다.

이상의 기준은 모두 상대위험도를 전제로 한다. 기저위험도가 낮으면(20% 미만), odds ratio (OR)과 RR은 매우 유사하므로 RR의 기준을 OR에 적용해도 문제가 없다. 그러나 RR에 비해 효과의 크기가 과다하게 추정되는 OR의 특성상 기저위험도가 높은 경우(40% 초과), OR을 기준으로 하는 등급상향의 역치는 더 높게 설정하는 것이 적절하다.

더 나아가 효과의 크기를 이유로 근거수준을 높이는 경우, 치료반응의 신속성과 기존 질환의 임상 경과도 함께 고려할 수 있다. 예를 들어, 고관절치환술의 치료효과를 신뢰하는 이유는 단지 치료반응의 크기만이 아니라 지속적으로 악화될 수밖에 없는 골관절염의 임상 경과를 수술이 일거에 역전시킬 수 있기

때문이다. 이처럼 악화될 수밖에 없는 임상 경과를 가진 질병에 대한 치료 반응의 신속성은 치료효과의 크기를 평가하는 데 반영될 수 있는 요소이다. 큰 치료효과의 간접적인 근거가 계속 관찰되는 경우도 근거수준 등급을 올릴 수 있는 또 다른 요인이 될 수 있다.

큰 치료효과를 관찰했어도 해당 치료의 근거수준 등급을 올리는 데 주의가 필요한 경우가 있다. 주관적인 결과이나 눈감아지지 않은 경우, 교란변수가 적절히 해결되지 않은 경우 등이다. 일반적으로 비틀림위험, 정밀도, 출판비틀림 등과 같은 주요 요소들에 문제가 있다면 큰 효과가 있다는 이유로 등급을 올리는 것은 피해야 한다.

교란변수들의 영향도 무시할 수 없으며 분석상의 보정도 이를 적절히 해결하지 못하는 경우가 많다. 따라서 교란변수에 의해 큰 효과가 발생한 것이 아니라는 점에 확신이 들어야만 등급을 올리는 조심스러운 접근이 필요하다.

7. 종합적 근거수준의 결정[13]

체계적 문헌고찰은 핵심적 건강결과별로 근거수준을 요약하지만, 모든 건강결과를 통합하여 종합적 근거수준을 결정하지는 않는다. 그러나 진료지침의 경우, 개별 건강결과를 통틀어 종합적 근거수준을 명시적으로 판단해야 한다. 종합적 근거수준은 핵심적 건강결과의 가장 낮은 근거수준보다 높을 수 없다. 즉, 건강결과들 중 가장 낮은 근거수준에 따른다.

예를 들어 췌장암에서 pylorus-preserving surgery와 standard whipple pancreaticoduodenectomy 중 어떤 수술을 권고할 것인가에 대한 진료지침을 개발 중이고 핵심적 건강결과로 5년 사망률, 병원 사망률, 위배출 지연의 핵심적 건강결과에 대한 근거수준이 각각 '중등도', '낮음', '매우 낮음'으로 평가되었다고 했을 때 종합적 근거수준은 '지연 위배출(delayed gastric emptying)'의 근거수준에 따라 '매우 낮음'으로 결정할 수 있다.

이때, 진료지침 개발자들은 종합적 근거수준을 결정짓는 건강결과가 핵심적 건강결과인지에 대해 다시 한 번 고려해볼 수 있다. 만약 '지연 위배출'이 핵심적 건강결과라고 한다면, 앞에서 언급한 것과 같이 종합적 근거수준은 '매우 낮음'이 된다. 그러나 만일 '지연 위배출'이 중요하지만 핵심적 건강결과가 아니라고 결정한다면, 이를 제외시켜 종합적 근거수준은 '낮음'이 될 수 있다.

초기에 핵심적 건강결과로 간주되었다가 핵심적이지 않은 건강결과로 간주되는 경우는 다음과 같은 두 가지 경우가 있다.

첫째, 건강결과가 적절하지 않은 것으로 밝혀진 경우이다. 예를 들어 특정 이상반응의 경우 초기에는 핵심적 건강결과로 평가되었다가 해당 이상반응이 매우 드물게 나타나는 것으로 평가되면 최종적으로 핵심적 건강결과가 아닌 것으로 변경될 수 있다.

둘째, 건강결과 자체가 필요하지 않다고 밝혀진 경우이다. 결정을 지지하는 핵심적 건강결과에 대한 질 높은 근거가 있는 경우 다른 핵심적 건강결과에 대한 근거수준 때문에 종합적 근거수준을 낮추는 경우는 거의 발생하지 않을 수 있다. 예를 들어 '명백한 관상동맥질환은 없지만 심혈관 질환의 위험이 높은 경우 스타틴을 사용해야 할까?'라는 핵심질문에 대한 권고안을 도출할 때, 진료지침 개발자들은 심혈관 질환의 사망, 심근경색, 뇌졸중, 이상반응을 핵심적 건강결과로 결정하였다. 무작위배정 비교임상시험에 대한 체계적 문헌고찰에서 심근경색과 뇌졸중의 위험이 명백하게 줄어들었지만 관상동맥 질환 사망은 줄어들지 않았다. 심각한 이상반응은 매우 드물었으며 약물을 끊으면 곧바로 호전되었다. 진료지침 개발자들은 4개의 핵심적 건강결과 중 3개에서 높은 수준의 근거가 있음을 확인하였지만, 관상동맥 질환 사망의 경우 비정밀로 인하여 근거수준을 1등급 낮추었다.

이런 경우 종합적 근거수준은 '높음'일까 아니면 '중등도'일까? 첫 단계대로 하면 이런 경우 '중등도'로 평가해야 한다. 하지만 심근경색과 뇌졸중의 위험이 감소하는 것으로 확인되었기 때문에 대다수 사람들은 스타틴을 사용해야 한다고 여길 것이다. 이런 경우 관상동맥 질환 사망이 감소하는지 여부가 의사결정에 거의 영향을 미치지 않을 수 있다. 이런 점을 고려하여 근거수준을 '높음'으로 평가하였다.

8. 권고 등급 결정 요인 중 원하는 효과와 원하지 않는 효과의 비교[17]

원하는 효과와 원하지 않는 효과의 차이가 클수록 강한 권고를 내릴 가능성이 높아지는 반면, 그 차이가 작거나 편익에 대한 확신이 낮을수록 약한 권고를 내릴 가능성이 높아진다. 원하는 효과와 원하지 않는 효과 차이를 결정할 때 다음 2가지 측면을 고려해 볼 수 있다.

첫째, 원하는/원하지 않는 효과의 추정치이며 이는 근거 요약표에 요약되어 있다. 일반적으로 원하는 효과와 원하지 않는 효과의 방향이 같으면 강한 권고를 할 가능성이 커지며 반대 방향이면 약한 권고를 할 가능성이 커진다. 효과의 절대 크기가 큰 경우가 작은 경우보다 강한 권고를 할 가능성이 커진다. 기저 위험도도 영향을 미칠 수 있는데 기저 위험도의 차이

가 클수록 절대효과의 차이가 커져서 강한 권고를 할 가능성이 커진다. 따라서 위험도가 높은 집단과 낮은 집단은 권고의 강도가 달라질 수 있다.

예를 들어 심근경색 후 아스피린의 사용은 사망 위험을 낮추며, 독성이 낮고, 불편감이 적으며, 비용이 적게 든다. 이 경우 강한 권고를 하게 된다. 반면 신장 이식 환자에서 cyclosporine과 tacrolimus 중 어떤 약제를 권고할까에 대한 결정에서 tacrolimus의 경우 이식 생존 비율을 높이지만 장기적으로 당뇨 발생을 높이는 것으로 알려져 있기 때문에 cyclosporine에 비해 tacrolimus를 더 추천한다는 권고의 강도는 약할 수밖에 없다.

둘째, 가치와 선호도에 대한 추정이다.

가치와 선호도에 대한 고려 없이 효과의 크기를 평가하는 것은 잘못된 결과를 초래할 수 있다. 원하는 효과와 원하지 않는 효과 사이의 저울질을 할 때는 이들 결과의 중요도(가중치)를 고려하는 것이 필요하다. 이상적으로는 환자의 가치와 선호도는 환자의 가치와 선호도 연구를 체계적 문헌고찰하여 결정할 수 있다. 하지만 대부분의 경우 이런 연구가 충분히 시행되지 않은 문제가 있다. 이런 경우 환자나 환자 집단의 대표자에게 어떤 가치를 더 선호하는지 문의하여 결정할 수 있다. 이런 과정도 여의치 않으면 일부 관련 문헌이나 패널의 경험에 따라 환자의 선호도와 가치를 추정해야 한다. 환자의 가치와 선호도를 어떤 방법으로 추정하였건 추정 방법에 대해 투명하게 보고하여야 한다.

9. 근거수준이 ‘낮음’에도 불구하고, 강하게 권고되는 사례 [17]

권고등급은 근거수준이 높을수록 강한 권고를 내릴 가능성이 높아지고, 근거수준이 낮을수록 약한 권고를 내릴 가능성이 높아진다. 따라서 근거수준이 낮다면 권고 강도가 강함으로 결정되기는 매우 어렵다. 하지만 다음과 같은 경우는 근거수준이 낮지만 강하게 권고되는 경우이다.

첫째, 생명을 위협하는 상황에서의 이득에 대해 근거수준이 낮은 경우이다. 예를 들어 뇌출혈이 있으면서 혈액응고수치가 상승한 와파린 복용자에서 fresh frozen plasma 혹은 vitamin K 투여에 대해서는 근거수준은 낮지만 강하게 권고할 수 있다.

둘째, 효과와 관련된 근거수준은 낮지만 위해 및 비용이 크다는 근거수준이 높은 경우이다. 예를 들어 암 선별을 위해 전신 computed tomography/magnetic resonance imaging (CT/MRI)를 시행하는 것의 효과성에 대한 근거수준은 매우

낮지만 위해에 대한 근거수준이 높으므로 하지 않도록 강하게 권고할 수 있다.

셋째, 비교 치료간 편익은 동등하다는 근거수준은 낮지만 특정 치료의 위해가 낮다는 근거수준은 높은 경우이다. 예를 들어 헬리코박터 양성인 초기 위 말트림프종에서 제균 요법, 방사선 요법, 수술치료 중 제균 요법의 경우 다른 치료법과 유사한 편익이 있다는 근거수준은 낮지만 다른 치료에 비해 월등히 위해가 낮다는 근거수준이 높으므로 제균 요법을 강하게 권고할 수 있다.

넷째, 비교 치료간 편익은 동등하다는 근거수준은 높지만 특정 치료의 위해가 있다는 근거수준은 낮은 경우이다. 예를 들어 임신 중 고혈압 치료제 라베탈롤(Labetalol), 니페디핀(Nifedipine), 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme [ACE] inhibitors), 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin II receptor antagonists)의 효과가 비슷하다는 높은 수준의 근거가 있고, 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제의 위해가 보고된 낮은 수준의 근거가 있을 때, 라베탈롤과 니페디핀의 사용을 강하게 권고한다.

다섯째, 중간 정도의 편익이 있다는 근거수준은 높고, 재난적인 위해가 존재한다는 근거수준은 낮은 경우이다. 예를 들어 테스트스테론은 골밀도증진 및 근력향상 효과가 있지만 전립선암 발생의 위험을 갖고 있어, 투여하지 않도록 강하게 권고할 수 있다.

10. 명확한 권고등급 결정이 어려운 경우[2]

권고등급을 결정할 때 다양한 어려움에 직면할 수 있는데, 이러한 경우의 사례와 대처 방법은 다음과 같다.

첫째, 유망하기는 하지만 어느 정도의 위험성과 비용이 따르고, 이에 대한 근거가 미흡한 중재법에 대하여 결정을 내려야 할 경우가 있다. 다음과 같은 세 가지 조건의 경우 ‘연구 환경에서만 권고함(only-in-research)’ 결정을 내릴 수 있다.

- 해당 중재를 권고하기에 근거가 부족한 경우
- 중재 효과의 불확실성을 감소하는 데 추후 연구가 큰 의미를 가질 경우
- 향후 연구로 비용 효과성이 클 것으로 기대되는 경우

둘째, 권고 결정을 내리지 않을 수도 있다(no recommendation). 다음과 같은 경우가 있다.

- 해당 중재의 효과에 대한 확신도가 매우 낮아 본인의 권고등급 결정 자체가 의미 없다고 결정되는 경우
- 치료에 대한 편익과 이해가 비슷하거나 가치, 선호도 및

자원 측면에서 득과 실이 명확하지 않거나, 변수가 너무 많아 권고의 방향성 결정이 어려운 경우

- 두 가지 치료 대안이 매우 다른 부정적인 결과를 초래하며, 이러한 결과에 대한 환자 개개인의 반응 역시 매우 다를 것으로 추정되어, 통상적인 가치와 선호도를 일괄 적용하기에 부적절한 경우

어떤 권고도 하지 않기로 결정한 경우에는, 해당 사유를 반드시 명시해야 한다.

11. 근거에 기반한 의사결정 틀(Evidence to Decision Frameworks) [2]

궁극적으로, 진료지침 패널들은 권고등급을 결정하기 위하여 방향성과 강도에 대한 결정사항을 통합해야 한다. 이에 DECIDE 프로젝트는 진료지침 개발 패널들이 근거로부터 권고등급을 도출할 수 있도록 ‘근거에 기반한 의사결정 틀(Evidence to Decision [EtD] Frameworks)’을 개발하였다(Table 1).

EtD Frameworks는 1) 배경(background) 정보, 2)기준(criteria), 3)결론(conclusions)으로 구성되어 있다. 배경(background)은 EtD Frameworks에 언급된 질문에 대한 세부 설명과 권고가 필요한 이유 및 질문을 이해하기 위한 정보를 간략하게 포함하고 있고, 기준(criteria)은 4개의 열로 구성된 표를 포함하고 있다. EtD Frameworks의 구성은 아래와 같다.

- 기준(criteria): 권고시 고려해야 할 요소들
 - 판단(judgements): 패널들의 판단 항목(option)
 - 연구 근거(research evidence): 각 판단에 영향을 미치는 연구 결과
 - 추가 고려사항(additional considerations): 판단시 영향을 미치거나 의사결정의 이유를 밝히기 위한 추가적 정보
- 결론(conclusions)은 최종적으로 권고등급을 결정하기 위한 과정에서 고려할 수 있는 사항들을 포함하고 있으며, 구성 내용은 다음과 같다.

- 판단의 요약
- 권고의 유형
- 권고문
- 의사결정의 이유
- 하위집단에서 고려사항
- 실행시 고려사항
- 모니터링과 평가
- 추가 연구가 필요한 분야

12. Guideline Development Tool (GDT)

진료지침 개발도구(GDT)는 최근 2년간 GRADE Working Group에서 기존 GRADEpro의 단점을 보완하고 진료지침개발 지원을 강화할 목적으로 개발된 도구로, 캐나다 MacMaster 대학교 및 DECIDE 프로젝트의 후원 하에 개발되었다. 온라인 웹사이트를 통해 무료 접속이 가능하다(<http://www.guidelinedevelopment.org/>).

GRADE 그룹에서 밝힌 기존 GRADEpro의 단점은 1) Windows 환경에서만 사용 가능, 2) 결과 요약표(summary of findings) 중심, 3) 사용자 개인만 이용 가능(single user), 4) 온라인 협력체계 불가 등이다. 이에 반해 GDT는 오프라인 뿐만 아니라 온라인을 통한 쌍방향 접근이 가능한 도구로, 진료지침개발 과정의 투명성을 향상시킨다는 중요한 장점을 가지고 있다. 또한 진료지침의 모든 개발 과정(범위, 팀 구성, 이해관계, 개발 및 확산)을 포괄하는 메뉴로 구성되어 있는 것이 특징이다. 향후 몇 가지 기능이 추가되며 사업화될 가능성이 있으나, 개인 사용자 및 비영리적 활동에 대해서는 무료로 제공될 예정이다.

GDT 역시 기존의 GRADEpro와 마찬가지로 RevMan 소프트웨어를 연계하여 근거 요약표를 작성할 수 있으며, 작성한 근거 요약표는 문서파일 형태로 내보낼 수 있고, 도움말에서 최근 GRADE 핸드북을 참조할 수 있고 개발 그룹 멤버들을 추가하면 해당 프로젝트 내용을 실시간 공유할 수 있다.

기존 GRADEpro와 가장 큰 차이점은 진료지침 개발자가 ‘근거에 기반한 의사결정(EtD) 틀을 제공한다’는 점이다. 또한 진료지침 개발 프로젝트별로 관리할 수 있으며, 진료지침 개발과 관련한 온라인 설문 및 투표 역시 가능하다. 이를 통해 진료지침 개발 과정의 투명성을 강조하고 있다.

GDT는 근거 합성 및 평가를 위해 개발된 GRADE 방법론에 의사결정을 위한 DECIDE와 같은 새로운 소프트웨어가 통합된 형태이며, 사용자 간의 프로젝트 공유 및 의사소통(전자우편, 온라인 조사 및 회의기능)을 강화시켜 진료지침 개발에 유용한 도구로 자리매김할 가능성이 높다.

결론

GRADE 방법론은 근거의 수준과 권고등급 결정을 위해 제시된 안이며, 주로 치료, 선별, 예방서비스 관련 질문의 근거수준과 권고등급 결정에 많이 이용되고 있다. 공중보건, 보건의료체계, 진단에 대한 질문에서도 이용 가능하지만 이와 관련된 방법론 확립이 더 필요하며 더 많은 사용 경험이 필요하다.

Table 1. Evidence to decision frameworks

	Criteria	Judgements	Research evidence	Explanations																								
Problem	Is there a problem priority?	<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies 		The more serious a problem is, the more likely it is that an option that addresses the problem should be a priority (e.g., diseases that are fatal or disabling are likely to be a higher priority than diseases that only cause minor distress). The more people who are affected, the more likely it is that an option that addresses the problem should be a priority.																								
Benefits & harms of the options	What is the overall certainty of this evidence?	<ul style="list-style-type: none"> ○ No included studies ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High 	<p>The relative importance or values of the main outcomes of interest:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Outcome</th> <th style="width: 25%;">Relative importance</th> <th style="width: 50%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Outcome 1</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH</td> </tr> <tr> <td>Outcome 2</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE</td> </tr> </tbody> </table> <p>Summary of findings: intervention C</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Outcome</th> <th style="width: 15%;">Without intervention I</th> <th style="width: 15%;">With intervention I</th> <th style="width: 15%;">Difference (95% CI)</th> <th style="width: 40%;">Relative effect (RR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Outcome 1</td> <td>61 per 1,000</td> <td>37 per 1,000 (25 to 49)</td> <td>25 fewer per 1,000 (from 12 fewer to 37 fewer)</td> <td>RR 0.6 (0.4 to 0.8)</td> </tr> <tr> <td>Outcome 2</td> <td>108 per 1,000</td> <td>99 per 1,000 (80 to 134)</td> <td>9 fewer per 1,000 (from 26 more to 28 fewer)</td> <td>RR 0.92 (0.74 to 1.24)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Outcome 1	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Outcome 2	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE	Outcome	Without intervention I	With intervention I	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)	Outcome 1	61 per 1,000	37 per 1,000 (25 to 49)	25 fewer per 1,000 (from 12 fewer to 37 fewer)	RR 0.6 (0.4 to 0.8)	Outcome 2	108 per 1,000	99 per 1,000 (80 to 134)	9 fewer per 1,000 (from 26 more to 28 fewer)	RR 0.92 (0.74 to 1.24)	The more likely it is that differences in values would lead to different decisions, the less likely it is that there will be a consensus that an option is a priority (or the more important it is likely to be to obtain evidence of the values of those affected by the option). Values in this context refer to the relative importance of the outcomes of interest (how much people value each of those outcomes). These values are sometimes called 'utility values'.
Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)																										
Outcome 1	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ HIGH																										
Outcome 2	CRITICAL	⊕⊕⊕○ MODERATE																										
Outcome	Without intervention I	With intervention I	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)																								
Outcome 1	61 per 1,000	37 per 1,000 (25 to 49)	25 fewer per 1,000 (from 12 fewer to 37 fewer)	RR 0.6 (0.4 to 0.8)																								
Outcome 2	108 per 1,000	99 per 1,000 (80 to 134)	9 fewer per 1,000 (from 26 more to 28 fewer)	RR 0.92 (0.74 to 1.24)																								
	Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty of variability ○ No important uncertainty of variability ○ No known undesirable 		The less certain the evidence is for critical outcomes (those that are driving a recommendation), the less likely that an option should be recommended (or the more important it is likely to be to conduct a pilot study or impact evaluation, if it is recommended).																								

Table 1. Continued

	Criteria	Judgements	Research evidence	Explanations
Benefits & harms of the options	Are the desirable anticipated effects large?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		The larger the benefit, the more likely it is that an option should be recommended.
	Are the undesirable anticipated effects small?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		The greater the harm, the less likely it is that an option should be recommended.
	Are the desirable effects large relative to undesirable effects?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		The larger the desirable effects in relation to the undesirable effects, taking into account the values of those affected (i.e. the relative value they attach to the desirable and undesirable outcomes) the more likely it is that an option should be recommended.
Resource use	Are the resources required small?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		The greater the cost, the less likely it is that an option should be a priority. Conversely, the greater the savings, the more likely it is that an option should be a priority.
	Is the incremental cost relative to the net benefits small?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		The greater the cost per unit of benefit, the less likely it is that an option should be a priority.
Equity	What would be the impact on health inequities?	<input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Varies		Policies or programmes that reduce inequities are more likely to be a priority than ones that do not (or ones that increase inequities).
Acceptability	Is the option acceptable to key stakeholders?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		<p>The less acceptable an option is to key stakeholders, the less likely it is that it should be recommended, or if it is recommended, the more likely it is that the recommendation should include an implementation strategy to address concerns about acceptability.</p> <p>Acceptability might reflect who benefits (or is harmed) and who pays (or saves); and when the benefits, adverse effects, and costs occur (and the discount rates of key stakeholders; e.g. politicians may have a high discount rate for anything that occurs beyond the next election). Unacceptability may be due to some stakeholders:</p> <p>Not accepting the distribution of the benefits, harms and costs</p> <p>Not accepting costs or undesirable effects in the short term for desirable effects (benefits) in the future</p> <p>Attaching more value (relative importance) to the undesirable consequences than to the desirable consequences or costs of an option (because of how they might be affected personally or because of their perceptions of the relative importance of consequences for others)</p> <p>Morally disapproving (i.e. in relationship to ethical principles such as autonomy, nonmaleficence, beneficence or justice)</p>

Table 1. Continued

	Criteria	Judgements	Research evidence	Explanations
Feasibility	Is the option feasible to implement?	<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies 		The less feasible (capable of being accomplished or brought about) an option is, the less likely it is that it should be recommended (i.e. the more barriers there are that would be difficult to overcome).

출처: Schunemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group 2013 Oct. Available from: www.guidelinedevelopment.org/handbook [2].

GRADE 방법론은 2000년 처음 발표된 이후 전 세계 50개 이상의 기구와 국가에서 근거수준과 권고 등급 결정의 틀로 이용되어 왔으며 이러한 경험이 축적되면서 지금까지 많은 발전을 하여 왔다. 이번에 Journal of Clinical Epidemiology에 지침으로 출판된 것이나 GDT에 핸드북 형태로 출판된 것은 그러한 발전을 잘 집대성한 것이다. 이러한 내용은 국내에서 소개되고 많이 이용되어야 한다고 보며 이번 리뷰는 그러한 필요성에 따라 기획된 것이다. 하지만 제한된 지면으로 모든 내용을 다룰 수 없으며 GRADE의 전체 내용을 다룰 수 없기 때문에 핵심적인 내용만을 기술하였다. 추가적인 내용은 출간 예정인 NECA 임상진료지침 개발 매뉴얼을 참조하면 된다.

이번 리뷰에서 다룬 내용은 1) GRADE 방법론의 한계, 2) 건강결과의 상대적 중요도 결정, 3) 근거 수준의 정의 관련, 4) 비정밀 판단에서 체계적 문헌고찰과 진료지침의 구별, 5) 하위 집단 분석의 추정값을 사용할지에 대한 결정, 6) 근거수준 상향의 조건 중 큰 효과의 크기, 7) 종합적 근거수준의 결정, 8)

권고 등급 결정 요인 중 원하는 효과와 원하지 않는 효과의 비교, 9) 근거수준이 ‘낮음’에도 불구하고, 강하게 권고되는 사례, 10) 명확한 권고등급 결정이 어려운 경우, 11) 근거에 기반한 의사결정 틀(EtD Frameworks), 12) Guideline Development Tool (GDT)의 12가지였다. GRADE 방법론의 최신지견이라고 할 수 있는 것은 위의 12가지 이외에도 여러 가지를 지적할 수 있지만 우리나라 상황에서 중요하고 많이 이용될 만한 것으로 선정하여 그 내용을 기술하였다.

이런 내용이 많이 이용되고 국내에서 GRADE 방법론을 적용하는 데 도움이 되었으면 하는 바람이다.

ACKNOWLEDGEMENTS

2014년 ‘임상진료지침 개발을 위한 핸드북’ 연구 (과제번호: NC14-003)의 자금지원을 받았으며 핸드북 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Kim SY, Park JE, Seo JH, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011.
2. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group 2013 Oct. Available from: www.guidelinedevelopment.org/handbook.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-394.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011;64(4):395-400.
5. Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-406.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011;64(4):407-415.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol 2011;64(12):1277-1282.

8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1283-1293.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1294-1302.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1303-1310.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1311-1316.
12. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):140-150.
13. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):151-157.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):158-172.
15. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):173-183.
16. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):719-725.
17. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726-735.
18. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brožek J, et al. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci* 2013;8:6.
19. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(9):865-873.
20. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-666.

국내 임상진료지침 현황 조사를 통한 협력 연구 수요 발굴

최미영¹, 김남순^{1,2}, 신승수^{1,3}, 지선미⁴, 류다현¹, 유지혜¹, 박승희¹

¹한국보건건의료연구원, ²한국보건사회연구원, ³아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, ⁴국민건강보험공단 경인지부

Current status of clinical practice guideline development and dissemination in Korea for identifying collaborative research demands

Miyoung Choi¹, Nam-Soon Kim^{1,2}, Seungsoo Sheen^{1,3}, Seon Mi Ji⁴, Da Hyun Lyu¹, Ji Hye You¹, Seung-Hee Park¹

¹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, ²Korea Institute for Health and Social Affairs, Sejong, ³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, ⁴National Health Insurance Corporation, Kyung-In Center, Suwon, Korea

Objectives: This study aims to understand the current status for clinical practice guidelines development and dissemination in Korea. Also, to identify collaborative research demands to improve the quality of future clinical practice guidelines and guideline implementation.

Methods: A systematic search for collecting guideline documents developed after the year 2000 was performed. The quality evaluation was conducted using AGREE II to evaluate the methodological appraisal of clinical practice guidelines over the last five years and compare with previous research findings. An on-line survey was conducted with subjects who have experience with developing clinical practice guidelines to understand the actions and influences associated with developing, disseminating and implementing clinical practice guidelines.

Results: A total 161 clinical practice guidelines were included in this study based on inclusion/exclusion standards. Clinical practice guidelines have developed rapidly over the past five years in Korea. The subject of the development was mostly academic society (70%). Descriptions of development method, updating policy and grading methodology are still unclear or insufficient. The general quality appraisal scores of the current guidelines had increased compared to the scores of the guidelines before 2009. A total of 139 people participated the online surveys, The activities for disseminating clinical practice guidelines included education, approval, and publication activities.

Conclusion: Research demands were identified for methodological and implementation collaboration in order to develop trustworthy clinical practice guidelines that can improve the quality of patient care in the future.

