

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

VOL. 2 NO. 2 JUNE 2016

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

ISSN 2384-3594

Vol. 2, No. 2, June 2016

2권 2호(통권 제12호)

인쇄일: 2016년 6월 25일

발행일: 2016년 6월 30일

Aims and Scope

「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」는 한국보건의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency)의 공식 학술지로서, 2013년 9월 Evidence & Value로 창간된 이후(ISSN 2092-7932) 2015년 3월호부터 리뉴얼되어(Vol. 1, No. 1, 통권 7호) 발행되고 있으며 학술지 공식 약어명은 "Evid Value Healthcare (ISSN 2384-3594)"이다. 이 학술지는 매년 3월, 6월, 9월, 12월의 마지막 날에 발행되며, 다음의 분야에 대해 독창성 있는 저술을 실어 보건의료분야의 학술적 발전에 기여하고자 한다.

- 신의료기술 평가 등에 관한 업무를 포함한 보건의료기술의 안전성 · 유효성 등에 대한 정보수집 · 분석 · 평가 및 경제성 분석
- 보건의료기술에 대한 국가적인 근거 개발을 위한 연구의 지원
- 국민건강 개선효과 분석 및 연구개발 수요분석
- 보건의료기술에 관한 근거분석 및 평가결과의 보급 · 확산
- 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급에 대한 지원
- 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류 · 협력 및 보건의료에 관한 통계 · 정보의 수집 · 관리

「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」의 모든 논문은 한국보건의료연구원 사이트(http://www.neca.re.kr/center/researcher/values_list.jsp?boardNo=NW)에서 자유롭게 열람 및 인용할 수 있으며, 이메일과 우편을 통해 논문을 투고할 수 있다(evidence_value@neca.re.kr; 서울특별시 중구 퇴계로 173, 남산스퀘어 7층 지식정보확산팀).

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency.

Editorial Board

편집위원장 박 중 연(한국보건의료연구원 선임연구위원)

편집위원 (가나다순)

고 민 정(한국보건의료연구원 선임연구위원)	신 채 민(한국보건의료연구원 선임연구위원)
권 진 원(경북대학교 약학대학 교수)	유 명 순(서울대학교 보건대학원 교수)
김 남 순(한국보건사회연구원 연구위원)	이 상 무(한국보건의료연구원 선임연구위원)
김 석 현(한국보건의료연구원 선임연구위원)	이 준 영(고려대학교 통계학과 교수)
김 수 경(한국보건의료연구원 선임연구위원)	이 현 주(서울대학교 의과대학 교수)
김 수 영(한림대학교 의과대학 교수)	황 지 인(경희대학교 간호학과 교수)
문 기 태(한국보건의료연구원 선임연구위원)	

실무간사

최 미 영(한국보건의료연구원 부연구위원) 박 정 은(한국보건의료연구원 연구원)

Manuscript Editor

김 세 정((주)메드랑)

- 발행처 : 한국보건의료연구원
- 발행인 : 임태환

04554, 서울특별시 중구 퇴계로 173 남산스퀘어(구. 극동빌딩) 7층

Tel: 02-2174-2752, Fax: 02-725-4917

E-mail: evidence_value@neca.re.kr, Homepage: www.neca.re.kr

- 편집제작 : (주)메드랑

04001, 서울특별시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

Tel: 02-325-2093, Fax: 02-325-2095

E-mail: info@medrang.co.kr, Homepage: www.medrang.co.kr

© This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© This paper meets the requirements of KS X ISO 9706, ISO 9706-1994 and ANSI/NISO Z.39.48-1992 (Permanence of Paper).

Special Contribution	정부지원 임상연구의 발전 방향 47 장성구
Review Article	임상연구에 관하여 54 문기태
Original Articles	조현병 환자에서 비정형 장기지속형 주사제와 경구제의 6개월 추적관찰 기간 효과비교: 전향적 다기관 환자등록연구 59 박찬미, 박은정, 이승환, 김영훈, 정영철, 원승희, 이상규, 박선철, 배경열, 최진아, 최하진, 서재경, 최미영, 탁지연, 고민정, 김지영 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사의 효과: 체계적 문헌고찰 70 조송희, 서재경, 고민정, 이상민, 장보형, 장은진
NECA Journal Club	지카바이러스 감염에 의한 신경계 증후와 공중보건 위기 77 박만성

**Special
Contribution**

- Future directions of government sponsored clinical research 47
Sung-Goo Chang

Review Article

- Overview of clinical research 54
Kitae Moon

Original Articles

- Comparison of effects of atypical long-acting injections and oral
agents in schizophrenia for 6 months follow-up: a prospective
multicenter registry study 59
Chanmi Park, Eunjung Park, Seung-Hwan Lee, Young Hoon Kim, Young-Chul Chung,
Seunghee Won, Sang Kyu Lee, Seon-Cheol Park, Kyung-ryul Bae, Jin A Choi,
Ha Jin Tchoe, Jae Kyung Suh, Mi Young Choi, Jinyeun Tak, Min Jung Ko, Jiyoung Kim

- Effectiveness of procalcitonin test in patients with suspected sepsis:
a systematic review 70
Songhee Cho, Jae Kyung Suh, Minjeong Ko, Sangmin Lee, Bohyung Jang, Eun Jin Jang

NECA Journal Club

- Neurological manifestations of Zika virus infection and public
health crisis 77
Man-Seong Park

정부지원 임상연구의 발전 방향

장성구

경희대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 대한의학회

Future directions of government sponsored clinical research

Sung-Goo Chang

Department of Urology, Kyung Hee University School of Medicine, Korean Academy of Medical Science, Seoul, Korea

Key Words: Clinical study, Government financing, Prospective study, Research support

서론

과거 20여 년 전부터 현 정부에 이르기까지 정부는 해외 의 국민 환자의 국내 유치를 위한 전략으로 우리나라 임상의학의 장점을 홍보하였다. 대한민국의 임상의학은 “고품격의 의료 수준과 상대적으로 저렴한 의료 수가”라는 특징점을 구호로 내세웠다. 저렴한 의료 수가라는 표현이 적절한 것인지, 그 말속에 희생된 아픔은 간과하여도 되는지 몰라도 “고품격의 임상의학 수준”이라는 말은 특별한 부끄러움 없이 받아들일 만하다.

임상의학은 발전하는 과정에서 그 전 단계인 생명 과학 분야 연구의 기여와 성과, 그리고 환자 진료 성과를 제고하기 위한 의학의 발전이라는 토대 위에 이루어지는 것이기 때문에 의 생명과학의 최고 정점이라고 말할 수 있다. 그러나 이렇게 오랜 시간의 열정과 노력이 모여 이룩된 지식이자 한 국가 사회의 전체 의학 수준을 대변한다고 할 수 있는 임상의학도 무너지는 것은 정말 한순간의 일이다. 오늘날의 발전된 임상의학 수준이 피나는 과거 노력의 결과물이라는 사실을 잊고 눈앞의 꽃감을 빼 먹기만 하는 우를 범하고 있는지도 모른다.

우리의 눈앞에 전개되고 있는 발전된 임상의학의 질적 수준

을 유지 발전시키기 위해서는 다양한 형태의 임상연구가 지속적으로 수행되어야 한다. 이것은 절대 망각해서는 안 될 명제이다. 체계적이고 원칙적인 대단위 임상연구가 수행되고 그 결과를 토대로 더욱 발전된 수준의 임상학을 후손들에게 물려줄 수 있음을 잊어서는 안 된다.

임상연구(clinical research)라고 말하면 대부분 머릿속에 떠오르는 것은 새로운 항암제 개발, 항생제 개발, 또는 생약제제를 이용한 신약개발 정도일 것이다. 물론 이러한 형식의 임상연구도 분명한 임상연구이며 새로운 치료법 개발을 촉진하는 매우 중요한 의의가 있다. 이러한 연구의 대다수는 신약개발 임상연구로서 대개는 산업체가 연구비를 지불하는 형식을 취한다. 이는 일종의 산학협동 차원의 임상연구로서 권장할 만하다. 우리나라에서 수행되고 있는 임상연구 분야 중에는 가장 활발한 연구가 이루어지고 있는 것으로 평가된다.

식품의약품안전처의 보도자료에 의하면 임상시험계획 승인 건수가 2014년 652건에서 2015년 675건으로 늘어났으며 이것은 2011년 503건과 비교할 때 많은 증가를 보이고 있는 것이다. 특히 다국적 제약사의 초기 단계 임상시험 증가는 국내 임상시험기관의 인력, 시설 등 인프라가 잘 갖추어져 있고 국

Corresponding author: Sung-Goo Chang

Department of Urology, Kyung Hee University School of Medicine, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-958-8533, Fax: +82-2-959-6048, E-mail: sgchang@khu.ac.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

내 임상시험 수행에 대한 신뢰도가 높아져 제품 개발의 성패를 좌우하는 초기 단계 임상시험을 국내에서 많이 실시했기 때문이다[1].

그러나 본 고에서 필자가 논하고자 하는 소위 “정부 지원 임상연구”는 임상시험과는 연구의 방향성이나 목적 그리고 수행 방법에 있어서 차이가 있다. 질병에 대하여 적용되는 치료법이나 진단 방법을 비교하여 상대적인 효과를 확인하고, 나아가서 한국 사람을 한국의 의료체계 내에서 진료하면서 실제 효과를 확인하고 특정 질환의 진료 지침을 제시하기 위해서는 공공의 이익을 목적으로 한 객관적인 연구가 수행되어야 한다.

이러한 연구는 특정 산업체와의 이해관계를 벗어나야 하며, 실제 의료체계의 효과를 대표할 수 있는 연구가 수행되어야 하므로 연구비 지원의 주체는 정부가 되어야 할 것이다. 이를 고려하여 본 고에서는 정부 지원 임상연구의 발전을 위하여 임상연구의 현황, 방향성, 연구비 확보와 이해, 연구비의 관리 주체 등 전반적인 측면을 살펴보고자 한다.

본 론

임상연구의 여러 형태를 명명하면서 “정부 지원 임상연구”라는 말의 적절성 여부에 대해서는 논란이 있을 수 있다. 그러나 어떤 표현을 사용하든 관계없이 그 배경에 “특정 집단의 이해관계를 떠나서 국가 사회적 공공의 이익을 위하여 진행되는 연구자 주도형(investigator initiated trial, IIT)이며 전향적 임상연구(prospective study)”라는 정의가 포함되어 있으면 무방할 것으로 생각된다.

물론 자발적인 연구자 주도 임상연구에서도 이론상 얼마든지 공공의 이익을 위한 연구를 수행할 수 있겠지만, 현실적으로 국가 사회가 필요로 하는 임상연구의 규모나 효율성 그리고 연구 기간 등을 고려하면 순수 개인 연구자의 의지만으로 접근한다는 것은 불가능한 일이라고 생각된다.

연구자 주도 임상연구(IIT)는 investigator sponsored trial, investigator initiated study, non-commercial trial, academic clinical trial, investigator driven clinical trial 등 다양한 동의어를 갖고 있는데, 가장 중요한 개념적 정의는 상업적 목적(commercial entity)의 연구지원(sponsor)을 받지 않는 연구임을 의미한다[2]. 그러므로 국가적 공익을 위한 연구자 주도 임상연구의 지원(sponsor)은 정부에서 책임을 지야 한다는 것을 전제하고 의견을 개진하여 보겠다.

1. 국내 임상연구의 현황

지금까지 이루어진 국내 임상연구 전체를 분석한다는 것은 매우 어려운 일이다. 특히 연구 결과 자료가 빅데이터로 축적된 최신의 결과가 아닌 과거의 연구 결과를 추적한다는 것은 불가능한 일일 뿐 아니라 그 연구 결과를 바탕으로 무엇인가 새로운 연구의 방향성을 찾아본다는 것은 매우 무의미하다.

그 첫 번째 이유는 연구 도구가 통일되어 있지 않고 지나치게 자의적 구성에 의한 연구였기 때문에 결과를 상호 비교한다는 것이 매우 힘들다는 것이다. 두 번째는 일부에서 연구자 주도 임상연구라고는 하지만, 연구 내용이 지나치게 주관적이고 다양하여 향후 정부 정책을 세운다든지 국가적인 질병 관리 측면에서 도움을 받을 수 있는 정보의 일관성이 떨어진다. 경우에 따라서는 전향적 연구와 후향적 연구가 혼재하여 있는 경우가 있기도 하다.

필자는 지난 4년간 정부의 연구비 지원을 통하여 여러 학회의 대표자들이 참여하는 학제적인 접근 방법으로 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증에 대한 각각의 임상진료지침을 개발하는 데 직간접으로 참여하였다. 필자 개인의 연구에 의한 개발 사업이 아니고 대한의학회가 주도한 사업의 책임자로서 철저한 중재자 역할을 하였다.

실질적인 개발은 각각의 질환에 관련된 학회에서 대표를 추천 받아 임상진료지침 제정위원으로 활동하게 하였다. 이러한 다학제적인 개발에 따라 한 종류의 진료지침을 개발하는 데 8~10곳의 전문 학회를 대표하는 사람들로 제정위원을 구성하였고, 그 밑에 30~40여 명의 전문 실무위원을 구성하여 진료지침을 제정하였다.

진료지침의 제정에는 각각의 질환별로 25개월 전후가 소요되었다. 이 임상진료지침은 다시 5년 주기로 새롭게 보강될 것이다. 새로운(de novo) 연구를 통한 질병별 한국적 고유 진료지침을 만들 수 있었다면 더할 나위 없이 좋은 일이었겠지만 참고문헌으로 사용할 만한 전국적 연구와 전향적 연구가 없으므로 불가능한 일이었다.

불가피하게 이미 개발된 가이드라인을 활용하는 수용개발을 택할 수밖에 없었는데, 고혈압 4,017편, 당뇨병 6,469편의 논문을 검색하여 randomized controlled trial, meta-analysis, systemic review와 같은 양질의 근거를 권고 도출에 최종 반영하였는데 불행하게도 국내 임상논문은 한 편도 해당하는 논문이 없었다. 이것은 국내에서 시행된 임상연구가 신뢰성이 떨어진다는 것을 의미하는 것이 아니고, 연구 방법론적인 측면에 지나치게 주관적인 접근만을 하였다는 것을 의미한다. 즉 많은 노력 대비 효율이 떨어지는 연구를 하였다는 것을

암시하고 있다. 다른 측면에서 본다면 국내 임상연구의 취약점이기도 하다. 그러므로 향후 공공의 이익을 위한 임상연구를 시행할 때는 연구 디자인부터 체계적이고 통일된 방향성을 갖추어 목적 지향적인 것이 되어야 할 것이다.

이러한 사업의 가능성을 여러 곳에서 찾아볼 수 있는데 그 첫 번째가 국내 의료진의 임상연구에 대한 능력이 지속적으로 발전하고 있다는 것이다. 한국 임상연구 데이터베이스(Korean Clinical Trials Database) [3]의 검색 결과를 보면, 국외 학술지에 게재된 임상연구가 2000년 이전에 59편에 불과하였으나 2001~2010년 사이 10년간에 616편으로 증가하였으며 특히 2011~2014년의 짧은 4년간에 보고된 논문이 890편으로 증가하였다. 이러한 현상은 국내 연구진의 향상된 임상연구 수준과 능력을 의미한다.

2. 정부 예산에 나타난 임상연구비의 허상

사회보장의 확대는 복지국가를 지향하는 현 시대적인 상황에서 어쩔 수 없는 일이라 하겠다. 과거 국방부 예산이나 교육부 예산이 국가 예산의 상당 부분을 점유했던 사실에 비추어 엄청난 변화라고 할 수 있겠다.

최근 보건복지부의 예산이 급격히 증가한 것은 사실이지만 내용을 보면 대부분은 사회복지에 관한 예산이다. 순수한 보건 분야 예산은 보건복지부 1년 예산의 7% 정도 수준이므로 이를 통하여 우리나라 보건 분야 예산의 웅색함을 예측할 수 있다.

2016년도 우리 정부의 보건복지부 R&D 규모는 2015년도 5,246억 원 대비 1.4% 늘어난 5,323억 원이다. 그러나 인건비(국립병원 연구비), 기관운영비 및 기타 예산 753억 원을 제외한 4,570억 원(신규과제 926억 원, 계속 과제 3,644억 원)의 예산을 26개 사업에 투입할 예정이다[4].

정부의 예산을 중심으로 이루어지는 사업이 워낙 다양한 분야를 책임져야 하는 것은 주지의 사실이다. 어찌하였든 2016년도 임상연구 사업 예산은 전년도 대비 12.8% 증액(1,538백만 원)된 11,562백만 원이다. 즉 순수 임상연구비는 2016년도 보건복지부 총 R&D의 2.5% 내외의 수준이다.

국가마다 경제규모가 차이가 나기 때문에 직접적인 비교는 불가능하다고 할 수 있지만 현재의 임상연구비의 투자 정도는 그 나라의 향후 임상의학 수준을 예측할 수 있는 지표가 되는 것은 틀림없는 사실이다.

미국은 6년 전인 2010년, 이미 연 6억 달러의 정부 예산을 투자하였고, 오바마 정부의 임상연구 진흥 정책에 따라 Patients Centered Outcome Research Institute라는 조직을 통하여 우리 돈으로 6,500억 원을 임상연구에 투입하고 있으며,

영국 역시 1조 7,000억 원의 재원을 투입하여 NIHR Evaluation Trials and Studies Coordinating Centre라는 조직의 지원 하에 공공의 이익을 위한 임상연구를 실시하고 있다[5].

우리나라에서는 과거에 “근거창출임상연구 국가사업단(National Strategic Coordinating Center of Clinical Research, NSCR)”을 발족하여 연간 100억 원 규모의 본격적인 임상연구를 실시하였으나 여러 문제에 봉착하여 효율적이지 못한 가운데 사업을 종료한 바 있다. 그러나 비록 연구비의 규모는 형편없이 작지만, 우리나라에서 임상연구라는 기본적인 개념이 적용되어 운영된 최초의 사업단이었다는 측면에서는 긍정적으로 평가할 만하다.

현재 정부에서는 한국보건 의료연구원을 중심으로 연간 100억 원 규모의 “국민건강 임상연구 사업”을 추진 중인데, 다행스럽다는 생각과 함께 예산의 규모가 증액되지 않고 제자리에 맴돌고 있어서 안타깝다. 만일 임상연구에 대한 정부 예산이 매년 증액되지 않으면 불과 몇 년이 지나면 더 이상의 연구가 진행될 수 없는 상황에 봉착하게 된다. 규모에서 보면 100억 원이 결코 작은 예산은 아니지만 동시에 한 국가의 보건의료 임상연구비의 총예산이라고 생각하면 크다고는 볼 수는 없다. 전향적인 차원에서 미국이나 영국과 같은 선진국의 임상연구 예산 규모를 참고하여야 한다.

정부 예산 집행에서 예산상 편성할 수 없는 예상 지출, 특히 인건비에 대한 계정과목 변경과 같은 편법에 “임상연구비”라는 말이 자주 사용됐다. 아주 오래된 관행 같은 것이다. 그렇기 때문에 정부 예산을 다루는 국회 등에서 우리나라의 임상연구비가 꽤 많다고 오해할 수 있으며, 임상연구비의 증액은 의사들 개인의 배만 채워 준다는 의구심을 가진 경우도 종종 볼 수 있다.

3. 정부 지원 임상연구 예산 확보를 위한 대책의 필요

전술하였듯이 공공의 이익을 위한 임상연구 예산은 철저하게 정부 재정으로 진행되어야 한다. 다시 말해 임상연구 능력이 풍부한 우리나라의 임상 의학자들을 통하여 공공의 이익과 사회에 기여하기 위한 임상연구가 진행되어야 한다는 것이다. 그러나 정부 부처나 국회 내에 임상연구에 관심을 갖고 중요한 역할을 할 관계자들의 대부분이 임상연구에 대하여 잘못 이해하고 있는 현실이 참 안타깝다.

제약업체가 주관이 되어 실시하고 있는 신약개발 임상연구, 혹은 사업체 주도의 임상연구만을 연상하여 “임상연구란 관련 기업에서 연구비를 지원하여 수행하는 것”이라는 고정 관념이 의외로 강하게 뿌리내려 있다. 정부 지원 임상연구를 위한 예

산 확보를 위해서는 이렇게 잘못된 개념부터 타파하여야 한다. 사실 과거에 정부가 지원한 임상연구라는 것이 극히 일부의 신약개발에 국한되어 있으므로 임상연구란 신약개발, 신의료 기술의 개발 등이라는 제한된 개념을 가진 정부 관료나 국회의원들이 상당히 많다. 이들의 대다수가 정부의 예산을 편성하고 승인하는 중요한 위치에 있으므로 더욱더 문제는 심각하다.

진정한 의미의 임상연구는 현재 매일 접하고 있는 여러 종류의 질병에 관하여 좀 더 나은 진단 방법이나 치료법을 개발하여 질병 치료에 대한 미래지향적인 우수성과 효율성을 확보하는 아주 광범위한 연구라는 것을 이해하여야 한다. 또한, 질병별로 한국적 특성이나 고유한 진단과 치료법, 그리고 진료 지침을 개발하여야 한다.