Key Words: Clinical practice guideline, Guideline development status, Evidence-based method, Appraisal of guidelines

Corresponding author: Miyoung Choi

Division for Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 100-705, Korea

Tel: +82-2-2174-2848, Fax: +82-2-747-4918, E-mail: mychoi@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

서론

임상진료지침(clinical practice guideline)에 대한 2011년 미국의학한림원(Institute of Medicine, IOM)의 정의는 “환자 진료의 최적화를 위해서, 근거에 대한 체계적 문헌고찰과 치료 대안들의 유익과 위해를 평가한 정보에 의해 만들어진 권고를 포함한 진술”이다[1]. 국내에서는 2010년 RAND 방법에 의한 전문가 합의 결과 “특정 임상상황에서 보건의료제공자와 환자 사이의 의사결정을 돕기 위해 과학적으로 근거를 검토하여 체계적으로 개발된 권고를 기술한 것”으로 정의된 바 있다[2]. 이러한 정의는 진료지침을 다른 유사한 형태의 문서들(예, 전문가 합의문, 진료계획표, 기준 등)과 의미를 명확히 구분하고, 체계적 문헌고찰(systematic review)과 같은 근거에 기반한 임상진료지침의 특성을 강조하는 것이다.

임상진료지침은 근거중심의학의 보급 이후 과학적이고 객관적인 최상의 근거를 임상에 받아들이고자 하는 수요와 맞물려 최근 개발과 적용에 대한 관심이 높다. 국내 역시 임상 전문학회의 자율적인 개발 및 보급 활동이 주로 이루어지고 있으며 최근 개발 건수가 증가하고 있다. 우리나라에서 임상진료지침에 대한 등록을 받고 있는 두 개의 포털사이트인 임상진료지침정보센터(Korea Medical Guideline Information Centers, KoMGI, <http://guideline.or.kr>)와 Korean Guideline Clearinghouse (KGC, <http://www.cpg.or.kr>)에는 2014년 12월 기준으로 각각 42개와 66개가 등록이 되어 있고, 2013년 45개 학회 및 조직 대상 조사결과 115개의 지침이 개발되었다고 응답된 바 있다[3]. 현재 국내 임상진료지침의 개발 현황에 전반적인 분석 및 방법론적 엄격성에 대한 연구는 52개 임상진료지침에 대한 현황 분석[4] 및 2009년 상반기까지 개발된 66개의 진료지침 대상 연구[5] 이후 아직 추가된 지침들에 대한 연구는 발표되어 있지 않다.

따라서, 본 연구에서는 현재 국내 임상진료지침의 총체적이고 구체적인 개발과 확산 현황을 파악하고, 향후 임상진료지침 질 개선 및 확산을 증진하기 위한 협력연구 수요를 도출하고자 하였다.

방법

1. 국내 임상진료지침 개발 현황

국내 임상진료지침 개발 현황을 파악하기 위해 먼저 2000년 이후 개발된 국내 임상진료지침의 수집 가능한 모든 원문을 국내의 문헌검색데이터베이스 검색 및 수기검색 등으로 수집하였다. 수집된 원문 중에서 본 연구에 포함시킬 임상진료지침을 선별하기 위해 Ji 등[2]의 연구에서 선정한 임상진료지침의 정의에 따라 내부 workshop 및 전문가 자문 의견을 바탕으로 포함 및 배제 기준을 결정하였다(Table 1). 2000년~2014년 7월까지 개발 및 수집된 원문을 임상진료지침 포함/배제 기준에 따라 연구진 2명이 2조로 독립적으로 검토하여 선별된 임상진료지침만 본 연구에 포함하였다.

선별된 지침의 구체적인 개발 현황 세부분석을 수행하였으며 세부분석을 위해 미국의 National Guideline Clearinghouse (NGC)의 분류 항목과 IOM의 신뢰성 평가기준[1] 및 질 평가 도구인 Appraisal of guidelines for research and evaluation (AGREE) II의 평가 항목(Table 2)을 참고하여 분류하였다. 분류항목은 개발연도, 개발주체, 개발그룹 명시, 개발기금, 이해상충 공개, 개발목적, 상병분류, 대상집단, 지침사용자, 개발방법, 근거검색방법, 근거수준결정방법, 권고등급 결정방법, 출판형태, 개정계획 등이 최종 포함되었다.

또한 최근 5년 이내의 임상진료지침의 방법론적 질을 평가하고 선행 연구 결과와 비교하기 위해 AGREE II 도구를 사용하여 질 평가를 수행하였다. AGREE II는 6개 영역, 23개 평가

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
- Clinical practice guidelines met with definition [1-2]	- Review
- Documents including recommendations	- Systematic review without recommendation
- Final updated clinical practice guideline	- Guidance for patient education
- Translation with modification of CPGs	- Manual for education
	- Guideline translation
	- Health technology assessment
	- Critical pathway
	- Developed by individual
	- Publication before 2000 year

CPG, Clinical Practice Guideline.

Table 2. AGREE II domain and items

Domain	Items	Explanation
Scope and purpose	Items 1~3	Overall aim of the guideline, the specific health questions, and the target population
Stakeholder involvement	Items 4~6	The appropriate stakeholders, intended users
Rigour of development	Item 7~14	Gather and synthesize the evidence, the methods to formulate the recommendations, update
Clarity of presentation	Item 15~17	Language, structure, and format of the guideline
Applicability	Item 18~21	Barriers and facilitators to implementation, strategies to improve uptake, and resource implications of applying the guideline
Editorial independence	Item 22~23	Funding source
Overall assessment	Two items	Overall quality of the guideline

출처: <http://www.agreetrust.org/agree-ii/>

항목으로 구성되어 있으며 7점 척도로 평가한다. 6개 영역은 범위와 목적, 이해당사자 참여, 개발방법의 엄격성, 표현의 명확성, 적용성, 편집의 독립성이다. 각각의 지침을 2명의 평가자가 독립적으로 평가하였으며, 평가 결과는 표준화 영역 점수(%)로 0~100%까지 환산하여 나타냈다. 표준화 영역 점수(%)의 계산식은 아래와 같다.

$$\frac{\text{Obtained score} - \text{Minimum possible score}}{\text{Maximum possible score} - \text{Minimum possible score}} \times 100(\%)$$

2. 국내 임상진료지침의 보급 및 확산 활동 파악

국내에서 개발된 임상진료지침을 실행, 보급 및 확산하기 위한 활동과 영향을 파악하기 위해 임상진료지침 개발 경험이 있는 대상자에게 온라인 설문조사를 수행하였다. 또한 임상진료지침 개발 경험이 있는 전문가 및 정책담당자 등을 대상으로 개발, 보급 및 확산 과정에서의 문제점 및 어려움과 질 개선 방안 도출 및 한국보건의료연구원에 대한 협력 연구 수요 등의 의견을 2차례의 전문가 자문회의를 통해 수렴하였다.

결 과

1. 국내 임상진료지침 개발 현황

전자문헌데이터베이스검색 및 수기검색 등으로 수집한 262개의 원문 중 포함/배제 기준에 따라 최종적으로 161개의 임상진료지침을 본 연구에 포함하였다. 임상진료지침의 개발건수는 꾸준한 증가추세를 보였다. 2000년~2006년에는 매년 1, 2개의 진료지침이 개발되었으며, 2007년~2010년까지 매년 15개 이상, 2010년 이후 25개 이상으로 더욱 활발하게 이루어지고 있었다. 2009년 이전에 비해서는 2009년 이후 개발건수가 약 2.5배 증가하였다(Fig. 1).

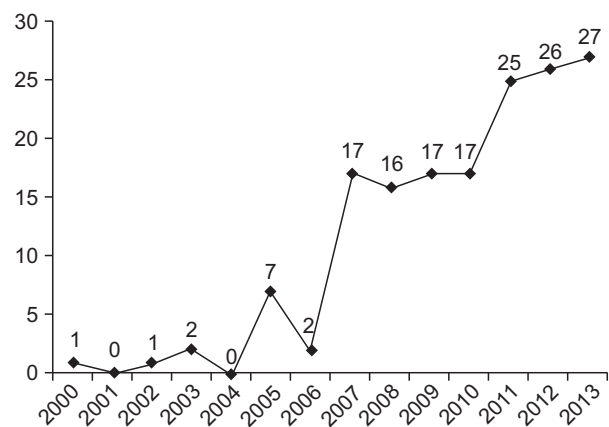


Fig. 1. Number of clinical practice guideline development in Korea.

개발 주체는 전문학회 주도의 개발이 약 70%로 가장 많았고, 단독학회 개발은 2008년 이전 93.9%에 달했으나, 2009년 이후의 지침에서는 61.8%로 낮아지고 2개 이상의 학회가 협력하여 지침을 개발하는 경우가 증가했다.

개발 방법은 161개 중 33개(20.5%)만 개발방법이 명시되어 있었고, 이중 3개는 신규개발(de novo), 30개는 수용개작(adaptation)이었다. 나머지 128개(79.5%)는 구체적인 명시는 없었으나, 연구진의 재분류 결과 신규개발 44개, 수용개작 30개, 분류가 안 되거나 언급이 없는 지침이 54개였다. 2009년 이전에는 수용개작 방법으로 만들어진 지침이 60개(37.3%)로 신규개발보다 많았으나 최근 5년 이내에 개발된 지침에서는 두 가지 방법이 비슷하게 사용되고 있었다(수용개작 39.1%, 신규개발 36.5%).

근거수준을 제시한 지침은 161개 중 104개(64.6%)로, 2009년 이전의 18개(39.1%)에 비해 2009년 이후 86개(74.8%)로 증가했다. 최근 5년 이내 진료지침들의 근거수

준 결정방법은 GRADE group에서 제안한 방법을 가장 많이(31.4%) 사용하였고, SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), NHMRC (National Healthcare and Medical Research Council) 등 다른 기관 및 자체 개발 기준을 사용하였다. 권고등급 결정방법은 161개 중 110개 (68.3%)에서 제시되었는데, 2009년 이전에 15개(32.6%)에 비해 2009년 이후 95개(82.6%)로 증가했다. 권고등급 결정방법 역시 GRADE group에서 제안한 방법을 가장 많이 사용하였고(28.4%) 기타 SIGN, AHRQ, NHMRC 등 다른 기관의 기준 및 자체 개발 기준을 사용하였다.

권고안 도출방법을 기술한 지침은 161개 중 88개(54.7%)였다. 2009년 이전에 비해서는 2009년 이후에는 방법을 기술한 지침이 15개(32.6%)에서 73개(63.5%)로 증가했다. 권고안 도출방법을 기술한 지침 중에서는 도출 과정에서 공식적 합의방법론(예, 델파이, 명목집단기법, RAND 방법 등)을 사용한 것으로 명시한 지침도 있었지만 토론, 회의 및 논의 등의 방법으로 합의하였다고 기술한 지침들이 대부분이었으며, 이러한 지침들의 합의 방법은 '기타'로 분류하였다.

2000년부터 현재까지 임상진료지침의 출판 형태는 소책자 등을 포함한 단행본이 108개(67.1%)로 대부분을 차지했고, 논문 형태의 출판이 53개(32.9%)였다. 2009년 이전에 비해 2009년에는 논문 형태의 출판이 26.1%에서 35.7%로 증가했다.

2000년부터 현재까지 임상진료지침의 개정 계획을 언급한 지침은 58개(36.0%)였고, 언급하지 않은 지침은 103개(64.0%)였다. 2009년 이전에는 개정 계획을 언급한 지침이 12개(26.1%)였으나, 2009년 이후에는 개정 계획을 언급한 지침이 46개(40.0%)로 증가했다(Table 3).

Table 3. Update policy and specific period

	2000~2008	2009~2014 (July)	Total
Update policy			
Yes	12 (26.1%)	46 (40.0%)	58 (36.0%)
No	34 (73.9%)	69 (60.0%)	103 (64.0%)
Update period			
Within year 1~2	4 (33.3%)	6 (13.0%)	10 (17.2%)
Within year 3~5	0 (0.0%)	18 (39.1%)	18 (31.0%)
Not mentioned	8 (66.7%)	22 (47.8%)	30 (51.7%)

2. 최근 5년 이내 개발된 국내 임상진료지침 질 평가 및 선행 연구와 비교

2009년부터 2014년 7월까지 개발된 임상진료지침의 110개에 대한 AGREE II 평가 결과 표준화 영역 점수(%)로 환산평가 점수가 가장 높은 영역은 표현의 명확성(64.6%) 영역이었으며 다음으로는 범위와 목적(57.4%) 영역의 점수가 높았다. 상위 두 영역의 표준화 영역 점수(%)는 50% 이상이었지만, 70% 이상으로 평가받은 영역은 없었다. 이해관계자 참여(39.1%), 개발방법의 엄격성(37.8%) 및 편집의 독립성(30.7%) 영역은 30%대의 비교적 낮은 평가 점수를 받았다(Fig. 2).

방법론 전문가(예, 근거중심의학 방법론 전문가, 정보검색 전문가 등)의 포함 여부에 따른 AGREE II 평가 점수를 비교한 결과, 6개 영역 모두에서 방법론 전문가를 개발위원회 또는 자문위원으로 포함한 지침이 방법론 전문가를 포함하지 않은 지침에 비해 영역별로 10%~20% 정도 높은 평가 점수를 받아서, 방법론 전문가를 포함한 지침의 방법론적 질 수준이 전반적으로 더 높은 것을 확인하였다(Table 4).

Jo 등[5]의 선행 연구 결과와 영역별 표준화 점수를 비교한 결과, 전반적인 질 평가 점수는 2009년 이전의 지침에 비해 향상된 것으로 나타났다. 구체적으로는 방법론적 엄격성이 2009년 이전 지침에서 약 25%에 비해 2009년 이후에 37.8%로 향상되었고, 이해당사자의 참여는 16.6%에서 39.1%, 편집의 독립성은 5.2%에서 30.7%로 큰 폭의 향상을 보였다. 그러나 적용성 영역의 점수는 6.0%에서 14.6%로 향상되기는 하였으나, 다른 영역들에 비해 현저히 낮은 결과를 보였다(Table 5).

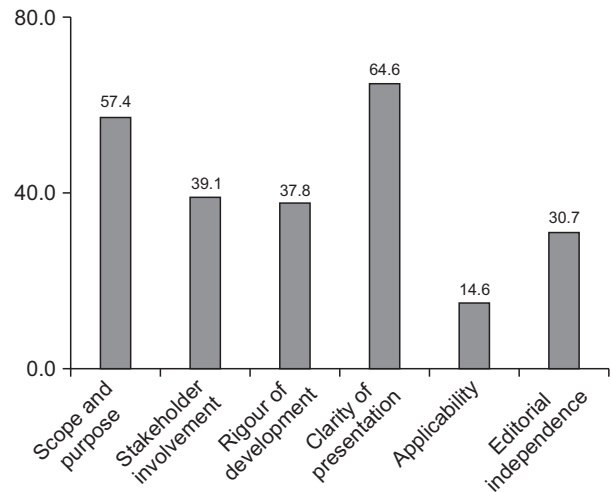


Fig. 2. AGREE II domain score (%) of clinical practice guidelines in Korea during recent 5 years.

Table 4. AGREE II domain score (%) according to inclusion of evidence-based methodologists in GDG

Methodologists in GDG	No. of guideline	AGREE II domain score (%)					
		1. Scope and purpose	2. Stakeholder involvement	3. Rigour of development	4. Clarity of presentation	5. Applicability	6. Editorial independence
Included	33	71.9	48.4	54.9	69.9	21.4	43.2
Not included	77	52.6	33.8	31.8	60.4	12.0	24.1
Total	110	57.4	39.1	37.8	64.6	14.6	30.7

GDG, guideline development group.

Table 5. AGREE II domain score (%) comparison with previous study

Study	Year	No. of guideline	AGREE II domain score (%)					
			1. Scope and purpose	2. Stakeholder involvement	3. Rigour of development	4. Clarity of presentation	5. Applicability	6. Editorial independence
Jo et al. (2013)	2004~2006	19	32.7	13.2	25.4	50.2	7.9	6.4
	2007~2009 June	47	41.5	16.6	25.5	50.9	6.0	5.2
NECA (2014)	2009 July~	110	57.4	39.1	37.8	64.6	14.6	30.7

NECA, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency.

3. 국내 임상진료지침 보급 및 확산 활동 파악

1) 온라인 설문조사

전체 설문 대상자 958명에게 온라인 설문조사를 요청하였다. 임상진료지침 개발에 참여한 경험이 있고 설문에 응답한 사람은 139명으로 응답률은 14.54%였으며, 응답자 중 77%는 임상 의사였다. 응답자가 개발 과정에서 참여한 역할은 개발 실무위원이 91명(65.5%)으로 가장 많았다. 그 다음으로는 개발 총 책임자가 16명(11.5%)이었으며 간사 또는 총무라고 응답한 사람도 16명(11.5%)으로 동일했다. 방법론 전문가로 참여한 사람은 6명(4.3%)이었으며, 나머지 10명(7.2%)은 참여 역할에 대해 응답하지 않았다. 개발 과정에서 참여한 업무는 '권고안 작성'이 104명으로 가장 많았다. 그 다음으로는 '근거의 평가'가 83명, '근거의 검색'이 79명으로 많았다. 전체 응답자의 77.0%를 차지하는 임상 의사 중 다수가 직접 근거의 검색에서 평가까지 수행하고 있는 것으로 나타났다. 임상진료지침을 알리기 위한 활동 내용은 크게 교육, 승인 및 확산 부문으로 구분하였으며 여러 가지 활동을 하였을 경우 복수 응답이 가능하도록 하였다. 교육 부문 활동에서는 토론회, 워크숍 등을 포함한 학회 발표 활동을 했다고 응답한 사람이 99명으로 가장 많았다. 연수교육은 70명, 전공의 교육은 59명, 방문 교육은 15명이 각각 응답하였다. 승인 부문 활동에서는 관련 전문학회의 공식적 승인을 받았다고 응답한 사람이 89명으로 가장 많았다. 관련 기관 또는 기구의 공식적인 승인은 66명, 대한의학회

인증은 34명이 각각 응답하였다. 확산 부문 활동에서는 인쇄용 임상진료지침을 배포한다고 응답한 사람이 93명, 학회 홈페이지에 게재했다고 응답한 사람이 93명으로 동일하게 가장 많았다.

2) 전문가 자문회의

진료지침 개발 부문에서는 방법론 습득에 시간과 비용이 소모되며, 방법론 전문가가 필요하고, 실제 개발 과정에서 새로운 근거의 검색 및 합성, 평가를 기존 업무와 병행하여 시행하는 데 어려움이 있다고 응답하였다. 학회별로 지침개발에 필요한 시간, 인력, 비용 지원에 차이가 있는 실정이므로 근거 평가에 대한 방법론적 협력 수요가 높은 것으로 나타났다. 그 외에 개발그룹 구성, 다학제적 협력, 공적 자금 지원 등의 요구가 있는 것으로 나타났다.

그러나 임상진료지침의 개발과 보급에 대한 관심에 비해, 임상진료지침이 실제로 시행 및 적용되는 부분에 대한 관심과 실행도는 낮은 것으로 보이며, 공중 보건 영역의 지침 개발에 대해서는 관심이 부족하다는 언급이 있었다. 효과적인 개발 및 확산 전략으로는 한국보건 의료연구원이 근거의 검색, 합성 및 평가와 관련하여 풍부한 전문인력을 보유하고 있어, 교육 및 인력 지원 등에 대한 학회 수요가 있고, 대한의학회는 일차의료의 경우 진료지침 실행을 위한 협력네트워크인 '활용협의회'가 구축되어 있어 기관 차원의 협력이 도움이 될 것이라는 의견이었다.

고 찰

1. 국내 임상진료지침 개발 현황

국내 임상진료지침 개발 건수는 최근 5년 간 양적으로 급속하게 증가하고 있고, 개발 주체는 2000년부터 현재까지 주로 전문학회의 주도(약 70%)로 개발이 이루어지고 있다. 이는 기존 연구 결과 71.2% [4]와도 유사하다. 2010년 국내 전문가 진료지침 질 평가 기준 합의 내용[2]에 의하면 국내 특성상 개발그룹의 다학제성 최소 기준은 2개 이상 임상과목 의사와 방법론 전문가를 포함하는 것이었다. 이번 연구에서 학계주도의 개발이 이루어지는 경우를 별도 분석한 결과, 2009년 이후 단독학회 개발보다, 2개 이상의 학회가 참여한 지침의 수가 증가하였다. 다만, 질 평가 대상의 110개 지침 중에서 방법론 전문가를 개발위원회 또는 자문위원으로 포함한 지침은 33개 (30%)로 포함하지 않은 지침이 아직 70%에 이르렀다. 이해상충에 대한 공개는 아직 전체 지침의 약 60%에서 제시되지 않았는데, 기존 질평가 기준에 대한 국내 전문가 논의에서 진료지침 역시 논문과 같이 개발 기금 성격과 이해관계 충돌에 대해 다루고 이를 기술하는 것이 바람직하다는 의견이 많았다 [2]. 이해상충에 대한 공개는 지침 개발의 투명성과 관련되므로 향후 지침 개발 시 좀 더 명확히 기술될 필요가 있을 것이다.

개발 목적은 진단보다는 치료 중심의 개발에 집중되고 있으며 최근에는 다빈도상병과 복합상병 중심으로 개발되고 있다. 국내에서는 전문학회의 자율적인 개발이 중심이므로 직접적인 비교는 어렵지만, 국가차원에서 지침 개발이 지원되는 영국 NICE의 경우는 중요한 장애, 질병 및 사망요인, 환자 삶의 질에 의미있는 개선을 할 수 있는 중재, 사회자원에 영향을 미치는 중재 및 관련 주제에 대한 근거가 충분한 중재를 개발 우선순위로 두고 있다[6]. 국내에서도 전문분야별 지침 개발 우선순위에 대한 논의가 필요할 것으로 보인다.

개발 방법 분류는 본 연구에서 가장 분류하기 힘들었던 항목이었다. 161개 지침에서 개발방법이 직접적으로 명시되어 있지 않은 지침이 전체의 약 80%에 이르렀기 때문이다. 연구진은 이에 일반적인 신규개발과 수용개작에 대한 기준을 설정하고 지침에서 확인가능한 모든 기술 내용을 토대로 분류하였다. 그 결과, 국내 진료지침은 최근 5년 이내에는 신규 개발 방법으로 개발되는 지침이 이전 10.9%에서 36.5%로 증가했다. 여전히 방법론의 불분명한 기술로 인해 개발방법이 분류되지 않는 지침이 전체 지침 중 약 20%에 이르고, 이러한 지침들은 신규개발과 수용개작을 혼용하여 사용한 특성이 있다. 기존

52개 국내 임상진료지침 분석 한 결과[4]에서도 수용개작, 전문가합의, 근거기반 방법론을 혼합한 경우가 21.2%에 이르렀다는 보고가 있다. 향후 이런 국내의 방법론적 개발 특성을 반영하여 혼합방법에 대한 정의나, 핸드북에 반영할 필요가 있을 것으로 보인다. 개발방법의 변화에서 보이듯 체계적 근거검색 방법을 적용한 지침이 증가하기는 하였으나 여전히 근거검색 방법을 확인하기 어려운 지침이 전체의 약 40%를 차지하고 있다. IOM의 2011년 정의 이후 체계적 문헌고찰 방법론 적용이 진료지침개발 단계에서 차지하는 중요성이 강조되고 있으므로 [7], 임상전문가와 체계적 문헌고찰 방법론전문가와의 협업이 필요할 것으로 보인다.

근거수준 또는 결정방법을 제시한 지침의 수는 최근 5년을 전후로 약 2배 정도 증가하였으나 약 30%는 결정방법이 제시되지 않았다. 권고안 도출방법으로 최근 수정템플릿 등의 공식적 합의 방법 적용이 증가하기는 하였으나 약 절반 가량의 지침에서는 아직 공식적 합의 방법론이 제시되지 않았다.

최근 출판된 진료지침들에서는 개정 계획의 제시가 증가하였으나 아직도 60%의 지침에서는 개정 계획이 제시되지 않고 있다. 국내 임상진료지침 표준 보고 가이드 Ver 1 [8]에 의하면 임상진료지침에 최신 연구 결과 반영 및 새로운 근거의 확인을 위해 개발자는 개정 계획과 개정 간격 등에 대한 정보를 제공해야 한다고 권고한다. 진료지침 개발 주요 핸드북의 근거개발 방법론의 업무를 분석한 연구들[9-10]에서도 권고안 개정계획은 필수 개발단계로 제안되고 있다. 향후 국내 상황에 맞는 개정계획에 대한 구체화가 필요할 것으로 보인다.

2. 최근 5년 이내 개발된 국내 임상진료지침 질 평가 및 선행 연구와 비교

본 연구는 2009년 개정된 AGREE II 도구를 사용하여 임상진료지침의 질을 평가한 반면, 선행 연구[5] 결과는 AGREE 도구를 사용하여 평가하였다. AGREE와 AGREE II 도구의 영역 및 항목은 대동소이하지만, 일부 항목의 변동이 있어 선행 연구 결과와의 비교가 정확한 비교가 될 수는 없다는 제한점이 있으나, AGREE II 도구는 기존의 AGREE 도구와 비교 시, 각 영역별 점수의 내적일관성은 유지되는 것으로 보고된 바 있다 [11].

영역별로는 방법론적 엄격성이 기존 2009년 이전 지침의 경우 약 25%에서 2009년 이후에는 37.8%로 향상되었고, 이해당사자의 참여는 16.6%에서 39.1%, 편집의 독립성이 기존 5.2%에서 30.7%로 많이 향상되었다. 이는 2009년 이후 지침 개발방법론의 매뉴얼 발간, 방법론 교육 등이 확산되어 방법론

적 엄격성 부분의 향상에 영향을 미친 것으로 보인다. 다만, 적용성 영역의 점수는 기존 6.0%에서 14.6%로 향상되기는 하였으나, 다른 영역들에 비해 현저히 낮은 결과로 보인다.

방법론 전문가를 개발위원회 또는 자문위원으로 포함한 지침은 포함하지 않은 지침에 비해 지침의 질 평가 결과, 범위와 목적 영역(71.9% vs. 52.6%), 이해관계자 참여(48.4% vs. 33.8%), 방법론적 엄격성 영역(54.9% vs. 31.8%), 표현의 명확성(69.9%, 60.4%), 적용성(21.4% vs. 12.0%), 편집의 독립성(43.2% vs. 24.1%) 등 모든 영역에서 전반적으로 평가 점수가 더 높은 것을 알 수 있었다. 향후 방법론적 질 향상을 위해 방법론 전문가의 참여, 개발에 용이하게 사용될 수 있는 도구 개발 등 방법론적 지원이 더 필요할 것으로 보인다.

3. 국내 임상진료지침 보급 및 확산 활동 파악

국내에서 개발된 임상진료지침을 사용자들에게 알리기 위해서 구체적으로 어떤 활동을 했는지 파악하기 위해 실시한 온라인 설문조사에서는 국내에서 임상진료지침을 알리기 위한 활동으로 크게 교육, 승인 및 확산 부문의 활동이 이루어지고 있는 것으로 나타났다. 교육 부문에서는 토론회, 워크숍 등을 포함한 학회 발표 활동이 가장 활발한 것으로 나타났고, 승인 부문에서는 관련 전문학회의 공식적 승인 및 학술지에 게재하는 경우가 가장 많았다. 공식적 승인은 현재는 대한의학회에서 운영하는 KoMGI가 대표적이며, 전문학회의 자율적인 활동에 기반하고 있다. 확산 부문 활동에서는 인쇄용 임상진료지침을 배포, 학회 홈페이지 게재 등을 통하여 임상진료지침의 배포가 이루어지는 것으로 나타났다. 전문학회지 등재를 통한 확산도 점차 세계적으로 증가하는 추세이고 국내도 마찬가지로 학술지 논문 등재를 통한 확산이 증가하는 것이 확인되었다.

Computer disk, e-book 또는 앱을 이용한 임상진료지침의 배포도 점차 이루어지고 있는 것을 확인할 수 있었다. 진료지침개발과 확산에 최신 디지털 기술 활용은 투명성과 적용성, 질을 향상시키는 데 효과가 있는 것으로 알려져 있다[12].