지금까지 우리나라에서는 임상연구를 등한시하였기 때문에 질병의 현대 의학적 진단, 치료, 관리의 방법을 서양에서 개발된 의학적인 방법을 그대로 답습하였다고 할 수 있다. 좀 과하게 표현한다면 의학 지식의 식민지가 되어 있는 것이다. 정부에서는 이러한 상황을 타파하고 미래 지향적인 방향을 모색하기 위하여 과거 수년 동안 막대한 예산을 투입하였지만, 그 결과는 비과학적이고 편의주의적인 곳에 투자함으로써 얻은 것은 아무것도 없다.

과학 기술이나 의생명과학에 대한 국가적인 전략을 세우면서 “우리 것이 곧 세계적인 것이야”와 같은 주관적인 논리가 저변에 깔려 있는 한 끝없는 공전을 벗어나지 못하고 결국 한국적인 울타리를 넘지 못하게 될 것이다. 연구라는 것은 과학적이고 합리적인 지식의 바탕 위에서 이루어져야 하기 때문이다.

2016년 예산 관련 국가과학기술심의회 생명의료 전문위원회 심의 대상에 보면 생명 보건의료 기술 사업이 미래부 2개 사업, 환경부 1개, 산업부 3개, 식약처 4개, 범부처 및 다부처 2개, 그리고 복지부 13개 사업으로 되어 있다. 이렇게 생명의료에 대한 정부 사업이 여러 부처로 나누어져 있는 것 또한 임상연구를 위한 예산 확보에 장애 요소가 된다. 정부는 정부 나름대로의 이유가 있겠지만 유사한 정부 사업이 다양한 부처로 산재되어 있는 경우, 사업의 효율성을 꼭 평가해 보아야 한다.

정부의 생명 보건의료기술 사업목록을 살펴보면 신약개발 사업이 전체 13개 사업인데 복지부 소속 사업이 9개, 미래부 1개, 식약처 2개, 범부처(3개 부처) 1개 사업으로 되어 있다. 의료기기에 대한 6개 사업은 산업부 3개, 식약처 2개, 복지부가 1개 사업을 수행한다. 줄기세포 2개 사업은 모두 복지부 소관 사업이고, 유전체 2개 사업은 범부처와 환경부가 각각 1개 사업씩 나누어 사업을 하고 뇌과학 2개 사업은 각각 미래부와 복지부 소관이다. 이들 전체를 통해 임상연구와 관련지을 수 있

는 사업은 단 한 개이다. “임상연구 인프라 조성”사업으로 추정되는데 신약개발 13개 사업 중의 하나이며(1/13), 생명보건의료기술 25개 사업 중 하나(1/25)로 추정된다. 이것이 정부 당국의 인식 속에 잠재된 임상연구에 대한 인식으로 사료된다.

이렇게 열악한 환경임에도 불구하고 정부 지원 임상연구를 위한 예산을 확보해야 하는 이유는 현재 우리나라 임상의학 수준에 만족해서는 안 되며, 좀 더 발전된 미래의 임상의학을 위해서 바로 지금 많은 연구가 이루어져야 하기 때문이다. 임상연구의 중요성을 알고 있는 전문가 단체에서는 임상연구의 중요성에 대한 대국민, 대정부, 대국회 홍보 활동을 통하여 예산 확보에 총력을 기울여야 할 것이다. 특히 임상연구의 중요성에 대하여 대국민 홍보를 통한 이해를 추구하는 것이 중요하다. 여론을 통해 힘을 얻을 수도 있겠지만, 더욱 큰 장점은 대국민 캠페인을 벌이는 동안 국민이 스스로 건강이나 의료의 실체에 대하여 이해와 교육을 접할 수 있다는 것이다. 이러한 점을 고려하여 불 때 소위 민간 시민 단체(민), 정부의 실무부처(관), 임상의학 전문 학술 단체(학), 그리고 산업체(산)에 이르는 홍보단체를 구성하여 정부, 국회, 국민에게 임상연구의 필요성을 홍보하고 협조를 구하는 일에 적극적으로 나서야 한다.

4. 효율적인 임상연구

1) 연구의 방향성

임상연구는 아주 광범위한 분야에 걸쳐 이루어지고 있다. 그러나 필자는 의사의 환자 진료를 중심으로 하는 임상의학 연구라는 범주에 국한하고자 한다. 그럼에도 임상연구 주제가 매우 광범위하므로 연구자가 요구하는 대로 자유로운 주제의 연구가 이루어진다면 연구 결과의 다양성은 확보할 수 있지만, 방향성을 가지기는 어렵다. 특히 “정부 지원”은 정책적으로 예산을 투입하는 것이므로 연구 목표가 보다 분명해야 한다.

따라서 연구의 방향은 보건의료 정책 과제를 중심으로 주제를 선정하고 이에 따라 수행되는 하향식 개발(top-down)을 추진하되 연구의 수행은 가급적 실제 임상 근거를 생성하기 위한 “연구자 주도 임상연구(IIT)”가 될 수 있도록 상세 주제에서의 자율성이 보장되는 것이 필요하다. 또한 우리나라 체계에서의 실제 효과에 대한 근거 생성을 위해 전향적 임상연구(prospective clinical study)에 많은 투자가 이루어질 필요가 있다.

또한 하향식 주제를 통한 연구가 성공을 거두려면 선정된 주제의 합리성을 확보하기 위해 많은 노력을 기울여야 한다. 정부 지원에 걸맞은 임상연구인지, 연구 결과가 전체 국민과 국가사회에 공공적 이익을 창출할 수 있을 것인지, 현재 임상

분야에 사회적으로 많은 문제와 부담(burden)이 되고 있는 분야인지, 미래 임상 진료를 위해서는 반드시 수행되어야 하는 연구 분야인지 등 보건의료를 둘러싼 상황과 연구의 실효성에 대한 판단이 선행되어야 한다.

정부 지원 임상연구가 효율적으로 수행되기 위해서는 임상 전체 분야의 전문가로 구성된 상설 기구에 준하는 가치 “연구 주제개발위원회” 등 체계적인 노력을 기울이기 위한 단계가 필요하다. 이 위원회에서는 연구의 주제 선정은 물론이거니와 임상연구의 국가적 방향을 설정하는 전문적인 역할을 수행할 수 있어야 한다.

과거 “근거창출임상연구 국가사업단(NSCR)”의 운영을 되짚어 보면 2013년 하향식 과제 비율이 2.3% (92억 5천만 원 중 2억 1천만 원), 2014년에는 4.3% (80억 원 중 3억 4천만 원)에 불과하였다[6]. 연구비 거의 대부분이 연구자 수요형으로 집행된 것이다. 물론 연구자 수요형으로 진행하였다고 하여 연구의 충실성이 결여된 것은 아니다. 다만, 정부가 투자한 연구비가 얻어 올 수 있는 공공의 이익을 위한 결과물이 다양한 반면에 성과가 산재함으로 인해 정책적 활용도 및 지속적인 추진 방향을 설정하는 데 도움이 되지 못한 면이 있다는 것이다.

2) 연구비의 운영관리

국가에서 제공하는 연구비의 효율적 활용을 위해 필요한 것은 임상연구를 수행하면서 통상적 진료에 대한 건강보험급여 보장이 명확해야 하는 점이다. 기업체 주도의 임상시험의 경우를 제외하고 의료기관 내에서 시행하는 임상연구는 대부분 통상의 진료를 바탕으로 이의 심화 및 확장에 대한 연구를 수행하는 것이다. 이에 대한 급여를 보장함으로써 국가 연구비의 효율적 집행이 가능해진다.

또한 국가 임상연구에 많은 연구자들이 좋은 계획서를 가지고 참여할 수 있도록 “연구 공모기간”이 충분해야 하는 것은 연구의 실행성 측면에서 아주 중요하다. 특히 지금 필자가 주장하고 있는 “정부 지원 연구자 중심 전향적 임상연구”는 연구계획서 작성에 많은 시간이 소요된다. 그래서 연구자들에게 현재 주어지는 1개월 정도 기간 이상의 준비할 시간이 필요하다. 이는 특히 상설에 준하는 “연구주제 선정위원회” 등을 통해 연구주제를 공론화하는 절차를 마련함으로써 보다 수월하게 개선될 것으로 생각된다.

전반적인 국가임상연구비의 효율적 활용을 위해서는 국책 연구 사업의 분야별 통합 등 조정을 통한 관리 효율화가 이루어질 필요가 있다. 이것은 국민의 세금으로 수행되는 국가 주도 연구 사업의 낭비를 없애고 성과를 높이기 위한 기본적인

단초라고 생각한다.

3) 연구 결과의 평가와 효율화

연구자들의 연구에 대한 중간 평가나 종료 후 최종 평가의 기준은 그렇게 큰 관심거리가 되지 못할 수 있다. 연구 계획서 심사를 시행하여 최종 선정되는 전 과정에서 연구 결과의 평가 기준은 이미 연구 공모 때 제시된 것이나 마찬가지이기 때문이다. 따라서 평가를 보다 내실 있게 하기 위해서는 연구자들이 성과산출과 평가에 대해 사전에 충분히 인식할 수 있도록 연구 공모 시 공고에 더욱 자세히 공지하여야 한다.

과거처럼 “이 연구비로 수행하는 연구 결과는 SCI 논문을 몇 편 게재하여야 한다.”하는 형식의 결과 보고서의 요구는 구시대적인 것이다. 왜냐하면 대부분의 좋은 연구 결과는 SCI 등 재학술지에 게재되는 것이 당연한 일이 되었기 때문이다. 그렇기 때문에 연구 결과에 대한 평가는 연구자가 최초 제안했던 연구 계획서 대비 실제 도출된 결과의 성과를 심층적으로 분석하여 평가해야 한다. 이것이 중요한 이유는 연구라는 것이 처음 세웠던 가설이 입증되는 것도 중요하지만 가설을 뒤엎는 연구 결과 역시 새로운 그 무엇인가를 제시하는 경우가 많기 때문이다. 이러한 측면을 고려한다면 연구 결과가 임상의 의사결정에 직접 활용되거나 건강보험 급여 기준으로 활용될 수 있도록 새로운 임상진료지침으로 반영될 수 있는지를 파악하는 것이 더 효과적일 것이다.

국가의 예산이 투입되어 수행한 모든 연구 결과는 국가에 귀속되어 향후 의학 발전은 물론이고 국가의 보건의료 정책을 수립하는 데 귀중한 자료가 되어야 하는 만큼 연구 결과의 정책자료화와 더불어 산출된 환자등록자료 등 임상자료는 자원화하여 국가 빅데이터로 편입될 수 있도록 체계화하여야 한다. 이들 연구자원은 향후 연구에도 중요한 기반이 되는 국가임상연구의 인프라로서 계속 기능하게 될 것이다.

제 언

이상과 같이 임상연구의 중요성을 주장하면서 몇 가지의 제안을 한다.

1. 국민들의 삶의 질과 직결되어 있는 의료는 임상의학이며 이는 한 국가 사회의 품격을 측정하는 척도이다.
2. 임상의학의 수준은 생명과학과 기초의학의 발전이라는 기반 위에 이룩된 의생명과학의 정점을 의미한다.
3. 임상의학의 발전을 위해서는 미래지향적인 임상연구가 필수적이다.

4. 국가와 사회의 공공 이익을 창출하는 임상연구는 정부지원에 의하여 수행되어야 하며, 그 형태는 “연구비를 정부가 지원하는(government sponsored), 하향식(top-down), 연구자 주도(IITs), 전향적 임상연구(prospective clinical study)”가 되어야 한다.

5. 임상의학의 전 분야를 아우를 수 있는 “연구 주제 선정 및 발굴 위원회”를 상설에 준하여 운영하여야 한다.

6. 연구 결과 평가에 있어서 그 기준을 현재와 같이 SCI 게재 논문 수로 하여서는 안 되며 미래지향적인 방향으로 전환하여야 한다.

7. 이상과 같은 목적과 기대를 달성하기 위해서는 정부의 임상연구비 확보가 기본이 되어야한다. 이를 위해서 임상연구의 중요성에 대하여 대국민 홍보, 대국회 홍보, 전문가 집단의 재능 기부가 필요하다.

필자의 견해를 피력한 <정부지원 임상연구 수행 흐름도> (Fig. 1)를 참고하면 본인의 일천한 제안이나 주장하고자 하는 내용을 이해하는 데 도움이 되리라고 생각한다.

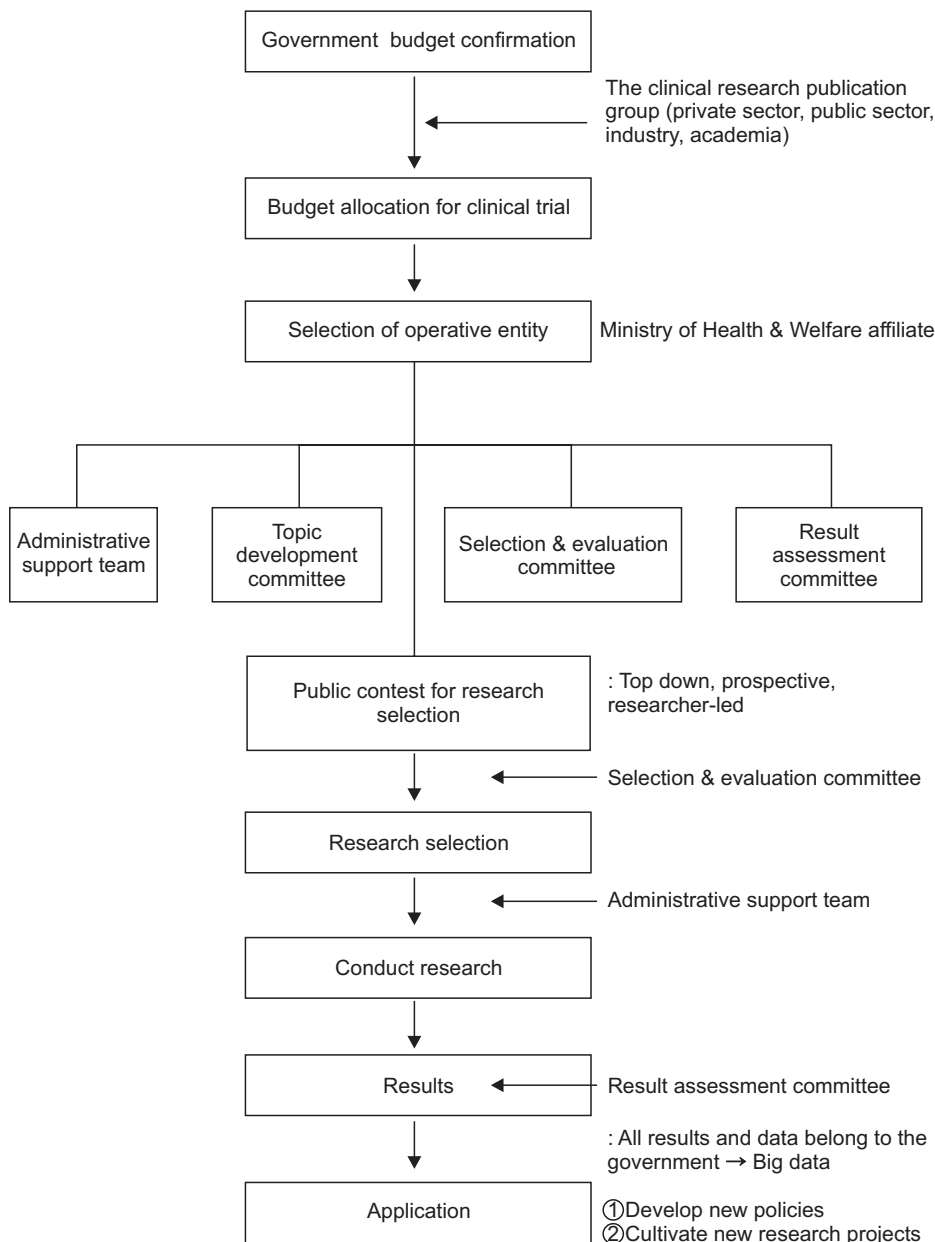


Fig. 1. Desirable government sponsored clinical trials flowchart.

REFERENCES

1. Press release by the Ministry of Food and Drug Safety. 2015 Clinical trial approval status & regular inspection report [Homepage on the Internet]. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2016 [updated 2016 Feb 25; cited 2016 Mar 2]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=675&pageNo=13&seq=30581&cmd=v>.
2. Tan S. Chapter 1. Introduction. In: ITT Made Easy. Singapore: Quintiles Asia; 2014. pp.1-8.
3. Korean Clinical Trials Database [Homepage on the Internet]. Cheongju: Medical Research Information Center [cited 2016 May 10]. Available from: <http://kct.medic.or.kr/>.
4. Press release by the Ministry of Health and Welfare. Research & development in the healthcare/medical sectors help raise living standards and develop leading technologies [Homepage on the Internet]. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2015 [updated 2015 Dec 28; cited 2016 Jan 5]. Available from: http://www.mohw.go.kr/front_new/al/sal0301vwjps?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&page=31&CONT_SEQ=329227.
5. Park SJ. More clinical trials should be conducted for public interest [Homepage on the Internet]. Seoul: Medical Observer; 2014 [updated 2014 Sep 15; cited 2016 May 10]. Available from: <http://www.monews.co.kr/news/articleView.html?idxno=76667>.
6. Final report by the National Strategic Coordinating Center for Clinical Research. Seoul: NSCR; 2015 Apr. Report No.: HI10C2020. 7393 p.

임상연구에 관하여

문기태

한국보건 의료연구원

Overview of clinical research

Kitae Moon

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

This paper reviews current trends in clinical research. Clinical research can be defined as the study of humans or groups of humans. In the field of clinical research, Korea ranks 7th in the world. To improve healthcare policy and clinical strategy for diagnosis and treatment, scientific evidence based on clinical research is needed. To increase the transparency of clinical research, all clinical research should be registered before starting. To register clinical research, the World Health Organization (WHO) established International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), and the Korea Centers for Disease Control and Prevention established Clinical Research Information Service (CRIS). CRIS is approved by the WHO as a primary registry and meets the criteria of ICTRP. The United Kingdom and the United States established National Institute for Health Research and Patient-Centered Outcomes Research Institute respectively to fund clinical research publicly. The United States 'ClinicalTrials.gov' is the most well-known web clinical research registry service. Industry led research has therefore, governments of advanced countries have increased public research funds.

Key Words: Clinical research, Clinical trial, NIHR, PCORI, CRIS, ICTRP, ClinicalTrials.gov

서론

임상연구(clinical research)는 인간을 대상으로 하는 연구로 의학, 보건학에서 가장 중요한 분야이다. 현대 의학과 보건학 발전의 근간이 임상연구로부터 비롯되었다고 볼 수도 있다. 최초의 임상시험은 구약성서의 다니엘서에서 육식과 채식에 관한 이야기에서 그 유래를 찾을 수 있다고 한다[1]. 현대적인 의미에서 임상연구를 최초로 한 사람은 영국의 해군군 의관이었던 James Lind로 괴혈병에 걸린 선원들을 치료하기 위해 1747년 행해진 시험을 꼽는다. 영국에서는 이를 기리고

자 National Institute for Health Research (NIHR)의 임상연구 우선순위를 설정하는 민간협의기구를 James Lind Alliance (JLA)라고 명명하였다[2].

임상연구 전체에 대한 공식적인 통계는 없으나 임상시험에 대한 식품의약품안전처 승인현황을 보면, 1998년 우리나라의 임상시험 건수는 42건에서 2014년 652건으로 비약적으로 증가하였다[3]. 과거에는 임상시험을 접하기가 어려웠으나 최근에는 지하철에서도 임상시험 피험자를 모집하는 광고를 종종 볼 수 있다. 임상시험을 등록하는 웹 기반 프로그램인 미국 ClinicalTrials.gov에 따르면 우리나라는 세계 7위를 차지할

Corresponding author: Kitae Moon

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegy-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2881, Fax: +82-2-2174-0373, E-mail: ktmooon@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

정도로 임상연구에 대한 위상도 높아졌다[4].

본 론

1. 임상연구의 정의

임상연구는 정의를 내리기가 쉽지 않은데, 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에서는 “Clinical research is research that directly involves a particular person or group of people, or that uses materials from humans, such as their behavior or samples of their tissue.”로 정의를 내린 바 있다. 즉, 특정한 사람이나 인구집단에 개입하거나, 또는 인간의 행위나 인체조직 같은 인간에게서 나온 시료를 이용하는 연구로 정의하고 있다[5].

임상연구와 유사한 단어로 임상시험이 있는데 NIH에서는 “A clinical trial is one type of clinical research that follows a pre-defined plan or protocol”이라고 정의한다[5]. 즉, 임상시험이란 임상연구의 한 가지 형태로서 미리 정의된 계획이나 프로토콜에 따라 하는 연구를 말한다.

우리나라에서는 공식적인 기관이나 법률에서 임상시험의 정의에 관해 언급하고 있지는 않지만, 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙에서 임상연구라는 단어 대신에 인간대상연구라는 단어로 정의하고 있는데 이때 인간대상연구가 임상연구와 비슷한 개념이라고 할 수 있다[6].