전문가 자문회의를 통해 전문학회의 진료지침 개발 실무위원들이 새로운 근거의 검색 및 합성, 평가를 기존 진료 업무와 병행하기에는 현실적인 부담이 크므로, 근거 평가에 대한 방법론적 협력 수요가 높고, 진료지침이 실제로 시행 및 적용되는 부분에 대해서도 연구 필요성도 높았다. 또한 공익적인 목적의 지침개발, 예를 들어 질병예방 및 공중보건 영역에 대한 협력 연구수요도 예상가능하다.

본 연구에서 가능한 최대의 진료지침 원문을 수집하고자 노력하였으나, 일부 원문 구득이 불가능한 경우는 불가피하게 제

외하였고, 지침에 기술된 내용만으로 분석한 점은 제한점이 될 수 있다. 그리고 온라인 설문조사에서는 개발 경험이 있는 대상자들로 한정하였기 때문에 진료지침 개발 경험이 없지만 실제 임상에서 사용하였거나 사용할 대상자들의 의견을 포함하지 못했다. 이러한 제한점은 향후 현황 분석 연구 시 보완해야 할 점이며, 특히 확산전략 구상에서는 실제 진료지침 사용 대상자를 포괄한 조사가 필요할 것이다.

결론

본 연구에서는 최근 임상진료지침 개발 동향, 방법론적 질 평가 및 협력연구 수요를 파악하였다.

2000년 이후 개발된 국내 임상진료지침을 수집하여 현황을 분석한 결과 임상진료지침은 근거중심 지침개발방법론의 보급의 영향으로 최근 5년간 양적·질적 향상이 수치로 확인되었다. 하지만 아직도 다학제적 개발그룹의 구성, 방법론 전문가의 참여방법, 학회간 협력, 이해관계의 공개, 적용성 등에서 개선될 만한 여지가 있다고 보인다.

환자 진료 질 향상에 기여할 수 있는 신뢰도 높은 임상진료지침의 개발을 위해 다학제적 개발그룹 구성, 특히 여러 전문학회의 협력, 체계적 문헌고찰 등 근거평가 방법론 부문 지원, 그리고 향후 개발 지원이 필요한 임상영역 발굴이 필요하다. 다학제그룹 구성 시 이해관계 발생과 관련된 중재방안 및 방법론 전문가는 어떤 형태로 임상진료지침 개발에 협력해야 하는지 등 보다 구체적인 협력방안 또한 필요하다.

한편, 진료지침 개발과 보급에 대한 관심에 비해 시행 및 적용 부분에 대한 관심 및 실행도는 낮은 상황이다. 진료지침 문서에 기술된 개괄적인 현황조사에서는 확인이 어려운 부분이므로 추후 학회별, 지침별로 구체적인 장애요인 파악과 시행과 관련된 연구가 필요할 것이다.

향후 본 연구를 기초자료로 하여 신뢰도 높은 근거기반 방법론에 의한 임상진료지침 개발의 확산 및 적용의 활성화를 위한 다양한 연구 및 활동이 연계될 수 있기를 기대한다.

ACKNOWLEDGEMENTS

2014년 '임상진료지침 개발 현황 및 확산 전략' 연구 (과제번호: NC14-009)의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Steinberg E, Greenfield S, Mancher M, Wolman DM, Graham R. Clinical practice guidelines we can trust. Washington DC.: Institute of Medicine, National Academies Press; 2011.
2. Ji SM, Kim SY, Sheen SS, Heo DS, Kim NS. Consensus on definition and quality standard of clinical practice guideline using RAND method. *Health Policy Mang* 2010;20(2):1-16.
3. 조희숙, 신인순, 오무경, 이유경, 김재규, 정유민, 등. A strategy for dissemination and implementation of clinical practice guidelines in Korea. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2013.
4. Ahn HS, Kim HJ. Development and implementation of clinical practice guidelines: current status in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27 Suppl:S55-S60.
5. Jo MW, Lee JY, Kim NS, Kim SY, Sheen S, Kim SH, et al. Assessment of the quality of clinical practice guidelines in Korea using the AGREE Instrument. *J Korean Med Sci* 2013;28(3):357-365.
6. National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual. 2012. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
7. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186(3):E123-E142.
8. 김남순, 김수영, 지선미, 이수정, 김상희, 박지애. 임상진료지침 표준 보고가이드 Ver 1 (STAndard Reporting Items for clinical practice Guidelines). Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011.
9. Ansari S, Rashidian A. Guidelines for guidelines: are they up to the task? A comparative assessment of clinical practice guideline development handbooks. *PLoS One* 2012;7(11):e49864.
10. Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci* 2014;9:3.
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-E842.
12. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, Davidson C. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19(1):94-101.

선별급여 근거창출 임상연구 지원체계 개발

이민진, 이나래, 손수경, 임성원, 이진이, 윤지은, 오은환¹, 박동아

한국보건 의료연구원, ¹협성대학교 보건관리학과

Development of clinical research support system for conditional coverage with evidence development

Min Jin Lee, Na Rae Lee, Soo Kyung Son, Sungwon Lim, Jinnie Rhee, Ji Eun Yun, Eun Hwan Oh¹, Dong Ah Park

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, ¹Department of Health Service Management, Hyupsung University, Hwaseong, Korea

Objectives: The aim of this study was to propose a model of clinical research support system for conditional coverage with evidence development.

Methods: The main methods were web searches, literature review, and in-depth interviews with experts.

Results: Criteria for selecting the target technology, process administration, and funding criteria need to be developed to establish evidence development for conditional coverage through clinical research. 1) With respect to the selection criteria, the technologies that need additional evidence due to the lack of evidence for safety and effectiveness, medical technologies with a high potential of being able to obtain evidence within a short period, and those with generalized criteria due to a lack of evidence should be considered a priority. 2) In the process administration, an independent and professional agency should manage clinical research processes, provide scientific advice, and require activities to provide methodological guidance. It is necessary to construct related infrastructure and provide a performance system. 3) To smoothly operate a clinical research support system for conditional coverage with evidence development, funding issues are key factors to consider. Principally, it is reasonable that the government should fund the study as it is in accordance with government policy support. Additionally, various funding sources are necessary in terms of system sustainability.

Conclusion: In order to increase the credibility of evidence obtained through clinical research, the importance of process management must be acknowledged. Since the proposed scheme did not collect the various opinions, the policy should be designed through the consultation of stakeholders and agencies related to the actual system performed by authorities and the targeted medical technology.

KeyWords: Selective reimbursement, Conditional coverage, Evidence development, Research support system, Process management

Corresponding author: Dong Ah Park

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegyero, Jung-gu, Seoul 100-705, Korea

Tel: +82-2-2174-2771, Fax: +82-2-747-4918, E-mail: pda124@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

서론

정부는 2014년 4대 중증질환 보장성 강화정책의 하나로 선별급여를 도입하였다. 선별급여는 임상적 유용성보다 비용-효과성은 미흡하나 사회적 요구가 있는 항목에 대해 본인 부담률을 차등화하는 제도이다. 선별급여 항목에 대해서는 주기적으로 재평가하여 본인 부담률을 조정하거나 필수급여로의 전환 여부를 검토한다. 선별급여 항목을 건강보험 필수급여 항목으로 전환하기 위해서는 임상적 유용성 및 비용-효과성을 입증해야 한다. 그러나 최신 기술의 경우 임상근거자료가 부족하여 추가적인 임상연구가 필요하다. 따라서 선별급여 중 임상적 유용성의 근거 수준이 불충분하거나 명확하지 않은 의료기술에 대해 인정기간 및 시술 기관 제한, 근거 산출 등을 이행하는 조건으로 급여를 인정하는 '조건부 급여제도'의 도입 필요성이 높다.

이 연구에서의 논의 대상은 의료기술의 전주기 중 '신의료 기술평가 후 건강보험 비급여로 인정되어 온 기존기술'이다. 의료기술의 범주는 약제와 의료기기를 제외하고 '의료행위'에 국한하였다. 즉, 이 연구의 주요 관심은 건강보험 행위 등재 시 비급여로 인정된 의료행위 중 선별급여로의 결정 시 안전성, 효과성 및 비용-효과성 측면에서 불확실성이 있을 때 이 불확실성을 관리하는 기전이다. 이는 조건부 급여로서의 근거 창출 단계에 해당하며, 신의료기술평가 때의 불확실성 관리 기전인 '조건부 비급여' 근거창출과 대비된다. 용어적 측면을 볼 때, 선행 문헌에서 자료 수집과 분석을 통해 적절한 재결정을 전제로 급여를 인정한 경우를 '조건부근거창출급여(coverage with evidence development)'로 정의한 바 있으며[1], 이 원고에서는 같은 개념을 '조건부 급여'라는 용어로 줄여 사용하겠다.

이 연구의 목적은 선별급여 항목 중 근거생성이 필요한 의료기술에 대하여 조건부 급여로서 근거창출 임상연구를 지원하는 방안을 검토하는 것이다. 이를 달성하고자 선협국의 유사제도 및 경험을 분석하고, 조건부 급여 임상연구 지원과 관련하여 국내 관계기관들의 기능별 개괄 모형과 임상연구 지원 체계를 제시하고자 한다. 또한, 현재 국내 보건의료시스템 내에서 조건부 급여제도로서 근거창출을 위한 임상연구를 효율적으로 지원하기 위한 정책적인 방안을 모색하여 관련 고려사항을 제언하고자 한다.

방법

이 연구의 주요 내용은 첫째, 주요 선협국의 유사제도 운용 현황 및 시사점, 둘째, 국내 선별급여 항목의 조건부 급여 근거창출 임상연구 지원 체계에 대한 전문가 의견, 셋째, 국내 조건부 급여 근거창출 임상연구 지원에 대한 전체 모형 및 정책적 지원 방안 제시이다. 이를 도출하고자 수행한 구체적인 연구방법은 다음과 같다.

1. 국외 유사 제도 자료 조사

선진국의 유사 제도 및 개념으로는 미국 조건부급여(Coverage with Evidence Development, CED), 캐나다 온타리오주 현장 평가(Field Evaluation), 영국 OIR (Only in Research), 일본 선진의료제도 등이 있다. 제도의 운용 방법과 근거창출 임상연구 지원 현황 및 사례 조사를 위하여 관련 홈페이지와 기관을 방문하였으며 기타 웹사이트 자료를 광범위하게 수집하였다. 또 조건부 급여와 임상연구 관련한 자료에 대한 접근성이 홈페이지나 웹사이트의 자료로는 한계가 있어 이를 보완하고자 신속문헌고찰(rapid review)을 수행하였다. Ovid-MEDLINE을 검색에 활용하였으며(검색일: 2014.5.13) 이후 관련 자료들의 참고문헌을 검토하면서 추가적인 문헌을 수집하였다. 선정문헌 12건은 선협국의 장애요인을 파악하고 정책적 제언을 끌어내는 데 활용하였다.

2. 관련 분야 전문가 면담(Expert Interview)

국내 보건의료체계 현실을 반영한 효율적인 모형으로 개발하기 위하여 보건의료분야의 다양한 전문가 면담을 시행하였다. 전문가 면담은 전문가 개개인의 의견을 다양하고 풍부하게 수집하기 위하여 반구조화된 질문 문항을 토대로 개별 심층 면담(in-depth interview)으로 수행하였다. 2014년 10월 7일부터 11월 20일까지 7인의 임상 의사, 환자단체, 보건의료통계, 보건의료정책 등 다양한 분야의 전문가를 대상으로 시행하였다. 주요 질문 항목으로는 '대상선정- 선정 기준, 선정 절차', '기술 지원- 임상연구 과정관리의 타당한 주체 및 운영 방법, 자료 관리, 결과 분석, 자료의 소유권', '연구비 지원', '기관의 역할 타당성' 등을 포함하였다. 깊이 있는 의견을 제시할 수 있도록 자유롭게 토의하면서 여러 차례 의견을 제시하도록 하였다.

3. 선별급여 근거창출 임상연구 지원체계 모형 개발

국내 선별급여 근거창출 임상연구 지원 모형은 제한적 신의

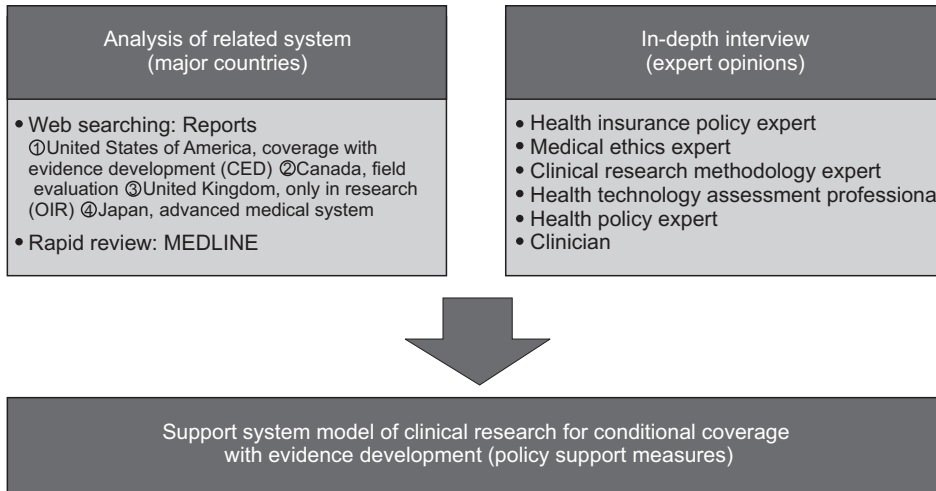


Fig. 1. Research flow diagram.

료 임상연구 과정관리 지침 개발을 위하여 연구한 ‘한시적 신 의료기술 인정 관련 근거창출 관리지침 개발 연구’를 바탕으로 개발하였다[2]. 본 원고에는 관련 결과를 제시하지 않았으나, 국내 유사제도인 제한적 의료기술 평가제도의 실제 운영 사례와 국내외 임상연구 관련 기준 등을 분석한 결과 등도 모형 개발 시 참고하였다. 국외 유사 제도 특성과 전문가 의견 등을 반영하여 조건부 급여로서 선별급여 항목 중 근거창출 임상연구 지원에 대한 전체 모형 및 관련 세부절차와 정책적 지원 방안을 제시하였다(Fig. 1).

결 과

1. 국외 유사 제도 현황 및 시사점

1) 국외제도 현황 및 특성

미국에서 의료기술의 임상근거에 대한 불확실성을 다루는 유사제도는 조건부 급여제도이다[3-5]. 미국에서는 국가 단위의 급여인 국가급여결정(National Coverage Determination, NCD)으로 승인하기 위하여 해당 의료기술과 관련된 임상근거를 평가한다. 해당 의료행위를 국가급여결정 항목에 포함하는 것이 (질환 및 장애를 진단, 치료하거나 기능을 향상하는 데에) 합리적이고 필수적이라고 판단할 만한 근거가 불충분할 경우 ‘조건부 급여’로 결정된다. 조건부 급여 최초 사례는 폐 용적 감소 수술이며 미국에서 1995년부터 7년에 걸쳐 무작위배정비교 임상연구를 시행하였다[1]. 이후 조건부 급여 대상기술은 2001년과 2002년에 각 1건씩 추가하였고 2005년에는 5건으로 늘어났다. 2010년부터 2012년까지 해마다 2건 이상씩 조건부 급여로 결정하였으나, 최근 2013년과 2014

년에는 각 1건씩만 더해졌다. 2014년 11월 기준, 조건부 급여 대상 의료기술은 17개이며 이 중 13개 의료기술에 대한 임상연구 36건 및 레지스트리(registry) 2건이 승인되어 운영 중이다[6]. 미국에서는 의료기술정책센터(Center for Medical Technology Policy, CMTTP)의 방법론적 지침 제공[7], 환자 중심성과연구소(Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI)의 방법론적 표준 제시, 보건의료연구소(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)의 의료기술평가 자문 등의 지원 체계가 잘 마련되어 있다. 한편, 정부 차원에서 임상연구에 직접 지원하는 예산은 없으므로 책임의사는 연구비를 자발적으로 획득해야 한다. 이에 조건부 급여제도의 원활한 운용을 위해서는 충분한 연구비, 적절한 자료 수집 체계, 과학적인 근거 생산을 위한 법적 기반과 인프라 구성 중요성이 강조되었다[8].

캐나다의 대표적인 조건부 급여 유사 제도는 온타리오 주에서 시행하고 있는 현장 평가이다[9-15]. 이 프로그램은 특정 의료기술의 도입과 철회, 또는 급여화 등의 정책 결정을 위해 해당 기술의 안전성, 유효성, 경제성을 평가함에 있어서 근거의 부족으로 추가 연구가 필요할 때 수행한다. Programs for Assessment of Technology in Health Research Institute (PATH 연구소)는 현장 평가 연구 수행에 있어 전적인 책임이 있는 기관이며, 병원/학술단체, 보건의료 전문가들과 협업한다[9]. 현장 평가는 2003년에 시작되어 2014년까지 총 19건의 연구가 완료되었고, 현재 19건의 연구가 계속해서 수행되고 있다[10]. 온타리오 주의 경우 현장평가의 예산을 주 정부에서 담당하고 있고, 이 예산의 규모는 현장 평가 수행 형태와 기간에 따라 달라진다. 따라서 현장평가 수행 기간이 길어지는 경우 주 정부의 부담 또한 늘어나기 마련이다. 하지만 이러한 비용의

소모는 이 연구로 인해 발생하는 새로운 잠재적 비용 절감 효과에 의해 상쇄될 수 있다. 온타리오 주의 경우 현장 평가 연구 수행 결과를 바탕으로 약물 방출 스텐트의 도입을 고위험군 환자군에만 허용함으로써 모든 환자에 동 시술의 사용을 허가한 미국과 비교하여 1년 동안 한화 약 216억 원의 비용을 절감하였다[11]. 현장 평가의 가장 큰 성과로 꼽히는 것은 수행된 연구의 정책 반영률 향상이다. 기존의 방식만으로 평가된 의료기술과 현장평가로 직접 연구가 수행된 의료기술을 비교하였을 때, 기존 방식으로 평가된 의료기술의 정책 반영 비율은 20% 미만이었던 반면, 현장 평가로 연구가 수행된 의료기술의 정책 반영 비율은 100%였다. 이는 현장평가에서 수행되는 연구가 단순히 연구 그 자체로 그치지 않고 온타리오 주 보건의료체계에서 꼭 필요로 하는 정보들을 제공했음을 의미한다[11].

영국의 잉글랜드(England)와 웨일즈(Wales) 지역은 국립임상보건연구원(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 권고를 따른다. 국립임상보건연구원의 의료기술에 대한 권고안은 '추천함(recommended)', '최대한 적합하게 사용(optimized)', '오직 연구에서만 사용(only in research, OIR)', '추천 안 함(not recommended)' 4가지가 있다. 유망한 의료기술이지만 근거가 충분하지 않은 경우에 해당 기술을 잘 설계된 연구의 한 부분으로만 사용할 것으로 권고하며 OIR로 분류한다[16,17]. 캐나다와 미국과 같은 공식적인 체계는 마련되지 않았으나, 새로운 수술방법 등에 대한 안전성과 유효성 지침의 절반 이상이 OIR의 개념을 포함하고 있다. 2000년부터 현재까지 의료기술평가 중 26건이 OIR로 권고되었다[18]. 영국 국립임상보건연구원은 OIR로 권고했던 의료기술 중 13건은 새로운 권고안으로 변경하였으며, 나머지 13건에 대한 권고안을 지속해서 업데이트하고 있다. 새로운 권고안으로 변경된 의료기술 13건 중 3건은 추가적인 근거가 생성됨에 따라 기존 'OIR'에서 '추천함'으로 변경되었다. 대표적인 사례인 직장암에서의 복강경 수술은 2000년 12월 OIR로 권고되었다가 임상연구 수행 후 비용 효과성 확인 등을 거쳐 2006년 8월 개복수술과 같이 고려할 수 있는 옵션 중 하나로 사용할 것을 '추천함'으로 권고안이 교체된 바 있다[19]. 하지만 공식 수행체계가 마련되지 않은 영국의 경우 의료기술에 대한 OIR의 실제 사례는 보고된 바가 적으며, 프로그램 운영의 투명성, 자문그룹의 이해관계, 연구결과가 부정적으로 나오는 경우 초기 결과를 통한 의사결정의 문제 등의 논란이 이어지고 있다[1].

일본에서는 2006년 선진의료제도 도입 당시 선진의료와 고도의료로 분리되어 운용되었으나 2012년 선진의료로 통합되

면서 선진의료 A와 B로 구분하고 있다. 선진의료 B는 미승인 또는 승인된 적응증 외로 의약품 또는 의료기기를 사용하는 의료기술을 대상으로 하나 특정기능병원만 승인 후 적용할 수 있는 기술을 대상으로 하는 제도로써, 승인된 의약품 또는 의료기기를 대상으로 하는 선진의료 A와 구분된다. 본 연구에서는 선진의료 B를 기준으로 검토하였으며, 선진의료 B 대상 의료기술은 44종류 5,617건 시행되고 있다[20]. 2014년 8월, 일본에서는 위암 환자의 내시경을 이용한 복강경하 로봇수술(직경 7 cm 이하이며 림프절 등 전이 없는 경우에 한함)에 대한 선진의료 B 연구 수행 결정이 내려졌다. 2014년부터 2018년까지 약 5년간(등록기간 2년, 추적기간 3년) 예상 환자 수는 330명이며, 합병증 경감, 삶의 질, 의료비, 무 재발 생존 기간, 수술 완결성, 수술 성적, 조기 경과 등을 평가한다. 수술직접비 1,309,400엔 중 환자 부담은 809,400엔이며 해당 의료기기 업체(Intuitive Surgical)는 500,000엔을 부담하고, 수술 전후 관리 비용은 보험급여로 운영한다. 일본에서는 선진의료 제도로 국민의 의료비 부담이 낮아졌고, 지정된 의료기관에서만 시술할 수 있게 함으로써 안전성과 유효성이 부족한 의료기술의 무분별한 도입을 막는 역할을 하고 있다. 그러나 선진의료로 이용하기 위해 의료기관은 상당히 많은 종류의 서류를 제출해야만 하고 정부는 평가자를 통해 이를 심사하고 있다. 유·무 또는 적합·부적합으로 평가하는 것에 대한 객관적인 지표가 없으므로 이들 자료에 대한 평가가 정량적이라기보다 정성적인 측면에 강해, 평가자에 따라 평가 결과가 달라질 수 있는 문제점을 안고 있다.

2) 주요 선형국 제도 고찰의 시사점

주요 선형국에서는 자국의 보건의료 환경에 따른 다양한 형태의 조건부 급여제도를 시행하고 있다. 이들 국가들에서 시행하는 조건부 급여제도의 목적은 의료기술의 근거가 불확실한 부분의 근거창출을 통해 의료기술이 적용인구집단에 편익을 가져올 수 있는지 검증하기 위함이다.

이들 주요 국가에서는 공통 선정기준으로 급여 결정에 필요한 '안전성 및 유효성' 근거가 충분하지 않은 의료기술을 대상으로 하고 있다. 이에 더하여 캐나다와 영국에서는 '비용-효과성' 근거가 부족할 경우에도 조건부 급여 기술로 선정한다. 한편 캐나다, 미국, 일본에서 안전성, 유효성, 비용-효과성 외에도 유용성, 기술 품질의 불확실성, 적용 대상에서의 편익의 불확실성 등을 추가로 평가하여 적용 인구집단에 상당한 영향이 있을 것으로 예상하는 기술을 조건부 급여 대상기술로 선정하고 있다.

임상연구 수행 방식 및 평가방법 또한 국가별로 차이가 있었는데, 특히 연구수행 방식(수행 주체 등)에 있어 미국에서는 연구자가 자율적으로 연구를 수행하며 일본의 선진의료제도에 서는 해당 승인 기관에서 연구자가 자율적으로 연구를 수행한다. 영국의 경우는 연구수행 권고의 방식으로 시행되며, 캐나다의 경우에는 학계 등의 연구기관에서 연구를 주도하고 있다. 평가방법(연구유형)과 관련하여, 캐나다와 영국은 조건부 급여 과정에서 임상연구와 비용-효과성 연구를 함께 수행한다.

연구비 지원방식 또한 캐나다와 영국은 공적 지원으로 연구를 수행하는 반면, 미국과 일본은 제조생산업체, 의료기관, 학회 등에서 임상 연구비를 지원받는다. 일반의료비의 경우 대부분의 국가에서 급여보장을 하고 있었으며 일본의 선진의료 B에 있어서는 해당 선진의료기술에 대해 환자가 전액을 부담한다.

2. 전문가 면담

국내 보건의료분야 전문가의 의견을 반영하여 각 단계에서 주요하게 적용할 기준 및 고려사항을 도출한 결과는 다음과 같다.

1) 대상기술 선정단계: 선정기준 및 고려사항

조건부 급여 근거창출 대상기술 선택기준은 ①안전성·유효성 근거가 미흡하여 추가적인 임상연구가 필요한 경우, ②우리나라 국민에게 특이적인 질환에서 추가 연구 근거가 필요한 경우, ③질병 부담이 큰 질환, ④침습적인 기술, ⑤국내 개발 의료기술 등이다. 또 ①외국에서 임상연구가 시행 중인 기술, ②국의 개발 기술, ③거래비용보다 근거창출 비용이 큰 경우, ④적용 범위가 좁은 기술, ⑤고가의 기술 등은 배제하는 것이 타당하다는 의견도 제기되었다. 선정 과정에서의 주요 고려사항으로는 비용-효과성 평가 포함, 합리적이고 투명한 합의 절차 제시, 전문 의학회와의 협력 등이 있다.

2) 수행단계: 임상연구 과정관리 주체 및 유의사항

임상연구 단계에서 과정 관리는 중요하며 이를 전문적으로 관리할 수 있는 주체가 필요하다. 과정 관리 주체는 프로토콜 자문 및 심의, 자료 질 관리 등의 연구 과정 전반을 관리한다. 다수의 전문가는 한국보건의료연구원이 독립적인 정책지원 연구기관으로서 임상연구 과정 관리상 중요한 역할을 할 수 있는 기본 인프라를 갖추고 있다고 판단하였다. 관리 시 유의사항으로는 임상연구 불이행 시 처벌 규정 마련, 연구결과 진실성 확보 기전 마련, 참여 동의서 작성 절차 체계화, 독립적 데이터모니터

링위원회 기능 강화 등의 의견이 있었다.

3) 연구비 지원

다수의 전문가 의견에 따르면, 연구비 지원에 대한 기본 대안은 정부가 연구비를 지원하는 것이다. 신청 제조사에도 근거 생성 책임이 있으므로 실제 고가의 치료재료비는 제조사가 공동 부담하는 방안도 고려할 수 있다. 또 다른 대안으로는 의료기기의 특성별로 등급을 나누어 차등 지원하는 방안과 기타 공적 연구비 재원을 의뢰하는 방법이 가능하겠다. 공적 연구비 재원이란 국가 기초 연구·개발 기금(보건산업진흥원, 질병관리본부, 건강증진개발원 등)과 국가 연구비 지원(재정경제부, 과학기술부 등 보건복지부 외 정부 부처 지원)을 의미한다. 건강보험 재원을 관리하는 국민건강보험공단에서 연구비 지원 기전을 마련할 수 있다는 의견도 제기되었다.

3. 선별급여 근거창출 임상연구 지원체계

1) 관계기관들의 기능별 개괄 모형

현재 요양급여 결정 과정과 관련된 기관은 의료기관(병·의원), 건강보험심사평가원(이하 심평원), 건강보험정책심의위원회(이하 건정심), 한국보건의료연구원, 국민건강보험공단(이하 건보공단)이다. 각 기관은 건강보험 급여 결정, 근거창출 및 조건부 급여 결정에 따른 건강보험 급여, 재심의 등의 전체 과정에서 각 기관의 특성과 전문성에 맞는 임무를 수행하고 있다.