위의 시행규칙 2조에서 인간대상연구의 범위는 1) 사람을 대상으로 물리적으로 개입하는 연구, 2) 의사소통, 대인접촉 등의 상호작용을 통하여 수행하는 연구, 3) 개인을 식별할 수 있는 정보를 이용하는 연구로 정의하고 있다[6].

임상연구 대부분이 신약개발을 위한 산업체 주도 연구인데 이 글에서는 국가에서 연구비를 지원하는 공익적 임상연구에 초점을 맞추고자 한다. 공익적 임상연구는 연구결과와 이해상충(conflict of interest, COI)이 없고, 그 결과가 정책 결정 등 공공을 위한 목적으로 사용되는 연구라고 할 수 있다.

2. 임상연구 등록 시스템

임상연구는 보통 비용이 많이 들고 그 결과가 신약의 허가, 보험 등재 등 여러 가지 중요한 결정에 사용된다. 그래서 세계적으로 임상연구를 등록하는 시스템이 있다. 임상시험 및 연구의 등록은 임상연구 대상자에 대한 보호를 강화하고, 연구결과와 객관성 및 투명성을 확보하며 윤리적으로 임상시험 또는 연구를 수행할 수 있도록 하게 하는 장치를 마련하기 위하여 전 세계적으로 추진됐다.

세계의사회가 채택한 헬싱키 선언에서 ‘모든 인간대상연구는 최초 연구대상자를 모집하기 전에 일반대중이 접근할 수 있는 데이터베이스에 등록하여야 한다’라고 규정하고 있으며[7], 국제의학학술지편집인위원회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)에서는 회원 학술지에 임상시험 결과를 발표하기 위한 조건으로 임상연구 등록을 하도록 요구하고 있다[8].

1) 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)

CRIS는 우리나라에서 운영하는 임상연구에 대한 온라인 등록 시스템으로서 보건복지부의 지원을 받아 질병관리본부에서 구축하여 국립보건원에서 운영하고 있으며, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)에 세계 11번째 registry로 가입하였다[9].

CRIS의 목적은 임상시험(연구) 수행의 등록/관리를 통한 임상연구자 간의 정보공유 및 임상연구 윤리성 확보이다[9].

우리나라에서는 임상연구를 등록하는 것이 법적인 의무사항이 아니고 권고사항이다. 임상시험 또는 연구의 등록에 대하여 식품의약품안전처와 여러 기관의 임상윤리심의위원회 등에서 등록을 권고하고 있다. 단, 보건복지부로부터 연구비 지원을 받은 과제 중 임상연구과제는 임상연구등록을 반드시 하여야 한다[9].

2) 미국의 ClinicalTrials.gov [4]

대표적인 임상연구 등록시스템으로, 임상시험과 관찰연구를 포함한 임상연구를 등록할 수 있는 웹사이트이다. 연구 시작 시 연구 계획서와 프로토콜을 등록하게 되어 있다. 그래서 연구결과가 나오는 시점에 프로토콜을 임의로 변경하지 못하도록 하는 한편 연구가 계획대로 진행되었는지 검증하는 자료가 된다. 또한 출판 비플립(publication bias)을 줄일 수 있으며, 학술지 편집자 등에게 연구 전반을 이해할 수 있게 해주고 연구비를 보다 더 효율적으로 배분할 수 있게 해줄 뿐 아니라 연구윤리위원회에서 연구의 적절성을 판단하는 데 도움을 준다.

여기에 등록되지 않은 연구는 미국 Food and Drug Administration (FDA) 허가에서 거부될 수 있으며, 학술지에도 실리기가 어렵다. 이렇게 될 수 있었던 것은 처음부터 FDA 법에 따라서 만들어졌기 때문이다.

ClinicalTrials.gov는 웹 기반의 저장소로 환자, 환자 가족,

보건의료전문가, 연구자, 그리고 대중들이 쉽게 공개적으로 임상연구에 대한 정보를 얻을 수 있도록 만들어졌다. 일종의 웹 사이트이면서 레지스트리라고 할 수 있다.

ClinicalTrials.gov에 2000년부터 2015년까지 등록된 전체 임상시험은 209,390건으로 집계되었고 이중 북미에서 진행된 시험이 약 절반이었다. 한국은 아시아권에서 중국 다음으로 임상시험 건수가 많이 등록되었다[3].

3) 세계보건기구(WHO) International Clinical Trials Registry Platform

WHO에서는 국제임상시험등록 플랫폼(ICTRP)을 구축하여, WHO ICTRP에서 승인한 각 국의 국가대표 등록시스템(primary registry)들 간의 네트워크를 형성, 각 국의 임상연구 정보를 국제적으로 공유할 수 있게 하였다[10]. 또한, 미국, 영국, 오스트레일리아, 캐나다 등을 비롯한 여러 국가에서는 임상시험 또는 연구의 등록을 법 제도화 또는 임상연구 윤리규정에 명문화하여 자국에서 수행되고 있는 임상시험 또는 연구를 등록하도록 하고 있다[9].

WHO에서는 각 국의 대표 등록시스템에 등록된 연구정보를 취합하여 공개하는 글로벌 수준의 단일 창구인 registry platform을 2007년에 구축하였다. ICTRP의 미션은 보건의료와 관련된 의사결정을 하는 모든 사람이 접근하여 연구에 대해 완전히 이해할 수 있도록 하기 위한 것이며, 연구의 투명성을 높이고 궁극적으로 연구의 타당성과 과학적 근거 기반의 가치를 강화하는 데 있다. 또한 WHO는 '모든 임상시험을 등록하는 것은 과학적, 윤리적, 도덕적 책임이다'라고 명시하고 있다[10].

3. 외국의 임상연구

1) 영국의 공익적 임상연구

영국 NIHR은 National Health Service (NHS)에서 수행되는 의료서비스에 대한 의사결정을 지원하는 역할을 하는 기관으로 연간 예산 약 10억 파운드(약 1조 8,000억 원)에 이른다.

NIHR의 연구프로그램은 다섯 분야로 지원되는데, 첫 번째는 의료기술에 대한 효능평가를 주로 하는 Efficacy and Mechanism Evaluation (EME) Programme, 두 번째는 의료제도와 전달체계에 대해 연구하는 Health Service and Delivery Research (HS&DR) Programme, 세 번째는 의료기술 평가인 Health Technology Assessment (HTA), 네 번째는 공공보건에 대해 연구하는 Public Health Research (PHR),

그리고 마지막으로 체계적 문헌고찰 연구를 하는 Systematic Reviews (SR) Programme으로 구성되어 있다.

영국은 임상연구 주제를 JLA라고 하는 비영리 민간기구를 통해 선정하는데, 여기에 임상연구자, 환자, 보호자가 같이 모여 있는 우선순위설정협의체(Priority Setting Partnerships, PSPs)에서 연구 우선순위를 정한다. JLA는 2004년에 설립된 기구로 38개 분과별(치매, 우울증, 여드름 등)로 10개의 주제를 선정하고 그 중에서 우선적으로 연구해야 할 주제를 뽑는다[2].

2) 미국의 공익적 임상연구

미국의 임상연구는 Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)에서 담당하고 있다. 명칭에서 알 수 있듯이 환자에게 필요한 의료정보를 제공하여 환자가 의사결정에 참여할 수 있도록 하는 것을 목표로 설립되었다. 이를 위해 기존의 예방, 진단, 치료법 간의 비교 우위에 관한 연구를 하는데 이를 Comparative Effectiveness Research (CER)라고 한다[11].

미국 정부에서 임상연구를 위하여 매년 1억 5천 만 달러씩 2019년까지 지원하기로 계획되어 있다. Medicare, private health insurance, self-insured plan으로 받는 보험 수수료와 정부지원금을 합해 2013년은 1인당 1달러, 2014~2019년에는 1인당 2달러씩에 해당하는 금액을 연구비로 사용할 계획으로 총 연간 6억 5천만 달러의 규모이다[11].

4. 산업계 주도 연구(Industry-led Trial)와 공익적 임상연구

미국에서의 연구에 의하면 산업계 주도 연구는 여러 가지 문제점을 가지고 있는 것으로 보고되었다[12].

첫째, 긍정적 효과를 보고하는 연구가 많았는데 공익적 임상연구 20.8%, 산업계 주도 연구의 경우 50.9%로 차이가 있었다[13].

둘째, 산업계 주도 연구의 경우 연구 계획과 연구 후의 주요 변수가 다른 경우가 많았다[14]. 즉, 연구 계획 단계에서 증명하려고 했던 내용과 연구 후의 결과논문에서 증명하려고 하는 내용이 다른데, 이는 연구결과를 회사에 유리한 방향으로 조정하였다는 의심을 할 수 있는 부분이다.

세 번째는 부적절한 비교대상 설정이다. 비교약제에 대해 불리한 용량과 용법 설정으로 특정 제품에 유리하게 연구 설계를 하는 것이다[15].

네 번째는 COI와 긍정적 결과값과의 관련성이 높다는 것이다. 연구결과와 이해관계가 있는 저자일수록 결과가 긍정적인

경우가 많다는 연구결과가 있었다[12].

따라서, 산업계 주도 연구결과를 근거로 의사결정을 하면 국민 건강에 악영향과 더불어 건강보험재정에도 부정적 영향을 미칠 가능성이 우려된다. 공익적 임상연구의 필요성이 커지고 있는 이유이다.

결론 및 제언

미국, 영국과 같은 선진국에서는 건강보험 정책 및 임상진료를 위한 근거를 마련하고자 임상연구를 장려하기 위해 정부에서 노력하고 있다. 임상연구는 순수한 학문발전을 도모하기보다 자국의 의료정책, 의료자원의 효율적 배분을 위한 과학적인 접근방법으로 사용되고 있다. 특히, 신약 임상연구가 대부분 신약과 위약의 효과 차이를 연구하는 데 비해 비교효과연구는 두 가지 이상의 약제나 치료방법 간의 비교를 통해 효과의 차이를 알 수 있다. 그러므로 위약과의 비교 결과를 가지고 이루어지는 간접비교보다 직접비교를 통해 약 혹은 치료법 간의 비교우위를 보다 정확하게 측정할 수 있다.

우리나라에서도 건강보험 진료비 57조 9,600억 원(2015년)의 합리적 사용을 위한 근거 생성, 고가 약제 및 고가 시술 증가에 따라 비용효과 연구 필요성 증대, 안전성, 효과성 비교 연구를 통하여 의료관련 사고나 재해로부터 국민의 안전을 도모하기 위하여 국가가 지원하는 공익적 임상연구의 역할이 매우 중요하다.

이를 위해서는 영국의 NIHR이나 미국의 PCORI같은 전담 기관과 함께 지속적인 연구비 지원이 있어야 한다. 임상연구는 단기간의 연구보다 장기간의 연구일 때 보다 더 의미있는 결과를 얻는 것이 일반적이기 때문에 장기간 연구를 할 수 있는 안정된 지원시스템을 필요로 한다. 또한 관련 정책기관 건강보험 관련기관, 학계 등의 협조와 지원이 필요하다.

지속적인 연구가 필요한 이유는 연구성과가 나기 위해서는 오랜 시간이 소요되며 다방면에 걸친 연구를 선행적으로 시행하여야만 의사결정이 필요한 순간에 근거로 활용될 수 있기 때문이다. 또한, 정책수요자들도 꾸준히 연구주제를 제시하고 연구자들도 공익적 임상연구에 대한 노하우가 쌓여서 선순환 구조가 만들어져야 연구의 성과와 활용도가 높아질 것이다.

REFERENCES

1. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond james lind. *Perspect Clin Res* 2010;1:6-10.
2. The James Lind Alliance [Homepage on the Internet]. Southampton: JLA [cited 2016 Jun 3]. Available from: <http://www.wjla.nihr.ac.uk/>.
3. Korea National Enterprise for Clinical Trials [Homepage on the Internet]. Seoul: KoNECT [cited 2016 May 2]. Available from: <http://www.konect.or.kr/>.
4. ClinicalTrials.gov [Homepage on the Internet]. Bethesda, MD: U. S. National Institutes of Health [cited 2016 Jun 3]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
5. Clinical Trials & Clinical Research [Homepage on the Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development [cited 2016 Jun 3]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/clinicalresearch/Pages/index.aspx>.
6. Rules on Life Ethics and Safety [Homepage on the Internet]. Sejong: National Law Information Center [updated 2015 Dec 10; cited 2016 Jun 3]. Available from: <http://www.law.go.kr/lumLsLinkPop.do?lslD=009628&lsthdCmpCls=LR&joNo=000200000>.
7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Korean Med Assoc* 2014;57:899-902. Korean.
8. International Committee of Medical Journal Editors [Homepage on the Internet]. Philadelphia, PA: ICMJE [cited 2016 Jun 3]. Available from: <http://www.icmje.org/>.
9. Clinical Research Information Service [Homepage on the Internet]. Cheongju: CRIS [cited 2016 Jun 3]. Available from: <https://cris.nih.go.kr/cris/index.jsp>.
10. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2016 Jun 3]. Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>.
11. Patient-Centered Outcome Research Institute [Homepage on the Internet]. Washington, DC: PCORI [cited 2016 Jun 8]. Available from: <http://www.pcori.org/>.
12. Lee SM. Challenging aspect of EBM. Seoul: NECA; 2016 [unpublished].
13. Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of funding source on clinical trial results including cardiovascular outcome

trials. *Am J Cardiol* 2015;116:1944-1947.

14. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:185-194.
15. Friedman LS, Richter ED. Relationship between conflicts of interest and research results. *J Gen Intern Med* 2004;19:51-56.

조현병 환자에서 비정형 장기지속형 주사제와 경구제의 6개월 추적관찰 기간 효과비교: 전향적 다기관 환자등록연구

박찬미, 박은정, 이승환¹, 김영훈², 정영철³, 원승희⁴, 이상규⁵, 박선철²,
배경열⁶, 최진아, 최하진, 서재경, 최미영, 탁지연, 고민정, 김지영

한국보건 의료연구원, ¹인제대학교 일산백병원 정신건강의학과, ²인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과, ³전북대학교병원 정신건강의학과,
⁴경북대학교병원 정신건강의학과, ⁵한림대학교 춘천성심병원 정신건강의학과, ⁶전남대학교병원 정신건강의학과

Comparison of effects of atypical long-acting injections and oral agents in schizophrenia for 6 months follow-up: a prospective multicenter registry study

Chanmi Park, Eunjung Park, Seung-Hwan Lee¹, Young Hoon Kim², Young-Chul Chung³,
Seunghee Won⁴, Sang Kyu Lee⁵, Seon-Cheol Park², Kyung-ryul Bae⁶, Jin A Choi, Ha Jin Tchoe,
Jae Kyung Suh, Mi Young Choi, Jinyeun Tak, Min Jung Ko, Jiyoung Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul; Department of Psychiatry, ¹Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, ²Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, ³Chonbuk National University Hospital, Jeonju, ⁴Kyungpook National University Hospital, Daegu, ⁵Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, ⁶Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Objectives: To compare the clinical outcomes between the schizophrenia patients using long-acting injection (LAI) and those using oral agent (Oral).

Methods: A prospective multicenter registry conducted at 7 hospitals comparing a one-year treatment effectiveness of LAI to reduce recurrence and to improve medication adherence (MA) and quality of life (QOL). This interim analysis presents data from the first 6 months of the follow-up period.

Results: Among a total of 393 patients enrolled in this study, 385 patients (LAI 87, Oral 298) were analyzed as the interim analysis. There were no significant differences in clinical global impression (CGI), global improvement (GI), positive and negative symptom scale (PANSS), and QOL (CGI, $P=0.618$; GI, $P=0.599$; PANSS, $P=0.289$; EuroQol five dimensions questionnaire, $P=0.254$; Korean version of 4th revision of Schizophrenia Quality of Life Scale, $P=0.416$; visual analogue scale, $P=0.581$). LAI was associated with improved doctor's perspective MA ($P=0.021$), but no difference was observed in patient's perspective MA ($P=0.355$). Recurrence for 6 months occurred in 8 cases (9.2%) of LAI and in 43 cases (14.4%) of Oral. Kaplan-Meier analysis showed that there was no significant difference in time to recurrence after enrollment between LAI and Oral. The multivariate Cox analysis also showed no difference (hazard ratio=1.710; 95% confidence interval=0.758~3.855).

Conclusion: In patients with schizophrenia experiencing recurrence, the difference of effectiveness between LAI and oral therapy could not be observed during 6 months of follow-up.

Key Words: Schizophrenia, Antipsychotics, Prospective studies, Multicenter study

Corresponding author: Seung-Hwan Lee

Department of Psychiatry, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: +82-31-910-7260, Fax: +82-31-919-9776, E-mail: lshpss@hanmail.net

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

서론

조현병(調鉉病)은 뇌신경계 질병의 하나로 2011년 용어가 개정되기 이전에는 정신분열병(정신분열증)으로 불리던 질환이다. 조현병의 평생 유병률은 지역, 인종, 문화적 특성과 관계 없이 1% 수준이며, 조현병 환자의 90%는 사고이탈, 환청, 망상 등의 증상과 재발을 반복하게 된다. 재발이 반복되면 기능의 손상과 자살, 자해 등의 극단적 결과를 일으킬 수 있으므로 유지기 치료에서 항정신병 약물을 지속해서 유지하는 것이 중요하다.

그러나 조현병 환자들은 질병의 특성상 스스로 자신의 질병을 인정하지 않는 경향이 있으며, 약물을 꾸준히 복용해야 한다는 사실을 인지하지 못해 의사가 처방한 용법과 용량을 따르지 않는 경우가 많다[1]. 이를 해결하기 위해 ‘장기지속형 주사제(long acting injection)’가 개발되었다. 비정형 항정신병 장기지속형 주사제는 미국, 캐나다, 독일 등에서 사용도가 높고, 비용대비 효과성 측면에서도 우월성이 입증되었다[2]. 국내에서는 재발의 위험이 높은 조현병 환자인 경우, 비정형 항정신병 장기지속형 주사제 처방이 건강보험급여로 가능하나 경구제에 비해 약제비용이 높아 실제 처방률은 미국이나 유럽에 비해 상대적으로 낮다[3]. 더욱이 국내 임상현실을 반영한 장기지속형 주사제의 임상적 유용성에 대한 근거도 부족한 상황이다.

이에 본 연구에서는 의료기관을 기반으로 재발 경험이 있는 조현병 환자를 전향적으로 6개월간 추적관찰하여 비정형 항정신병 장기지속형 주사제의 임상적 유효성과 안전성을 경구약제와 비교하고자 하였다.

방법

1. 전향적 환자등록자료 구축

연구에 참여한 의료기관을 방문하는 조현병(ICD-10 F20 Schizophrenia) 환자 중 전향적 환자등록자료 수집에 서면으로 동의한 사람을 대상으로 임상외사의 스크리닝(인구학적 정보, 신체검진, 문진 등)을 실시하였고, 선정·배제기준에 따라 본 연구에 적합한 환자를 등록하였다. 등록 시점 이후 3개월마다 추적하여 최대 1년까지 조현병 증상의 경과 및 부작용 발생 여부를 관찰하였다.

1) 선정기준

- 만 18세 이상~만 65세 미만의 성인

- 조현병(ICD-10 F20 Schizophrenia)으로 진단되어 치료 중인 자
- 약물순응도가 낮아 조현병 재발로 인해 입원경험이 있는 자(낮 병동 입원은 제외)
- 조현병 이외의 다른 심각한 만성질환 및 정신과 질환을 동반하지 않은 경우
- 다음 조현병 치료약물 중에서 ①번 혹은 ②번에 해당하는 약제를 환자 등록 시점을 기준으로 6개월 이내에 처방을 이미 받았거나 혹은 6개월 이내에 새롭게 처방 받은 조현병 재발 환자
 - ① 비정형 장기지속형 주사제인 ‘팔리페리돈 팔미테이트’ 혹은 ‘리스페리돈 콘스타’를 처방받은 환자
 - ② 비정형 조현병 치료제인 경구제제 리스페리돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 아리피프라졸, 아미설프라이드, 퀴티아핀 등을 처방받은 환자
- 연구 참여 및 진행에 대해 이해하고 서면동의서에 서명한 자

2) 배제기준

- 만 18세 미만 혹은 만 65세 이상의 소아, 청소년 및 노인 조현병 환자
- 분열정동장애로 진단받은 환자(ICD-10 F20 Schizophrenia 이외 진단코드 정신과 환자)
- 조현병 초발환자
- 조현병 이외의 조절되지 않는 심각한 내외과적 만성질환을 동반한 경우(조절되지 않는 만성질환, 악성 암질환, 파킨슨질환 등)
- 심각한 자살사고 및 자살시도 가능성이 있는 자
- 임신 혹은 임신 가능성이 있는 자
- 연구진행에 대한 이해도가 낮고 판단력이 부족하여 연구 참여가 어려운 자

연구에 참여한 의료기관의 환자 수와 장기지속형 주사제 및 경구제 사용 환자의 규모를 고려하여 기관별 피험자 수를 조정하였고, 등록률을 높이기 위하여 경쟁적 등록을 진행하였다. 등록 시점과 각 추적관찰 시점에서 임상외사의 직접관찰 및 의무기록을 조사하고, 등록 시점과 추적관찰 시점인 6개월과 12개월 시점에서는 환자 대상으로 설문조사를 진행하였다.

3) 조사항목

- 인구통계학적 자료(생년월일, 성별, 교육 정도, 음주력, 흡연력 등)
- 활력징후 및 신체계측(신장 및 체중), 만성질환 유무, 보호

- 자 유무 등
- 조현병 진단 및 재발 관련 문항
- 약제 처방 조사
- 약물태도 척도 Korean version of drug attitude inventory 10 items (KDAI-10), 약제 복용 상태
- 약물효과 비교: Positive and negative syndrome scale (PANSS), clinical global impression (CGI), global improvement (GI)
- 환자 대상 삶의 질 조사: Korean version of 4th revision of Schizophrenia Quality of Life (SQLS-R4K), EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D), visual analogue scale (VAS)
- 비용조사: 환자조사-비공식적 의료비용, 비의료비용(시간 비용 및 간병비용) 원무과 일괄 수집-공식적 의료비용(병원 치료비용)
- 입원, 부가치료, 이상반응 정보

2. 통계 분석 방법

연구대상자들의 일반적 특성 또는 임상적 특성을 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차로 요약하여 제시하였고, 약물제형에 따른 두 군 간의 비교를 위해 피어슨 카이제곱 검정 또는 피셔 정확검정과 독립 t 검정, 윌콕슨 순위합 검정을 사용하였다. 등록 시점부터 재발 시점까지의 기간을 비교하기 위하여 카플란 마이어 생존곡선과 로그순위 검정법을 적용하였고, 콕스 비례위험 회귀분석을 통해 생존기간에 영향을 미칠 수 있는 교란요인들을 보정하였다. 본 연구의 모든 통계분석은 SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였으며, 분석결과는 유의수준 5%로 평가하였다.

결 과

전국 7개 연구기관에서 총 393명의 재발경험이 있는 조현병 환자가 등록되었고, 연구기간 동안 추적관찰을 거부한 환자 8명을 제외한 분석대상자는 385명이고, 6개월 추적관찰이 완료된 경우는 81.0% (312명)였다(Fig. 1). 분석대상자 중 여자는 198명(51.4%)이었고, 평균연령은 39.95세(±10.54)였다. 비정형 장기지속형 주사제군(이하 주사제군)은 87명이고, 비정형 경구제군(이하 경구제군)은 298명이었으며, 두 군의 6개월 추적관찰률은 각각 87.4%(76명), 79.2%(236명)이었다.

1. 등록 시점 비교

등록 시점에서 주사제군과 경구제군의 체질량지수, 흡연이력, 음주이력 및 조현병 가족력, 만성질환(고혈압, 당뇨병, 심혈관질환) 유무에 대한 빈도에는 차이가 없었다(Table 1). 또한 사회경제적 지표인 최종학력, 결혼 여부, 보호자 유무, 건강보험가입형태, 기초생활수급자 여부에 대한 두 군의 분포차이도 유의하지 않았다. 그러나 직업이 있는 피험자는 주사제군에서 39.1%로 경구제군의 33.1%와 비교하여 유의한 차이를 보였다(P=0.023). 임상적 특성을 살펴본 결과 전체 분석대상자의 조현병 초발연령은 26.97세(±8.6)였고 주사제군인 경우 27.78세(±9.50)로 경구제인 경우 26.7세(±8.32)보다 높았으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(P=0.565, Table 2). 조현병 진단코드(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision, DSM-IV-TR)에 따라 살펴보면 두 군에서 모두 paranoid type인 경우가 가장 많았고, 두 군의 차이는 없었다(주사제군 93.9%, 경구제군 86.1%, P=0.294). CGI 점수별 분포를 보면, 경도의 증상(Grade 2~3)인 경우가 두 군에서 모두 절반 이상이었고(주사제군 57.6%, 주사제군 49.8%), 중등도 증상(Grade 4)인 경우는 주사제군에서 22.4%, 경구제군에서 26.8%였으며, 중고도 증상(Grade 5)인 경우는 주사제군에서 12.9%, 경구제군에서 10.3%, 고도 증상(Grade 6)인 경우는 경구제군에서만 4.1%가 있었고, 두 군의 유의한 차이는 없었다(P=0.064). 등록시점

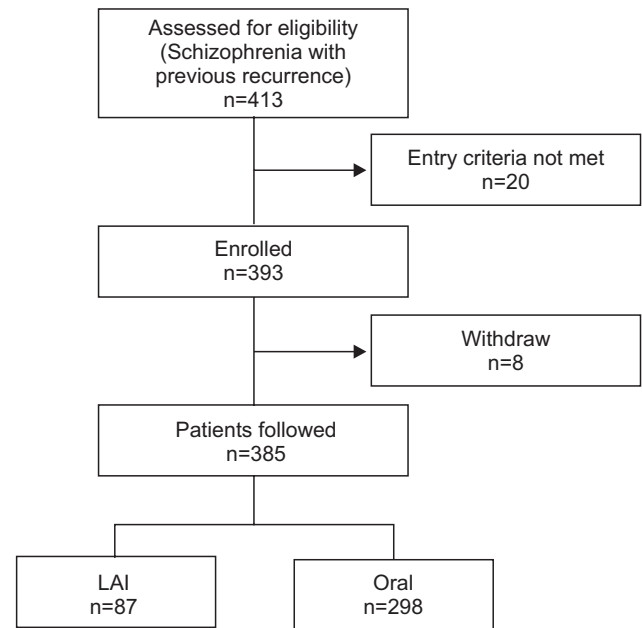


Fig. 1. Disposition flowchart. LAI, long-acting injection.

Table 1. Demographic characteristics at the index visit (n=385)

Characteristic		Total	LAI	Oral	P-value
Gender	Male	185 (48.1%)	37 (42.5%)	148 (49.7%)	0.175
	Female	200 (51.9%)	50 (57.5%)	150 (50.3%)	
Age, yr		39.95±10.54	39.45±11.21	40.09±10.35	0.512
	18~29	68 (17.7%)	18 (20.7%)	50 (16.8%)	
	30~39	119 (30.9%)	27 (31.0%)	92 (30.9%)	
	40~49	117 (30.4%)	23 (26.4%)	94 (31.5%)	
	50~59	67 (17.4%)	14 (16.1%)	53 (17.8%)	
	60~69	14 (3.6%)	5 (5.7%)	9 (3.0%)	
Body mass index, kg/m ²		25.57±4.23	25.97±3.78	25.45±4.36	0.171
	≥25	210 (55.1%)	53 (60.9%)	157 (53.4%)	
	<25	171 (44.9%)	34 (39.1%)	137 (46.6%)	
Smoking	Non-smoker	267 (69.7%)	63 (72.4%)	204 (68.9%)	0.578
	Ex-smoker	16 (4.2%)	2 (2.3%)	14 (4.7%)	
	Current smoker	100 (26.1%)	22 (25.3%)	78 (26.4%)	
Drinking	Nondrinker	287 (75.1%)	69 (79.3%)	218 (73.9%)	0.788
	1 time per a month	37 (9.7%)	7 (8.0%)	30 (10.2%)	
	2~4 times per a month	37 (9.7%)	7 (8.0%)	30 (10.2%)	
	2 over per a week	21 (5.5%)	4 (4.6%)	17 (5.8%)	
Family history of schizophrenia	No	319 (83.5%)	74 (85.1%)	245 (83.1%)	0.658
	Yes	63 (16.5%)	13 (14.9%)	50 (16.9%)	
Hypertension	No	348 (90.4%)	77 (88.5%)	271 (90.9%)	0.655
	Yes	27 (7.0%)	8 (9.2%)	19 (6.4%)	
	Unknown	10 (2.6%)	2 (2.3%)	8 (2.7%)	
Diabetes	No	340 (88.3%)	74 (85.1%)	266 (89.3%)	0.556
	Yes	34 (8.8%)	10 (11.5%)	24 (8.1%)	
	Unknown	11 (2.9%)	3 (3.4%)	8 (2.7%)	
Cardiovascular disease	No	368 (95.6%)	83 (95.4%)	285 (95.6%)	0.893
	Yes	5 (1.3%)	1 (1.1%)	4 (1.3%)	
	Unknown	12 (3.1%)	3 (3.4%)	9 (3.0%)	
Insurance type	Health insurance	250 (76.2%)	57 (78.1%)	193 (75.7%)	0.672
	Medical aid	78 (23.8%)	16 (21.9%)	62 (24.3%)	
Supplemental security	Current reciever	49 (15.1%)	7 (9.6%)	42 (16.7%)	0.223
	Ex-reciever	14 (4.3%)	2 (2.7%)	12 (4.8%)	
	None	262 (80.6%)	64 (87.7%)	198 (78.6%)	
Existence of caregiver	No	17 (4.4%)	7 (8.0%)	10 (3.4%)	0.076
	Yes	367 (95.6%)	80 (92.0%)	287 (96.6%)	
Education level	Ineducation	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0.541
	Elementary school graduate	17 (4.4%)	2 (2.3%)	15 (5.1%)	
	Middle school graduate	24 (6.3%)	4 (4.6%)	20 (6.8%)	
	High school graduate	171 (44.6%)	35 (40.2%)	136 (45.9%)	
	College graduate	37 (9.7%)	10 (11.5%)	27 (9.1%)	
	University graduate	118 (30.8%)	31 (35.6%)	87 (29.4%)	
	Graduate school or above	14 (3.7%)	5 (5.7%)	9 (3.0%)	
Job	None	251 (65.5%)	53 (60.9%)	198 (66.9%)	0.023
	Employed	132 (34.5%)	34 (39.1%)	98 (33.1%)	
Marriage	Married	251 (65.5%)	53 (60.9%)	198 (66.9%)	0.303
	None	132 (34.5%)	34 (39.1%)	98 (33.1%)	

Values are presented as number (%).
LAI, long-acting injection.

Table 2. Clinical characteristics at the index visit (n=385)

Characteristics		Total	LAI	Oral	P-value	
Age at onset, yr		26.98±8.60	27.78±9.50	26.73±8.32	0.565	
Type DSM-IV-TR	Paranoid	319 (87.9)	77 (93.9)	242 (86.1)	0.294	
	Disorganized	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)		
	Catatonic	4 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.1)		
	Undifferentiated	32 (8.8)	3 (3.7)	29 (10.3)		
	Sedidial	5 (1.4)	1 (1.2)	4 (1.4)		
CGI	1	32 (8.5)	6 (7.1)	26 (8.9%)	0.065	
	2	56 (14.9%)	20 (23.5%)	36 (12.4%)		
	3	138 (36.7%)	29 (34.1%)	109 (37.5%)		
	4	97 (25.8%)	19 (22.4%)	78 (26.8%)		
	5	41 (10.9)	11 (12.9)	30 (10.3)		
	6	12 (3.2)	0 (0.0)	12 (4.1)		
	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Number of previous recurrence		3.35±3.25	4.04±4.36	3.14±2.82	0.025	
	1	114 (31.1)	18 (21.4)	96 (33.9)		0.244
	2	80 (21.8)	18 (21.4)	62 (21.9)		
	3	51 (13.9)	14 (16.7)	37 (13.1)		
	4	40 (10.9)	11 (13.1)	29 (10.2)		
≥5	83 (22.6%)	23 (27.4%)	60 (21.1%)			
Recurrence during previous 6 months	No	294 (79.9)	57 (65.5)	237 (80.1)	0.005	
	Yes	89 (24.2)	30 (34.5)	59 (19.9)		
Recurrence and medication status during previous 6 months						
Recurrence	Medication stable	221 (59.2%)	47 (54.0%)	174 (60.8%)	<0.001	
	Medication unstable	63 (16.9)	10 (11.5)	53 (18.5%)		
Non recurrence	Medication stable	47 (12.6)	9 (10.3)	38 (13.3)		
	Medication unstable	42 (11.3)	21 (24.1)	21 (7.3%)		
No. of non-psychiatric medication		2.55±1.79	2.45±2.37	2.58±1.62	0.099	
No. of previous schizo-related hospitalization		3.66±3.30	4.17±4.44	3.52±2.87	0.243	
No. of schizo-related hospitalization during previous 6 months		0.20±0.45	0.36±0.65	0.15±0.37	0.001	
Duration from the last schizo-related hospitalization to enrollment (d)		212.76±245.11	123.44±129.68	238.95±264.27	0.001	

LAI, long-acting injection; DSM-IV-TR, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision; CGI, clinical global impression.

이전에 조현병이 재발한 횟수를 분류한 결과, 주사제군에서 1회 재발한 경우는 21.4%, 2회 21.4%, 3회 16.7%, 4회 13.1%, 5회 이상 27.4%로 나타났고, 경구제군에서는 1회 33.9%, 2회 21.9%, 3회 13.1%, 4회 10.2%, 5회 이상 20.8%로, 두 군 간 차이는 없었다(P=0.233). 그러나 등록시점 이전 6개월 동안

에 재발이 있었던 비율은 주사제군에서 34.5%로 경구제군의 19.9%보다 높았다(P=0.005). 등록 시점 이전 6개월 동안에 재발 여부에 따라 약제사용의 안정화를 살펴본 결과, 재발경험이 없는 경우에는 두 군 모두에서 약물처방 양상의 변화가 안정적인 사람의 비중이 높았다. 그러나 재발경험이 있는 경우, 주사

제군에서는 약물처방 양상이 불안정적인 사람의 비중이 높았고, 경구제군에서는 안정적인 사람의 비중이 높았다. 항정신성 약물 이외에 병용하는 약물의 개수는 두 군 간에 차이가 없었다. 등록 시점 이전 조현병으로 인한 입원횟수는 평균 3.66회(±3.30)로 두 군의 차이는 없었으나, 등록 시점 이전 6개월 동안에 조현병 관련 입원횟수는 주사제군에서 0.36회(±0.65)로 경구제군에서 0.15회(±0.37)와 비교하여 많았다($P<0.001$).

가장 최근에 발생한 조현병 관련 입원일을 조사한 결과, 주사제군에서는 등록일 이전 123일(±130)에 입원을 경험하였고, 경구제군에서는 239일(±264) 이전에 입원을 경험한 것으로 응답하였다($P=0.001$). 등록 시점의 PANSS 총점은 주사제군에서 60.24점(±17.08)으로 경구제군의 56.28점(±20.79)보다 4점 높았다($P=0.013$, Table 3). PANSS 항목 중에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 망상(delusion), 개

Table 3. Positive and negative symptom scale (PANSS) at the index visit (n=385)

	PANSS	Total	LAI	Oral	P-value*
Positive	(1) Delusion	2.30±1.36	2.56±1.31	2.22±1.37	0.009
	(2) Conceptual disorganization	1.79±1.11	1.98±1.08	1.73±1.11	0.011
	(3) Hallucinatory behavior	2.41±1.49	2.34±1.50	2.43±1.49	0.609
	(4) Excitement	1.65±0.96	1.67±0.93	1.64±0.97	0.663
	(5) Grandiosity	1.44±0.87	1.62±0.90	1.39±0.85	0.000
	(6) Suspiciousness/persecution	2.33±1.23	2.52±1.14	2.28±1.25	0.049
	(7) Hostility	1.61±0.97	1.58±0.75	1.62±1.03	0.418
Negative	(1) Blunted affect	2.35±1.22	2.51±1.12	2.30±1.24	0.092
	(2) Emotional withdrawal	2.52±1.13	2.75±1.09	2.45±1.13	0.024
	(3) Poor rapport	1.87±1.01	2.04±0.94	1.83±1.02	0.031
	(4) Passive/apathetic social withdrawal	2.79±1.33	2.88±1.16	2.77±1.37	0.374
	(5) Difficulty in abstract thinking	2.09±1.29	2.31±1.14	2.02±1.32	0.009
	(6) Lack of spontaneity and flow of conversation	1.93±1.20	2.12±1.07	1.87±1.23	0.008
	(7) Stereotyped thinking	1.78±1.11	1.94±1.02	1.74±1.14	0.014
General	(1) Somatic concern	1.90±1.16	1.89±1.11	1.90±1.18	0.735
	(2) Anxiety	2.29±1.11	2.31±0.91	2.28±1.16	0.559
	(3) Guilt feeling	1.57±0.87	1.65±0.78	1.55±0.89	0.083
	(4) Tension	1.83±1.03	1.93±0.88	1.81±1.07	0.067
	(5) Mannerism & posturing	1.45±0.89	1.55±0.88	1.42±0.89	0.047
	(6) Depression	2.13±1.15	2.28±1.05	2.09±1.17	0.071
	(7) Motor retardation	1.67±1.00	1.87±1.06	1.62±0.97	0.015
	(8) Uncooperativeness	1.41±0.83	1.52±0.84	1.38±0.83	0.091
	(9) Unusual thought content	1.89±1.27	1.96±1.17	1.86±1.30	0.157
	(10) Disorientation	1.18±0.55	1.19±0.48	1.17±0.57	0.375
	(11) Poor attention	1.57±0.91	1.58±0.92	1.57±0.91	0.934
	(12) Lack of judgment & insight	2.49±1.49	2.51±1.31	2.47±1.54	0.509
	(13) Disturbance of volition	1.64±0.94	1.74±0.89	1.62±0.96	0.089
	(14) Poor impulse control	1.59±0.93	1.66±0.84	1.57±0.96	0.087
	(15) Preoccupation	1.71±1.00	1.81±1.02	1.68±0.99	0.132
	(16) Active social avoidance	2.07±1.29	2.02±0.99	2.08±1.37	0.370
Total score		57.21±20.06	60.24±17.08	56.28±20.79	0.013

Values are presented as mean±standard deviation.

LAI, long-acting injection.

*Wilcoxon rank sum test.

념의 와해(conceptual disorganization), 과대성(grandiosity), 의심/피해감(suspiciousness/persecution), 감정적 위축(emotional withdrawal), 빈약한 신뢰감(poor rapport), 추상적 사고의 장애(difficulty in abstract thinking), 대화의 자연스러움과 흐름의 결여(lack of spontaneity and flow of conversation), 상동적 사고(stereotyped thinking), 반복적 동작과 자세(mannerism & posturing), 운동지체(motor retardation)였다. 주사제군의 의사관점 약물순응도는 97.23점(±7.96)으로 경구제군의 93.79점(±13.69) 보다 평균적으로 3점 정도 높았으며, 환자관점 약물순응도도 주사제군에서 97.33점(±7.46)으로 경구제군의 95.35점(±10.52)보다 2점 정도 높았다. 그러나, 약물에 대한 환자의 태도를 나타

내는 KDAI-10은 두 군에서 유의한 차이를 보이지는 않았다(P=0.690). 등록 시점에서 조현병 환자의 삶의 질을 나타내는 EQ-5D, SQLS-R4K, VAS 지표는 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

2. 추적 6개월 시점 비교

6개월 추적관찰 시점에서 조현병 관련 임상지표인 CGI 점수와 GI 점수는 주사제군과 경구제군 간에 유의한 차이가 없었다(CGI, P=0.618; GI, P=0.599; Table 5). 그러나 환자등록 시점에서는 두 군 간의 PANSS 총점이 유의한 차이를 보였으나(P=0.013), 단기 추적관찰 시점에서는 두 군 간의 PANSS 총점 차이는 유의하지 않았다(P=0.289, Table 6). PANSS 항

Table 4. Medication adherence and quality of life at the index visit (n=385)

Variable		Total	LAI	Oral	P-value*
Medication adherence	Doctor's perspective	94.53±12.70	97.23±7.96	93.77±13.67	0.002
	Patient's perspective	95.77±9.94	97.33±7.46	95.35±10.50	0.039
	KDAI-10	0.98±2.15	0.93±2.26	0.99±2.12	0.690
Quality of life	EQ-5D	0.82±0.11	0.83±0.10	0.81±0.11	0.072
	SQLS-R4K	83.54±23.19	81.24±25.62	84.19±22.46	0.189
	VAS	66.55±21.51	68.16±21.41	66.08±21.55	0.512

Values are presented as mean±standard deviation.

LAI, long-acting injection; KDAI-10, Korean version of drug attitude inventory 10 items; EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire; SQLS-R4K, Korean version of 4th revision of Schizophrenia Quality of Life Scale; VAS, visual analogue scale.

*Wilcoxon rank sum test.

Table 5. Clinical global impression (CGI) and global improvement (GI) at 6 months of follow-up (n=312)

Variable		Total	LAI	Oral	P-value
CGI	1	29 (9.3)	7 (9.2)	22 (9.3)	0.618
	2	60 (19.2)	20 (26.3)	40 (16.9)	
	3	102 (32.7)	24 (31.6)	78 (33.1)	
	4	73 (23.4)	17 (22.4)	56 (23.7)	
	5	43 (13.8)	8 (10.5)	35 (14.8)	
	6	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.7)	
	7	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	
GI	1	22 (7.1)	6 (8.0)	16 (6.8)	0.599
	2	23 (7.4)	9 (12.0)	14 (5.9)	
	3	59 (19.0)	16 (21.3)	43 (18.2)	
	4	152 (48.9)	33 (44.0)	119 (50.4)	
	5	41 (13.2)	9 (12.0)	32 (13.6)	
	6	13 (4.2)	2 (2.7)	11 (4.7)	
	7	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	

Values are presented as number (%).