이 연구의 관심 주제인 조건부 급여 근거창출 단계에서의 핵심 기관은 의료기관, 한국보건의료연구원, 건보공단이다. 의료기관에서는 해당 의료기술을 환자에게 시행하며 임상적 근거를 창출하는 주체가 된다. 한국보건의료연구원에서는 의료진이 자율적이고 윤리적으로 임상연구를 수행하게 지원하는 가운데 과학적인 근거창출이 이루어지도록 관리하는 역할을 한다. 즉, 연구방법에 대한 과학적 자문을 하고 자료 모니터링을 통한 자료 관리 및 방법론적 지침을 제공하는 등 임상연구 과정관리의 주체가 된다. 또 해당 의료기술의 임상적 안전성·효과성을 검토하고, 필요 기술에 대해 비용-효과 분석을 수행한 결과를 심평원에 제출한다. 건보공단은 임상연구 수행 과정에 포함된 대상자들의 해당 의료기술과 관련된 일반 의료비를 건강보험 요양급여로 지급한다(Fig. 2).

2) 선별급여 근거창출 임상연구 지원체계

근거창출 임상연구 지원체계의 핵심 주체는 의료기관, 심평원, 한국보건의료연구원, 보건복지부이다. 수행단계는 크게 대

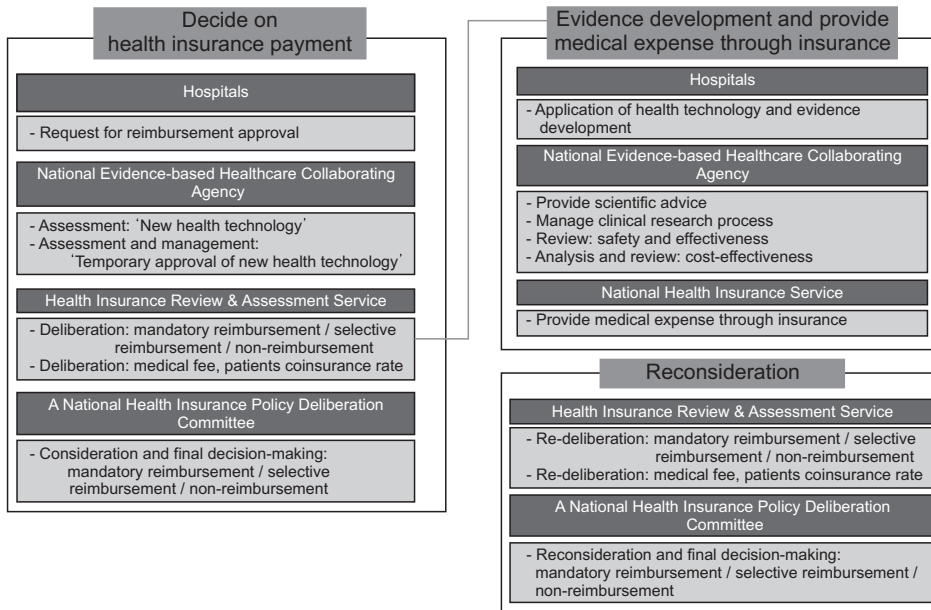


Fig. 2. Major institutional role model scheme.

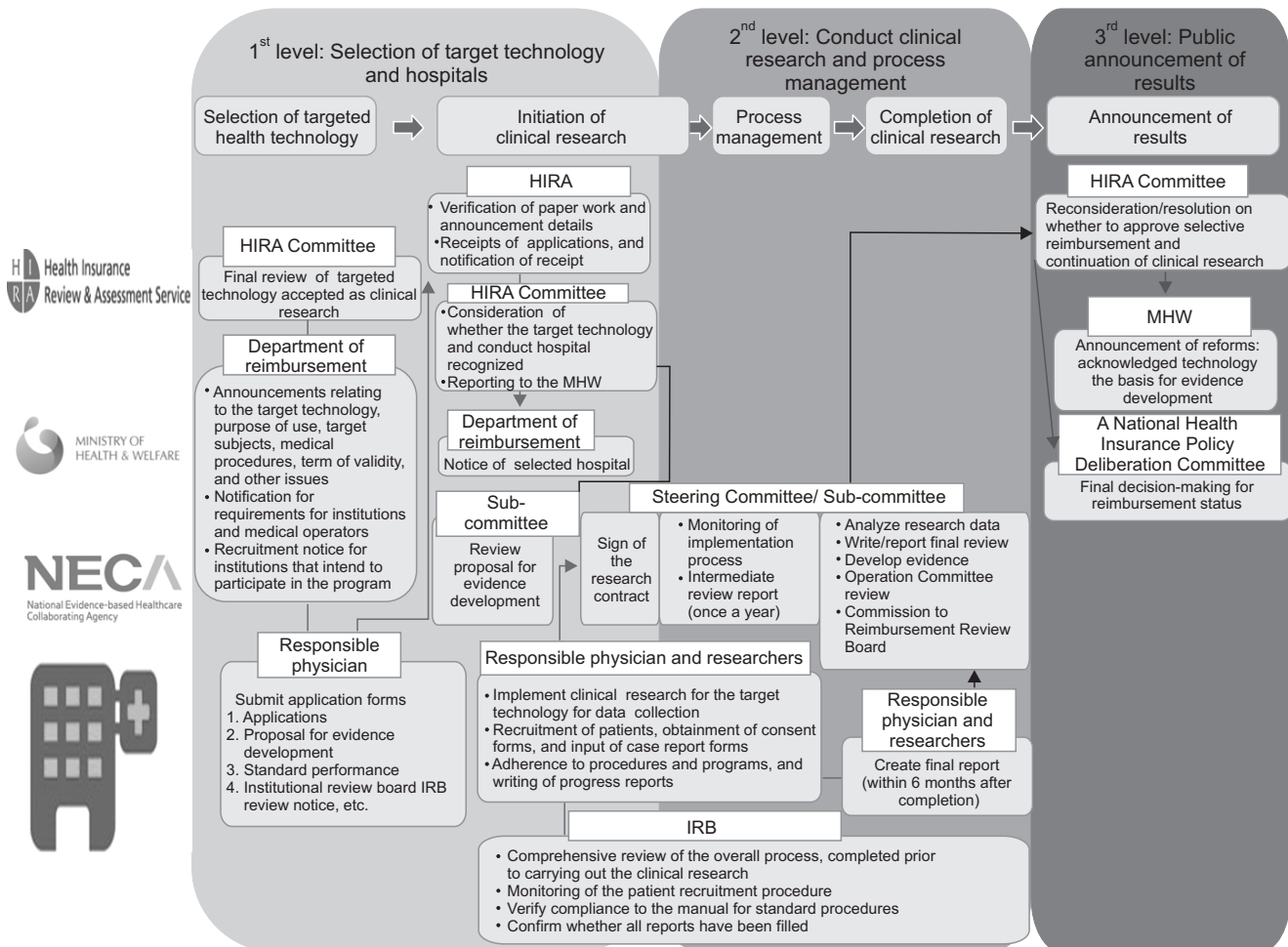


Fig. 3. General support system model of clinical research for conditional coverage with evidence development. HIRA, Health Insurance Review and Assessment Service; IRB, institutional review board; MHW, Ministry of Health and Welfare.

상기술 및 실시기관 선정, 임상연구 시행 및 과정관리, 결과 공표 3단계로 구분하였으며 세부적으로 대상기술 선정, 임상연구 개시, 임상연구 수행 중, 임상연구 완료, 결과 공표의 5단계로 구분할 수 있다. 선별급여 결정 시 조건부 급여로서 근거창출 임상연구를 지원하는 체계를 다음과 같이 개발하였다(Fig. 3).

(1) 임상연구 과정관리 단계별 수행 체계

‘근거창출 임상연구 과정관리’의 실체는 임상연구 개시부터 완료에 이르는 세부 3단계에 해당한다. 임상연구 과정관리의 단계별 수행 체계는 다음과 같다.

① 임상연구 개시: 의료기관의 연구책임자는 심평원에 근거창출 임상연구 신청서를 접수한다. 심평원에서는 구비서류 확인 후 의료기관에 최종 접수 여부를 통보한다. 심평원 내 급여평가위원회(이하 급여위) 또는 의료행위전문평가위원회(이하 행위전문위원회)는 신청서에 대한 ‘대상기술 및 실시기관 인정 여부’를 심의하고, 심의 결과를 보건복지부 보험급여과에 보고한다. 이때 한국보건의료연구원에서는 근거창출 임상연구 계획서를 검토하여, 검토 의견을 급여위 또는 행위전문위원회에 제시한다. 보건복지부에서는 급여위 또는 행위전문위원회로부터 받은 실시기관 선정 결과를 해당 의료기관에 고시한다. 선정 고시를 받은 의료기관의 실시 책임 의사는 임상연구를 개시하기 전 한국보건의료연구원과의 연구계약을 체결한다. 의료기관에서는 임상연구 수행을 위해 환자를 모집하고 동의서를 획득한다.

② 임상연구 수행 중: 의료기관 연구진은 임상연구 수행 과정 중 증례 기록서를 입력하며 이때, 절차서 및 계획서를 준수할 의무를 지닌다. 한국보건의료연구원에서는 임상연구 수행 중인 연구진에 과학적 심의 및 자문을 제공하며 임상연구 실시과정을 점검한다. 이와 관련하여 의료기관 연구진은 한국보건의료연구원의 과정 점검 및 자료 요구 등에 응하며 연 1회 중간 보고서를 작성한다.

③ 임상연구 완료: 의료기관의 연구진은 임상연구 완료 후 6개월 이내에 최종보고서를 작성하여 한국보건의료연구원에 보고한다. 최종보고서는 통계 분석, 임상적 해석 및 연구 결론을 포함한 완전한 내용이어야 하며 안전성, 유효성, 비용-효과성을 평가할 수 있는 자료가 포함된다. 한국보건의료연구원에서는 최종보고서 분석의 재현성과 진실성 검토를 위하여 의료기관으로부터 원자료(raw data)를 받아 검증하고 분석한다. 또 의료기관의 연구자료에 대한 최종 분석 결과를 토대로 최종 심의 결과를 작성한다. 운영위원회 심의를 거쳐 급여위에 상정하는 것으로 임상연구의 전 과정은 종료된다. 단, 이후 급여위 또

는 행위전문위원회의 ‘임상연구 계속 인정’으로 의결 시 연구기간은 연장된다.

(2) 기관별 특이 사항

근거창출 임상연구 과정관리 단계에서는 한국보건의료연구원과 의료기관이 주요 역할을 한다. 즉, 임상연구 시작부터 완료에 이르는 과정관리 핵심 단계에서 보건복지부, 심평원, 건정심의 두드러진 역할은 없다. 그러나 이들 기관은 임상연구 수행을 위한 대상기술 선정 및 연구기관 의결의 주체이며 임상연구 결과에 대한 정책 의결 기관으로서의 기존 체계 내에서의 의무와 책임을 다한다. 한국보건의료연구원, 의료기관, 정부·관계기관으로 구분하여 기관별 수행 특성을 세부적으로 살펴보면 다음과 같다.

① 한국보건의료연구원: 한국보건의료연구원은 (가칭)‘근거창출 임상연구 운영위원회(Steering Committee)’와 (가칭)‘연구 소위원회 및 연구 지원센터(Sub-committee)’를 주축으로 하여, 연구자의 임상연구 수행을 지원한다. 근거창출 임상연구 운영위원회는 임상 전문학회 대표, 연구방법론 전문가, 보건의학통계학자, 보건경제학자, 보건의료관련 연구자 대표, 한국보건의료연구원 연구자 대표, 자료 관리 대표 등으로 구성한다. 근거창출 임상연구 운영위원회는 연구계획서를 심의하고, 연구 소위원회 및 연구 지원센터에 과학적 자문을 제공한다. 연구 소위원회 및 연구 지원센터는 연구자가 작성한 연구계획서를 검토하며 임상연구 자료의 수집 및 모니터링, 자료 검증, 자료 분석의 역할을 담당한다. 필요기술인 경우 비용-효과 연구를 수행한다. 더불어 연구 지원센터는 임상 연구자들의 연구수행 및 의사결정자들의 연구방법 이해에 도움이 되는 과학적 방법론적 지침을 제공한다(Fig. 4).

② 의료기관: 의료기관의 임상시험 심의 위원회(institutional review board, IRB)에서는 임상연구 수행 전체 과정을 총괄적으로 검토한다. 환자모집 절차 모니터링, 표준실시서 준수 여부 확인, 보고 여부 확인 등이 포함된다.

③ 정부·관계기관: 앞서 기술했듯 보건복지부, 심평원, 건정심 등의 역할은 임상연구 이전 선정단계 및 이후 결과공표단계에 두드러진다. 기관별 세부 역할은 다음과 같다. 첫째, 심평원에서는 임상연구 이전 단계에서는 임상연구 인정 대상기술을 심의한다. 또 의료기관에서 제출하는 임상연구 신청서를 접수하고 구비서류 확인 및 최종 접수 여부를 통보하며 실시기관 여부를 최종 심의하여 보건복지부에 보고한다. 결과공표 단계에서 심평원은 조건부 급여 인정 여부에 대한 재심의 및 의결의 주체이다. 또 조건부 급여 인정 불가로 의결되는 경우, 보건복지부의 건정심에 필수급여/선별급여/비급여/(퇴출)에 대한

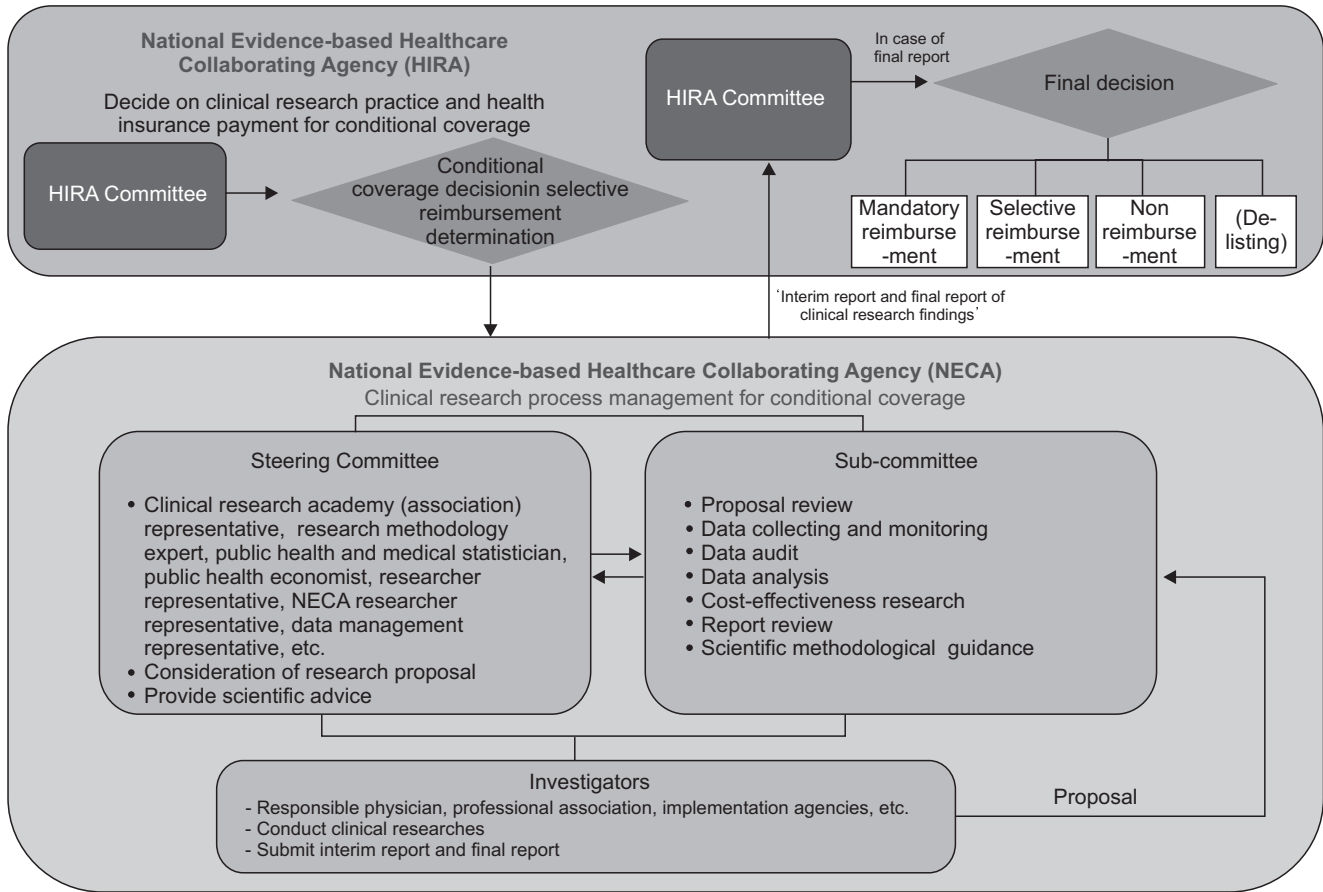


Fig. 4. Process management support system model of clinical research for conditional coverage with evidence development.

재검토를 의뢰할 수 있다. 또 심평원에서는 실시기관의 불성실 수행 시 인정기간을 조정하여 즉각 중단을 결정할 수도 있다. 둘째, 보건복지부는 임상연구 이전 단계에서 대상 의료기술 및 사용 목적, 사용 대상, 시술 방법, 인정기간 등을 고시한다. 기관 및 시술자의 요건을 공표하며 실시 희망기관 모집 공고를 한다. 결과공표 단계에서는 ‘조건부 급여 근거창출 임상연구 지원 의료기술 인정’ 개정 고시를 공표한다. 셋째, 건정심에서는 결과공표 단계 중 급평위로부터 필수급여/선별급여/비급여/(퇴출) 등으로의 재검토 결과를 받고, 이에 대한 최종적인 의결을 한다.

고찰 및 제언

1. 조건부 급여 근거창출 임상연구 지원체계 주요 내용

본 연구에서 제안한 조건부 급여 근거창출 임상연구 지원체계와 관련한 주요 내용은 크게 대상기술 선정 단계, 임상연구 수행단계 및 연구비 재원 마련 등 세 부분이다.

첫째, 대상기술 선정 시 우선순위 기준은 안전성 및 유효성 근거가 부족하여 추가 연구근거가 필요한 경우이다. 또한 연구수행 가능성이 큰 기술을 포함하는 것이 좋다[21]. 즉, 국내외 사용실적과 임상연구 논문 등을 검토하여 단기간 내 근거확보 가능성이 큰 의료기술을 선정기준에 포함하도록 한다. 이 외에도 안전성·유효성의 근거가 부족한 상태로 보편화한 의료기술, 비교 효과 연구가 필요한 기술, 산업체의 이득이 크지 않아 근거생성의 관심이 낮으나 임상에서는 필요한 기술, 적절한 의료기관에서 고도기술 의료제공자가 제공해야 하는 기술, 환자 치료방침 변화 가능성이 큰 의료기술 등으로 지원 요건을 확장할 수 있다. 한편, 국내 대상기술 선정 시에는 우리나라의 의료체계의 특성을 고려해 임상연구의 유형의 범위를 확정해야 한다. 즉, 우리나라의 공적 의료체계 환경의 특성과 유사한 영국과 캐나다의 사례를 고려할 때 안전성, 효과성에 대한 근거 불확실뿐 아니라 ‘비용-효과성’의 근거가 불확실한 의료기술을 포함해야 한다. 우리나라의 경우 선별급여 이후 재평가를 통해 급여 결정 평가를 거치게 되는데, 필수급여 등으로의 논의를

위하여 비용-효과성을 고려해야 할 것이므로 '비용-효과성' 평가를 조건부 급여제도에서 수용해야 할 것이다.

둘째, 국내 조건부 급여 내에서의 근거창출 임상연구가 원활히 수행되고 그 결과가 의사결정에 질 높은 정보로 반영되기 위해서는 임상연구 과정관리 주체가 명확해야 하며 이는 국내 유일의 의료기술평가기관인 한국보건의료연구원에서 담당할 수 있다. 구체적인 과정 관리 기전으로는 보고 체계, 관리 체계, 모니터링 체계 등의 세부적인 절차를 명확히 제시해야 한다.

마지막으로 근거창출 임상연구 지원에 있어 순수 연구비 재원 마련 방안을 다양하게 제시할 필요가 있겠다. 기본적으로 국가의 정책적 의사결정의 근거를 창출하는 지원 체계 내에서 이루어지는 임상연구이므로 국가 연구비 재원을 투자하는 것이 타당하다. 또 의료기기를 사용하는 의료행위인 경우 제조사들에도 근거창출의 책임이 있으므로 본인 부담 차등화처럼 연구비 지원을 차등화하는 체계를 별도로 마련하는 방안도 있다. 그러나 선협국의 사례에서 조건부 급여의 근거창출 임상연구의 지속가능성을 고려할 때 국가의 공적 재원의 한계가 예견되므로 다양한 연구비 재원 기전의 마련이 필요하다. 장기적인 관점에서, 연구비 재원은 의료기술 개발과 발전 관점에서 여러 이해관계자와 정부가 공동으로 출현하여 공공의 건강증진에 이바지할 수 있는 연구에 지원하는 공적 재단인 '연구재단'을 구축할 수도 있다.

2. 제도 구축 시 고려사항

조건부 급여 근거창출 임상연구 지원 제도 구축 시 전반적으로 고려할 사항은 다음과 같다. 첫째, 임상연구 지원제도 구축의 전체 과정에서 의사결정 및 합의구조의 공정성 실현이다. 대상 기준 선정부터 최종심의 및 연구결과 공표 전 과정에 걸쳐, 위원회 구성 및 합의 절차를 합리적이고 일관적이며 투명하게 운영해야 한다. 의사결정자, 의료공급자, 의료산업체, 환자 등 이해관계자들 간의 관계도 균형을 이루어야 한다. 특히, 전문 학회와의 대립을 막는 기전을 사전에 마련해야 한다. 둘째, 임상연구 과정관리 지원체계의 적절한 연구 평가를 선정해야 한다. 즉, 보험자 또는 의료제공자 입장 등과 분리될 수 있는 '근거창출 임상연구 운영위원회' 및 '연구소위원회 및 연구 지원 센터' 등의 독립적이고 전문적인 주체가 반드시 필요하다. 이 주체는 연구 설계 등을 평가할 독립적이며 전문적인 주체로서 임무를 다할 수 있어야 하며, 미국의 PCORI와 CMTP와 같은 기관처럼 과학적 자문 및 방법론적 지침 등을 제공하는 역할도 수행해야 한다. 또한, 중립적인 주체로서

자료 수집, 모니터링, 검증 및 분석 역할도 수행할 수 있다. 마지막으로, 근거창출 임상연구의 시기가 정책 결정 시기보다 느리지 않아야 한다[4]. 이를 위해 신개발 유망의료 탐색(horizontal scanning) 등을 통해 유망한 의료기술의 조기발견을 지원할 수도 있다. 또한, 연구 프로토콜 결정 단계에서 사전에 연구 기간을 확정하고 이미 결정된 연구 기간은 정책적으로 준수하도록 해야 한다. 주요 선협국의 경우 의료기술마다 다르나 3~5년 정도의 연구 기간 등을 미리 정하고 이를 준수하고 있다[18].

특히 이 연구의 핵심인 '임상연구 과정관리 단계'에서의 고려할 사항은 크게 네 가지이다. 첫째, 임상연구 과정관리 주체는 임상연구 수행기관 및 수행자가 규제 관련 요구사항을 준수할 수 있도록 독려해야 한다. 즉, 임상연구 자격 범위 관련 법, 절차 및 규제를 따를 수 있도록 자료를 제공하는 임무를 수행해야 한다[4]. 둘째, 임상연구 과정관리 주체는 임상연구 수행기관 및 수행자가 환자동의서 설명의 의무를 준수하도록 해야 한다. 환자에게 적절한 의사소통을 통해 조건부 급여 근거창출을 위한 치료가 '연구 중인 치료이며, 일시적인 급여'임을 인식시키는 절차가 반드시 수행되도록 기전을 마련해야 한다[4]. 셋째, 임상연구 과정관리 주체는 임상연구 수행기관 및 수행자가 환자 위험에 대한 정보제공의 책임을 다하도록 해야 한다. 환자는 임상연구 참여로 인한 이득을 기대하고 치료에 동의했으나, 연구 수행자는 환자가 겪을 수 있는 위험에 대해서도 환자 본인에게 적절한 정보를 제공할 의무가 있다. 문제 발생 시의 책임과 보상내용, 치료내용, 중대한 유해사고 가능성 및 비용 등에 대해 사전에 환자와 가족에게 설명하고 문서를 통한 동의를 받아야 한다. 마지막으로, 임상연구 과정관리 주체는 자료 수집 및 관리 기준을 마련해야 한다. 자료 보안(security) 및 환자 비밀 유지(confidentiality)를 위한 기준을 마련해야 하며, 특히, 의료비 청구 및 지급 등이 빠지지 않도록 환자 자료 레지스트리 등의 자동화 기전도 구축해야 한다.

3. 제도 운용의 장애요인과 극복요인

조건부 급여로서의 임상연구 지원에 대한 선협국의 경험에서 가장 큰 장애요인은 연구비 문제였다. 의료기술평가 기관과 의사결정자들이 요구하는 수준을 만족하는 근거생산을 하기 위해서는 대규모의 재원이 필요하다. 따라서 우리나라에서도 제도가 원활히 가동되기 위해서는 연구비 문제의 극복이 최대 관건이 될 것이다. 연구비 부담 주체가 사전에 합의될 수 있는 기전이 마련되어야 하며, 연구비 규모의 사전 파악 및 관리 방안 모색이 우선되어야 한다.

선협국에서는 연구비 외에도 여러 장애 요인이 있었다. 자료 요구조건과 연구 설계에 대한 합의 도출의 어려움뿐 아니라 생성된 근거가 질적으로 기준을 충족시키지 못하여 정책 결정 과정에 사용되기 어려운 경우도 있었다. 자료 수집을 감독하는 협력자들과 다른 주체들 간에 조정이 잘 이루어지지 않을 때 운영의 어려움을 겪을 수도 있다. 또한, 잘 정의된 규제 절차가 없을 때도 난관에 부딪힐 수 있다. 대상선정 기준, 전문적 거버넌스(governance), 연구자의 자율성과 의료윤리를 동시에 고려할 수 있는 체계에 대한 합의가 사전에 이루어지지 않으면 운영상 장애 요소가 될 수 있다.

위와 같은 장애요인을 극복할 수 있었던 선협국의 성공 요인을 분석할 때, 우리나라에서의 적용 가능한 대안으로 모든 협력자 간의 기여와 조정을 담당하는 기관 또는 기구가 존재해야 한다. 또한, 양질의 근거를 생산하기 위한 연구 설계 등의 방법론적인 문제에 대한 과학적 리더십(leadership)과 명확한 지침(guidance)을 제공해야 한다. 연구비 재원과 별도로 자료 수집과 분석에 대한 전용 재원이 구축되어야 하며, 이와 관련한 규제 절차가 명시화되어야 한다. 또한, 관계기관과의 역할 분담과 유기적 협력 관계를 통해 제도 구축 및 운영상의 어려움을 극복하는 것이 필요하다.

이 연구는 근거가 부족한 선별급여 의료행위 항목에 대해 우리나라에 알맞은 조건부 급여 근거창출 임상연구의 지원 체계를 개발하고자 수행하였다. 보건의료분야의 다양한 전문가의 의견을 수렴하여 현재 국내 보건의료시스템 내에서 사회적 수용성을 높이는 지원 체계를 제시하였으며, 선협국 사례에서의 운영상 장애요인과 극복 방안 등을 검토하여 임상연구를 효율적으로 지원하기 위한 정책적인 방안을 모색하여 관련 고려 사항을 제언한 데에 그 의의가 있다. 임상연구 지원제도 구축 시 대상선정 기준, 과정 관리의 전문적 거버넌스, 연구비 등에 대해 주요 결과를 제시하였다. 그러나 제안된 내용은 다양한 이해관계자의 의견을 모두 수렴하지 못했으므로 실제 제도 시행이나 의료기술과 관련한 이해관계자 및 관련 기관의 의견수렴을 거쳐 정책 설계가 이루어져야 할 것이다.