LAI, long-acting injection.

Table 6. Positive and negative symptom scale (PANSS) at 6 months of follow-up (n=312)

	PANSS	Total	LAI	Oral	P-value*
Positive	(1) Delusion	2.30±1.29	2.34±1.18	2.29±1.32	0.495
	(2) Conceptual disorganization	1.77±1.06	1.79±0.88	1.77±1.12	0.278
	(3) Hallucinatory behavior	2.36±1.46	2.09±1.40	2.45±1.47	0.048
	(4) Excitement	1.52±0.89	1.50±0.72	1.52±0.94	0.452
	(5) Grandiosity	1.39±0.78	1.57±0.82	1.33±0.76	0.001
	(6) Suspiciousness/persecution	2.25±1.23	2.30±1.25	2.24±1.22	0.710
	(7) Hostility	1.51±0.94	1.46±0.72	1.53±1.00	0.673
Negative	(1) Blunted affect	2.23±1.20	2.22±1.16	2.24±1.22	0.959
	(2) Emotional withdrawal	2.57±1.14	2.63±1.03	2.55±1.18	0.464
	(3) Poor rapport	1.80±0.98	1.86±0.84	1.78±1.03	0.179
	(4) Passive/apathetic social withdrawal	2.72±1.29	2.80±1.15	2.69±1.33	0.395
	(5) Difficulty in abstract thinking	2.03±1.23	2.12±1.11	2.00±1.26	0.191
	(6) Lack of spontaneity and flow of conversation	1.86±1.12	1.93±0.97	1.84±1.17	0.141
	(7) Stereotyped thinking	1.64±1.00	1.71±0.87	1.62±1.04	0.116
General	(1) Somatic concern	1.77±1.08	1.89±1.08	1.74±1.08	0.112
	(2) Anxiety	2.09±1.10	2.07±0.98	2.10±1.14	0.920
	(3) Guilt feeling	1.49±0.89	1.58±0.88	1.47±0.89	0.050
	(4) Tension	1.68±0.95	1.66±0.87	1.68±0.98	0.811
	(5) Mannerism & Posturing	1.43±0.88	1.50±0.82	1.41±0.90	0.113
	(6) Depression	1.97±1.12	2.08±1.00	1.94±1.16	0.119
	(7) Motor retardation	1.59±0.95	1.71±0.89	1.56±0.96	0.060
	(8) Uncooperativeness	1.38±0.80	1.47±0.86	1.35±0.78	0.123
	(9) Unusual thought content	1.74±1.09	1.80±1.01	1.72±1.11	0.253
	(10) Disorientation	1.21±0.65	1.11±0.39	1.25±0.71	0.116
	(11) Poor attention	1.59±1.00	1.49±0.77	1.62±1.06	0.783
	(12) Lack of Judgment & insight	2.34±1.48	2.38±1.35	2.32±1.52	0.449
	(13) Disturbance of volition	1.61±0.95	1.67±0.90	1.60±0.97	0.213
	(14) Poor impulse control	1.44±0.83	1.35±0.63	1.47±0.89	0.748
	(15) Preoccupation	1.53±0.85	1.48±0.79	1.54±0.86	0.682
	(16) Active social avoidance	1.95±1.27	1.86±1.02	1.97±1.34	0.750
Total score		54.60±19.35	55.22±16.04	54.40±20.32	0.289

Values are presented as mean±standard deviation.

LAI, long-acting injection.

*Wilcoxon rank sum test.

목별로 살펴보면, 양성증상 항목 중 환각행동(hallucinatory behavior) 점수는 주사제군에서 2.09점(±1.40)으로 측정되어 경구제군의 2.45점(±1.47)보다 낮았고(P=0.048), 과대성(grandiosity) 점수는 주사제에서 1.57점(±0.82)으로 경구제군 1.33점(±0.76)보다 높았다(P=0.001). 추적 6개월 시점의 의사관점 약물순응도는 장기지속형 주사제군에서 상대적으로 높으나(P=0.021), 환자관점 약물순응도는 두 군 간에 통계적

으로 유의한 차이가 없었다(P=0.355, Table 7). 삶의 질과 관련된 지표인 EQ-5D, SQLS-R4K, VAS에서도 두 군 간의 유의한 차이를 확인할 수는 없었다(EQ-5D, P=0.254; SQLS-R4K, P=0.416; VAS, P=0.581). 6개월 추적시점에서 이상반응을 보고한 피험자는 총 43명으로, 주사제군에서 13명(17.1%), 경구제군에서 30명(12.7%)이었다. 이상반응 발생률의 두 군 간의 차이는 유의하지 않았다(P=0.317). 조사된 주요 이상반응

Table 7. Medication adherence and quality of life at 6 months of follow-up (n=312)

Variable		Total	LAI	Oral	P-value*
Medication adherence	Doctor’s perspective	94.63±11.85	95.59±12.16	94.31±11.76	0.021
	Patient’s perspective	86.67±30.01	84.51±33.00	87.36±29.03	0.355
Quality of life	EQ-5D	0.83±0.11	0.82±0.15	0.84±0.09	0.254
	SQLS-R4K	1.77±19.18	72.92±20.24	71.40±18.87	0.416
	VAS	8.84±22.45	77.98±24.70	79.11±21.75	0.581

Values are presented as mean±standard deviation.

LAI, long-acting injection; EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire; SQLS-R4K, Korean version of 4th revision of Schizophrenia Quality of Life Scale; VAS, visual analogue scale.

*Wilcoxon rank sum test.

Table 8. Hazard ratio for recurrence after enrollment (n=315)

Recurrence (n)	F/U duration (wk)	Crude		Adjusted	
		HR	95% CI	HR	95% CI
LAI (N=87)	8	16.50±7.75	1.0	1.0	
Oral (N=298)	43	16.79±7.40	1.671	0.785	3.556
				1.710	0.758
					3.855

Adjusted: Adjusted for sex, age, job, no of medication, no of recurrence in baseline and duration of final hospitalization in baseline. LAI, long-acting injection; F/U, follow-up; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

은 불면이 6명(주사제군 1명, 경구제군 5명)으로 가장 많았고, 추체외로증상이 5명(주사제군 3명, 경구제군 2명), 진전이 4명(주사제군 1명, 경구제군 3명), 무월경증이 3명(주사제군 1명, 경구제군 2명), 불안이 3명(주사제군 0명, 경구제군 3명), 건망증이 3명(주사제군 0명, 경구제군 3명) 순이었고, 오심, 망상, 환각, 기립성 저혈압 등이었다.

등록 시점부터 6개월 동안 재발한 환자는 총 51명으로, 주사제군에서 8명(9.2%)과 경구제군에서 43명(14.4%)이 등록 이후 6개월 이내에 조현병 재발을 경험하였다(Table 8). 등록 일로부터 재발까지 걸린 기간은 주사제군의 경우 평균 16.50주, 경구제군의 경우 평균 16.79주였다. 두 군의 6개월 추적기간 동안의 재발위험도에 유의한 차이는 없었고(Fig. 2), 기저특성을 보정하여도 두 군의 재발위험도 차이는 유의하지 않았다(보정 위험도=1.710, 95% 신뢰구간, 0.758~3.855).

결론 및 고찰

전국의 7개 의료기관에서 재발을 경험한 성인 조현병 환자 중 비정형 장기지속형 주사제를 사용하는 환자 87명과 경구제를 사용하는 환자 298명을 6개월 동안 추적관찰한 결과, 두 군의 임상적 효과지표인 CGI, GI 지표, 재발률에 유의한 차이가 없음을 확인하였다. Markowitz 등[4]은 간접비교를 통한 약물제형의 차이에 따른 비교효과연구에서 장기지속형 주사제

군의 CGI-Severity가 경구제군에 비해 20% 더 감소한다고 발표한 바 있다. 그러나 최근 수행된 PROACTIVE (Preventing Relapse Oral Antipsychotics Compared to Injectables Evaluating Efficacy) 임상연구는 장기지속형 주사제와 경구제의 효과 차이는 없고, 임상적 증상과 기능적 양상의 개선정도에서도 차이가 없다는 결과를 제시했다[5]. 반면, 주요 임상 지표인 PANSS 총점은 추적 6개월 동안 경구제군에서 1.88점이 감소한 데 비해 장기지속형 주사제군에서는 5.02점이 감소하였다. 이러한 결과는 2편의 전향적 코호트 연구에서도 확인된 바 있다[6,7]. Suzuki 등[6,7]의 2개 연구에서는 리스페리돈 장기지속형 주사제와 경구투여제의 6개월 후 PANSS 변화를 측정하였고, 장기지속형 주사제군이 경구제군에 비해 더 많이 감소하였으나 통계적으로는 유의하지는 않았다.

본 연구에서는 안전성 지표인 이상반응 발생률을 추적 6개월 시점에서 비교하였고, 장기지속형 주사제군과 경구제군 간에 차이가 없음을 확인하였다. Fusar-Poli 등[8]은 무작위 배정을 수행한 임상연구를 대상으로 메타분석을 통해 주사부위 통증, 불면증, QT 연장, 사망 등 장기지속형 주사제의 이상반응을 비교하였고, 경구제군 및 위약군에 비해 장기지속형 주사제군에서 추체외로 부작용의 위험이 상대적으로 더 크다는 결론을 도출하였다(relative risk=1.451, P=0.048). 또한, PRIDE (Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness) 연구의 15개월 추적관찰을 통한 약

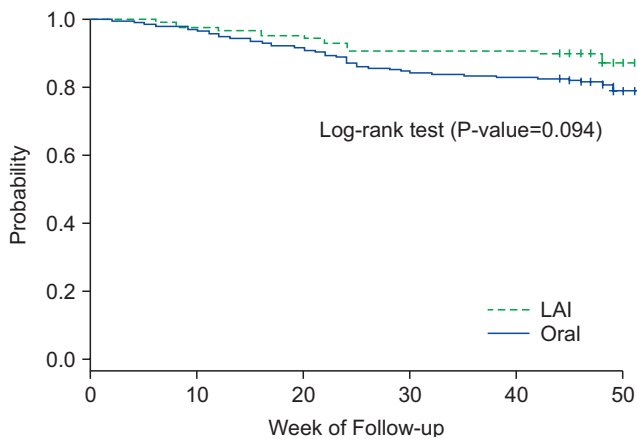


Fig. 2. Comparison of recurrence by medication class among schizophrenia: Kaplan-Meier survival curves of time to recurrence after enrollment. LAI, long-acting injection.

물제형에 따른 안전성 보고에 따르면, 치료 및 응급이상반응은 장기지속형 주사제군에서 86.3%, 경구약제군에서 81.7%가 발생하였고 이로 인한 치료중단은 장기지속형 주사제군에서 12.4%, 경구제군에서 8.7%였다[9]. PRIDE 연구는 장기지속형 주사제군에서 발생하는 주요 이상반응으로 주사부위 통증(18.6%), 불면증(16.8%), 체중증가(11.9%), 좌불안석증(11.1%), 불안(10.6%)을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 전국의 7개 의료기관 기반으로 조현병 환자를 등록하여 질환 특이적 임상지표와 조현병 재발과 관련된 항목들을 전향적으로 조사하였으며, 장기지속형 주사제군과 경구제군의 정신병적 상태를 일정한 추적관찰 시점에서 비교할 수 있는 조현병 환자등록자료를 설계하고, 6개월 추적 결과를 제시하였다. 따라서 본 연구의 결과를 해석할 때는 몇 가지 한계점을 고려해야 한다. 첫째, 6개의 상급종합병원과 1개의 정신병원에서 재발을 경험한 조현병 내원환자를 일정기간 내에 등록하였기 때문에 선택편의를 배제할 수 없어 국내 조현병 환자로 일반화할 수 없는 점이다. 그러나 건강보험공단자료를 이용하여 조현병으로 진단받은 사람의 특성과 투약양상 등을 분석하여, 본 연구에서 구축한 환자등록자료의 특성과 유사함을 확인하였다. 둘째, 조현병 환자의 임상특성으로 인해 임상현장에서 자발적인 환자등록에 어려움이 있었으며, 연구기간 내에

충분한 환자수를 등록하지 못하여 통계적 검정력을 확보하는데 한계가 있었다. 연구등록 시점에서 약물제형별 6개월 이내 재발경험과 약물 처방변화에서 두 그룹 간의 차이를 보이고 있어 제형별 투약지속기간과 최근 재발시점 등을 고려한 하부그룹분석이 필요하다. 장기지속형 주사제군의 등록인원이 적어 하부그룹분석에 제한점이 있었다. 셋째, 조현병 환자에서 약물치료의 성과를 측정하기 위해서는 추적기간 동안의 투약준응도를 확인하는 것이 중요하다. 가장 객관적인 투약준응도는 Medication Event Monitoring System (MEMS)를 통한 조사이지만, 본 연구에서는 의사 및 환자 대상 설문조사를 통해 투약준응도를 측정하였다. 넷째, 약물제형에 따른 질환의 특이적 임상지표를 비교를 위해서는 6개월 추적관찰 기간이 충분하지 않았고, 추적관찰 시점에 방문하지 않거나 연구진행을 거절한 피험자에서의 재발과 이상반응 발생을 확인할 수 없다는 제한점이 존재한다.

조현병 치료에 쓰이는 비정형 장기지속형 주사제는 재발로 입원을 경험한 환자만을 대상으로 급여가 되었으나, 2015년 11월 1일부터 초발 조현병 환자에게도 투여가 가능하도록 급여가 확대되었다. 이로 인해 기존에 경구 약제를 처방받던 환자들은 외래방문 주기인 1달 간격으로 병원을 방문해도 되며, 매일 투약하지 않게 되었다. 이로 인해 학업을 이어 나가거나 직업을 가진 환자들의 삶의 질 개선을 기대할 수 있게 되었다 [2]. 비록 6개월 추적을 통해 장기지속형 주사제 사용과 경구제 사용의 임상적 효과차이를 관찰할 수는 없었지만, 조현병 환자 등록연구는 대한신경정신의학회의 주도로 추적관찰을 지속하고 있으며, 12개월 추적관찰이 완료되는 시점에서 두 군 간의 임상적 유효성 및 안전성 비교결과를 장기적인 관점에서 도출할 예정이다.

ACKNOWLEDGEMENTS

2015년 한국보건 의료연구원 ‘조현병 환자에서 장기지속형 주사와 경구투여 약물과의 비교효과 및 경제성 분석(과제번호: NC15-004)’의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Kim E, Woo JM, Kwon JS. Cost of relapse in patients with schizophrenia in Korea. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22:29-33.
2. Kim YS, Ahn YM, Jeong SH. Theory and clinical practice in the use of long-acting injectable antipsychotic medication. Seoul

National University Press; 2010. http://book.naver.com/bookdb/book_detail.nhn?bid=6830384.

3. Lee SH, Park C, Kim YH, Park SC, Lee SK, Bae K, et al. Effects and costs of long acting injection (PLAI) versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients. National Evidence-Based healthcare Collaborating Agency; 2015. pp.1-163. <http://www.neca.re.kr/>
4. Markowitz M, Fu DJ, Levitan B, Gopal S, Turkoz I, Alphas L. Long-acting injectable paliperidone palmitate versus oral paliperidone extended release: a comparative analysis from two placebo-controlled relapse prevention studies. *Ann Gen Psychiatry* 2013;12:22.
5. Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, Hsiao J, Kopelowicz A, Lauriello J, et al. Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: the PROACTIVE study. *Schizophr Bull* 2015;41:449-459.
6. Suzuki H, Gen K. The influence of switching from oral risperidone to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:23-29.
7. Suzuki H, Inoue Y, Gen K. A study of the efficacy and safety of switching from oral risperidone to risperidone long-acting injection in older patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:227-234.
8. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:57-66.
9. Alphas L, Mao L, Lynn Starr H, Benson C. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;170:259-264.

패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사의 효과: 체계적 문헌고찰

조송희¹, 서재경¹, 고민정¹, 이상민², 장보형³, 장은진^{1,4}

¹한국보건과학연구원, ²서울대학교병원 호흡기내과, ³경희대학교 한의학대학 예방의학교실, ⁴안동대학교 정보통계학과

Effectiveness of procalcitonin test in patients with suspected sepsis: a systematic review

Songhee Cho¹, Jae Kyung Suh¹, Minjeong Ko¹, Sangmin Lee², Bohyung Jang³, Eun Jin Jang^{1,4}

¹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, ³Department of Preventive Medicine, Kyung Hee University College of Korean Medicine, Seoul, ⁴Department of Information Statistics, Andong National University, Andong, Korea

Objectives: This study was to assess clinical effectiveness on determining discontinuation of antibiotics based on procalcitonin levels in sepsis suspected patients.

Methods: Existing systematic review search was performed based on the pre-established strategy in various databases including EMBASE, Ovid-Medline, and KoreaMed. Prkno et al. (2013) was selected considering comprehensiveness of literature search, research scope, as well as the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) score. Using the search strategy of the selected study, additional systematic search was conducted to identify randomized clinical trials (RCT) that compare the effectiveness of procalcitonin-based antibiotics therapy with standard care. In order to evaluate the quality of studies, the risk of bias assessment tool was used. All database search and quality assessment were conducted by two reviewers independently. Meta-analysis was performed using a random-effect model.

Results: A total of 8 RCTs were included. Duration of antibiotic therapy was significantly reduced in procalcitonin-guided therapy group, compared to standard treatment group (mean difference, -2.43; 95% confidence interval, -3.46, -1.40), while 28-day mortality, hospital mortality, and length of stay did not show any significant difference.

Conclusion: Procalcitonin-guided therapy shortened duration of antibiotic treatment compared to standard care without any harmful effect on other clinical outcomes such as mortality or length of hospital stay.

Key Words: Sepsis, Procalcitonin-guided therapy, Antibiotics discontinuation

서론

패혈증은 감염에 의한 전신성 염증반응이 나타나는 상태

로 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)에 의하면 패혈증으로 인한 입원은 2000년 621,000건에서 2008년 1,141,000건으로 증가하였으며, 패

Corresponding author: Eun Jin Jang

Department of Information Statistics, Andong National University, 1375 Gyeongdong-ro, Andong 36729, Korea

Tel: +82-54-820-5477, Fax: +82-54-820-5733, E-mail: jejstat@gmail.com

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

혈증 사망률은 약 28%~50%에 이른다. 패혈증 입원으로 인한 의료비 역시 지속적으로 증가하고 있으며 2008년의 경우 약 17조 원의 의료비 지출이 발생하였다[1]. 2013년 우리나라 건강보험 통계연보에 따르면 패혈증으로 인해 병원 진료를 받은 환자 수는 36,000여 명으로 약 920억 원의 진료비를 소요하였다.

패혈증으로 인한 높은 사망률을 줄이기 위해 적절한 초기 항생제 선택 및 패혈증 관련 장기부전 발생을 막기 위한 광범위 항생제 투여 등의 초기 소생 치료가 권고되고 있으나[2] 과도한 항생제 사용은 항생제에 대한 내성을 유발하기도 한다. 따라서 적절한 항생제 선택과 더불어 불필요한 항생제 치료 기간을 줄이는 것은 항생제 관련 합병증을 방지하고 나아가 의료비용 절감 효과를 가져올 수 있다. 그러나 항생제 조기 중단은 패혈증 재발의 원인이 될 수 있어 패혈증 환자 치료 시 적정 치료 기간에 대해서는 주의가 필요하며 안전하게 항생제를 중단하기 위한 방안으로 프로칼시토닌(procalcitonin)을 포함한 여러 생체표지자의 활용이 논의되고 있다[3].

프로칼시토닌 검사는 국내에서 2009년 신의료기술평가 결과를 바탕으로 패혈증 및 박테리아성 감염을 진단하여 항생제 치료에 대한 모니터링을 위해 사용되고 있으며, 특히 최근 패혈증 치료에 대한 진료지침에서 2차 감염 증상이 없는 환자에서 항생제 중단 여부를 판단할 수 있는 지표로 권고되고 있다 [2]. 그러나 프로칼시토닌 검사의 임상적 유효성과 관련하여 국내에서는 세균성 염증과 비세균성 염증 구별 또는 패혈증 환자의 예후 예측에 대한 효과 연구가 일부 수행된 반면[4-7] 항생제 중단 여부를 판단하는 지표로서 프로칼시토닌의 효과에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

이에 본 연구에서는 패혈증 의심 환자에게 항생제 투여 시 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 치료 중단을 결정하는 것에 대한 임상적 효과를 체계적으로 고찰하여 후후 경제성 분석 연구 및 관련 정책 결정에 필요한 근거를 제공하고자 한다.

방 법

이 연구는 기존의 체계적 문헌고찰의 활용(using existing systematic reviews)을 통해 패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 조절과 일반치료의 임상적 효과를 비교하였다.

1. 선행 체계적 문헌고찰 문헌 검색

프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료의 임상적 효과에 대한 체계적 문헌고찰 문헌을 검색하기 위해 patient, interven-

tion, comparator, outcomes, timing of outcome measurement, setting, study design (PICOTS-SD)을 선정하였다. 대상군은 패혈증, 박테리아성 감염증, 폐렴, 전신성염증반응 증후군 환자이며, 중재군 및 비교군은 각각 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료와 일반치료였다. 결과지표는 항생제 투여일수, 재원기간, 사망률이며, 추적관찰 기간은 입원기간으로 하였으며 의료기관 유형에는 제한을 두지 않았다.

문헌검색은 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Systematic Reviews Database 포함 3개의 국외 데이터베이스와 의학논문데이터베이스(KMbase), KoreaMed 포함 2개의 국내 데이터베이스를 통해 수행되었다. 체계적 문헌고찰 문헌을 검색하기 위하여 영국 Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN)에서 제공하는 필터를 활용하였으며, 각 데이터베이스 별 특성을 고려하여 “sepsis”, “systemic inflammatory response syndrome”, “procalcitonin” 등을 변형하여 검색하였다. 문헌검색 전략에 따라 각 데이터베이스 별로 검색된 문헌의 수는 총 134건이었으며, 이 중 중복을 제거한 91건의 문헌에 대해 독립된 두 명의 연구자가 선택/배제를 진행하였다. 일차적으로 제목과 초록을 바탕으로 연구주제와 관련이 적은 문헌을 배제하였으며 이후 원문 검토를 통해 최종 선택 여부를 판단하였다. 문헌 선정 기준은 중환자실 대상 연구, 무작위배정 임상시험 연구를 대상으로 하는 체계적 문헌고찰로 데이터베이스를 이용한 체계적인 검색을 진행하였고, 영어 혹은 한글로 된 문헌이며, 배제 기준은 체계적 문헌고찰이 아닌 경우, 비교 군이 없는 경우 및 영어 또는 한글로 작성된 논문이 아닌 경우로 하였다.

최종 선택된 문헌은 총 7건이었으며 Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)를 통해 문헌의 질 평가를 수행하였다. AMSTAR는 총 11개 질문으로 구성되어 있으며 질문에 대한 대답은 예, 아니오, 대답할 수 없음, 적용할 수 없음으로 구분된다. 본 연구에서는 ‘예’라고 대답한 경우는 1점, 다른 경우는 0점으로 처리하여 총점이 8점 이상(11점 만점)이 된 연구를 문헌의 질이 높은 연구로 평가하였으며[8], 질 평가 결과를 바탕으로 기존 체계적 문헌고찰의 활용 여부를 결정하였다. 특히 AMSTAR의 2번(문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가), 3번(포괄적인 문헌검색을 하였는가), 4번(포함기준에 출판상태가 사용되었는가) 문항에 반드시 ‘예’로 답한 문헌을 선택하여 포괄적이고 객관적인 선행 체계적 문헌고찰 문헌을 선정하고자 하였다. 문헌의 질이 높은 것으로 평가된 체계적 문헌고찰은 4건이었으며, 이 중 연구주제와의 적합성, 문헌의 객관성 및 포괄성을 고려하여 최종적으로 Prkno

등[9]의 문헌이 선정되었다.

2. 새로운 체계적 문헌고찰의 수행

Prkno 등[9]의 검색전략을 활용하여 검색일자 1년 전부터 임상연구에 대한 재검색(2012년 6월부터)을 시행하였다. 대상군, 중재 및 비교군, 결과지표 및 추적관찰 기간은 체계적 문헌고찰 검색전략과 동일하나 의료기관 유형은 중환자실(intensive care unit, ICU), 연구설계는 무작위배정 임상시험으로 제한하였다. 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Knowledge, BioMed Central, Science Direct 포함 6개의 국외 데이터베이스와 현재 진행 중인 임상연구를 파악하기 위해 ClinicalTrials.gov를 포함하였다. 국내 문헌은 KMedbase와 KoreaMed를 통해 검색하였다.

무작위배정 임상연구에 대한 추가검색을 위해 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료법과 일반치료가 비교 분석된 연구, 사전에 선정한 결과변수가 하나 이상 보고된 연구는 포함하였으며, 동물실험, 초록만 발표된 연구 등의 경우 제외하였다. 모든 문헌에 대한 검토는 두 명의 연구자가 독립적으로 진행하였으며 의견에 불일치가 있으면 합의를 통해 선택 여부를 결정하였다. 선정된 무작위배정 임상연구 문헌에 대해 코크란 그룹이 개발한 Risk of Bias (RoB) 도구를 활용하여 비뚤림 위험을 평가하였으며, 연구 특성, 추적관찰 기간, 프로칼시토닌 검사와 일반 치료의 임상적 효과를 나타내는 항생제 투여기간, 사망률 등의 항목에 대한 자료를 추출하였다. 문헌의 질 평가

및 자료추출은 연구진이 두 명씩 짝을 이루어 독립적으로 수행하였다.

패혈증 감염 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 통한 항생제 치료 조절의 임상적 유효성을 평가하기 위해 메타분석을 수행하였다. 효과크기는 이분형 자료의 경우 상대위험도(relative risk, RR), 연속형 자료의 경우 평균차(mean difference, MD)를 이용하였으며, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 함께 제시하였다. 각 연구의 대상환자군, 중재법 등을 비교한 결과 연구 간 이질성이 존재한다고 판단하여 랜덤효과 모형을 통해 효과크기를 합성하였다. 이질성 평가는 코크란의 Q-통계량 및 히긴스의 I² 통계량을 바탕으로 이루어졌으며 Q-통계량의 경우 낮은 검정력을 고려하여 유의수준 0.1을 기준으로 통계적 이질성을 판단하였다. 최종 포함된 문헌의 수가 10개 미만이므로 깔때기 그림(funnel plot)을 통한 출판비뚤림(publication bias)은 평가하지 않았다. 메타분석은 R version 3.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)의 metafor 패키지를 통해 수행되었다.

결 과

1. 문헌 검색 및 선정 결과

기존 체계적 문헌고찰 문헌의 검색식을 이용하여 패혈증 감염 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 통한 항생제 치료 조절의 임상적 유효성에 대한 무작위배정 임상연구를 검색한 결과 2건의 문헌이 추가되었다. 이 중 1건은 선행 체계적 문헌고찰

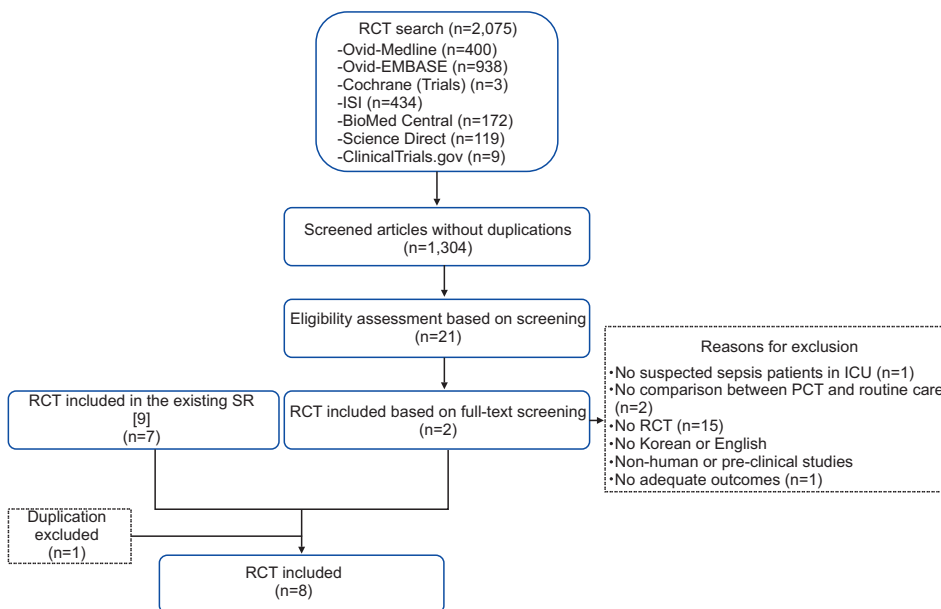


Fig. 1. Literature selection process. RCT, randomized clinical trials; SR, systematic review; ICU, intensive care unit; PCT, procalcitonin.

문헌에 포함된 문헌이므로 최종 선정된 무작위배정 임상연구 문헌은 선행 체계적 문헌고찰 문헌에 포함된 7건과 추가된 1건, 총 8건이다(Fig. 1).

최종 선정된 문헌은 모두 2007년 이후 출판된 국외 문헌들이며 연구 대상 국가는 독일, 프랑스, 스위스 등 주로 유럽 국가의 연구가 포함되었다. 추적 조사 기간은 15일에서 216일로 다양하였으며 연구 대상자의 연령은 40대에서 60대까지 분포하였으나 60대~70대가 가장 많았다. 중재법은 모두 프로칼시토닌 검사이며 측정된 결과변수는 항생제 투여기간, 사망률, 재원기간 등이었다(Table 1).

RoB 도구를 통해 수행된 무작위배정 임상시험 문헌에 대한 질 평가 결과 Jensen 등[10]의 문헌을 제외한 대부분 임상시험에서 연구자 눈가림의 시행 여부가 불분명하였다. 반면 선택 비뚤림과 관련된 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐의 경우 전반적으로 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났다(Fig. 2).

2. 메타분석 결과

중환자실 입원 환자 중 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 이용한 항생제 치료조절과 일반치료 간의 항생제 총사용 일수, 사망률 및 재원기간 등에 대한 메타분석을 수행하였다(Table 2). 항생제 총사용 일수를 비교한 결과 프로칼시토닌 수치를 바탕으로 항생제 치료를 조절할 경우 항생제 사용일수가 유의하게 감소하는 것으로 나타났다(MD=-2.43, 95% CI:

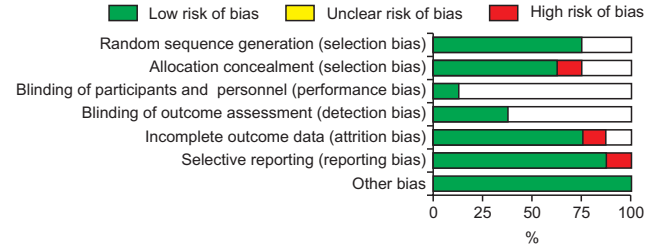


Fig. 2. Risk of bias graph.

Table 1. Characteristics of the included studies

Variable	Annane (2013) [17]	Bouadma (2010) [11]	Deliberato (2013) [12]	Hochreiter (2009) [14]	Jensen (2011) [10]	Nobre (2008) [13]	Schroeder (2009) [15]	Svoboda (2007) [16]
Patient	Severe sepsis, septic shock	Septic shock	Severe sepsis, septic shock	Severe sepsis	Severe sepsis, septic shock	Severe sepsis, septic shock	Severe sepsis	Severe sepsis
ICU setting	Surgical, medical	Surgical, medical	Surgical, medical	Surgical	Surgical, medical	Surgical, medical	Surgical	Surgical
Patient, n (PCT/routine care)	31/30	138/129	42/39	57/53	247/212	39/40	14/13	38/34
Age mean (SD) (PCT/routine care)	59/54 (median)	61 (15.2)/62.1 (15.0)	68 (21)/62 (19)	67.3 (14.4)/66.6 (15.5)	67/67 (median)	64 (12.3)/66.9 (13.8)	69.3 (10.6)/68.4 (13.7)	43/49 (median)
Follow-up period (d)	69	60	NA	28	216	28	28	28
Country	France	France	Brazil	Germany	Denmark	Switzerland	Germany	Czech

ICU, intensive care unit; PCT, procalcitonin; SD, standard deviation; NA, not significant.

Table 2. Summary results of meta-analysis

Measure	Study, n	Number of patient		RR/MD (95% CI)	P-value
		PCT	Standard care		
Duration of antibiotics use	5	459	459	-2.43 (-3.46, -1.40)	<0.0001
28-day mortality	4	988	984	0.99 (0.85, 1.14)	0.8482
In-hospital mortality	5	183	175	0.89 (0.59, 1.34)	0.5838
LOS	4	418	421	-3.17 (-7.60, 1.26)	0.1611
LOS in ICU	8	1,131	1,117	-0.03 (-1.47, 1.40)	0.9643

PCT, procalcitonin; RR, relative risk; MD, mean difference; LOS, length of stay; ICU, intensive care unit; CI, confidence interval.

-3.46, -1.40) (Fig. 3).

통계적 이질성 검토 결과 연구 간 이질성이 확인되었으며 ($\chi^2=12.7$, $P=0.0129$), 이는 연구 간 중환자실에 대한 포함 기준이 달라 발생한 것으로 판단되었다. 따라서 외과계와 내과계 중환자실을 모두 대상으로 한 연구와 외과계 중환자실만을 대상으로 한 연구를 나누어 추가 분석을 수행하였다. 외과계와 내과계 중환자실을 모두 포함한 3개의 연구를[11-13] 분석한 결과 일반치료 군에 비해 프로칼시토닌군의 항생제 사용일수는 3.64일 감소하였으며(MD=-3.64, 95% CI: -4.60, -2.67), 연구간 이질성은 낮은 것으로 확인되었다($\chi^2=1.52$, P -value=0.4688). 외과계 중환자실만을 포함한 2개의 연구를 [14,15] 분석한 결과 프로칼시토닌군에서 항생제 사용일수가 1.91일 단축되었으며(MD=-1.91, 95% CI: -2.29, -1.52), 연구간 이질성은 나타나지 않았다($\chi^2=0.50$, $P=0.4789$).

프로칼시토닌군과 일반치료군 간 28일 사망률과 병원 내 사망률을 제시한 연구는 Svoboda 등[16], Annane 등[17] 각각 4건과 5건이었다. 프로칼시토닌군과 일반치료군 간의 28일 사망률(RR=0.99, 95% CI: 0.85, 1.14) 및 병원 내 사망률(RR=0.89, 95% CI: 0.59, 1.34)을 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며(Figs. 4, 5), 통계적 이질성 역시 관찰되지 않았다.

병원 재원기간의 경우 일반치료군에 비해 프로칼시토닌군에서 3.17일 단축되는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하

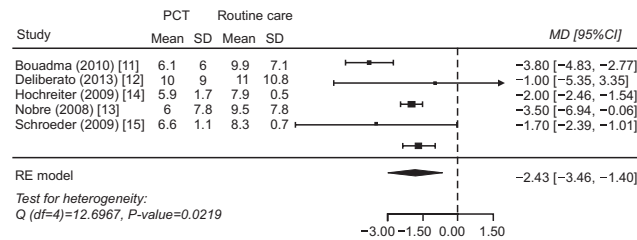


Fig. 3. Duration of antibiotics use. PCT, procalcitonin; SD, standard deviation; MD, mean difference; CI, confidence interval; RE model, random-effect model.

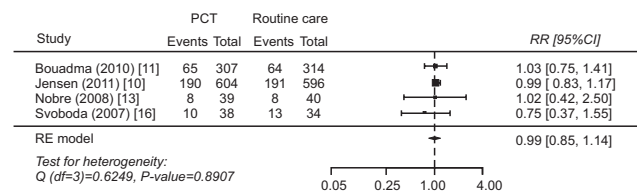


Fig. 4. Twenty eighth day mortality. PCT, procalcitonin; RR, relative risk; CI, confidence interval; RE model, random-effect model.

지 않았으며(MD=-3.17, 95% CI: -7.60, 1.26), 중환자실 재원기간 역시 양 군 간 차이를 확인할 수 없었다(MD=-0.03, 95% CI: -1.47, 1.40). 총 재원기간과 중환자실 재원기간에 대한 통계적 이질성은 나타나지 않았다.

결론 및 고찰

본 연구에서는 기존의 체계적 문헌고찰을 활용하여 패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료조절과 일반치료 간의 항생제 치료기간, 중환자실 재원기간 및 사망률을 포함한 임상적 효과를 비교하였다. 연구 결과, 프로칼시토닌군과 일반치료군 간의 28일 사망률, 병원 내 사망률, 중환자실 입원기간 차이에 대한 통계적 유의성이 나타나지 않았으나 항생제 사용기간의 경우 두 군 간 유의한 차이를 보였다(MD=-2.43, 95% CI: -3.46, -1.40). 따라서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료조절은 일반치료와 비교하여 최종 임상 결과에 영향을 주지 않으면서 항생제 사용기간을 단축하게 하는 효과가 있는 것으로 확인되었다.

선행 연구들이 다양한 의료기관에서 각기 다른 패혈증 중증도를 바탕으로 수행된 반면 기존 체계적 문헌고찰로 활용된 Prkno 등[9]은 중환자실에 입원한 중증패혈증 환자를 대상으로 프로칼시토닌 검사의 임상적 효과를 확인하였다. 이 연구에서 프로칼시토닌군의 항생제 치료기간은 일반 치료군에 비해 유의하게 감소하였으며(HR=1.27, 95% CI: 1.01, 1.53), 사망률 및 중환자실 재원기간 등은 두 군 간 차이가 나타나지 않았다. 그 외 중증 패혈증 환자를 대상으로 한 체계적 문헌고찰 연구들 역시 유사한 결과를 도출하였다. Soni 등[18]은 프로칼시토닌 수준을 기반으로 항생제 치료를 조절했을 경우 사망률 및 이환율의 증가 없이 ICU 입원환자의 항생제 사용기간은 약 2일(MD=-2.05, 95% CI: -2.56, -1.52), 호흡기 감염성 환자의 경우 2.35일(MD=-2.35, 95% CI: -4.39, -0.33)을 단축하였다고 보고하였다. Matthaïou 등[19]과 Kopterides 등[20]은 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 조절이 임상결과에 영

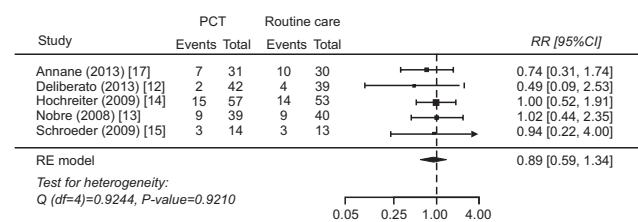


Fig. 5. In-hospital mortality. PCT, procalcitonin; RR, relative risk; CI, confidence interval; RE model, random-effect model.

향을 주지 않으면서 항생제 사용기간을 각각 3일과 4일 단축 시킴을 보였다.

본 체계적 문헌고찰 연구의 결과 활용 시 다음의 제한점에 유의하여 해석이 필요하다. 첫째, 본 연구에 포함된 총 8건의 무작위배정 임상연구 중 1개의 연구[10]를 제외한 다른 연구들은 이중 눈가림 시행여부가 불분명하였다. 그러나 이는 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 치료여부를 결정해야 하는 치료법의 특성상 불가피한 요소였다. 또한 주요 성과였던 항생제 총 사용 일수에 대한 문헌 간 이질성이 존재하였다. 문헌 간 이질성은 각 연구에서 포함한 중환자실 종류의 차이로 인해 발생한 것으로 보고 외과계와 내과계 중환자실을 모두 포함한 연구와 외과계 중환자실만을 대상으로 한 연구로 나누어 분석한 뒤 각각의 결과를 제시하였다. 추가분석 결과 프로칼시토닌 검사

는 항생제 사용일수 단축에 효과가 있음이 확인되었으며 연구 간 이질성은 낮게 나타났다. 마지막으로 본 연구에 포함된 문헌 수는 10개 미만으로 출판 비플림을 확인할 수 없었으며, 추후 연구수가 작은 경우에도 보다 정확한 추론이 가능한 메타분석 방법의 적용을 적용하여 추가분석이 필요할 것으로 보인다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본고는 한국보건 의료연구원의 2014년 ‘패혈증 의심환자에 서 프로칼시토닌 검사의 경제성 분석’(과제번호: NA14-003) 연구 중 일부 내용을 재정리한 것이다.

REFERENCES

- Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS Data Brief 2011;(62):1-8.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.
- Hur M, Moon HW, Yun YM, Kim KH, Kim HS, Lee KM. Comparison of diagnostic utility between procalcitonin and C-reactive protein for the patients with blood culture-positive sepsis. Korean J Lab Med 2009;29:529-535.
- Choi JC, Yoon YS, Kim MR, Kim YW. Utility of quantitative procalcitonin level and abbreviated MEDS scoring system as prognostic factors of sepsis patients in the emergency department. J Korean Soc Emerg Med 2011;22:50-58.
- Choi SW, Kim H, Kim KH, Shin DW, Park JS, Roh JY, et al. Procalcitonin as a prognosis marker for the severe sepsis and septic shock patients in emergency department. Korean J Crit Care Med 2011;26:250-255.
- Park TJ, Lim CM, Koh YS, Hong SB. Utility of serum procalcitonin for diagnosis of sepsis and evaluation of severity. Tuberc Respir Dis 2011;70:51-57.
- Park KH, Lee KH, Cha KC, Kim H, Hwang SO. The utility of serum procalcitonin levels in the management of systemic inflammatory response syndrome in the emergency department. Korean J Crit Care Med 2012;27:10-15.
- Kim SY, Park JE, Seo HJ, Suh HS, Son HJ, Shin CM, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011.
- Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in ICU patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2013;17:R291.
- Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. Crit Care Med 2011;39:2048-2058.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:463-474.
- Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Martino MD, Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;76:266-271.
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:498-505.
- Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy

- in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13:R83.
15. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:221-226.
 16. Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, Radvanova J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepatogastroenterology* 2007;54:359-363.
 17. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:e002186.
 18. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Huang ES, Aronson N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013;8:530-540.
 19. Matthaiou D, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38:940-949.
 20. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:2229-2241.