ACKNOWLEDGEMENTS

2014년 '선별급여 근거창출 임상연구 지원체계 개발 연구'(과제번호: NH14-003)의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Park S, Lee SM. Evidence-based healthcare and the need of conditional decision. *J Korean Med Assoc* 2011;54(12):1319-1329.
2. Shin C, Lee M, Ahn J, Lee S, Park J, Joo Y, et al. The development of clinical management guide for temporary approval of new health technology. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2013.
3. Trueman P, Grainger DL, Downs KE. Coverage with Evidence Development: applications and issues. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(1):79-85.
4. Tunis S, Berenson R, Phurrough S, Mohr P. Improving the quality and efficiency of the Medicare program through coverage policy: Timely analysis of immediate health policy issues. Washington, DC.: Urban Institute; 2011.
5. Walker S, Sculpher M, Claxton K, Palmer S. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. *Value Health* 2012;15(3):570-579.
6. Centers for Medicare & Medicaid Services [Homepage on the internet]. USA: CMS [updated 2014 Nov 21; cited 2015 March 2]. Available from: <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/index.html>
7. Center for Medical Technology Policy. Effectiveness guidance documents general overview. [Homepage on the internet]. USA: CMTP [updated 2012 Feb; cited 2014 Jun]. Available from: <http://www.cmtptnet.org/resource-center/view/egd-overview/>
8. Center for Medical Technology Policy. Issue brief: Coverage with Evidence Development (CED) in the private sector: Lessons in Design and implementation. [Homepage on the Internet]. Baltimore: 2010 [cited 2015 Mar]. Available from: <http://www.cmtptnet.org/docs/resources/CED-in-the-Private-Sector.pdf>
9. Levin L, Goeree R, Sikich N, Jorgensen B, Brouwers MC, Easty T, et al. Establishing a comprehensive continuum from an evidentiary base to policy development for health technologies: the Ontario experience. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(3):299-309.
10. Levin L, Goeree R, Levine M, Krahn M, Easty T, Brown A, et al. Coverage with evidence development: the Ontario experience. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27(2):159-168.
11. Goeree R, Chandra K, Tarride JE, O'Reilly D, Xie F, Bowen J, et al. Conditionally funded field evaluations: PATHs coverage with

- evidence development program for Ontario. *Value Health* 2010;13 Suppl 1:S8-S11.
12. Bowen JM, Patterson LL, O'Reilly D, Hopkins RB, Blackhouse G, Burke N, et al. Conditionally funded field evaluations and practical trial design within a health technology assessment framework. *J Am Coll Radiol* 2009;6(5):324-331.
 13. Goeree R, Levin L. Building bridges between academic research and policy formulation: the PRUFE framework - an integral part of Ontario's evidence-based HTPA process. *Pharmacoeconomics* 2006;24(11):1143-1156.
 14. Goeree R, O'Reilly D, Tarride J-E, Bowen J, Blackhouse G, Campbell K, et al. Being led down the wrong garden path: the importance of knowledge and facts for the crossroads. *Pharmacoeconomics* 2007;25(6):528-532.
 15. Goeree R. Do technology evaluations based on evidence from conditional funding lead to an increase in policy formation?: findings from, and implications of, Ontario's evidence-based HTA process. *ISPOR 11th Annual European Congress* [serial online] 2008 [cited 2015 March 2]. Available from: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)66206-7/pdf](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)66206-7/pdf)
 16. Briggs A, Ritchie K, Fenwick E, Chalkidou K, Littlejohns P. Access with evidence development in the UK: past experience, current initiatives and future potential. *Pharmacoeconomics* 2010;28(2):163-170.
 17. Dhalla IA, Garner S, Chalkidou K, Littlejohns P. Perspectives on the National Institute for Health and Clinical Excellence's recommendations to use health technologies only in research. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(3):272-280.
 18. National Institute for Health and Care Excellence [Homepage on the Internet]. UK: NICE [cited 2014 Jul 31]. Available from: <http://publications.nice.org.uk>
 19. Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(45):1-141, iii-iv.
 20. Ministry of Health, Labour and Welfare [Homepage on the Internet]. Japan: MHLW [cited 2014 Nov 20]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryō/kikan01.html>.
 21. Jo S, Choi Y. The study for hospital approval system of new healthcare technology. Seoul: Health Insurance Review and Assessment Service; 2014.

우선순위 설정을 위한 AHP 기법 활용 사례

김준호, 박종연, 강신희, 최슬지

한국보건의료연구원

An overview of the analytic hierarchy process

Jun Ho Kim, Chong Yon Park, Shin Hee Kang, Sol Ji Choi

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

This paper presents a review of the analytic hierarchy process (AHP). AHP is a multiple-criteria decision-making tool that has been used for almost all domains related to decision making and priority setting. It consists of five steps: define the decision elements, construct a decision model, compare alternatives and construct a pair-wise comparison matrix, consistency ratio (CR) analysis, synthesis, and decision making. A main strength of AHP is that it is methodologically sound and user-friendly. AHP appears to be a promising support tool for shared decision making, evaluation of health technology assessment, and policy.

Key Words: Analytic Hierarchy Process, Health technology assessment research, Priority setting, Health technology assessment experts opinion

서론

어떠한 복잡한 사안에 대해 사람들은 다양한 방법을 활용하여 합리적인 결정을 하려고 노력한다. 예를 들어 자동차를 구입할 때 자동차의 연비, 안전성, 유지비 등 가능한 한 모든 사항을 고려한다. 하지만, 이 모든 것 만족시킬 수 있는 자동차를 찾기란 쉬운 일이 아니기 때문에 구매자는 자동차 구매를 위한 가장 중요한 고려사항을 찾으려고 노력하게 될 것이다. 결정된 사안의 영향력이 클수록 합리적 의사결정을 위한 과정은 더욱 복잡해진다.

보건의료 영역은 국민의 삶의 질에 미치는 영향이나 필요

자원의 다양성과 규모에 비추어 매우 합리적인 판단과 의사결정이 필요한 분야이다. 특히 국민건강보험제도를 통해 전국민을 포괄하는 의료보장제도를 운영하고 있는 우리나라 보건의료체계의 특성상 국민의 건강문제와 관련된 정책의 파급효과는 상당하다. 따라서 보건의료분야의 정책형성에 앞서 수많은 대안들 중 최적의 대안을 찾기 위한 사회적 의제의 도출이나 연구수행을 위한 우선순위 설정 과정이 중요하다. 의제설정, 대안결정 등의 의사결정을 할 때에는 brain-storming, polls, panels, delphi, scenario, analytic hierarchy process (AHP) 등 다양한 방법들이 이용될 수 있는데, 이 가운데 AHP의 개요와 적용 절차에 대하여 의료기술평가연구 우선순위 설

Corresponding author: Chong Yon Park

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegy-ro, Jung-gu, Seoul 100-705, Korea
Tel: +82-2-2174-2710, Fax: +82-2-747-4917, E-mail: cypark@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

정의 사례를 들어 살펴보고자 한다.

본론

1. AHP의 개요와 배경

AHP는 의사결정의 목표나 평가기준이 다수이며 복합적인 경우 상호 배타적인 요소들을 체계적으로 평가할 수 있는 기법 중 하나로 계층분석법, 분석적 계층화 과정, 계층분석적 의사결정방법 등 다양하게 해석되어 명명되고 있다. 1970년대 초반 미국 국무부의 무기통제 및 군비축소에 관한 의사결정의 비능률을 개선하기 위해 펜실베니아대학에서 개발되고 발전되었으며[1,2], 최근에는 공공부문 투자사업의 의사 결정과정에 적극적으로 활용되고 있다.

AHP의 특징은 복잡한 문제를 계층화하고, 계층구조를 구성하고 있는 요소간의 쌍대비교(pairwise comparison)를 통해 중요도를 도출하는 데 있다. 그리고 의사결정 모형을 이용하여 상대적 중요도 혹은 선호도를 체계적으로 비율척도(ration scale)화 하여 정성적 요소와 함께 정량적 형태의 자료를 얻을 수 있다.

1) 이론적 원리

AHP는 인간의 사고체계가 다음과 같은 3가지 논리적 원리에 따라 이루어진다는 사실에 착안하고 있다[3]. 첫째, 계층적 구조설정(hierarchical structuring)의 원리이다. 인간은 복잡한 현상을 파악할 때 동질성을 바탕으로 그 구성요소를 구별하고, 이들 사이의 관계를 계층화하여 더 많은 정보를 이해하고

자 한다. 이는 문제의 구조를 체계적으로 구성할 수 있어 보다 완벽하고 효과적인 사고를 돕는다. 하지만 현상이 난해하거나 심층적 분석이 필요한 경우 구성변수가 많아질수록 더 복잡한 계층구조를 가지게 된다.

둘째, 상대적 우선순위 설정(setting priorities)의 원리이다. 여러 요소를 동시에 고려해서 그들 사이의 중요도를 산출하기는 어렵다. 사람은 관측한 사물 사이의 관계를 인식하고, 유사한 사물들을 짝으로 묶어 특정 기준에 근거하여 비교하고, 그 짝의 구성 요소 사이의 선호도를 판단하는 능력을 갖고 있다. 짝을 이루는 구성요소들에 대한 상대적 평가는 Table 1과 같은 척도¹⁾를 적용하여 이루어지며, 이러한 과정의 반복을 통한 판단을 종합하여 현안 전체에 대한 이해를 강화할 수 있다.

셋째, 논리적 일관성(logical consistency)의 원리이다. 사람들은 사물이나 생각들을 논리적 일관성을 갖도록 관계를 설정하는 능력을 갖고 있다. 일관성은 두 가지 의미를 갖는데, 유사한 사물이나 생각들을 동질성(homogeneity)이나 관련성(relevance)에 따라 묶는 것과, 특정한 기준이 있는 경우 그들 사이의 관계의 강약을 그 기준에 따라 논리적인 방법으로 구성하는 것이다.

2) AHP 적용절차

일반적으로 AHP 절차는 다음과 같은 단계로 구성된다. 첫째, 문제를 정확히 정의하고 요구사항을 명확히 이해한다. 의사결정과정을 통해 최종 결정하고자 하는 것이 무엇인지, 그리고 최종 목표를 달성하기 위해 하위 수준을 구성하는 요인을 선택하는 기준은 무엇인지 등을 명확하게 정의해야 한다. 이는

Table 1. 쌍대비교를 위한 AHP 척도

중요도	정의	설명
1	동등하게 중요(선호)	비교되는 두 가지의 요소가 상위단계의 목표에 동등하게 중요한 역할을 함
3	약간 중요(선호)	경험이나 판단으로 볼 때 한 가지의 요소가 다른 요소에 비해 약간 더 중요하게 상위의 목표에 영향을 미침
5	매우 중요(선호)	경험이나 판단으로 볼 때 한 가지의 요소가 다른 요소에 비해 매우 필수적이거나 상대적으로 훨씬 중요함
7	매우 강하게 중요(선호)	경험이나 판단에 의해서가 아니라 실증적으로 다른 요소에 대한 상대적 중요성이 입증된 경우
9	극단적으로 중요(선호)	실증적으로 하나의 요소가 다른 요소에 비해 가장 강한 결정적 요소임을 설명할 수 있음이 증명된 경우
2, 4, 6, 8	위의 척도들의 중간 값	위 척도들의 중간 정도에 해당하는 중요도

1) 인간의 평가적 사고방식에 근거한 것으로 두 개의 대안에 대한 선호를 명확하게 구분하는 대신 '좀 더 선호' 또는 '좀 더 중요' 등 언어적 표현을 채택한 것으로 '퍼지이론(fuzzy theory)'에 근거하고 있음. AHP에서 채택한 9개의 척도는 미국 프린스턴대학 Miller, G. A. 교수의 심리학 실험(1956)[5]에 근거하고 있음[4]

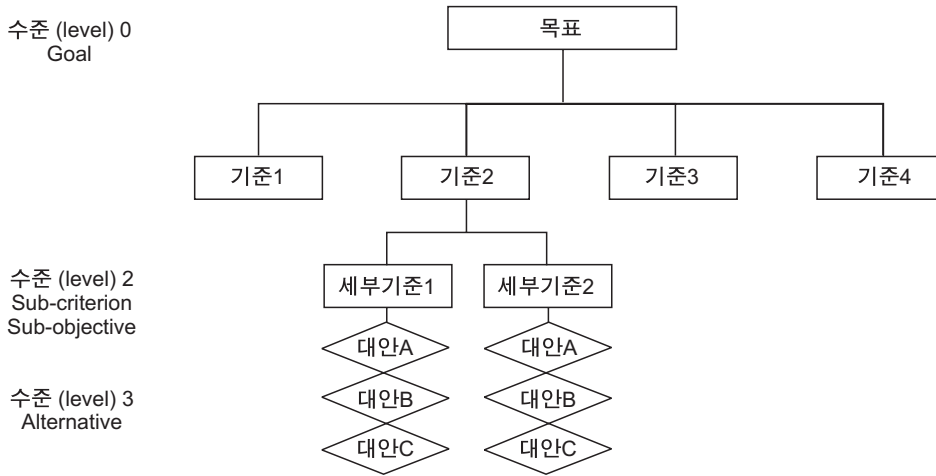


Fig. 1. 계층구조도 만들기.

체계적 문헌고찰(systematic review) 등을 통해 최종목표를 위한 선택요인 및 선정기준 관련 자료를 검토하거나, 브레인스토밍(brain storming) 또는 델파이(delphi)를 통해 구체화한다.

둘째, 의사결정을 위한 계층모형을 만든다. 의사결정을 필요로 하는 문제와 관련된 모든 선택요인에 대해 각 수준(level)의 평가항목과 배치기준을 설정하여 계층구조도를 그린다(Fig. 1). 계층구조를 설정한다는 것은 해결하고자 하는 문제의 요소를 파악하고, 각 요소를 동질적인 집합으로 군집화하여 상이한 수준(level)으로 배열하는 것을 의미한다.

셋째, 동일 수준내 선택요인의 상대적 중요도를 비교하여 쌍대비교를 위한 행렬을 작성한다. 이 때, 의사결정에 필요한 사항들을 계층별로 분류한 후 각 요소들 간의 쌍대비교, 즉 한 번에 두 가지 평가기준만을 고려할 수 있기 때문에 평가기준이 n개인 경우 n(n-1)/2 만큼 비교하여 계산하여야한다[4].

넷째, 작성된 비교행렬로부터 평가항목간 상대적 추정 가중치를 구한 후 측정 결과를 종합하여 모든 수준을 구성하는 요소들의 상대적 가중치를 추정하고²⁾ 응답의 일관성을 검토한다. AHP에서는 일관성을 검증은 일관성 지수(consistency index, CI)를 평균 무작위지수(random index, RI)³⁾로 나눈 일관성 비율(consistency ration, CR)을 사용한다.⁴⁾

$$\text{일관성비율}(CR) = \frac{\text{일관성지수}(CI)}{\text{평균무작위지수}(RI)}$$

일관성비율은 계층구조의 복잡성에 따라 상이하지만 일반적으로 0.1 이하인 경우 판단의 일관성에 문제가 없는 것으로 보고 있으며, 0.2 이하인 경우 용납할 수준의 비일관성을 갖고 있으나, 0.2 이상이면 일관성 문제를 재검토 또는 재조사가 필요하다[2,8].

다섯째, 평가 대상이 되는 여러 대안들에 대한 종합순위를 얻기 위하여 의사결정 요소들의 상대적인 가중치를 종합하여 우선순위를 도출한다.

2. AHP기법의 평가

의사결정기법으로서 AHP는 동일한 기준을 통해 두 개의 요소만을 상호 비교하므로 기본적으로 의사결정자의 정보처리능력을 높일 수 있다는 이점이 있다. 그리고 비율척도(ratio scale)를 이용하여 비교 대상의 선호도만을 평가한 결과는 정성적 또는 직관적 정보를 정량적으로 표현하게 되므로 자료의 가공이 유리하다. 반면, 계층구조를 구성하는 요소들간의 독립성 미확보로 인한 의사결정 문제의 부적절한 계층구조 형성, 계층의 깊이(수준의 수)와 넓이(요소 수)의 제한, 의사결정자에

2) 집단의 상대적 가중치를 산정하기 위해서는 의사결정에 관한 경험적인 자료 또는 응답자에게 충분한 정보가 제공되지 못한 경우 개인별 쌍대비교의 결과를 '기하평균(geometric mean)'하여 산정하며, 의사결정을 위한 충분한 정보가 제공되었거나 참여자의 전문성이 높은 경우 개인별 쌍대비교결과 값을 '산술평균(arithmetic mean)'하여 산정하는 방법 선호[6]

3) 무작위지수(RI)는 1에서 9까지의 수치를 임의로 설정하여 역수행렬을 작성하고 이 행렬의 평균 일관성 지수를 산출한 값으로 일관성의 허용도를 나타냄

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RI	0	0	0.58	0.90	1.12	1.24	1.32	1.41	1.45	1.49

4) AHP를 통한 중요도 결정 및 일관성비율 등을 위한 수학적 증명과 해석은 박현 등(2000)[6], 양정모(2007)[7] 등의 보고서 참고

의한 조작, 그리고 의사결정자들 간의 갈등 분석에 유용하지 못하다는 등의 비판적 의견도 있다.

하지만, 이러한 비판적 의견은 AHP 기법에 대한 것이라기 보다는 계층적 구조를 통한 의사결정과정의 공통적인 문제이며, 계층 수의 증가는 오히려 의사결정 알고리즘을 복잡하게 만들 수 있다. 또한, 이러한 구조적 불안정에 따른 제약요인의 비판에도 불구하고 다양한 분야에서 그 적용범위를 점차 넓혀가고 있어[9,10], 다른 의사결정기법보다 적용상 이점을 갖고 있다는 것을 반증하고 있다.

3. AHP 적용 사례: 우리나라 의료기술평가 연구의 우선순위

국가의 중대한 정책 시행은 예상되는 파급효과 뿐만 아니라 이해관계자 간의 갈등요소가 복잡하게 얽혀 있는 경우가 많아 정책 논의단계에서부터 의사결정문제는 중요한 이슈가 된다. 그중에서도 보건의료분야의 정책의사결정은 국민건강을 비롯한 보건의료산업 및 국가경제성장 전반에 직간접적으로 영향을 미친다. 전국민을 포괄하는 단일보험자로 국민건강보험제도를 운영하는 우리나라에서는 이와 관련된 정책 또는 제도를 마련하기 위해 AHP를 다양한 분야의 이해관계자와 전문가 대상의 의사결정과정에 널리 활용되고 있다[11]. 의료기술평가(health technology assessment, HTA)는 국민건강의 보호 및 증진과 질병을 치료할 수 있는 신의료기술의 안전성과 유효성을 평가하여 요양급여권으로 도입하기 위해 지난 2007년부터 시행하고 있는 제도이다.

여기에서는 HTA 제도 발전을 위한 의료기술평가연구의 우선순위를 설정하는 데 있어 관련 전문가 의견조사를 위한 AHP 활용 사례를 살펴보고자 한다.

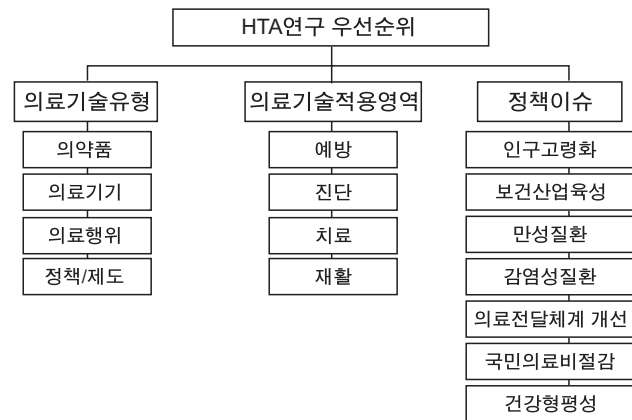


Fig. 2. 의료기술평가(health technology assessment, HTA)연구 우선순위 설정을 위한 AHP 계층구조.

1) 1단계: 문제 및 요구사항의 정의

HTA연구의 우선순위를 설정하기 위해 전문가 자문 및 국내외 주요 기관 및 학회에서의 정의, 참고문헌 등을 검토하여 의료기술, 의료기술평가, 의료기술평가연구 등 주요 용어를 정의(definition) 하였다. 의료기술의 경우 의약품, 의료기기, 의료행위를 비롯한 보건의료 관련 제도, 법령, 정책 등을 포함하였으며, 의료기술평가(HTA)는 기존의 개별 기술적 항목의 평가에 더하여 의료 및 의료기술에 영향을 미칠 수 있는 요소들까지 평가 대상으로 범주에 포함하였다. 그리고 의료기술평가연구(HTA연구)는 개별 의료기술평가를 위한 연구뿐만 아니라 의료기술평가의 체제적 발전 및 HTA에 영향을 미치는 모든 사

<선호도 평가>

기준항목	중요도					비교대상항목	
의약품	5	4	3	2	1	2 3 4 5	의료기기
의약품	5	4	3	2	1	2 3 4 5	의료행위
의약품	5	4	3	2	1	2 3 4 5	의료정책 및 제도
의료기기	5	4	3	2	1	2 3 4 5	의료행위
의료기기	5	4	3	2	1	2 3 4 5	의료정책 및 제도
의료행위	5	4	3	2	1	2 3 4 5	의료정책 및 제도



<비교행렬 만들기>

중요성	의약품	의료기기	의료행위	의료정책 및 제도
의약품	1	3.00	0.33	0.20
의료기기	0.33	1	0.33	0.20
의료행위	3.00	3.00	1	0.50
의료정책 및 제도	5.00	5.00	2.00	1



<중요도 산출>

중요성	의약품	의료기기	의료행위	의료정책 및 제도	기하평균	중요도
의약품	$\sqrt[4]{1.00 \times 3.00 \times 0.33 \times 0.20}$				0.67	0.13
의료기기	$\sqrt[4]{0.33 \times 1.00 \times 0.33 \times 0.20}$				0.39	0.07
의료행위	$\sqrt[4]{3.00 \times 3.00 \times 1.00 \times 0.50}$				1.46	0.28
의료정책 및 제도	$\sqrt[4]{5.00 \times 5.00 \times 2.00 \times 1.00}$				2.66	0.51
합계					5.17	1.00



<일관성 검토>

중요성	의약품	의료기기	의료행위	의료정책 및 제도	기하평균	중요도	일관성비율
의약품	$\sqrt[4]{1.00 \times 3.00 \times 0.33 \times 0.20}$				0.67	0.13	4.253
의료기기	$\sqrt[4]{0.33 \times 1.00 \times 0.33 \times 0.20}$				0.39	0.07	4.212
의료행위	$\sqrt[4]{3.00 \times 3.00 \times 1.00 \times 0.50}$				1.46	0.28	4.086
의료정책 및 제도	$\sqrt[4]{5.00 \times 5.00 \times 2.00 \times 1.00}$				2.66	0.51	4.079
합계					5.17	1.00	0.058

Fig. 3. 평가기준에 대한 요인별 쌍대비교.

회문화적 요인에 대한 학술적인 연구를 포함한다. 주요 용어에 대한 정의 후 본격적으로 최근의 국내의 환경을 고려하여 효율적이며 안정적인 제도 운영의 지속적 발전을 위한 HTA연구의 우선순위를 설정하기 위해 보건의료환경 변화(노령화, 국민건강상태 변화, 의료기술 및 보건산업 발전, 의료보장제도와 국민의료비, 국내 HTA 제도), 국내외 HTA연구 동향(국내 유관기관의 연구 주제 및 국제 학술대회 발표 주제), 국외 HTA기관의 우선순위 선정 절차 등을 검토하였다. 그리고 이를 바탕으로 연구진 및 전문가 자문을 통한 의견 수렴을 통해 주요 용어에 대한 최종 정의 및 국내 HTA연구 우선순위 선정을 위한 개별 요인을 선정하였다.

2) 2단계: 의사결정계층모형

HTA연구의 우선순위 설정을 위해서는 의료기술의 유형, 적용영역, 정책이슈로 범주화하여 평가할 수 있다. 각 범주는 상호 독립적 성격을 갖고 있어 동일선상에서의 상대적 비교가 제한되어 해당 범주별 세부기준간의 비교를 위한 계층모형을 설계하였다(Fig. 2). 조사문항 상단에 각 범주의 정의와 그에 해당하는 비교대상 요인들을 설명하여 의료기술평가연구에 있어 개별 요인들의 상대적 중요도를 쌍대비교하였다.

3) 3단계: 평가기준에 따른 쌍대비교

HTA 및 HTA연구 관련 전문가집단으로 선정된 의료기술평가 및 보건정책 전문가, 임상의, 한국보건의료연구원 연구자들

을 대상으로 동일수준의 각 범주별 HTA연구 우선순위 요인에 대해 상대적 중요도를 조사하였다(Fig. 3). 의료기술 유형을 구성하는 의약품, 의료기기, 의료행위, 의료정책 및 제도에 대해 5점 척도를 이용하여 총 6번의 비교를 실시하였다(선호도평가). 그리고 조사결과를 엑셀 등을 이용하여 쌍대비교 행렬표를 작성하였다(비교행렬 만들기). 선택요인에 대한 행의 평균⁵⁾을 계산하고 이를 표준화하여 각 요인별 상대적 중요도를 산출하였다(중요도 산출).

4) 4단계: 일관성 검토

개별 선호도 평가 결과를 쌍대비교한 후 각 조사자의 응답 일관성비율(CR)을 산출하였다. Fig. 3에 제시된 응답자의 일관성비율(CR)은 0.058로 산출되어 쌍대비교 결과를 신뢰할 수 있는 것으로 검증되었다.

$$\text{일관성비율(CR)} = \frac{(4.157-4)/3}{0.9} = 0.058$$

5) 5단계: 우선순위 도출

응답의 일관성비율이 0.1 이하인 조사자의 개별응답결과들을 취합하여 집단의 응답결과에 대해 비교행렬을 만들어 평점계산과 표준화 과정을 거쳐 각 범주별 요인에 대한 상대적 중요도를 산출하였다.⁶⁾ 최종평가결과에 따르면 의료기술평가연구를 위한 우선순위 설정에 있어 의료기술유형에서는 의료행위(0.297), 의료기술적용영역에서는 치료(0.339), 주요 이슈

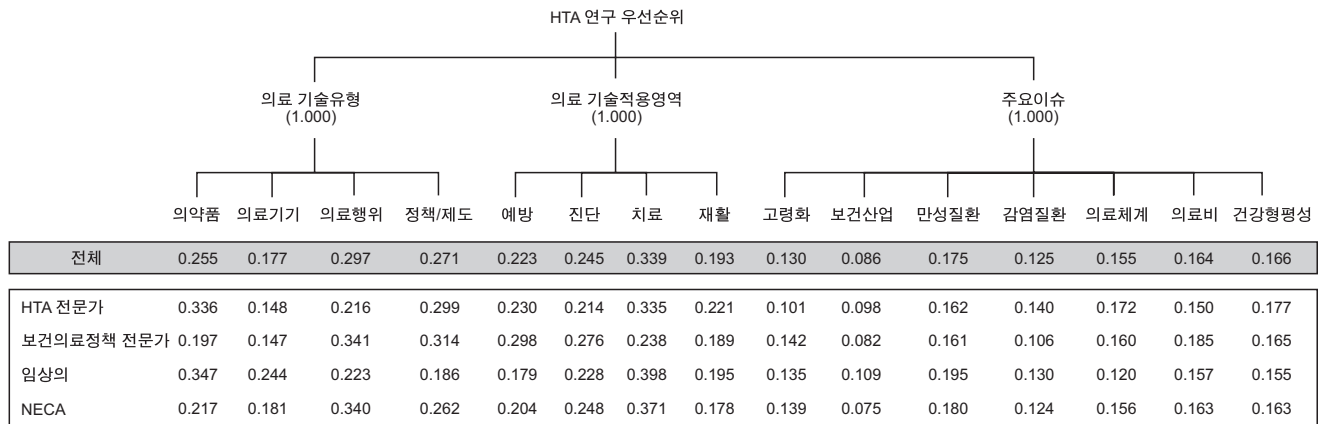


Fig. 4. 의료기술평가(health technology assessment, HTA)연구 우선순위 결과. NECA, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency.