지카바이러스 감염에 의한 신경계 증후와 공중보건 위기

박만성

고려대학교 의과대학 미생물학교실

Neurological manifestations of Zika virus infection and public health crisis

Man-Seong Park

Department of Microbiology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

In the wake of a surge of cases of microcephaly and Guillain-Barre syndrome in Brazil, association of which with Zika virus infection has now been confirmed, the World Health Organization declared 'Public Health Emergency of International Concern'. Once an obscure mosquito-borne virus due to mildness of the disease caused by the virus, Zika has become a virus that humanity must overcome with an all-out effort. In this article, we briefly review current knowledge of the virus, the vector, the epidemiological situation and the response strategy. In the context of general understanding of the virus and public health crisis, we highlight three papers that have been seminal in terms of confirming the apparent association of Zika virus infection and the neurological manifestations such as microcephaly and Guillain-Barre syndrome, and bringing attention to a possibility of a different way of the Zika infection-mediated neurological manifestation such as acute myelitis.

Key Words: Zika virus, Epidemics, Microcephaly, Guillain-Barre syndrome

지카바이러스

지카바이러스는 플라비바이러스과(Family *Flaviviridae*) 플라비바이러스속(Genus *Flavivirus*)에 속하는 절지동물 매개 바이러스(arthropod-borne virus, arbovirus)의 일종이다. 플라비바이러스는 인간과 동물에 심각한 질병을 일으키는 감염원인 황열바이러스(yellow fever virus), 뎅기바이러스(dengue virus), 웨스트나일바이러스(West Nile virus), 세인트루이스 뇌염바이러스(St. Louis encephalitis virus), 일본

뇌염바이러스(Japanese encephalitis virus), 또는 진드기 매개 뇌염바이러스(tick-borne encephalitis virus)를 포함하며, 하나의 양성(positive-polarity) RNA가닥을 유전체로 하는, 막으로 싸여진 바이러스이다. 지카바이러스는 3개의 구조 단백질, 캡시드단백질(C), 막기질단백질(prM/M), 표피단백질(E)과 7개의 비구조성단백질(nonstructural protein)로 구성되어 있다. 하나의 단백질로 발현되어 세포 내 단백질가수분해 효소(protease)와 바이러스 자체의 단백질가수분해효소에 의해 각각의 구성 단백질로 만들어지며, 지카바이러스의 단백질

Corresponding author: Man-Seong Park

Department of Microbiology, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-2286-1312, Fax: +82-2-923-3645, E-mail: ms0392@korea.ac.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

절단(cleavage) 과정은 다른 플라비바이러스와 같을 것으로 추정되고 있다. 지카단백질의 비구조성단백질에 대해서는 아직 많은 연구가 되어 있지 않지만, 다른 플라비바이러스의 비구조성단백질의 기능과 유사할 것으로 보고 있다. 지카바이러스는 플라비바이러스들 중에서 분자계통학적으로 스포드웨니 바이러스(Spondweni virus)와 가장 가깝지만 뎅기바이러스와도 상당히 가깝다. 지금까지 분리된 지카바이러스 유전자를 계통학적으로 분석해보면 아프리카계와 아시아계의 두 계열로 나누어진다[1].

지카바이러스 감염 매개체

지카바이러스 매개체는 숲모기(*Aedes*)속에 속하는 모기들로, 최초로 아프리카숲모기(*A. africanus*)에서 분리되었고, 이후 이집트숲모기(*A. aegypti*)와 흰줄숲모기(*A. albopictus*)에서도 분리되었다. 이집트숲모기는 현재 아시아, 오세아니아, 아메리카와 아프리카 일부 지역 및 유럽에 분포하고 있고, 흰줄숲모기는 아시아, 아메리카, 유럽, 아프리카 및 오세아니아 일부지역에 서식하고 있다. 이집트숲모기와 달리 흰줄숲모기는 기온이 낮은 지역에서도 살아남을 수 있어 이집트숲모기가 줄어들어 지역으로의 급격한 이동이 일어날 수 있고, 또 이집트숲모기가 주로 사람의 피를 흡혈하는 것에 비해 흰줄숲모기는 사람 주변의 애완동물이나 가축 등의 피도 흡혈하는 것으로 알려져 있다[1]. 2007년 가봉(Gabon)에서 발생한 대규모 뎅기 및 치쿤군니아 바이러스 유행에 대한 연구 결과, 당시 지카바이러스도 유행하였는데, 이집트숲모기를 포함한 9종의 모기에 대한 조사에서 흰줄숲모기만 지카바이러스에 양성반응을 보였다[2]. 이는 흰줄숲모기보다 이집트숲모기가 지카바이러스의 주요 매개체라고 알려진 사실과는 다른 결과이다. 그리고 질병관리본부 보도자료[3]에 의하면 우리나라에서도 충청북도 청주와 경상남도 진주 및 제주도 서귀포에서 흰줄숲모기가 발견되고 있고 해외에서 감염되어 국내로 유입되는 지카바이러스 감염자가 늘고 있어 지카바이러스의 국내 토착화 가능성도 배제할 수 없는 상황이다.

지카바이러스 최근 유행 상황

현재 세계적 지카바이러스 유행 상황은 2015년 5월 범미보건기구(Pan American Health Organization, PAHO)와 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 경고로 주목 받기 시작했다[4]. 이 후 점점 지카바이러스 감염 확

산이 일어나자, WHO는 2016년 2월 “국제 공중보건 비상사태”(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)를 선언하기에 이르렀다[5]. Table 1에서 보는 바와 같이, 2007~2014년 사이 지카바이러스 감염이 발생했던 국가들 중 13개 국가에서 아직도 지카바이러스가 전파되고 있고, 4개국은 지카바이러스의 전파가 중단되었다. 45개 국가에서는 처음으로 2015년 이후 모기매개에 의한 지카바이러스 전파가 일어나고 있다. 성관계에 의한 것으로 추정되는 사람 간 전파(person to person transmission)에 의한 감염도 9개 국가에서 보고되고 있다[6]. 우리나라는 2016년 3월에 지카바이러스의 국내 유입이 처음 보고된 후, 5월 11일까지 5명이 감염 확진을 받은 상태다(Table 2). 우리나라의 지카바이러스 감염자들은 모두 외국에서 감염된 경우이고, 입국 후 모기물림이나 헌혈, 또는 성관계 등을 통하여 다른 사람에게 전파했을 가능성은 없는 것으로 보고되었다[7]. 지카바이러스 감염을 의심해야 하는 경우는 발진이나 발열 증상을 보이는 환자 중 관절통(arthralgia), 관절염(arthritis), 또는 결막염(conjunctivitis) 중 하나의 증상이 나타날 때라고 WHO는 잠정적 가이드라인을 제시하였다. 그리고 지카바이러스 감염 확진은 1) 타액, 조직, 오줌, 또는 혈액에서 지카바이러스의 RNA가 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 통하여 감지되는 경우, 2) 지카바이러스 특이적인 immunoglobulin M (IgM) 항체의 감지, 지카바이러스에 대한 90% 플라크감소중화항체가(plaque-reduction neutralization test [PRNT₉₀])가 20 이상, 다른 플라비바이러스 대비 지카바이러스의 PRNT₉₀이 4배 이상 등 다른 플라비바이러스 감염 가능성이 배제되는 경우인데, WHO는 이 두 가지 중 하나의 경우만 만족해도 확진으로 보는 것이 타당하다는 가이드라인을 제시하였다[8].

지카바이러스는 감염 후 증상이 나타나기까지 잠복기가 3~12일 정도이며, 증상은 4~7일 정도 지속되다 자연 치유되는 것으로 알려져 있다. 증상 발현 5일 이내에 혈중 바이러스 농도가 높은 시기로 알려져 있으며, 이 기간 내 RT-PCR을 통한 지카바이러스 RNA 감지가 가능한 것으로 보고 있다. 증상 발현 후 5~6일 이후에는 지카바이러스 특이적인 IgM이나 IgG 항체를 감지하는 혈청학적 진단이 가능한 것으로 WHO는 안내하고 있다[4]. 2015년 5월 WHO가 발표한 ‘유행병 경고(Epidemiological Alert)’ [4]에서는 지카바이러스 감염이 무증상일수 있으나, 발열, 고름 없는 결막염, 두통, 근육통, 관절통, 무력증, 반구진발진, 하지부종, 그리고 드물게 안구 두통, 식욕부진, 구토, 설사, 또는 복통 같은 증상이 있을 수 있다고

Table 1. Countries reporting mosquito-borne Zika virus transmission

Classification	WHO Region	Country/territory/area	Total
Countries experiencing a first outbreak of Zika virus since 2015, with no previous evidence of circulation, and with ongoing transmission by mosquitos	Africa	Cabo Verde	1
	America	Aruba, Barbados, Belize, Brazil, Bolivia (Plurinational State of), BONAIRE – Netherlands, Colombia, Costa Rica, Cuba, Curaçao, Dominica, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, French Guiana, Grenada, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Jamaica, Martinique, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru*, Puerto Rico, Saint Barthelemy, Saint Lucia, Saint Martin, Saint Vincent and the Grenadines, Sint Maarten, Suriname, Trinidad & Tobago, United States Virgin Islands, Venezuela (Bolivarian Republic of)	38
	South East Asia	Maldives	1
	Western Pacific	American Samoa, Fiji, Marshall Islands, Samoa, Tonga	5
Subtotal			45
Countries where there is evidence of Zika virus transmission from 2007 to 2014, with or without ongoing transmission; or countries where an outbreak since 2015 is reported to be over	Africa	Gabon	1
	South East Asia	Bangladesh, Indonesia, Thailand	3
	Western Pacific	Cambodia, Cook Islands*, French Polynesia*, Lao People's Democratic Republic, Malaysia, Micronesia (Federated States of)*, New Caledonia, Papua New Guinea, Philippines, Solomon Islands, Vanuatu, Viet Nam	12
	Pan America	ISLA DE PASCUA – Chile*	1
Subtotal			17
Total			62

WHO, World Health Organization.

*There is no ongoing transmission in these countries.

Cited from Situation report: Zika virus microcephaly Guillain-Barré syndrome. 12 May 2016 (Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206311/1/zikasitrep_12May2016_eng.pdf?ua=1) [6].

Table 2. Imported Zika virus infection cases in Korea

Confirmed	Imported from	Symptoms at the time of diagnosis	RNA detected from
1	Brazil	Fever, rash, muscle pain	Clinical sample
2	Philippines	Fever, rash	Urine
3	Philippines	No symptom	Urine, saliva
4	Viet Nam	Other existing condition	Blood, urine
5	Philippines	Rash, joint pain, muscle pain	Urine

Based on reference [7].

했다. 그리고 지카바이러스 감염에 의한 신경계 및 자가면역 질환, 예를 들어 소두증 및 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)은 매우 희소하며 프랑스령 폴리네시아(French Polynesia)의 지카바이러스 유행 때에만 발생하였다고 언급하였다. 그러나 그 후 지카바이러스 감염에 의한 신경계 및 자가면역 질환 환자가 급격하게 증가하자 WHO는 2016년 2월 ‘국제 공중보건 비상사태’를 선언하였다.

지카바이러스 과거 유행

지카바이러스는 1947년 처음 발견되었다. 황열(yellow fever) 연구를 위해 우간다(Uganda)의 지카 숲(Zika Forest)에 풀어 놓은 붉은털원숭이(rhesus monkey)에서 발열 증상이 나타나 이 원숭이 혈청을 마우스 뇌에 접종한 결과, 마우스 뇌로부터 바이러스를 분리할 수 있었고 지카바이러스로 명명하였다[9]. 1952년 우간다(Uganda)와 탄자니아(Tanzania)에서 처음으로 사람으로부터 지카바이러스가 분리된 후 여러 시

기에 걸쳐 간헐적으로 나이지리아(Nigeria), 우간다, 인도네시아(Indonesia)의 감염환자에서 바이러스가 분리되었다. 혈청학적으로는 1951년부터 1981년 사이, 우간다, 탄자니아, 이집트 등을 포함한 아프리카 지역 뿐만 아니라 인도, 말레이시아, 필리핀, 태국, 베트남, 인도네시아 등 아시아 지역에서도 지카 바이러스에 사람이 감염되었다는 증거가 보고되었다[4,10]. 2007년 얍섬(Yap Island)에서의 지카 유행은 지카바이러스가 아프리카와 아시아 이외 지역에서 최초로 발견된 경우이다[9]. 2007년 유행 기간에 3세 이상 얍섬 주민의 약 73%가 지카 바이러스에 감염되었던 것으로 추정되는데, 입원이나 사망, 신경계 증후 등은 없었던 것으로 보고되었다[5]. 2013~2014년 사이 프랑스령 폴리네시아에서 발생한 지카바이러스 유행 이후의 후향적 연구에서 지카바이러스의 감염이 소두증 같은 심각한 태내 신경계 발달장애와 자가면역 질환인 길랭-바레 증후군과 연관성이 있다고 밝혀졌으며, 이 결과는 지카바이러스 감염이 경미한 감염질환을 일으킨다는 생각을 깨뜨리는 계기가 되었다[5,11,12]. 최근 '국제 공중보건 비상사태'는 2015년 3월 브라질 북동부 지역에서 발생한 피부발진 환자들을 WHO에 보고한 것이 발단이라고 볼 수 있다. 2015년 2월과 4월 사이 7,000건에 육박하는 피부 발진 환자들이 발생했지만, 모두 증상이 경미했고 사망자도 없었으며 검체의 13%에서 뎅기 바이러스에 대한 양성반응을 나타내었을 뿐, 치쿤구니아(chikungunya)나 홍역 등 비슷한 피부발진 증상을 유발하는 다수의 바이러스에 대해 음성반응을 보여 지카바이러스는 의심 대상이 아니었다. 계속 발생하는 환자들의 증상이 뎅기바이러스 감염에 의한 증상과 일치하지 않자 관련 실험실에서 지카 바이러스에 대한 진단검사를 하게 되었고, PCR을 통해 브라질에서 유행하고 있는 바이러스가 지카바이러스라는 것을 WHO에 보고하였다. 이에 WHO는 2015년 5월 7일 '지카바이러스 감염 유행병 경고'(Epidemiological alert to Zika virus infection)를 발표하였다[5].

지카바이러스와 신경계 증후

1. 소두증

소두증은 머리둘레가 인종 및 발달단계별 정상인의 평균 머리둘레보다 2배수 이상 작은 경우로 정의된다. 소두증은 단순히 머리가 작은 것이 아니라 여러 두뇌발달 장애와 지적 장애 등 그에 따른 증후를 동반하고 있다[13]. 브라질이 2015년 10월 22일과 2016년 4월 2일 사이 보고한 신생아 소두증 및/또는 신경계발달장애의 경우는 총 6,906건에 달하는데, 이는

2001년과 2014년 사이의 연간 평균 신생아 소두증 숫자 163건에 비하면[14] 연간 거의 100배에 해당하는 증가율을 보이는 것이다. 프랑스령 폴리네시아에서의 지카바이러스 유행에 대한 체계적인 후향적 연구가 발표되기 전인 2015년 7월부터 브라질은 신경계 증후를 보이는 환자들에 대해 보고하기 시작하였다. 바히아(Bahia)주에서의 경우 49건 중 2건만 제외하고 지카바이러스나 치쿤구니아 또는 뎅기바이러스에 감염된 전력이 있었던 것으로 밝혀졌다. 다른 경우에도 신경계 증후를 보이는 환자들 중 42%가 바이러스 감염전력이 있었고, 그 중 55%는 지카바이러스나 뎅기바이러스 감염증상을 보였던 것으로 보고하였다. 2015년 10월 이후 브라질은 신생아 소두증의 급격한 증가를 보고하기 시작했는데[5], 이러한 일련의 보고가 지카바이러스의 감염과 소두증 및 길랭-바레 증후군 등과 같은 신경계 질환과의 연관성을 강하게 암시했지만, 명확한 근거를 제시하기는 힘들었다. 지카바이러스가 유행하는 지역이 대체로 뎅기바이러스 등 다른 절지동물 매개 바이러스(arbovirus)가 동시에 유행하는 지역이기도 했다. 그러나 2016년 2월 29일과 3월 15일 Lancet 학술지에 온라인으로 발표된Cauchemez 등[12]의 논문과 Cao-Lormeau 등[11]의 논문에서 지카바이러스 감염이 소두증 및 길랭-바레 증후군 등과 같은 신경계 질환과 연관성이 있다고 확신하게 되었다. Cauchemez 등의[12] 논문은 2013~2015년 사이 프랑스령 폴리네시아에서 발생한 소두증과 지카바이러스와의 연관성을 후향적 연구로 분석하였다. 이 연구에서는 지카바이러스 감염에 대한 감시(surveillance)를 정밀하게 분석하였다. 즉 소두증 신생아와 산모의 지카바이러스 감염시기를 역추적하여 임신시기에 따라 지카바이러스 감염이 소두증을 일으키는 확률이 달라지는 것을 밝혀, 소두증이 산모의 임신기간에 지카 바이러스 감염에 의해 나타난 결과라는 것을 증명하고자 하였다. 이 연구는, 임신 중후기 감염이 전혀 소두증과 영향이 없다고 할 수는 없지만 임신기간(trimester) 초기 지카바이러스에 감염된 경우 소두증 신생아의 탄생과 연관성이 높다고 보고하였다. 이외에도, 초음파로 태아 소두증 진단을 받은 임신부 혈청은 지카 음성인 반면 양수에서는 지카바이러스 RNA가 양성으로 감지된 것[15]과, 유산 및 출산 후 사망한 소두증 태아의 태반 검체 및 뇌에서 지카바이러스 RNA가 감지된 것[5]은 소두증이 지카바이러스의 태아 감염에 의한 것이라는 것을 강하게 시사한다. 또한 외형상 비정상적인 발육이 머리 크기에 국한되어 보인다는 점에서[15], 태아의 두뇌 발달에 관여하는 신경계 세포가 지카바이러스에 친화성을 나타낸다는 것을 의미한다. 그리고 Garcez 등[16]은 신경 줄기세포를 이용한 실험에서 지

카바이러스의 신경 줄기세포 감염 친화성과 바이러스 감염 후 신경줄기세포의 성장 저해가 나타나므로 소두증 발생은 지카 바이러스가 뇌세포를 표적으로 하여 뇌신경 발생을 저해하기 때문일 것이라는 메커니즘을 제시하였다. 또한 Tang 등[17]의 만능줄기세포(pluripotent stem cell)로부터 유도된 뇌피질선구세포(cortical neural progenitor cells)를 이용한 실험에서도 유사한 결론이 도출되었다. TYRO3/AXL/MER (TAM) 계열 단백질에 속하는 수용체인 AXL이 피부 섬유세포, 상피각질세포, 미성숙 수지상세포(human dermal fibroblasts, epidermal keratinocytes, and immature dendritic cells)에서 지카바이러스 감염에 중심적인 역할을 한다는 사실이 Hamel 등[18]의 연구에서 밝혀졌으며, Nowakowski 등[19]은 발달 중인 사람의 뇌피질을 구성하는 세포들 중, 줄기세포 표지 단백질을 발현하는 세포에서 특히 높게 발현되는 AXL 단백질이 소두증을 일으키는 지카바이러스의 수용체일 것이라고 보고하였다. 이러한 연구들은 모두 Cauchemez 등[12]의 분석적 연구 결과를 뒷받침할 뿐만 아니라 실제로 브라질 등 지카 유행지역에서 발생하고 있는 소두증 증가의 상황을 잘 설명한다고 볼 수 있다. 지카바이러스의 감염에 의한 소두증의 급격한 증가가 지카바이러스 유전자의 변이와 상관성이 있는지 알아내고자 Faria 등[20]은 소두증 검체에서 분리된 지카바이러스의 유전자 염기서열을 분석하였다. 그 결과, 소두증에서만 공통적으로 보이는 유전자 변이는 없었다고 보고하였다. 또한, 소두증과 길랭-바레 증후군이 발생한 프랑스령 폴리네시아와 브라질에서 유행한 지카바이러스가 같은 아시아계열 바이러스로서 공통의 조상을 가지고 있는 것으로 분석되지만, 아시아계열 지카바이러스 감염이 특히 신경계 증후의 증가와 상관관계가 있는지는 아직 확실하지 않다고 보고하였다.