5) 의료기술평가 및 보건행정전문가, 임상의, NECA연구원 등 의료기술평가연구와 관련한 전문가집단을 대상으로 조사요원과 설문지를 통해 설문목적과 내용에 대해 설명 후 자기기입식으로 실시하였으나, 설문내용에 대해 응답자에게 충분한 정보가 제공되지 못한 점을 완전 배제할 수 없어 비교행렬 결과에 대한 기하평균(geometric mean)값을 산정하여 중요도를 산출함

에서는 만성질환(0.175)이 가장 중요한 요인으로 선정되었다 (Fig. 4).

AHP는 계량화하기 곤란한 문제나 복잡하게 얽혀 있는 문제를 잘 구분하여 계층구조를 만들고 각 요소 간의 쌍대비교를 통해 판단함으로써 의사결정자에게 자신이 선택한 과정과 결과를 신뢰할 수 있도록 하는 방법이다[4]. 그동안 AHP와 관련된 선행연구들이 지속적으로 수행되고 있다. 이 연구들은 크게 AHP의 이론 및 방법론적 한계나 개선안을 연구한 이론연구와 실제 의사결정 문제를 해결하는 데 활용하는 실증연구들로 나누어 볼 수 있다. 특히, 이론적 한계의 지적에도 불구하고, 전문화된 프로그램 또는 엑셀 등을 통해 행렬계산과정을 프로그래밍하여 사용한 실증적 연구는 공학, 경제·경영, 사회, 정치, 행정 등 매우 다양한 분야에서 대안선택, 평가, 의사결정, 우선순위 선정 등에 활용되고 있다[9]. 이는 AHP 기법이 갖는 높은

강건성(robustness)으로 개별 쌍대비교행렬의 개별 원소값 변화가 실제 조사대상 집단 의사를 반영하는 데 미치는 영향이 상당히 적기 때문이기도 하다[12].

특정 사안을 구성하는 각 요소간의 가중치를 체계적인 계량적 절차를 통해 결정함으로써 최적의 대안을 선택할 수 있어 향후 AHP를 통한 다차원 의사결정문제에의 해결을 위해 그 활용도가 증가할 것으로 여겨진다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본 원고는 2014년도 NECA 연구과제로 수행된 '우리나라 의료기술평가 연구의 우선순위 설정방안(과제번호: NP14-005)'의 일부를 재정리한 내용이다.

REFERENCES

1. Satty TL. A scaling method for priorities in hierarchical structures. *J Math Psychol* 1977;15(3):234-281.
2. Satty TL. Decision making with dependence and feedback: the analytic network process: the organization and prioritization of complexity. Pittsburgh, PA: RWS Publications; 1996.
3. Satty TL. Decision making for leaders: the analytic hierarchy process for decisions in a complex world. AHP series, Vol. 2. Pittsburgh, PA: RWS Publication; 2001.
4. 임은선. 선택의 기로에서 합리적으로 판단하기. *월간국토* 2006;294:128-135.
5. Miller GA. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 1956;63(2):81-97.
6. 박현, 고길근, 송지영. 예비타당성조사 수행을 위한 다기준분석 방안 연구. 세종: 한국개발연구원; 2000.
7. 양정모. AHP를 활용한 연구과제 선정방법 개선을 위한 연구. 서울: 한국학술진흥재단; 2007.
8. Forman EH, Selly MA. Decision by objectives: how to convince others that you are right. Hackensack, NJ: World Scientific; 2001.
9. Vaidya OS, Kumar S. Analytic hierarchy process: an overview of applications. *Eur J Op Res* 2006;169(1):1-29.
10. Liberatore MJ, Nydick RL. The analytic hierarchy process in medical and health care decision making: a literature review. *Eur J Op Res* 2008;189(1):194-207.
11. 정형선. 건강보험 보장범위 및 보장우선순위 원칙. 서울: 국민건강보험공단, 연세대학교 의료복지연구소; 2013.
12. Ko KK, Ha HY. Meta analysis of the utilization of analytic hierarchy process for policy studies in Korea. *Korea Assoc Policy Stud* 2008;17(1):287-329.

6) 개개인의 쌍대비교 정보를 통합하여 적용하는 방법에는 크게 세 가지가 있으며[7], 예시로 제시된 연구에서는 기하평균법을 활용한 통한 방법[12]에 근거하여 집단의 선호결과를 제시하였음

바이러스 감염 관련 최신 논문 리뷰

정우진

계명대학교 의과대학 내과학교실

Review of recent papers about viral hepatitis

Woo Jin Chung

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

The landscape of viral hepatitis, which is one of the most important threats to the health of Koreans 40~50 years of age, has changed during the past decade. Hepatitis A has taken on increased importance, vaccination for hepatitis B has begun, the advent of new antiviral agents for hepatitis B has arrived, and hepatitis C has been found to induce decreased prevalence of cirrhotics and hepatocellular carcinoma. However, up to the present, major problems remain, including a lack of awareness of the availability of new drugs and limited coverage by health reimbursement systems. Notably, the high costs for new hepatitis C drugs should provoke consideration of how to balance distributions of limited medical resources in the near future.

Keyword: Viral hepatitis

서론

질병은 한 개인의 문제일 뿐 아니라 가족 및 소속된 집단의 사회 경제적 문제로도 직결된다. 개인의 질병 문제에 국가가 어느 부분까지 개입을 할 것인가에 대한 입장은 각 국가별로 차이가 있을 수 있겠지만, 21세기에 들어서는 보건의료가 더 이상 개별 국가만의 문제가 아니라 세계적인 공동의 관심사로 대두되고 있음을 최근 에볼라 사태를 보면서 체감할 수 있다.

통계청의 2012년 사망통계원인에 의하면 우리나라에서 한 해 간질환에 의한 사망자 수는 6,793명이고, 간암 사망자 11,335명을 더하면 간질환은 암, 심, 뇌혈관질환에 이어 4번

째로 많은 원인으로 관여하며, 한국인의 간암 사망률은 인구 10만명당 22.5명으로 OECD 국가 중 단연 1위를 차지하고 있다. 특히나 한국인에서의 간질환은 40대~50대에서 가장 중요한 사망원인이 되고 있는데, 40대의 경우 간암을 포함한 간질환에 의한 사망률은 인구 10만명당 26.9명으로 사망원인의 2위를 차지한다[1].

2011 건강보험통계연보에 따르면 간질환에 의한 직접의료비는 약 1조 954억원에 달하였다. 여기에 질병 및 조기 사망, 간병 등으로 인한 생산성 손실까지 포함한 간접비용 4조 1,168억원을 감안하면 전체 사회경제적 부담은 5조 4,527억원에 달하는데, 이는 동일년도 국민의료비 91.2조원의 6.0%에

Corresponding author: Woo Jin Chung

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalsung-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: chung50@dsmc.or.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

달하여 간질환에 의한 사회적 부담이 상당히 크다는 것을 알 수 있다[1].

최근 30여년 동안의 간질환의 가장 중요한 원인인 바이러스간염은 큰 변화를 거치는 중인데, 만성 C형간염의 치료가 본격화되었고, 만성 B형간염환자가 크게 감소하였으며, 급성바이러스간염의 주 원인이 B형간염에서 A형간염으로 변화하였다. 따라서 본고에서는 의학저널 상위 10위권 목록 중 impact factor가 높은 상위 5개 저널(NEJM, Lancet, JAMA, BMJ, Ann Intern Med)에 2014년 10월에서 12월까지 3개월 동안 게재된 연구 논문을 통해 바이러스간염 분야에서 어떠한 주제가 관심의 대상이 되고 있는지 살펴보고자 한다.

본 론

우선 서구 사회 및 일본 등에서 간질환의 주요 원인으로 관여하는 C형간염은 주사제인 인터페론을 기반으로 한 치료가 근간을 이루어왔다. 주 3회 피하 주사를 맞는 인터페론 단독 치료에서 시작하여 인터페론과 리바비린 병합 치료, 이후 인터페론에 분자량이 큰 폴리에틸렌 글리콜을 부착하여 콩팥을 통한 배설을 지연시킴으로써 주 1회 피하주사를 맞는 페그인터페론의 등장 이후 페그인터페론과 리바비린의 병합치료를 통하여 C형간염의 치료 성적은 상당히 많이 개선되었다.

하지만, 서구 사회에서는 페그인터페론과 리바비린의 병합 치료가 여전히 만족스럽지 못한 한계를 보여주었는데, 1) 1~6형으로 나누어진 C형간염 바이러스 유전자형 중 비교적 치료 반응이 좋은 2, 3형에 비하여 미국 등에서 환자들의 많은 부분을 차지하는 1형 등에서는 페그인터페론과 리바비린의 병합치료에도 여전히 치료 반응이 낮으며, 2) 24~48주에 이르는 비교적 긴 치료 기간, 3) 치료제로 인한 다양한 부작용들, 4) 진행된 간경변증 환자에서는 치료의 금기가 되는 등의 한계점들이 여전히 존재하여 이들 사회에서 C형간염 환자들로 인한 사회경제적인 문제는 여전히 존재하여 왔다.

페그인터페론과 리바비린 병합치료의 한계점들을 극복하기 위해 개발되기 시작한 경구용 항바이러스제인 direct acting antivirals (DAAs)은 2000년대 후반기부터 그 성적들이 보고되고 있는데, 2011년에는 미국과 유럽 등에서 기존의 병합치료를 하나의 경구용 항바이러스제를 추가한 삼제치료를 권고하였고, 2014년에는 소포스부비르를 기반으로 한 페그인터페론을 포함하지 않은 경구용 항바이러스제만의 조합으로 그 치료 방향을 바꾸어가고 있다.

면역 조절 기능을 가진 인터페론과는 달리 C형간염 바이러스

의 증식 과정에 직접 관여하여 바이러스의 박멸을 목표로 하는 DAA제제로는 소포스부비르, 시메프레비르, 다클라타스비르 등의 다양한 제제들이 치료 성적을 보고하고 있는데 이번 논문 리뷰에서는 C형간염에 관한 4개의 논문과 B형간염, E형간염에 관한 논문을 살펴보고자 한다.

Liu 등[2]이 Ann Intern Med지에 발표한 논문은 C형간염의 빈도가 높은 수감자를 대상으로 미국에서 유전자형 1형 환자를 대상으로 소포스부비르를 기반으로 한 치료의 비용 효과 분석에 관한 내용인데, 비용효과에 대한 관심이 많은 이유 중 하나는 이러한 DAA의 약제가 상당히 고가이기 때문이다. 소포스부비르는 이러한 문제점을 부각시키기 시작한 약제로, 처음 발매 시 1알에 USD 1,000에 해당하는 가격으로 유전자형 1형 환자에서 12주의 기간 동안 치료할 때 USD 84,000의 비용이 소요된다.

이들은 유전자형 1형 만성 C형간염 환자들에서 치료를 하지 않은 경우, 페그인터페론과 리바비린의 병합 치료를 한 경우, 보세프레비르와 병합치료한 경우, 소포스부비르와 병합치료를 한 경우에서 2013년 US 달러를 기준으로 비용과 질보정 생존년(quality-adjusted life-years, QALYs), 점증적 비용-효과비(incremental cost-effectiveness ratios, ICER)를 이용하여 비용효과를 평가하였다.

각 군에서 13.12, 13.57, 14.43, 그리고 15.18 QALYs를 보여주었는데, 소포스부비르 사용 군에서 가장 큰 비대칭성 간경변증과 간세포암의 발생 감소(16%, 9%)를 보여주었고 치료를 하지 않은 군과 비교하였을 때 USD 54,000을 초과하는 비용 당 추가적인 2.1 QALYs를 획득하였다.

1.5년 미만의 짧은 수감기간이 남은 환자에서는 치료를 하지 않은 군과 비교하여 USD 25,700/QALYs를, 1.5년 이상의 수감 기간이 남은 환자에서는 USD 28,800/QALYs를 얻을 수 있었다. 하지만 이러한 결과에서는 소포스부비르의 장기 효과에 관한 결과를 볼 수 없으며, hepatitis B virus (HBV)나 human immunodeficiency virus (HIV) 중복 감염환자에서의 자료는 포함되지 않았다.

결론적으로 이들의 연구에서 소포스부비르를 기반으로 한 치료는 수감자들에서 비용효과적이었지만, 역시나 가장 중요한 요소는 치료를 위해 가능한 비용이라고 평가하였다.

두 번째 논문은 Lawitz 등[3]이 Lancet지에 발표한 자료로 유전자형 1형 만성 C형간염 환자에서 초치료로 또는 이전 페그인터페론과 리바비린의 병합치료에 무반응이었던 환자에게 소포스부비르와 시메프레비르 2제 또는 리바비린을 포함한 3제 치료를 하였을 때의 성적을 보고한 자료이다.

이러한 치료 성적들은 기존의 C형간염 치료의 근간을 이루었던 페그인터페론을 더 이상 사용하지 않고 경구용 약제만으로 치료를 하고자 하는 의도의 결과인데, 앞서 언급한 바와 같이 이러한 치료 방법은 이전 48주 동안의 치료를 12주로 단축시킬 뿐 아니라 보다 더 높은 치료 성공률을 보고하고 있어서 향후 C형간염의 치료 근간은 경구용 항바이러스제의 조합으로 바뀌어질 것으로 예상된다.

이들은 소포스부비르와 시메프레비르 2제 또는 리바비린을 포함한 3제를 무작위 배정을 통하여 12주 또는 24주 동안 초치료 환자 또는 이전 병합치료 실패자에게 투여하였는데, 총 167명의 환자 중 154명(92%)에서 치료 목표인 SVR12 (치료 종료 후 12주째 혈중 HCV RNA가 음성으로 전환된 상태)을 획득하였다. 간조직검사 결과에서 섬유화가 많이 진행되지 않은 F0~F2군을 cohort 1으로, F3, F4군을 cohort 2로 구분하였고, 24주 동안 3제 치료군을 group 1으로, 2제 치료군을 group 2로, 12주 동안 3제 치료군을 group 3로, 2제 치료군을 group 4로 구분하였다. 각 cohort에서의 SVR12는 group 1과 2에서 90%와 94%로, 섬유화가 진행된 환자에서도 우수한 성적을 보고하여 이전 간경변증 환자에서 치료를 하기 어려웠던 페그인터페론 병합 치료의 한계를 극복할 수 있을 것으로 생각된다.

리바비린을 투여한 3제군과 2제군에서의 SVR12는 91% vs. 95%로 리바비린의 투여가 치료 성적을 더 개선시키지 못했으며, 초치료군과 재치료군에서의 SVR12는 95% vs. 91%로, 기존의 페그인터페론 병합 치료에 실패한 환자들에서도 이러한 경구용 항바이러스제의 조합만으로 초치료 환자와 유사한 정도의 치료 성적을 얻을 수 있는 것으로 보고되어 이전 치료 실패자에서 구제 치료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다. 치료 기간에 관해서도 24주 치료군과 12주 치료군에서도 91% vs. 94%로 보고되어 12주 동안의 치료로도 충분히 높은 SVR을 획득하였다.

이를 요약해 보면, 유전자형 1형 환자에서는 간섬유화의 진행 상태와 무관하게 초치료뿐 아니라 이전 치료 실패자에서의 재치료의 경우에서도 12주 동안의 소포스부비르와 시메프레비르의 병합치료로 90% 이상의 SVR12를 획득할 수 있음을 알 수 있다.

기존의 페그인터페론 병합 치료와 시메프레비르를 추가한 3제치료에 관한 임상 3상 연구에서의 결과를 보면 유전자형 1a형 환자에서 Gln80Lys 다형성이 있는 경우 SVR12는 이러한 다형성이 없는 경우와 비교하여 58% vs. 84%로 유의하게 낮은 치료 성적을 보고하였지만, 이번 소포스부비르와 시메프

레비르 병합치료에서는 이러한 Gln80Lys 다형성의 존재 유무가 치료 성적에 영향을 주지는 못함을 보여주었다.

이 성적으로 볼 때, 향후 소포스부비르와 레디파스비르 조합, 리토나비르, 옴비타스비르와 다사부비르 조합, 다클라타스비르와 아수나프레비르 조합 등의 페그인터페론을 포함하지 않은 경구용 항바이러스제만으로 보다 더 나은 치료 성적을 얻을 수 있는 치료 방법들이 곧 현실화될 것으로 예상된다.

세 번째 논문은 Manns 등[4]이 Lancet지에 발표한 자료로 유전자형 1b형 만성 C형간염 환자에서 초치료로 또는 이전 페그인터페론과 리바비린의 병합치료에 무반응 또는 적합하지 않았던 환자에게 다클라타스비르와 아수나프레비르 2제 치료를 하였을 때의 성적을 보고한 임상 3상 자료이다.

이 연구는 307명의 초치료 환자와 205명의 이전 병합치료에 무반응자, 235명의 이전 병합치료에 부적합자를 대상으로 진행되었는데 각 군에서의 SVR12는 90% vs. 82% vs. 82%로 보고되었고, 치료와 관련된 부작용은 6% vs. 5% vs. 7%에서 보고되었으며, 치료를 중단하게 된 경우는 3% vs. 1% vs. 1%에서 보고되어 유전자형 1b형 환자에서 페그인터페론이나 리바비린 없이 경구용 약제 조합만으로도 충분히 높은 치료 성적을 얻을 수 있음을 보여주고 있다. 특히 이번 연구에서는 각 군당 16%, 31%, 47%의 환자에서 간경변증을 동반하고 있는 것으로 보고되었는데, 이는 진행된 간 섬유화를 가진 환자에서도 이러한 경구용 항바이러스제의 조합이 충분히 효과적임을 보여주며, 이 결과로 볼 때 앞서 언급된 소포스부비르와 시메프레비르 조합에서의 치료 성적처럼 이전 페그인터페론 병합 치료에서 치료 대상자에 포함되지 못한 환자들도 치료를 받을 수 있는 시대가 시작된 것으로 보인다.

네 번째 논문은 Osinusi 등[5]이 Ann Intern Med지에 발표한 자료로 유전자형 1형 만성 C형간염 환자에서 이전 소포스부비르와 리바비린의 병합치료 후 재발한 환자에게 소포스부비르와 레디파스비르 2제 치료를 12주 동안 하였을 때의 임상 2상 성적을 보고한 자료이다.

2014년 미국 가이드라인에 따르면 유전자형 1형 초치료 환자에서 페그인터페론의 적응이 되는 경우 페그인터페론, 리바비린과 소포스부비르의 12주 치료가 권고되며, 페그인터페론의 적응이 되지 못하는 경우 소포스부비르와 시메프레비르의 12주 치료가 권고된다. 소포스부비르와 시메프레비르의 사용이 가능하지 않은 경우 대안으로 소포스부비르와 리바비린 24주 치료가 권고된다.

이 논문에서는 이 치료 후 재발한 14명의 환자를 소포스부비르와 레디파스비르로 12주 동안 치료하였을 때 14명 전원

(100%)에서 SVR12를 획득하였고, 이 환자 중 7명(50%)이 F3, 4의 진행된 섬유화를 동반한 상태였다. 이 중 4명의 환자에서 grade 3의 부작용(콩팥 기능 장애가 있었던 환자에서 크레아티닌의 상승, 고콜레스테롤혈증, 저인산혈증)이 관찰되었다. 따라서 이 논문에서는 이전 소포스부비르와 리바바린의 병합 치료에 실패한 경우 소포스부비르와 레디파스비르의 병합으로 성공적으로 치료할 수 있다는 가능성을 보여주었고, 2014년 미국 Food and Drug Administration에서는 소포스부비르와 레디파스비르의 병합치료가 만성 C형간염의 치료제로 승인을 받았다. 이 약제는 길리어드사를 통해 Harvoni[®]라는 상품명으로 판매되는데 12주 동안 치료비가 USD 94,500에 달한다.

앞서 4개의 논문을 통해 만성 C형간염에서의 치료 변화를 살펴보면 기존의 주사제인 페그인터페론 기반의 병합치료가 가진 한계(치료제 사용과 동반된 부작용, 일부 유전자형에서의 낮은 치료 성적, 비교적 긴 치료 기간 등)를 극복하기 위한 대안으로 경구용 항바이러스제의 등장, 점차 페그인터페론을 사용하지 않는 경구용 항바이러스제의 조합으로의 치료 전환이 관찰된다. 하지만 이러한 경구용 항바이러스제가 상당히 고가여서 우리나라도 제한된 의료자원을 효율적으로 활용하기 위한 국가적인 고민이 시작되어야 할 시점에 이미 도달하였다.

다섯 번째 논문은 B형간염에 관한 것으로 Huang 등[6]이 JAMA지에 발표한 자료이다. 광범위크B세포림프종 환자에서 R-CHOP 항암치료를 시행한 후 B형간염 재활성화를 방지하기 위한 엔테카비르와 라미부딘의 비교에 관한 연구이다. 이 논문이 나오게 된 배경을 살펴보면 만성 B형간염 환자가 항암화학요법이나 면역억제요법 등을 받는 경우 비활성 상태에 있던 B형간염 바이러스의 재활성화가 이루어지기 때문에 이를 방지하기 위한 항바이러스제의 사용이 필요할 수 있기 때문인데 저자들은 비교적 초기에 약제를 사용하기 시작한 라미부딘과 이후에 사용이 시작된 엔테카비르의 효과를 비교하고자 하였다.

이 연구는 중국에서 이루어진 임상 3상 연구로 엔테카비르와 라미부딘 각 군당 61명과 60명의 환자에서 엔테카비르 0.5 mg과 라미부딘 100 mg을 R-CHOP 치료 1주일 전 약제 투여를 시작하고 치료 종료 후 6개월까지 사용하였다. 각 군에서 B형간염과 동반된 간염 발생은 0% vs. 13.3% ($p=0.003$), B형간염 바이러스 재활성화는 6.6% vs. 30% ($p=0.001$), 항암치료의 중단은 1.6% vs. 18.3% ($p=0.002$)로 보고되어 저자들은 항암화학요법 치료 시작 전 엔테카비르와 라미부딘의 선제적 사용이 B형간염과 동반된 간염 발생과 B형간염 바이러스 재활

성화를 낮추어주는 것으로 결론을 내렸다.

2011년 대한간학회의 만성 B형간염 진료가이드라인[7]에 따르면 HBsAg 양성인 경우 면역 억제/항암화학요법 시작과 함께 선제적 항바이러스제 사용을 A1 등급으로 권고하고 있으며, 정기적인 HBV DNA 모니터링을 하면서(A1) 면역억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속하도록 권고하고 있다(C1). 하지만 현재 국내 요양보험기준에서는 예방 목적의 선제적 항바이러스 투여를 급여에서 제외하고 있어 중증질환으로 고통받는 환자들의 경제적 부담을 해결하지 못하고 있다.

여섯 번째 논문은 Hewitt 등[8]이 Lancet지에 발표한 자료로 영국 남동부 지역에서 혈액 제제 속의 E형간염 바이러스의 유행률과 전파 경로 등에 관해 보고한 자료이다.

저자들은 2012년에서 2013년까지 1년 동안 영국 남동부 지역에서 이루어진 혈액 공여자 225,000명을 대상으로 채집된 혈액제제에서 후향적으로 hepatitis E virus (HEV) RNA를 검사하였다. 총 79명에서 유전자형 3형의 HEV가 확인되었는데, 이 79명에서의 129개의 혈액 제제 중 62개가 감염이 확인되기 전 수혈이 되었다.

수혈을 받은 43명의 환자 중 18명(42%)에서 감염의 소견이 확인되었다. 면역억제요법을 받은 환자에서는 혈청전환이 지연되거나 이루어지지 않았고, 리바비린으로 치료하거나 면역억제요법을 변경한 3명의 환자에서는 감염이 해결되었으며, 10명의 환자에서는 지속되는 감염이 확인되었다. 환자들에서 간효소 수치 상승은 흔히 관찰이 되었으며, 단기간 이환율은 드물었다.

저자들은 이러한 연구를 통해 유전자형 3형의 HEV 감염이 영국 지역과 혈액공여자에서 비교적 광범위하게 존재하고 있을 것으로 추정하며, HEV 감염은 정상 면역을 가진 경우에서는 급성 사망을 가져오는 경우는 드물지만 면역이 억제된 환자에서는 지속적인 감염을 유발할 수 있으므로 모든 혈액 제제를 전수 검사할 수는 없다 하여도 감염이 확인된 환자에서는 수혈 등에 관한 정책적인 접근이 요구될 수 있겠다고 결론내렸다.

국내에서도 A형, B형, C형간염이 주된 간염의 원인으로 언급되고 있어 E형간염에 대한 관심이 적지만 최근 대한간학회 등에서 보고되는 자료를 보면 국내 E형간염에 대한 좀 더 많은 관심이 요구될 것으로 생각된다.

결론

최근 한 세대 동안 국내 간질환의 주요 원인인 바이러스 간염 분야에서는 간염 치료제의 등장으로 인해 급격한 변화가 이

루어지고 있지만 아직도 시민들에게 간염치료제가 있다는 사실이 제대로 전달되고 있지 못한 현실이다. 향후 다양한 홍보 수단을 통한 적절한 치료를 통해서 시민들의 건강 증진이 이루어졌으면 하는 마음이 절실하다.

REFERENCES

1. 한국인 간질환백서. 서울: 대한간학회; 2013.
2. Liu S, Watcha D, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2014;161(8):546-553.
3. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384(9956):1756-1765.
4. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384(9954):1597-1605.
5. Osinusi A, Kohli A, Marti MM, Nelson A, Zhang X, Meissner EG, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med* 2014;161(9):634-638.
6. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(23):2521-2530.
7. 만성B형간염 진료 가이드라인. 서울: 대한간학회; 2011.
8. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384(9956):1766-1773.

프랑스의 의료기술평가와 의사결정 체계: Haute Autorité de Santé (HAS)의 의료기술평가를 중심으로

박정수, 김수경

한국보건의료연구원

Health technology assessment (HTA) by the French HTA authority, Haute Autorité de Santé (HAS)

Jeong-Su Park, Sukyung Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

France has national healthcare insurance. The Social Security Act (Securité Social) was established in 1945. The insurance funds were integrated into the national union of health insurance funds (UNCAM), and regional union of health insurance funds (URCAM) in 2004. UNCAM plays the role of negotiation representative. Any drugs, medical devices, and medical procedures that are registered in the positive list for reimbursement shall receive healthcare technology assessment (HTA) by the Haute Autorité de Santé (HAS). The HTA of HAS consists of two components, efficacy/effectiveness assessment and economic evaluation. The Transparency Committee, one of the scientific committees of HAS, is responsible for assessing the effectiveness of drugs. The National Committee for the Assessment of Medical Devices and Health Technologies (CNEDiMTS) carries out the effectiveness assessment of pharmaceutical drugs and medical procedures. Their effectiveness is evaluated by clinical benefit (SMR or SA) and improvement in clinical benefit (ASMR or ASA). The Public Health and Economic Assessment Committee (CEESP) is responsible for economic evaluation. Drug and medical device price setting is established by the Economic Committee on Healthcare Products (CEPS). The drug/medical device reimbursement rate, registration of medical procedures, and medical procedure tariff are determined by UNCAM. The Department of Health decides on the registration of drugs and medical procedures in the positive list. The HTA process takes 90 days for appraisal and 180 days for price negotiation. The HTA reports are posted on the HAS website.