2. 길랭-바레 증후군

길랭-바레 증후군의 최초 증상은 하지에 힘이 없고 따끔따끔한 증상이 나타나며, 대부분 이러한 증상이 팔과 상체로 퍼진다. 증상의 강도가 증가하여 완전한 근육마비로까지 이어질 수 있고, 자율신경계의 마비도 나타나 아주 심각한 응급상태가 발생할 수도 있다. 가장 심각한 경우에도 대부분은 정상으로 회복되나, 소수의 경우 증상이 완전하게 회복되지 않을 수 있다[21]. 길랭-바레 증후군은 인체 감염 미생물이나 백신접종에 따라 인체 면역반응에 의한 생성된 항체가, 외부로부터 들어오는 항원과 유사한 인체의 고분자에 교차 반응을 일으켜 인체를 공격하는 자가면역 반응의 한 결과로 주로 신경계가 표적이 된 경우이다. 길랭-바레 증후군은 증상에 따라 몇 개의 아

형으로 분류되지만, 자가면역의 공격대상이 되는 항원은 말초 신경계 세포막의 당지질 강글리오시드(ganglioside)로 대체로 그 실체가 알려진 편이다. 길랭-바레 증후군은 희소한 편이며 전 세계적으로 연간 100,000명당 0.6~4명 정도에 불과하다 [21,22].

지카바이러스 유행 이후 프랑스령 폴리네시아에서는 42명의 길랭-바레 환자가 발생하였는데, 이들의 병원 입원 일수의 중간치는 51일이었고, 퇴원 3개월 후에도 57%만이 도움 없이 스스로 걸을 수 있었다. 이러한 길랭-바레 환자의 증가는 이 지역의 다른 기간 평균치에 비해 20배 높은 수치에 달했지만, 길랭-바레 증후군과 연관성이 있는 것으로 알려진[23] 뎅기바이러스도 동시에 유행하여 급증한 길랭-바레 환자와 지카바이러스 감염과의 연관 관계는 밝힐 수 없었다[24]. Cao-Lormeau 등[11]은 프랑스령 폴리네시아의 Centre Hospitalier de Polynesie Francaise 병원 환자들을 길랭-바레 진단을 받은 환자군과 2개의 대조군으로 구성하여 연구하였다. 제1 대조군은 발열 증상이 없는 환자들이고 제2 대조군은 급성 지카바이러스 감염 진단을 받았지만 신경계 증후를 보이지 않는 환자들로 구성되었다. 길랭-바레 환자군은 모두 지카바이러스 RNA 음성이었지만, 98%의 환자에서 지카바이러스에 대한 IgM과 IgG 항체 양성반응을 보였다. 이 결과는 100% 지카바이러스 RNA 양성이면서 신경계 증상이 없는 제2 대조군과 대비되며, 마찬가지로 지카바이러스 RNA 음성이었지만 지카바이러스에 대한 IgM과 IgG 항체 양성반응은 38%에 불과한 제1 대조군과도 대비되었다. 또한 지카바이러스의 IgM 항체만 있고 뎅기바이러스의 IgM 항체가 없는 경우도 길랭-바레 환자군이 74%로, 제1 대조군의 11%보다 훨씬 높았고, 반대로 지카바이러스의 IgM 항체가 없고 뎅기바이러스의 IgM항체만 있는 경우는 길랭-바레 환자군이 0%로, 제1 대조군의 8%와 대비를 이루었다. 그러므로 이 연구결과는 길랭-바레 증후군이 뎅기바이러스보다 지카바이러스와 더 높은 연관성이 있음을 보여주는 것으로, 길랭-바레 증후군은 지카바이러스가 검체에서 감지되는 급성감염 시기에 나타나는 증상이 아니라, 감염이 시작된 후 일정기간 경과 후 일종의 후유증으로 발생한다는 것을 의미한다.

3. 다른 신경계 증상

위의 두 경우에서와 같은 임신 중 태아의 뇌 발달장애 또는 지카바이러스와 교차반응을 나타내는 자가면역에 의한 신경계 장애 외에도, 지카바이러스가 직접 감염자의 신경계 세포를 공격하여 신경계 증상을 일으킬 수 있다는 보고가 있다.

Mécharles 등[25]은 2016년 1월 과델루페(Guadeloupe)의 한 병원에 입원한 한 환자에 대해 보고하였다. 7일 전 지카바이러스 감염 증상으로 응급실을 찾았던 환자가 다시 좌반신 불완전마비를 보이는 급성척수염(acute myelitis) 증상으로 입원한 경우였다. 입원 이틀째에 증상이 더욱 심해졌는데, 이 시기(지카바이러스 감염증상 발현 이후 9일째) 환자의 혈청과 오줌 및 뇌척수 검체에서 고농도의 지카바이러스 RNA가 확인되었다. 저자들은 환자가 경막내(intrathecal) 항체 부재와 뇌 자기공명영상상이 정상인 것으로 보아 급성 파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis)일 가능성은 배제하였으며, 신경친화성(neurotropism)을 보이는 뎅기바이러스, 일본 뇌염바이러스, 웨스트나일바이러스 등이 침투성 뇌염과 횡단 척수염을 보이는 점을 감안하여, 지카바이러스 유행지역에서 급성척수염을 보일 경우 지카바이러스 감염 가능성을 고려할 것을 제안하고 있다.

지카바이러스 감염 억제 수단

최선의 지카바이러스 대책은 백신을 통한 예방일 것이다. 그러나, 현재 지카바이러스에 대한 항바이러스제나 백신은 없는 상태이고 감염자의 치료는 대증요법만 있을 뿐이며 지카바이러스 감수성을 보이는 인터페론 등 가능성을 보이는 약물에 대한 보고가 있을 뿐이다[1]. WHO의 '전략적 대응 구조'(Strategic Response Framework)[26]에 의하면 지카바이러스에 대한 진단이나 백신 또는 치료제 등에 대한 연구나 신제품 개발에 있어 우선순위나 절차상 '신속처리(Fast-track)'를 제안하고 있다. 현재 지카바이러스 백신 개발은 해결해야 할 문제들이 많아 보인다. 감염증상이 나타난 지 1주일 정도 지나 항체가 생성될 시기엔 지카바이러스 RNA의 확인이 어려울 정도로 바이러스가 사라지기 시작한다. 이것은 감염 숙주에서 항체 형성이 유도되어 바이러스 증식을 억제하였다는 것으로, 효과적인 백신 개발이 가능함을 의미한다. 그러나 지카바이러스 항체가 많이 생성될수록 교차반응성 자가면역에 의한 길랭-바레 증후군이 나타날 가능성도 높아지므로 백신 개발 시 이를 분석하는 연구가 반드시 선행되어야 할 것으로 판단된다. 그러므로 백신 개발 시 이런 현상을 배제할 수 있는 선별적인 항원 선택이 이루어져야 할 것으로 판단된다.

항바이러스제 개발은 지카바이러스를 표적으로 삼거나 세포막의 수용체나 세포 내 단백질가수분해효소 등 지카바이러스의 감염을 돕는 세포 내 인자를 표적으로 삼을 수 있다. 최근 지카바이러스의 수용체가 AXL 단백질일 가능성이 높은 것

으로 보고되었지만 태아의 신경계 발달에 중요한 역할을 하는 수용체 자체를 표적으로 삼을 경우 태아의 발달에 영향을 미칠 우려가 있다[19]. 그러므로 항지카바이러스제는 지카바이러스를 직접 표적으로 하여 개발하는 것이 더 유리할 것으로 판단된다. 그리고 임신부 감염과 태아 소두증 발생을 막는 효과적인 대책은 예방이 최선일 것으로 판단되나 이미 바이러스에 감염된 임신부에 대한 항바이러스 치료제 개발은 고려해야 할 사항이 많을 것으로 판단된다. 즉 항바이러스 약물 사용이 태아 발달에 어떤 영향을 미치는지 고려해야 하기 때문이다. 그리고 만약 치료항체가 개발되어 감염된 임신부에 항체를 투입하여도 태아를 지카바이러스 감염으로부터 완벽하게 보호할 수 있을지는 의문이다. 면역반응에 의해 항체가 형성된 산모에게는 지카바이러스가 사라졌지만 소두증 태아에서는 지카바이러스 RNA가 감지되었기 때문이다[5]. 이 결과는 임신 중 감염된 엄마에게서 생성된 항체가 태아의 신경계를 지카바이러스로부터 완벽하게 보호할 수 없었다는 의미이다.

지카바이러스 감염은 급성이라도 증상이 대체로 경미하지만 길랭-바레 증후군과 급성척수염처럼 신경계 증상으로 악화될 수 있으므로 증상의 유무에 상관없이 검체에서 지카바이러스 RNA의 존재가 확인이 된다면 바로 양성 환자에게 항바이러스 치료를 할 수 있는 치료지침을 마련하는 것도 감염 확산을 저지하는 중요한 수단이 될 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 이러한 치료지침에 부합하는 신속/확진 감별진단법의 개발도 반드시 이루어져야 할 것이다.

전파기전 및 공중보건 대응

지카바이러스의 전파는 지카바이러스에 감염된 사람이 바나나나 망고의 매개체인 숲모기류의 서식과 활동이 왕성한 지역에 유입된 경우와, 지카바이러스에 감염된 숲모기류가 사람이 밀집된 지역에 유입되어 서식하는 경우가 있을 수 있다. 지카바이러스의 가장 유력한 매개체인 이집트숲모기와 흰줄숲모기 모두 사람이 살고 있는 주변에서 주로 서식하기 때문에 이 두 모기가 발견되는 지역에 지카바이러스에 감염된 사람의 유입은 곧 전파로 이어질 가능성이 높다. 그러나, 지원자들을 모집하여 수행된 연구에서는 감염 안된 모기가 지카바이러스에 감염된 사람을 흡혈한 다음, 다른 사람에게 지카바이러스를 감염시킬 수 있는지 입증할 수 없었다. 지카바이러스는 다른 절지동물 매개 바이러스들에 비해 혈중 바이러스 숫자가 적어(ml 당 10^5 cDNA copy 이내) 흡혈 매개체에서 감염이 종료되는 최종감염(dead-end infection) 현상을 나타내는 웨스트나일

바이러스와 같은 양상이 나타날 가능성도 있지만, 이의 확인을 위한 연구가 더 필요할 것으로 보인다[1]. 지카바이러스는 반드시 모기의 매개에 의해서 전파되는 것만은 아니고 감염자의 헌혈이나 감염자와의 성관계에 의해서도 전파되는 것이 거의 확실하다. 감염자의 정액에서 고농도의 지카바이러스 RNA가 확인된 경우도 있기 때문이다. 그리고 분만 중 산모에게서 신생아로 바이러스가 전파된 것으로 의심되는 경우가 보고되었다. 모유에서도 지카바이러스가 확인되었지만 모유 수유를 통해 지카바이러스가 감염되는지는 아직 확실하지 않다[1,5,27]. 현재 바이러스의 전파 차단을 위해 감염자나 감염자의 접촉대상자들에게 일정 기간 헌혈 금지와 성관계 자제 및 모기물림 주의 등 적절한 주의사항이 권고되고 있다. 그러나 지카바이러스는 감염의 증상이 경미하거나 혹은 증상이 없는 경우도 많아 감염된 것을 모르는 상태에서 바이러스 전파에 기여하는 경우가 많을 것으로 판단된다. 그리고 지카바이러스의 혈중 농도가 상대적으로 낮은 점을 고려할 때, 현재 브라질 등 지카바이러스가 급격히 확산되고 있는 지역에서는 모기의 매개뿐만 아니라 사람의 활동에 의해서도 바이러스의 전파가 이루어졌을 가능성을 배제할 수 없다[1]. WHO의 '지카 대응방안'은 각 나라가 처한 상황에 따라 '국제 공중보건 비상사태'에 대응하는 활동 방안을 제시하고 있다(Table 3). 이 방안에 따르면, 숲모기가 발견되고 지카바이러스 양성 확진자가 나온 우리나라와 같은 상황에서의 대응 방안은, '감시체계 강화, 실험실 진단, 위험요소 홍보 및 지역사회 참여'와 '감염 매개체(모기) 억제 및 개인 보호', 그리고 '소두증 발생과 길랭-바레 증후군 발생 대응 준비'이다. 우리나라 질병관리본부 보도자료에 의하면, 감염 의심자 검체 접수 후 양성 판정이 나오면 경과 모니터링과 추가 검사를 위하여 입원조치 시키는 것으로 되어 있다. 양성 판정 이전의 전파 가능성은 모기물림, 헌혈여부 등 감염자가

제공하는 정보에 일부 의존할 수 밖에 없다.

브라질에서 분리된 지카바이러스 유전자 염기서열과 이전에 다른 지역에서 분리된 유전자 염기서열을 계통학적으로 분석한 결과, 브라질에 지카바이러스가 유입된 것은 2013년 5월과 12월 사이로 추정되며, 단 하나의 지카바이러스 감염으로부터 출발하였다고 보고되었다[20]. 2015년 2월부터 발진 현상을 보이는 환자가 많이 보고되기 시작한 것을 고려하면, 단 하나의 감염으로부터 짧게는 일년 사이에 급속한 지카바이러스 전파가 이루어진 것으로 판단된다. 또한, 아프리카 카보 베르데(Cabo Verde) 경우 2015년 12월 대규모 지카바이러스 감염 의심 환자를 처음 보고한 후, 2016년 5월 8일까지 7,557명의 지카바이러스 감염 추정환자가 발생하고 소두증 증상도 확인되었다. 그리고 양성환자에서 분리된 바이러스 유전자 염기서열 분석 결과, 본 지카바이러스는 브라질로부터 유입되었을 가능성이 큰 것으로 최근 보고되었다[28]. 전 세계적인 인적 교류의 증가로 국외유입 감염이 발생하는 나라들 숫자가 증가하고 있어 브라질이나 카보 베르데 같은 바이러스의 확산이 다른 나라에서도 계속 이어질 수 있다. 미국 연구자들은 사람들의 여행 패턴과 지카바이러스 유행 지역, 지카바이러스 매개 모기의 분포 및 날씨 등을 고려한 지카바이러스 전파 예측 시뮬레이션으로 미국 주요 도시의 전파 위험을 예측하고 있다[29]. 우리나라에도 7월 14일 현재 8명의 해외 유입 감염자가 발생하였는데, 우리나라 상황에 맞는 예측 시뮬레이션이 개발된다면 공중보건당국의 대응책 마련과 감염확산 예측 통보에 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

요약 및 결론

모기매개에 의해 전파되는 플라비바이러스인 지카바이러스

Table 3. Zika Response activities according to country context

Response strategy	Aedes+Zika+congenital malformations/increased neurological syndromes	Aedes+Zika	Aedes	Other countries
Surveillance, laboratory testing, risk communications and community engagement	●	●	●	●
Vector control and personal protection	●	●	●	
Management of microcephaly congenital malformations & neurologic syndromes	●	●*		
Public health research to investigate associated risks	●			

*Preparation for management of microcephaly & Guillain-Barré syndrome.

Cited from ZIKA: Strategic response framework & joint operations plan. January-June 2016 (Available at: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf>) [26].

스는 1947년에 발견된 후 많은 주목을 받지 못했다. 그러나 2016년 2월 브라질에서 발생한 지카바이러스 감염자들 사이에 2013~2014년 프랑스령 폴리네시아 유행 시 나타난 신생아 소두증과 길랭-바레 증후군이 증가하기 시작하여 WHO의 '국제 공중보건 비상사태' 선언으로 국제적 이슈가 되었다. 지카바이러스 감염은 증상이 없는 경우가 대부분이고 증상이 있어도 경미하므로 자신도 모르게 감염자로부터 감염될 수 있고 바이러스를 성관계, 헌혈 등으로 다른 사람에게 전파시킬 수 있다. 그러므로 지카바이러스의 급속한 세계적 확산은 매개 모기뿐만 아니라 대인간 전파도 중요한 역할을 하였을 것으로 판

단된다. 지카바이러스의 효과적인 억제 수단은 신속/확진 진단책 마련 및 백신과 항바이러스제의 개발이다. 그러나 이러한 개발에는 정책적 '신속처리' 방안이 고려되어도 최종 개발까지는 상당한 시간이 소요된다. 그러므로 현재 지카바이러스에 대한 백신이나 항바이러스제가 없는 시점에서 지카바이러스 감염에 의한 신생아 소두증 및 길랭-바레 증후군 발생을 억제할 수 있는 대응방안은 공중보건당국의 조기 위험 인지를 위한 감시체계 강화, 대국민 홍보 및 교육, 감염자 관리, 필요한 경우 감염자의 이동을 통제하거나 매개체인 모기 발생을 억제하는 것이다.

REFERENCES

1. Saiz JC, Vázquez-Calvo Á, Blázquez AB, Merino-Ramos T, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA. Zika virus: the latest newcomer. *Front Microbiol* 2016;7:496.
2. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(2):e2681.
3. Media Release Reference_4.29_Discovery of *Aedes albopictus* mosquito in Korea and advice for personal protection [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Center for Disease Control and Prevention [updated 2016 Apr 29; cited 2016 Jun 20]. Available from: http://www.cdc.go.kr/CDC/intro/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0011&fid=21&q_type=&q_value=&cid=67970&pageNum=1.
4. Epidemiological Alert: Zika virus infection: 7 May 2015 [Homepage on the Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization and World Health Organization [updated 2015 May 7; cited 2016 Jun 20]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075=en%20%28accessed%202016%20Feb%202016%29.
5. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana R, Christopher D. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus [Homepage on the Internet]. Geneva: Bulletin of the World Health Organization [updated 2016 Feb 9; cited 2016 Jun 20]. Available from: http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171082.pdf.
6. Zika virus, Microcephaly, and Guillain-Barre syndrome: 12 May 2016 [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2016 May 12; cited 2016 Jun 20]. Available from: http://appswho.int/iris/bitstream/10665/206311/1/zikasitrep_12May2016_eng.pdf?ua=1.
7. Media Release Korea Center for Disease Control and Prevention [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Center for Disease Control and Prevention [updated 2016 May 11; cited 2016 Jun 20]. Available from: http://www.cdc.go.kr/CDC/intro/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0011&fid=21&q_type=&q_value=&pageNum=1.
8. Zika virus disease: Interim case definitions [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2016 Feb 12; cited 2016 Jun 20]. Available from: http://appswho.int/iris/bitstream/10665/204381/1/WHO_ZIKV_SUR_16.1_eng.pdf.
9. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-1350.
10. Zika virus infections in humans 1954-2007, confirmed by virus isolation [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2016 Jun 20]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/zika-anniversary-table1.pdf?ua=1>.
11. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387(10027):1531-1539.
12. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016;387(10033):2125-2132.
13. Passermard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013;111:129-141.
14. Zika virus, Microcephaly, and Guillain-Barre syndrome: 7 April 2016. Zika virus situation reports [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2016 Apr 7; cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.who.int/>

emergencies/zika-virus/situation-report/en/.

15. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(1):6-7.
16. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016;352(6287):816-818.
17. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 2016;18(5):587-590.
18. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol* 2015;89(17):8880-8896.
19. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2016;18(5):591-596.
20. Faria NR, Azevedo Rdo S, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016;352(6283):345-349.
21. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y. Guillain-Barré syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42(2):121-130.
22. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366(9497):1653-1666.
23. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *J Neurol Sci* 2014;346(1-2):26-34.
24. One year into the Zika outbreak: how an obscure disease became a global health emergency [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/one-year-outbreak/en/>.
25. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* 2016;387(10026):1481.
26. Zika: Strategic response framework & joint operations plan January-June 2016 [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2016 Feb; cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf>.
27. Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Prinzo ZW, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: a systemic review [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2016 Jun 27]. Available from: http://www.who.int/bulletin/online_first/16-176677.pdf.
28. WHO confirms Zika virus strain imported from the Americas to Cabo Verde, Media Center [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2016 Jun 27]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/zika-cabo-verde/en/>.
29. Potential Zika virus risk estimated for 50 U.S. cities [Homepage on the Internet]. Boulder, CO: University Corporation for Atmospheric Research [cited 2016 Jun 27]. Available from: <https://www2.ucar.edu/atmosnews/news/19850/potential-zika-virus-risk-estimated-50-us-cities>.

1. 목적과 내용

- 1) 본 규정은 한국보건의료연구원 학술지「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」에 투고되는 논문의 작성방법을 규정하여 논문 투고절차의 효율성을 높이는 것을 목적으로 한다.
- 2) 투고논문의 내용 범위는 학술적 발전에 기여하는 내용이거나 독창성이 인정되는 것이어야 한다.
 - 신의료기술 평가 등에 관한 업무를 포함한 보건의료기술의 안전성 · 유효성 등에 대한 정보수집 · 분석 · 평가 및 경제성 분석
 - 보건의료기술에 대한 국가적인 근거 개발을 위한 연구의 지원
 - 국민건강 개선효과 분석 및 연구개발 수요분석
 - 보건의료기술에 관한 근거분석 및 평가결과의 보급 · 확산
 - 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급에 대한 지원
 - 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류 · 협력 및 보건의료에 관한 통계 · 정보의 수집 · 관리

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 제정

한 '의학논문 출판윤리 가이드라인'과 본 학술지의 중복게재 금지 조항을 따른다.

- 2) 이 투고규정에 기술되지 않은 연구와 출판 윤리 규정은 International standards for editors and authors (<http://publicationethics.org/resources/international-standards-for-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. 약물은 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.
 - 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. 기타 연구비 수혜 등도 기재한다.

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 편집위원회로 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 and Values in Healthcare)」에 다음 원고를 게재 및 출간 함에 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				