KeyWords: Haute Autorité de Santé, Health technology assessment, France, Medicine, Medical device, Medical procedure, Economic assessment

서론

프랑스의 보건의료체계는 사회보험형태이다. 1945년 전

국민 사회보장제도(Securité Social)가 도입되어 다양한 형태로 발전을 거듭해오고 있다. 1996년 사회보장재정법(Loi de financement de la sécurité sociale, LFSS)이 제정되었

Corresponding author: Sukyung Kim

National Evidence-based healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegyero, Jung-gu, Seoul 100-705, Korea

Tel: +82-2-2174-2776, Fax: +82-2-747-4918, E-mail: sukyeong.kim@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

는데, 여기에는 의료보험지출목표(l'Objectif national des dépenses de l'assurance maladie, ONDAM)를 매년 국회에서 결의하도록 하고 있다. 이를 통하여 의료비지출 통제 강화를 꾀하였다. 2004년 '병원 현대화 계획(Le plan de Modernisation Hopital) 2007'을 발표하여 진료보수 지불방식을 총액예산제에서 프랑스식 포괄수가제인 T2A (tarification a l'activite)로 전환하였다. 이는 의사의 진료보수가 환자 수와 환자 질병의 중증도에 영향을 받는다. 2009년에는 'Loi no. 2009-879 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (약칭 HPST) 법'을 입법하여 지방보건청(Agences Regionales de Santé, ARS)을 창설하여 공공병원조직의 효율화를 추구하였다.

사회보험(social health insurance, SHI)은 기본적인 의료서비스 패키지에서 약 75%를 보장하며 나머지는 사보험으로 보장할 수 있다. 사회보험은 노동자보험(the general scheme, CNAMTS), 농민 보험(the agriculture scheme, MSA), 자영업자 보험(the scheme for self-employed people, RSI)으로 분류할 수 있다. 3개의 주요 사회보험은 2004년 개혁안(Reform Act)에 의해 중앙 보험연합회(Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, National Union of Health Insurance Funds, UNCAM)와 지역 보험연합회(Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie, Regional Union of Health Insurance Funds, URCAM)로 통합되어 보건의료서비스 제공자와 협상 시 협상 대표자의 역할을 한다. 프랑스의 사회보험 운영 책임은 중앙정부에 있다.

프랑스의 1차 진료는 일반적으로 개인 의원에서 이루어지며 2차 진료는 의원 및 병원에서 이루어진다. 의약품은 자영업자가 운영하는 약국에서 판매되며 의약품의 가격은 사회보험에 의해 결정된다. 병원은 공공병원, 민간 영리 및 비영리병원으로 나뉜다. 병원의 2/3는 정부소유 혹은 비영리 법인이며 재원의 90%는 사회보험으로부터 받고, 7%는 사보험, 3%는 환자로 부터 직접 받는다. 사립병원의 경우 공공병원과 재원 구성은 같으나 비율이 다르다. 2004년 이후 병원의 급성치료는 포괄수가지급방식(diagnosis-related group, DRG)으로, 자영업 의사(self-employed professionals)의 경우 행위별수가지급방식(fee-for-service) 방식으로 재원이 공급된다.

프랑스에서 최초로 설립된 의료기술평가기관은 파리공립병원 신기술평가위원회(Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, CEDIT)이다. 파리 시내 12개 그룹, 39개 대학 병원 연합인 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris)의 산하 기관으로서, 국가 단위

에서 다루지 않는 파리 지역의 공립 병원에 필요한 의료기술평가를 담당한다. 국가 단위의 의료기술평가기관은 최고보건청(Haute Autorité de Santé, HAS)이다. 최고보건청에서는 의약품, 의료기기 및 의료행위의 의료기술평가(health technology assessment, HTA)와 가이드라인의 출판, 보건의료 관련 조직 인증 등의 역할을 수행하고 있다. 지방보건청(ARS)에서는 건강예방, 건강증진, 공중위생 감시 등 공공보건활동을 수행한다. 이외에도 해당 지역에 의료기관을 설립하거나 병상규모를 확장하고자 할 때 허가를 받도록 하여 의료공급을 규제하고 있다. 가격 결정(price negotiation)은 보건부 포함 범부처 협의체인 CEPS (Comité Economique des Produits de Santé, The Healthcare Products Pricing Committee)에서, 보험 부담 비율은 UNCAM에서 결정한다[1-5].

이번 연구에서는 프랑스의 의료기술평가를 HAS의 역할을 중심으로 살펴보고자 한다.

본 론

1. HAS 개요

프랑스의 최고보건청은 2004년 8월에 프랑스 정부에 의해 설립된 독립적인 공공 기관이다. HAS의 전신은 1989년 설립된 ANDEM (Agence Nationale de l'évaluation Médicale)와 ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé)이다. 1996년 프랑스에서 의료기관 인증이 필수사항이 되면서 ANDEM의 기능에 인증을 추가하여 ANAES를 출범하였다. 의료기관 인증 업무는 현재 HAS의 의료 향상 및 안전(Quality improvement and safety care, Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins, DAQSS) 부서에서 담당하고 있다. 보험등재를 위한 개별 기술의 의료기술평가(single health technology assessment) 외에 보건부의 요청 및 자체 연구 등의 목적으로 의약품 군에 대한 의료기술평가(multiple health technology assessment)를 수행하기도 한다. 보험등재를 위해서는 해당 의료기술의 자체 임상개선효과 및 비교효과를 평가한다.

HAS는 의약품, 의료기기, 가이드라인의 출판과정, 보건의료 관련 조직의 인가, 의사 자격 관리 등 다양한 활동을 한다. 또한 품질에 관련된 교육이나 정보 제공 역시 주요 업무 중의 하나이다[6].

2. HAS의 HTA

의약품은 유럽의약품(European Medicine Agency,

Evidence & Value

EMA)이나 프랑스 식약처(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM)의 시판허가를, 의료기기는 CE (Conformite Europeenne) 마크를 받으면 프랑스에서 판매될 수 있으나 급여목록에 등재되어 SHI로부터 보험상환을 받기 위해서는 HAS의 의료기술평가를 거쳐야 한다. 의료기술평가는 크게 유효성과 경제성 두 가지 측면에서 평가된다. 의료기술평가 시 중점사항(key question)은 세 가지이다. 기술이 효과가 있는지, 비교재보다 더 효과적인 기술인지, 해당 기술이 경제성이 있는지이다.

HAS의 HTA는 보건 의료, 경제성 평가부(Medical, economical and public health evaluation)에서 담당한다. 보

건의료, 경제성 평가 부의 소속 팀은 의약품, 의료기기, 의료 행위 및 의료기술, 경제성 및 보건 팀이 있다. 해당 팀에서 의료기술평가의 기초 자료를 만들고 관련 위원회에서 의료기술 평가가 이루어진다. HAS에는 6개의 위원회가 있고 이 중 3개 위원회가 의료기술 평가를 담당한다. 의약품은 투명성 위원회(Commission de la transparence, Committee for Transparency, CT)에서, 의료기기 및 의료기술은 의료기기, 의료기술 평가 위원회(Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, National Committee for the Assessment of Medical Devices and Health Technologies, CNEDiMTS)에서, 경

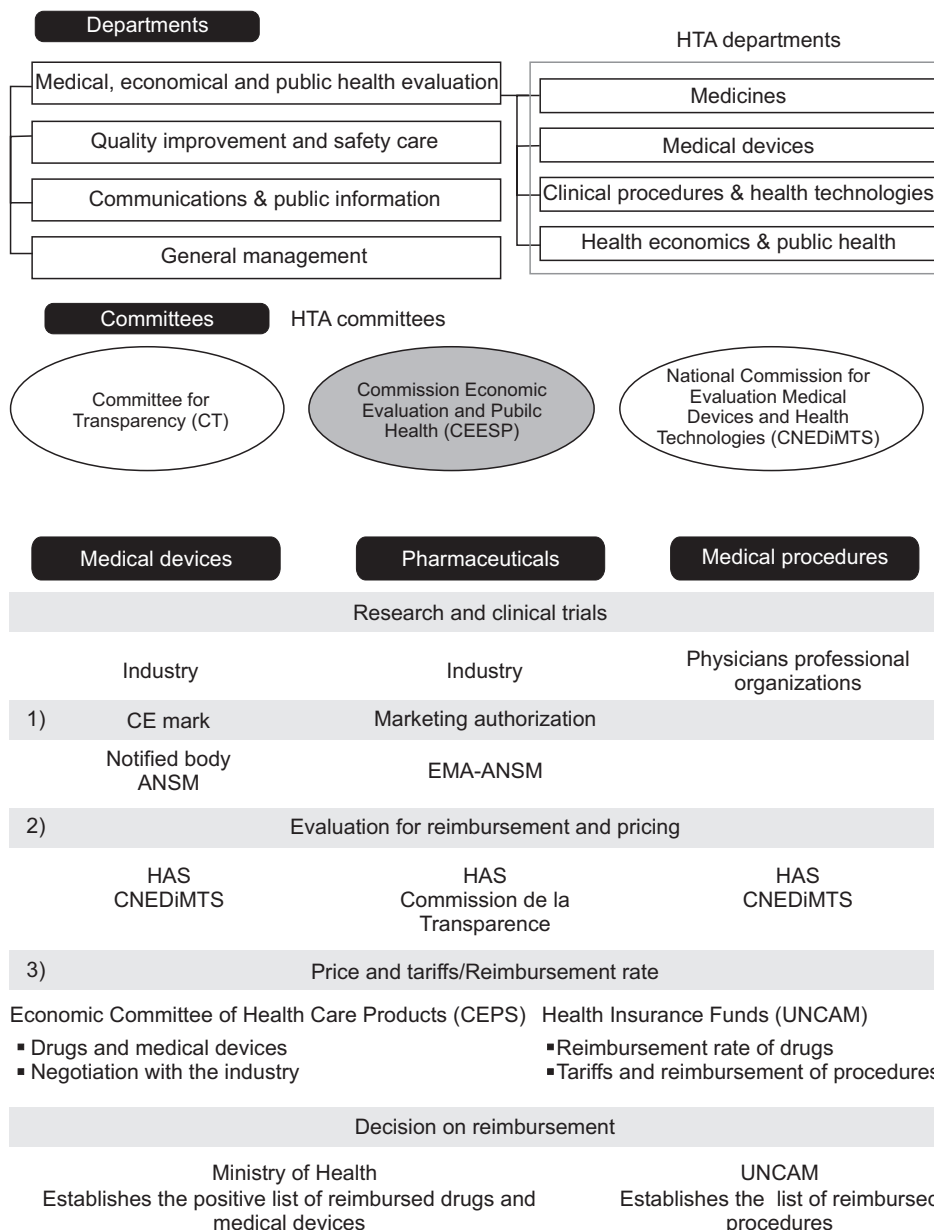


Fig. 1. The organization chart of Haute Autorité de Santé (omitted and edited) [7].

Fig. 2. The process of reimbursement in France. CE, Conformite Europeenne; ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; EMA, European Medicine Agency; HAS, Haute Autorité de Santé; CNEDiMTS, Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé; CEPS, Comité Economique des Produits de Santé; UNCAM, Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie [5].

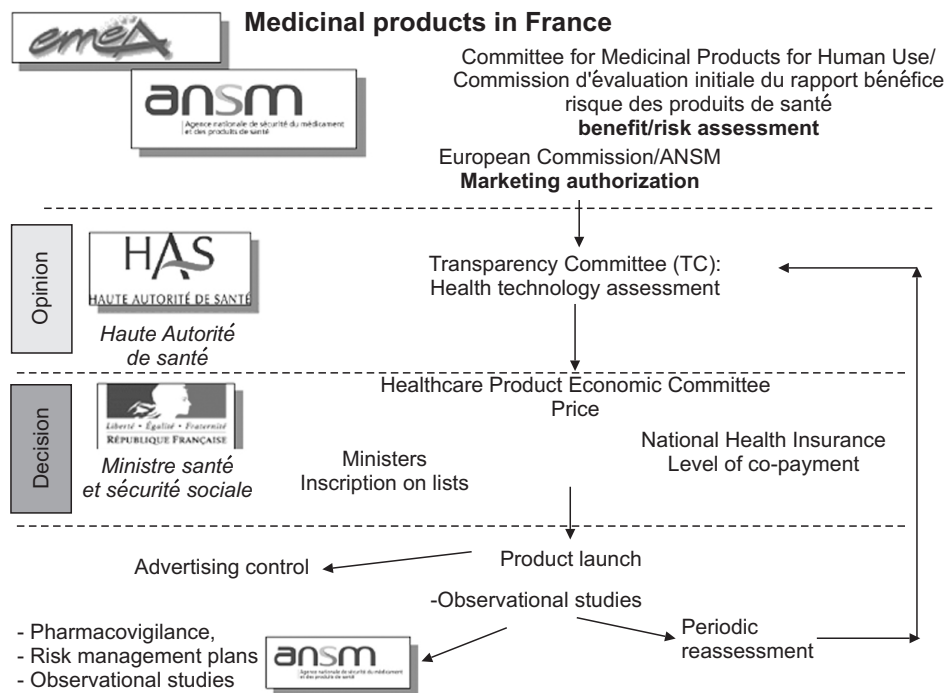


Fig. 3. The process of drug reimbursement in France. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; EMA, European Medicine Agency [8].

제정 평가는 경제성 평가 위원회(Commission évaluation économique et de santé publique, Public Health and Economic Assessment Committee, CEESP)에서 담당한다 (Fig. 1, 2). 의료가의 평가 기간은 위원회 사정(appraisal) 까지 90일이 소요되고, 이후 CEPS에서 가격 결정까지 90일이 소요되어 총 180일이 걸린다[7].

3. 의약품 HTA

의약품의 판매 허가는 유럽의약품국(EMA) 혹은 프랑스 식약처(ANSM)에서 담당한다. 허가된 의약품이 프랑스 사회보험에서 보장하는 보험급여목록(positive list)에 포함되기 위해서는 HAS에서 의료가의 평가를 받아야 한다. 보험급여목록은 크게 병원용 의약품 목록과 일반의약품 목록으로 나뉘어지는데, 병원용 의약품은 목록등재 여부에 결정적인 정보가 수집될 때, 일반의약품 목록은 매 5년 마다 재평가가 이루어진다. 급여목록등재 후 의료가의 평가를 거치지 않더라도 시판허가를 받은 의약품은 판매될 수 있다. 의료가의 평가는 보험등재를 위한 의료가의 평가(single technology initial assessment) 외에 보건부의 요청 및 자체 연구목적으로 다양한 의약품군(群)에 대한 의료가의 평가(multiple health technology assessment)를 수행하기도 한다.

보험등재를 위한 의료가의 평가는 제조사에서 제출한 자료를 기초로 하여 이루어진다.

크게 유효성과 경제성 두 가지 측면에서 평가된다. 이 중 유효성은 의약품 자체의 효과와 다른 치료제와의 비교효과를 평가한다.

HAS의 의약품 평가는 투명성위원회(CT)에서 이루어진다. 투명성위원회는 전문가(specialists), 1차 의사(general practitioner, GPs), 약사(pharmacists), 방법론 전문가(methodologist)로 구성되며 의결권을 가지는 위원은 총 26명이다. 이 중 20명이 실제 의결권을 가지게 되고 6명은 예비 위원으로, 의결권을 가진 위원이 회의에 참석하지 못할 경우 대신 결정권을 가지게 된다. 회의는 매 2주마다 개최되며 12명을 정족수로 한다. 위원 외에 제약회사와 프랑스 식약처, 프랑스 보건부 등에서 8명이 참석하며 의결권을 가지지는 않는다(Fig. 3) [8].

HAS의 의약품 평가 팀에서는 제약회사에서 제출한 자료를 기초로 하여 유효성과 안전성을 평가한다. 평가 자료는 무작위배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT), 권고안(recommendation), 관찰연구 등 가능한 모든 문헌 자료를 망라한다. 유효성은 해당 의약품의 효과를 나타내는 임상편의 수준(Service Médical Rendu, Actual benefit, SMR)과 다른 치료제와의 비교효과를 나타내는 임상편의개선수준(Amélioration du service médical rendu, Improvement in actual benefit, ASMR)으로 평가한다.

임상편의수준(SMR)은 의약품 평가 시 평가기준의 하나로 총 5개 범주로 구성되며 의약품급여목록 등재 시 상황을 결정

근거가 된다. 상환율은 임상편익수준은 중증도 등 해당 의약품의 적응증의 특성 및 해당 의약품이 질병의 유병률과 사망에 미치는 영향, 임상적인 유효성 및 안전성, 질병 예방이나 질병 치료·증상 완화 등 의약품의 목적, 보건의료체계에 미치는 영향 등을 고려하여 상환율을 결정한다(Table 1).

2011년도의 경우 적응증 확대에 따른 재평가를 포함하여 전체 신청 의약품 중 90%가 Important 등급, 즉 급여수준 65%에 해당되었다[9].

임상편익개선수준(ASMR)은 해당 의약품이 기존의 치료와 비교하였을 때에 얼마나 임상적인 유효성이 있는지를 나타내는 것으로, 반드시 비교제가 존재하여야 하기 때문에 적절한 비교 대상을 선정하여야 한다. ASMR은 I부터 V등급으로 나눈다(Table 2).

ASMR I은 해당 적응증이 치명적인 질병이면서 그 질병의 사망률을 낮추는 등 획기적인 임상 효과가 있을 때에 부여된다. ASMR II에서 IV등급은 기존 치료와 비교하였을 때에 추가적인 효과나 순응도 등 유효성 외의 개선 사항이 나타난 의약품을 말한다. 따라서 비교제에 비하여 높은 가격을 받을 수 있는 가능성이 있다. ASMR V를 받은 의약품이 보험급여목록에 포함되기 위해서는 기존 치료제에 비하여 낮은 가격을 제시하거나 비용-효과(cost-effectiveness) 등 다른 유용성이 있어야 한다. 만약 ASMR I에서 III를 받은 의약품이 프랑스에서 다른 EU 국가와 동일한 가격을 제시한다면 유효성·안전성 평가 이후에 가격 협상 과정 없이 보험급여목록에 등재될 수 있다(faster access)[8].

4. 의료기기 HTA

의료기기는 공인된 기관(TÜV, LNE/G-MED)에서 CE 마크를 획득하면 유럽 내에서 판매할 수 있다. CE 마크 획득은 제품 또는 제조자가 유럽연합 이사회 관련 규정이나 지침의 필수 요구사항을 충족한다는 의미이며, EU 지역 내에서 자유롭게 유통될 수 있다. 의료기기가 프랑스 내에서 보험급여목록에 등재되기 위해서는 HAS의 의료기술평가를 받아야 한다. 2004년

이후 포괄수가형(DRG) 지급방식이 도입되었는데, 의료기기를 이용한 대부분의 의료행위 역시 DRG 수가 적용된다. 예를 들어 안과수술 시 사용되는 삽입물(ophtalmological implants), 정형외과 수술 시 이용되는 보형물(osteosynthetic materials), 소화기계 수술 시 필요한 봉합사 및 스테이플 등이 이에 해당한다. 포괄수가형 지급방식이 적용되는 의료기기는 HAS에서 의료기술평가를 받지 않고, 병원이 공공입찰제를 통해 의료기기의 구매자가 된다. 병원 내 구매위원회(Comité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles, Committees for drugs and sterile medical devices, CO-MEDiMS)가 의료기기의 구매 및 병원 내 급여 목록 포함 여부를 결정한다.

HAS에서 의료기기의 의료기술평가는 CNEDiMTS에서 담당한다. CNEDiMTS는 의결권을 가진 의사 및 방법론 전문가(methodologist) 15명의 위원과 산업계, 보험자 대표, 정부 부처, 환자 대표로 이루어진 8명의 자문위원단으로 구성되어 있다. 보험급여 목록 등재를 위해 연간 150~200건의 평가를 진행하고 있으며 특정 주제에 대해 평가할 때에는 실무협의체를 구성하여 의료기술평가를 수행하고 있다(Fig. 4).

의료기기의 급여 목록은 LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables, the list of devices and medical procedures)이라고 불린다. 외래 이용 시에 이용되거나 포괄수가제 지불방식을 적용하기에는 너무 비싼 의료기기 중 DRG에 의해 추가적으로 급여되는 의료기기가 이에 해당한다. LPPR은 의료기기를 가정용 의료기기, 외부 교정기 및 보철(external prostheses and ortheses), 이식형 의료기기(implantable devices), 장애인 이동 보조 기기(physical handicap vehicles) 등 네 가지로 나눈다. 보험 급여를 받고자 하는 제조사는 해당 의료기기를 반드시 LPPR에 등록해야 한다. LPPR은 일반명(generic line)과 제품 자체의 고유명(brand name)으로 등록할 수 있다. 일반명 목록 중 매년 7~10개의 범주(category)가 재평가되고 있다.

Table 1. Levels of SMRs and their levels of reimbursement [8]

Level of SMR	Reimbursement rate (%)
Important	65
Moderate	30
Mild	15
Insufficient	0

SMR, service médical rendu.

Table 2. The levels of ASMRs [8]

Criteria	Level of ASMR
Major	ASMR I
Important	ASMR II
Moderate	ASMR III
Minor	ASMR IV
No clinical improvement	ASMR V

ASMR, amélioration du service médical rendu.

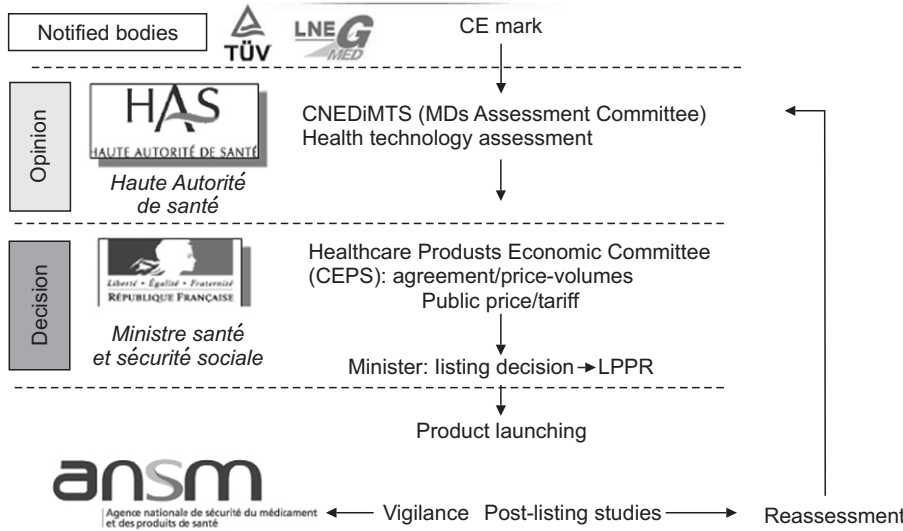


Fig. 4. The process of medical device reimbursement in France. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; CE, Conformance Européenne; CEPS, Comité Economique des Produits de Santé; CNEDiMTS, Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé; LPPR, Liste des Produits et Prestations Remboursables [10].

일반명 목록은 같은 적응증에 같은 기능을 충족시키는 의료기기 군(群)을 의미한다. 고정 유효로 상환되며 목록등재가 결정되면 바로 시장진입이 가능하다. 고유명 목록은 평가대상 의료기기가 일반명 목록의 적응증 및 기능과 일치하지 않거나, 일반 목록의 의료기기에 비해 추가적인 강점이 있거나 특정한 모니터링이 필요한 기기인 경우 등재 신청할 수 있다. HAS에 고유명 목록 등재 신청 후 CNEDiMTS에서 의료기술평가를 실시한다. 이를 바탕으로 보건부에서는 고유명 목록 등재 결정을, CEPS에서는 가격을 결정한다. 제조사에서는 CNEDiMTS의 평가를 받기 위하여 적응증에 대한 제품의 특이점, 대상 질환의 심각성, 임상 실험 결과, 대체제의 존재, 대상 인구의 크기와 특징, 비용효과 분석 등이 포함된 자료를 HAS에 제출한다.

의료기기의 평가는 임상편익수준(Service Attendu, Actual benefit, SA)과 임상편익개선수준(Amélioration du Service Attendu, clinical added value, ASA)으로 결정한다. SA는 해당 의료기기가 급여목록에 포함되어야 하는가를 결정한다. 만약 임상편익수준이 충분하지 않다(insufficient)고 평가되면 급여목록에 포함되지 않는다. 임상편익수준은 총 5개 범주로 구성되며 질병의 중증도 등 적응증의 특성과 임상에서의 유효성 및 보건의료에 미치는 영향 등 의료기기의 특성을 바탕으로 평가된다. CNEDiMTS에서는 우선 해당 의료기기가 고유명으로 LPPR에 등록될 만큼 혁신적인 제품인지를 평가한다. 임상편익개선수준은 기존의 치료방법에 비하여 새로운 의료기기가 얼마나 임상적인 편익을 개선시키는지를 평가한다. 개선 수준에 따라 5등급으로 평가되는데 ASA I등급부터 IV등급까지는 비교군에 비하여 높은 가격을 받을 수 있으며, ASA V등급

Table 3. The levels of ASA [10]

Level of ASA	Criteria
ASA I	Major improvement
ASA II	Substantial improvement
ASA III	Moderate improvement
ASA IV	Minor improvement
ASA V	No improvement

ASA, amélioration du service attendu.

은 비교군에 비하여 비용-효과 등 다른 유용성이 있을 경우에만 등재된다. 만약 ASA I등급부터 ASA III등급을 받은 의료기기가 다른 유럽 국가의 판매가격과 동일한 가격을 제시할 경우 가격 협상 과정이 생략되고 빠른 시장 진입이 가능하다(Table 3)[10].

5. 의료행위 HTA

HAS의 의료행위 의료기술평가는 사회보험(SHI)에서 요청이 있을 경우나 HAS의 연간 연구사업으로 수행된다. SHI에서 공식적인 요청이 있는 경우는 원칙상 180일이 소요된다. HAS의 연간 연구 사업 주제는 보건부나 전문가 집단, 환자 단체로부터 주제를 공개 모집하여 실현 가능성을 고려하여 선정한다. 새로운 의료기술이나 시대에 뒤떨어져 쓰이는 빈도가 낮은 의료기술에 대하여 단일 의료기술평가(single HTA)를 수행한다. 새로운 의료기술을 개발되어 이를 보험급여목록에 등재하기 위해서이거나 혹은 보험급여목록에서 삭제하려는 경우이다.

현재 많이 쓰이고 있는 의료기술에 대해서 의료기술평가를 하는 목적은 크게 세 가지이다. 현재의 적응증을 확대 혹은 축

소하여 의료기술이 적합하게 사용될 수 있도록 하고 사용량을 조절하고, 상환 여건을 개선하는 것이 첫 번째이고, 두 번째는 의료행위에 대한 복합 의료기술평가(multiple/full HTA)를 수행하여 의료전략 수립과 공공 투자의 근거로 삼기 위한 목적이다. 전통적인 대장 내시경(traditional colonoscopy)과 가상 대장 내시경(virtual colonoscopy)의 비교, 원추 절제술 이후 인유두종 바이러스 검사의 유효성 등이 있다. 마지막으로 해당 의료기술에 대하여 사용 조건과 시설, 의료기술 사용을 위해 필요한 제반 여건을 확립하여 안전성을 확보하기 위한 목적으로 수행된다(Fig. 5).

의료기술평가(assessment and appraisal process) 보고서는 HAS의 의료기술평가 담당 부서에서 현재까지 출판된 문헌과 전문가 의견을 종합하여 초안을 작성하고, CNEDiMTS에서 보고서를 검토하여 결론을 내고 HAS 이사회에서 최종 승인한다. 이 때 의료기술평가는 문헌 고찰, 전문가 자문, 이해관계

자의 자문 과정을 포함한다[11].

6. 경제성 평가

HAS의 경제성 평가 부서는 보건의료, 경제성 평가부(Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, economical and public health evaluation)아래의 경제성 및 보건(Service Évaluation économique et santé publique, Medical, Health Economics & Public Health) 팀이다. 경제성 평가(appraisal)는 경제성 평가 위원회(CEESP)에서 담당한다.

경제성 평가 위원회는 1명의 위원장과 2명의 부위원장, 27명의 위원으로 이루어져 있다. 27명의 위원 중 1/3은 임상 의사나 공중보건 의사, 1/3은 보건경제학자, 1/3은 사회학이나 철학, 법학 등 다른 분야 전문가로 구성되어 있다.

의료기술의 평가 기간은 위원회 사정(appraisal)까지 90일

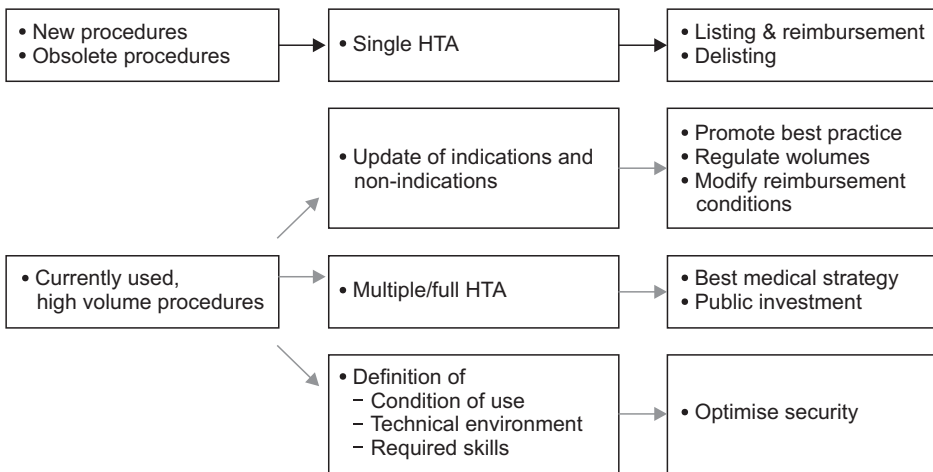


Fig. 5. The health technology assessment (HTA) of medical procedure [11].

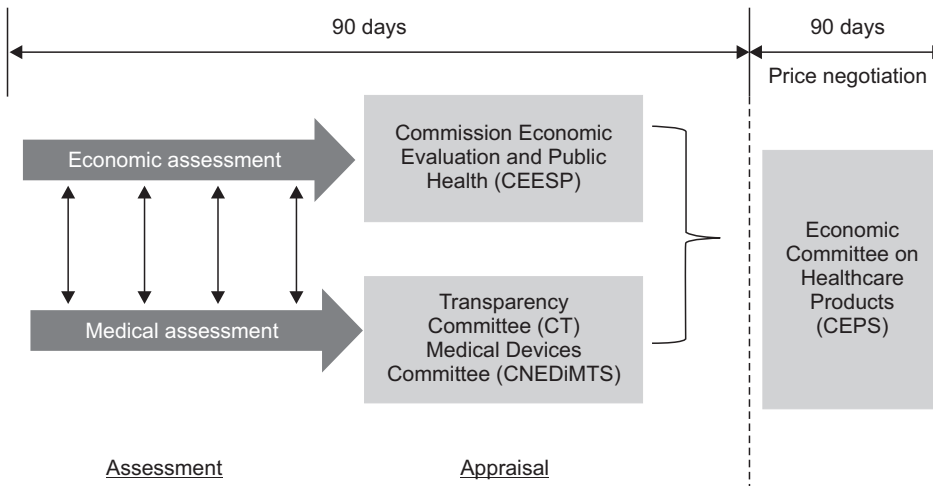


Fig. 6. The process and time span of health technology assessment in Haute Autorité de Santé [7].

이 소요되고, 이후 CEPS에서 가격 결정까지 90일이 소요되어 총 180일이 걸린다(Fig. 6).

ASMR로 평가되는 임상적 효과 이외에 경제성 역시 CEPS가 가격을 결정하는 데 중요한 요인이다. 특히 경제성평가의 경우 2012년 10월 처음 등장한 이후, 1년 후인 2013년 10월부터 임상적 치료효과 개선이 있는 신약과 CT 평가 결과 ASMR I, II, III등급인 재평가 대상 의약품, 보험 급여 대상이 될 경우 보험 재정에 큰 영향이 예상되는 경우는 반드시 경제성 평가를 수행하여야 한다. 보건의료재정에 미치는 영향은 연간 판매량이 2천만 유로 이상으로 예상되는 경우 영향이 크다고 간주한다. 의료기술평가 대상 의약품이 위 조건 중 어느 하나만이라도 해당하면 제조회사는 CT와 CEESP에 자료를 제출하여 경제성평가를 받아야 한다. CEESP에서는 비용과 효용을 비교 분석하는데, 분석된 결과는 CT의 ASMR 등급과 같이 CEPS가 의약품 가격을 결정할 때 고려요인이 된다. CEPS가 가격을 결정할 때에 다른 나라의 가격을 공식적으로 참조하지는 않지만, 제조회사로부터 EU 내 다른 국가에서 공급되는 약가를 제출하도록 하고 있다. CEPS가 CT의 ASMR 등급, CEESP의 경제성평가 결과 등을 참조하여 의약품의 가격을 정하고 나면 정해진 가격에 대해 제약회사와 협상을 시작한다. 이 때 제약회사는 최소한 ASMR IV 이상은 받아야 협상이 가능하다. CEPS는 프랑스에서 의약품의 가격이 결정되는 데 중요한 역할을 한다. 만약 ASMR III 이상을 획득한 의약품이 다른 EU국가와 동일한 가격을 받고자 한다면 가격 협상 과정을 생략하고 바로 시장에 진입할 수 있다.

CEPS와 제약사 간에 공장 출하 가격이 정해지고 나면, 보험급여목록(positive list) 등재에 여부는 UNCAM이 CT가 부여한 SMR 등급에 기초하여 결정한다. 이러한 결정사항은 프랑스 관보(the Official Journal)에 공개되며 5년 동안 유효하다. 5년 이후에는 SMR 등급이 재평가된다[7].

결론

프랑스의 의료기술평가는 의약품, 의료기기, 의료행위를 대상으로 이루어진다. HAS의 의료기술평가는 보험급여목록 등재여부를 판단하기 위한 목적과 의료기술의 적정 사용을 위한 HAS 내 고유 연구 사업으로 나눌 수 있다. 보험 등재를 위한 의료기술은 유효성과 경제성 두 가지 측면에서 평가된다. 유효성은 의료기술 자체의 임상편익수준(의약품의 경우 SMR, 의료기기의 경우 SA)과 임상편익개선수준(의약품의 경우 ASMR, 의료기기는 ASA)을 평가한다. 유효성 외에 경제성을 평가하여

급여목록 등재와 상환율의 근거로 삼는다. CEPS에서는 HAS의 자료를 근거로 제조사와 의약품과 의료기기의 출시 가격 협상을 한다. 의약품과 의료기기의 급여목록 등재 여부 결정은 보건부에서 담당하고, 상환율은 보험연합회인 UNCAM에서 결정한다. 의료행위의 급여목록 등재를 위한 의료기술평가는 HAS에서 담당하고, 급여목록 등재 및 급여율에 대한 사항은 UNCAM에서 결정한다. 의약품의 경우 5년마다 재평가를 받는다. 만약 급여 목록 등재 여부에 결정적인 영향을 미칠 근거가 있는 경우 재평가를 받을 수 있다. 의료기기 급여 목록도 재평가를 받는다.

HAS에서는 보험등재를 위한 단일의료기술평가(single technology assessment, STA) 보고서 및 복합 의료기술평가(multiple technology assessment, MTA) 결과물을 홈페이지에 게시한다. 의약품에 대한 STA 보고서에는 SMR 혹은 ASMR로 표시되는 의약품의 임상적 효과와 제약사의 요청사항(보험급여, 적응증 확대)에 대한 결과가 기재되어 있고, 특히 개별적인 의약품, 의료기술, 의료기기 이외에도 질병군 및 제품군별로 비교한 보고서도 공개하여 의료진, 보험자, 환자가 의사결정시에 참고할 수 있도록 하였다. 2014년 10월 13일 현재 538개의 제품에 대한 평가가 공개되어 있다. 이와 마찬가지로 의료기기의 STA는 총 1,891의 보고서가 공개되어 있다. 의약품의 MTA보고서는 고혈압치료제에 대한 2013년 보고서를 비롯하여 의료기기 및 의료기술 등에 대한 MTA 보고서가 공개되어 있다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본 원고는 '의료기술평가 제도의 국제 비교연구(NB14-001)' 과제의 일환으로 프랑스를 방문하였을 때에 HAS의 보건의료, 경제성 평가부(Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, economical and public health evaluation) 내 의약품 평가 팀의 Emmanuelle Cohn-Zanchetta, 의료기기 평가 팀의 Anne Lesquelen, 의료행위 및 의료기술 팀의 Michèle Morin Surroca, 경제성 및 보건 팀의 Françoise F. Hamers가 발표한 내용을 토대로 재구성하였음을 밝힌다. Fig. 2를 제외한 모든 Table과 Figure는 HAS의 발표자료를 인용한 것이며 Fig. 2의 출처는 Alexander Barna (CEDIT)의 발표자료이다.

REFERENCES

1. 문우식. 유럽통합과 프랑스 경제사회모델의 변화. EU학 연구 2005;10(1):5-36.
2. 정기혜, 김용하, 이지현. 주요국의 사회보장제도 프랑스편. 1st ed. 서울: 한국보건사회연구원; 2012.
3. Durand-Zaleski I. The French health care system, 2012. International Profiles of Health Care Systems 2012. pp.39-45.
4. Chevreur K, Durand-Zaleski I, Bahrami S, Hernández-Quevedo C, Mladovsky P. France health system review. Health Syst Transit 2010;12(6).
5. Barna A. Hospital-based Health Technology Assessment at AP-HP, in France and in Europe. In: Second WHO Global Forum on Medical Devices; 2013 Nov 24; Geneva, Swiss.
6. Weill C, Banta D. Development of health technology assessment in France. Int J Technol Assess Health Care 2009;25 Suppl 1:108-111.
7. Hamers FF Economic and Public Health Evaluation. Proceedings of the HAS institution meeting; 2014 Sep 23; Paris, France.
8. Cohn-Zanchetta E. Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. Proceedings of the HAS institution meeting; 2014 Sep 23; Paris, France.
9. Lantrès O. Pricing and reimbursement of medicinal products in France. In: the European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs Board Meeting; 2013 Feb 21; Brussels, Belgium.
10. Lesquelen A. HTA for Medical Devices. Proceedings of the HAS institution meeting; 2014 Sep 23; Paris, France.
11. Surroca MM. Health technology assessment of interventional procedures in France. Proceedings of the HAS institution meeting; 2014 Sep 23; Paris, France.

1. 목적과 내용

- 1) 본 규정은 한국보건의료연구원 학술지「근거와 가치(Evidence & Value)」에 투고되는 논문의 작성방법을 규정하여 논문 투고절차의 효율성을 높이는 것을 목적으로 한다.
- 2) 투고논문의 내용 범위는 학술적 발전에 기여하는 내용이거나 독창성이 인정되는 것이어야 한다.
 - 보건의료기술(의과학, 치의학, 한의학, 의료공학, 의료정보학)에 관련된 기술
 - 보건의료기술의 안전성·유효성 등에 대한 정보수집·분석·평가 및 경제성 분석
 - 국민건강개선효과 분석, 연구개발 수요 분석
 - 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급 지원
 - 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류·협력 및 보건의료 통계·정보 수집 관리
 - 전주기 보건의료기술의 개발·평가·확산
 - 보건의료기술이 미치는 영향

2. 투고자격

논문 투고자격은 보건의료분야 관련 학계, 공공 기관에 종사하는 자를 원칙으로 한다. 단, 예외적으로 편집위원회의 심사를 거쳐 게재할 수 있다.

3. 중복게재 금지

타지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 임의로 타지에 게재할 수 없다. 단, 유사한 내용의 논문이 다른 학술지에 이미 게재되었던 경우에는 당해 학술지 편집책임자의 중복게재 승인과 해당논문의 사본을 원고와 함께 제출해야 한다. 이 경우 편집위원회는 해당 원고의 중복게재의 필요성을 심의한 후 상당한 이유가 있는 경우 본지에 게재할 수 있다. 중복 게재된 학술지의 이름과 호수, 쪽수 등 구체적인 사항을 학술지에 명시하여야 한다.

4. 윤리사항

- 1) 윤리 규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 연구 윤리와 관련된 사항은 대한의학학술지편집위원회에서 제정한 '의학논문 출판윤리 가이드라인'과 본 학술지의 중복

게재 금지 조항을 따른다.

- 2) 이 투고규정에 기술되지 않은 연구와 출판 윤리 규정은 International standards for editors and authors (<http://publicationethics.org/international-standards-editors-and-authors>)에 따른다.

5. 원고종류

- 1) 원고의 종류는 원저(original article), 종설(review), 특별기고 등으로 한다.
- 2) 종설(review)에는 review article, NECA journal club, news in focus 등을 포함한다.

6. 사용언어

- 1) 한글 또는 영문으로 투고할 수 있다. 한글로 쓰는 원고의 경우, 논문제목, 저자, 저자의 소속, 책임저자 정보는 국/영문 모두 필요하며, 초록, 표, 그림, 참고문헌은 모두 영문으로만 작성해야 한다.
- 2) 학술용어는 교육부 발행 과학기술용어집이나 대한의사협회 발행 의학용어 최신판에 준하여 한글로 표기한다.
- 3) 한글원고의 경우 한자를 병용할 수 있으며, 적절한 번역어가 없는 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.
- 4) 번역어가 있으나 의미 전달이 명확하지 않은 경우에는 그 용어가 최초로 등장할 때 번역어 다음에 소괄호 속에 원어로 표기하고 그 이후로는 번역어만 사용한다.
- 5) 영문 약어는 최소화하며 최초로 사용할 때 원어를 풀어서 표기한 다음 괄호 안에 약어를 기입한다.

7. 숫자, 측정단위

- 1) 길이, 높이, 무게 및 부피 측정치는 미터법 단위(미터, 그램, 리터 등)를 사용한다.
- 2) 온도는 섭씨를 사용한다.
- 3) 혈압은 mmHg를 사용한다.
- 4) 혈액학적 또는 임상화학적 측정치는 국제단위체계(International System of Units, SI) 방식의 미터법으로 한다(JAMA 1986;255:2329-2339).
- 5) 약물의 용량 등의 단위는 모두 영문으로 표기한다. 약물

은 성분명으로 표기함을 원칙으로 하고, 필요한 경우에는 상품명도 표기할 수도 있다.

8. 원고 규격

- 1) 원고는 윈도우 기반의 마이크로소프트 워드(.doc), 한글(.hwp)로 글자 포인트 10을 기준으로 작성하되, A4크기(212×297 mm)로 상하좌우 25 mm 이상의 여백을 둔다. 표지, 요약, 본문, 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림 모두에 걸쳐 행 사이는 2행 간격(double space)으로 한다(아래야한글을 사용시 줄 간격 200%). 표지를 첫 페이지로 하여 각 장에 일련번호를 붙인 후 파일을 첨부한다.
- 2) 원고 분량은 A4 용지 설정으로 25쪽 내외를 원칙으로 한다.

9. 원고의 작성순서

- 1) 원저는 표지, 초록, 본문(서론, 방법, 결과, 결론 및 고찰), 감사의 글(필요시), 참고문헌, 표, 그림 및 사진 설명 순서로 작성한다. 단, 논지의 전개를 위하여 필요한 경우 저자 임의로 수정할 수 있다.
- 2) 종설, 특별기고는 서론, 본문, 결론 순으로 한다.

10. 원고의 구성

- 1) 표지
 - 논문제목(국/영문), 저자명(국/영문), 저자 소속 기관명(국/영문)을 기재한다.
 - 교신저자의 경우, 성명, 소속, 주소, 전화번호, 전자메일 주소를 정확히 영문으로 기재한다. 기타 연구비 수혜 등도 기재한다.
 - 저자가 2인 이상인 경우에는 연구와 논문작성에 참여한 기여도의 순서에 따라 순서대로 나열하고 저자명 사이를 쉼표로 구분한다. 저자들의 소속이 다른 경우 저자의 순서에 따라 순서대로 나열하고 저자명 사이를 쉼표로 분리하여 나열한다. 제1저자와 다른 소속을 가진 저자는^{1,2} 등을 위첨자로 저자명과 소속 기관명에 동일하게 사용하여 표시한다. 교신 저자는 제출된 논문의 심사 과정 중의 논문 수정을 책임진다.
 - 영문저자명은 '이름 성'의 순서로 쓰며 이름의 각 음절은 띄어 쓰고 각 음절의 첫 글자는 대문자로 쓴다. 단, 이름 사이의 하이픈(-) 표시 등 저자의 고유표기는 인정한다. 학위 표시는 하지 않는다.

2) 초록(abstract)

- 사용언어와 관계없이 모두 영문으로 작성한다.
- 원저는 목적(Objectives), 방법(Methods), 결과(Results), 결론(Conclusion) 네 항목의 순서로 작성한다.
- 다른 종류의 원고에서는 위에 제시된 네 항목의 순서로 작성하지 않는 초록도 허용한다.
- 모든 원고의 초록은 영문은 250단어가 넘지 않도록 하며, 약자를 쓰지 않는다.
- 초록의 하단에는 3개 이상 10개 이내의 중심단어(Keyword)를 국/영문으로 작성하여 첨부한다. 의학용어일 경우 미국국립의학도서관의 Medical Subject Heading (MeSH)에 있는지를 확인한다.

3) 본문

- 본문은 서론(Introduction), 방법(Methods), 결과(Results), 결론 및 고찰(Conclusions)로 구분한다.
- 본문의 항목구분은 1, 1), (1) 등의 순서로 한다.
- 참고문헌은 본문에 인용된 순서대로 기재하고 본문에는 그 번호를 각괄호 []안에 표시한다. 참고문헌 번호의 위치는 관련 내용의 마지막 단어 뒤로 한다.
예) ...이다[2-4].
- 본문에 약자를 처음 사용할 때는 정식명칭을 먼저 쓰고 괄호를 이용하여 약자를 표기하며, 이후에는 약자만 표기할 수 있다.
- 표, 그림 등을 표시하기 위한 괄호는 쉼표나 마침표 등의 문장부호 직전에만 표시하고 문장 중간에 삽입하지 않는다.
- 통계를 사용하는 경우 논문에 나타난 결과를 확인할 수 있을 정도로 통계적 방법을 자세하게 기술하여야 한다. 일반적으로 사용하는 컴퓨터 통계 프로그램과 판(version)도 명시한다. 결과를 제시하는 경우 표나 그림으로 기술한 내용을 본문 중에 단순반복하지 않는다.

4) 감사의 글

- 필요한 경우, 이 연구에 기여를 한 사람으로 저자에 포함되기에는 부족한 사람에 대한 감사의 글을 넣을 수 있다. 여기에는 어느 역할에 대해 감사하는지 명백하게 표현하여야 하며, 저자는 그 사람에게 감사의 글에 이름이 나온다는 사실을 통보하고 사전에 동의를 받아야 한다.

5) 참고문헌

- 참고문헌은 본문과 도표에 처음 인용되는 순서에 따라 번호를 매겨 열거한다.
- 참고문헌은 본문에 나타난 것만 기술이 가능하다.
- 참고문헌 저자는 6인 이내의 경우 모두 기재하고, 7인 이상은 6인까지 기재한 후 ‘et al.’ 로 약한다. 저자명은 성을 먼저 쓰고 이름은 첫 글자의 대문자를 붙여서 표기한다.
예) Roemer M
- 인용논문의 제목 중 첫 글자는 대문자로 하고, 부제목이 있는 경우 쌍점(:)을 붙인 후 소문자로 기재하며 제목 뒤에는 마침표(.)로 표시한다. Journals in NCBI Databases (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/literature/>)의 NLM Title Abbreviation에 따라 약어로 표시한다. 잡지명 기술 후 한 칸을 띄운 후 발행연도를 표시한다. 그 뒤 바로 쌍반점(;)을 붙여서 구분한 다음, 권(호) : 시작 페이지-끝 페이지의 순으로 한다. 끝 페이지는 시작 페이지에서 변화된 숫자만 기입하지 말고 전부 기입하도록 한다. 참고문헌 중 인용 학술지명 뒤에는 마침표를 찍지 않고 참고문헌 끝에 마침표를 찍는다.
- 초록은 원칙적으로 참고문헌으로 쓸 수 없으나 불가피하게 인용하는 경우에는 초록만 인용했음을 밝혀야 한다.
- 재인용한 경우에는 재인용임을 명시하여야 한다.
- 출판되지 않은 논문은 원칙적으로 참고문헌으로 사용할 수 없으나, 부득이한 경우 “근간”(forthcoming)이라고 명기한다.

※ 참고문헌 예

▷ 정기 학술지 논문

1. Watanabe T, Omori M, Fukuda H, Miyao M, Mizuno Y, et al. Analysis of sex, age and disease factors contributing to prolonged life expectancy at birth, in cases of malignant neoplasms in japan. J Epidemiol 2003;13(3):169-175.

▷ 출판 중인 자료의 인용

1. Neumann PJ. Lessons for health technology assessment: it is not only about the evidence. Value in Health forthcoming 2009.

▷ 단행본의 인용

1. Sutton AJ. Methods for meta-analysis in medical research. 10th ed. New York: John Wiley & Sons; 2001. pp.121-125.

▷ 편저의 인용

1. Higgins J, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley-Blackwell; 2008. pp.132-137.

▷ 책의 단원의 인용

1. Luce BR, Manning WG, Siegel JE. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, editors. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996. pp.162-178.
2. Honingsbaum P. Priority setting processes for healthcare. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 1995. pp.304-306.

▷ 저자미상

1. Anonymous. Pharmaceutical price regulation. London: Saunders; 1999. pp.8-46.

▷ 학술대회나 연수교육에서 발표된 결과 인용

1. Goodin A, Blumenschein K, Freeman PR, Talbert J, editors. Prescription drug monitoring programs: The patient perspective. Proceedings of the 16th ISPOR annual international meeting; 2011 May 21-25; Baltimore, USA. New York: Springer; 2011.
2. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp.182-191.

▷ 학위논문의 인용

1. Raftery J. Potential use of routine databases in health technology assessment [dissertation]. Oxford: University of Oxford; 1995.

▷ 서신(letter)의 인용

1. Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996;347:1337.

▷ 초록(abstract)의 인용

1. Dietz S, Adger WN. Economic growth, biodiversity loss and conservation effort [abstract]. J Environ Manage 2003;68(1):23-35.

▷ 재인용인 경우

1. Smith SS, Kulynych J. It may be social, but why is it capital? Polit Society 2002;30(1):168. cited from Navarro V. A critique of social capital. Int J Health Serv 2002;32(3):423-432.

▷ 신문기사의 인용

1. Scharr J. 3 health technology solutions from student entrepreneurs. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

▷ 시청각 자료의 인용

1. Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI) [video cassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

▷ 법률의 인용

1. Board of Audit and Inspection Act, Law No. 4937 (Jan 5, 1995).

▷ 전자 자료의 인용

〈인터넷상의 논문을 인용할 때〉

1. Abrams K, Jones DR. Meta-analysis and the synthesis of evidence. Mathematical Medicine and Biology [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1)[24 screens]. Available

from: <http://imammb.oxfordjournals.org/content/12/3-4/297.short>

〈인터넷 홈페이지/웹사이트를 인용할 때〉

1. who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2010-01 [updated 2011 Sep 16; cited 2011 Dec 20]. Available from: <http://www.who.int/en/>.

〈CD-ROM을 인용할 때〉

1. Kruger K. The business of healthcare innovation [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

▷ 기타 참고문헌 규정은 International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals을 따른다(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

6) 표와 그림

- 원저의 표 및 그림은 원고 본문에 기술되는 순서로 번호를 부여하며 모두 영문으로 작성하여야 한다.
- 표의 제목은 상단에 작성하며, 표의 좌측에 위치하도록 정렬한다. 연 번호는 'Table 1.'이라는 표식 뒤에 한 칸을 띄우고 제목을 작성한다. 제목 첫 단어의 첫 글자는 대문자를 사용하고 제목의 끝에 마침표를 찍지 않는다. 표의 제목은 명료하게 절 혹은 구의 형태로 기술한다.
- 표에 사용된 단위는 가능한 표의 내부에 표시하여 표 밖에 따로 표기하지 않도록 한다. 단위를 표시하는 기호에는 불필요한 대문자를 사용하지 않도록 한다.
- 다른 참고문헌의 표를 인용하는 경우, 저작권자의 허락을 받아야 하며, 표 하단에 다음과 같이 표기한다. 이 때 원표와 달리 수정한 경우에는 수정한 것임을 명기한다.

▷ 다른 자료를 그대로 사용한 경우

Reprinted (or Data) from Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. Stat Med 2002;21:2313-2324.

▷ 다른 자료를 수정하여 사용한 경우

Reproduced (or Modified) from Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment com-

parisons. Stat Med 2002;21:2313-2324.

- 그래프는 의미가 상실되지 않는 충분한 크기여야 하며, 막대그래프인 경우 막대의 표시는 흑백으로 간결하고 명확하게 구별할 수 있게 하여야 한다.
- 그림의 제목은 그림의 아래 중앙정렬로 한다. 일련번호는 'Fig. 1.'이라는 표식 뒤에 한 칸을 띄고 제목을 작성한다. 제목 첫 단어의 첫 글자는 대문자를 사용하며 제목의 끝에 마침표를 찍지 않는다. 그림의 제목은 명료하게 절 혹은 구의 형태로 기술한다.
- 기호 사용 시 *, †, ‡, §, ||, ¶, ** 순으로 하며 이를 표, 그림 하단에 설명한다.
- 그림은 원본을 본문과 별도의 파일로 제출하여야 하며, 최소 300 dpi에서 5 × 5 cm 이상의 화질 (500 dpi 권장)을 가져야 한다. 또한, 그림 내에 지시자(indicator)가 위치할 경우에는 지시자가 없는 원본도 함께 제출하여야 한다.
- 그림과 표는 출판 규격 내의 A4 용지 크기 이하로 하여 선명하게 그리며 설명은 별도로 작성한다. 모든 선은 단선(single line)으로 하되 도표의 세로줄은 굵지 않는다.
- 영문으로 작성하기 어려운 설문지 등은 한글로 작성할 수 있으나, Appendix로 처리한다.

11. 저작권

본 학술지에 이미 게재되었거나 향후 게재되는 논문의 저작권은 한국보건의료연구원에 귀속된다. 논문 투고시「한국보건의료연구원 학술지 게재 동의 및 저작권 양도 합의서」(붙임 1) 제출로 논문의 저작권을 한국보건의료연구원에 이양하는 것으

로 본다. 또한 출판 편집권은 한국보건의료연구원에 귀속된다.

12. 원고의 투고

- 1) 투고는 이메일을 통해 온라인으로 이루어진다.
 - 이메일 주소: evidence_value@neca.re.kr
- 2) 이메일로 전송될 수 없는 자료의 경우, 우편을 통해 편집 위원회에 보내야 한다.
 - 편집위원회 주소: 서울특별시 중구 퇴계로 173 남산스퀘어 7층 지식정보확산팀
- 3) 원고는 수시로 접수하며 투고 시 원본 파일(MS Word, Hwp file)을 보내야 한다. 이 때 저자이름과 소속기관이 기재된 표지 파일과 이들이 기재되지 않은 원고 파일을 보낸다. 또한 한국보건의료연구원 학술지 게재 동의 및 저작권 양도 합의서도 함께 제출하여야 한다.

13. 원고 수정

게재가 결정된 원고는 필요한 경우 편집위원회에서 원고 내용에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 자구 및 체제를 수정할 수 있으며, 본 규정에 포함되지 않는 사항은 편집위원회의 의결에 따른다.

14. 지침의 적용

본 지침은 2015년 1월 1일 이후 투고된 논문부터 적용한다. 또한 이 지침에 나와 있지 않은 사항은 국제의학학술지편집인위원회(ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals에 따른다.

게재 동의 및 저작권 양도 합의서

수 신: 한국보건의료연구원 편집위원장 귀하

한국보건의료연구원 학술지인「근거와 가치(Evidence & Value)」에 다음 원고를 게재 및 출간함에 동의하며, 해당 원고에 대한 저작권을 게재가 승인된 날짜로부터 한국보건의료연구원의 소유로 양도합니다.

(모든)저자명

제 목

모든 저자가 이 합의서에 서명하여야 하나 부득이한 경우에는 저자대표가 다른 저자들의 동의를 구하여 대신할 수 있습니다.

	성 명	소 속	날 짜	서 명
저자 1				
저자 2				
저자 3				
저자 4				
저자 5				
저자 6				

