

발 간 등 록 번 호

G000ME6-2020-161

근거기반 의사결정을 위한
근거문헌활용지침

EBRM : Evidence Based Review Manual

제 6 판

2020. 12



건강보험심사평가원
HEALTH INSURANCE REVIEW & ASSESSMENT SERVICE

CONTENTS

I 근거문헌 활용

1. 서론	3
1.1 개요	3
1.2 개발배경	3
1.3 개발과정	4
1.4 6판 주요 개정내용	4
2. 심사평가원의 회의자료 개요	6
2.1 일반사항	6
2.2 회의자료 양식	7
3. 회의자료 작성	8
3.1 회의안건 확인	8
3.1.1 제목	8
3.1.2 회의 배경(본안)	8
3.1.3 핵심질문 및 PICO 설정하기	9
3.1.4 관련 제 규정	12
3.1.5 학회 및 관련단체 의견	12
3.2 관련 근거문헌의 수록	13
3.2.1 일반사항	13
3.2.2 임상진료지침	15
3.2.3 임상연구문헌(치료적)	21
핵심질문 및 PICO	22
문헌검색	22
검색 데이터베이스	22
검색전략 수립	23
문헌 선택	29
문헌 연구유형 분류	30
비평적 평가와 질 평가 도구	39
임상문헌 결과의 요약	45
3.2.4 임상연구문헌(진단적)	46
진단검사연구의 구조	46
진단정확도 연구 질 평가 도구(QUADAS-2)	48
3.3 기타 참고자료 및 안건요지	52
3.3.1 주요국 보험급여 자료	52
3.3.2 경제성 평가자료	56
3.3.3 제외국 약제 및 치료재료 허가사항	56
3.3.4 안건요지	56

II 근거기반 의사결정

1. 의사결정의 주요 고려 요소	59
1.1 근거	59
1.1.1 결과의 중요성	59
1.1.2 임상적 효과 크기	62
1.1.3 근거 수준	66
1.1.4 근거 요약 테이블	67
1.2 가치	68
1.2.1 경제성 평가	68
1.2.2 사회적 가치	70
2. 근거기반 의사결정	75
2.1 의사결정 방법	75
2.2 RAM	76
2.3 MCDA	78
2.4 GRADE	85

III 부록

부록 1. 데이터베이스 별 문헌검색법	99
각 데이터베이스 별 특징	99
PubMed 검색하기	100
Cochrane Library 검색하기	112
Embase 검색하기	120
KoreaMed 검색하기	126
KMbase 검색하기	128
부록 2. 참고문헌 출처 기재방법	130
부록 3. 임상연구 문헌 분류도구 (DAMI)	132
부록 4. 비뿔림 위험 평가도구	133
부록 5. 임상연구문헌 결과 요약표	148
부록 6. 주요국 의료기술평가기관 및 임상진료지침 작성·보급기관 등	152

근거문헌 활용

1. 서론	3
2. 심사평가원의 회의자료 개요	6
3. 회의자료 작성	8

1. 서론

1.1 개요

건강보험심사평가원(이하 심사평가원. Health Insurance Review & Assessment Service, HIRA)은 보험 급여 등재 및 기준 설정 등 보건정책 지원을 위한 각종 위원회를 운영하고 있으며, 각 위원회에는 근거에 기초한 의사결정 체계가 도입되어 있다.

근거(Evidence)란¹⁾ 보건의료 중재(의료기술)에 대한 최적의 이용이 가능하며 타당한 임상연구 결과이다. 이는 치료·재활 및 예방요법의 효능 및 안전성, 진단검사의 정확도(Accuracy)와 정밀도(Precision) 등을 말하며 주로 문헌에 의한 근거를 말한다.

근거문헌활용지침(Evidence Based Review Manual, 이하 EBRM)이란 심사평가원에서 운영 중인 각 위원회에 과학적인 정보, 즉 「문헌에 의한 근거」를 제공하기 위한 심사평가원 고유의 문헌 활용 매뉴얼이다.

EBRM에서는 근거문헌으로 교과서 및 임상진료지침과 임상연구문헌을 수록하도록 권고하고 있다. 따라서 본 지침에서는 교과서 및 임상진료지침에 대한 정보와 임상연구문헌의 결과를 수록하기 위한 핵심질문 및 PICO 설정, PICO에 따른 문헌 검색 방법, 문헌선택, 문헌분류 및 가치평가와 문헌결과요약 등 실무적용이 가능하도록 표준화된 근거수록 방법을 제공한다.

1.2 개발배경

심사평가원은 효율적인 심사와 평가 체계를 운영하기 위하여 관련 전문가 및 유관 기관이 참여하는 각종 위원회를 운영하고 있다. 각 위원회의 의사결정은 진료비 심사, 평가에 반영되며 이는 의료공급자 및 소비자들에게 영향을 미치게 된다. 그러므로 '신뢰할 수 있는 양질의 정보'를 바탕으로 이루어지는 객관적이고 합리적인 의사결정이 국민보건 향상을 위하여 매우 중요하다.

1) Sackett DL et al. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. British Medical Journal 312[7023], 71-72. 1996.

‘신뢰할 수 있는 양질의 정보’를 제공하기 위해 포괄적이고 치우침이 없는 방법인 체계적 문헌고찰(Systematic Review, 이하 SR)이 대표적으로 이용되고 있다. 그러나 체계적 문헌고찰은 많은 시간과 노력이 소요된다는 단점이 있다.

이에 비교적 단시간에 과학적인 근거자료를 생성할 수 있는 간소화된 방법이 요구되어 심사평가원 업무에 적용 가능한 방법론인 EBRM이 개발되었다.

1.3 개발과정

EBRM을 개발하기 위하여 우선 미국 AHRQ에서 합리적인 의학정보를 찾는 방법에 대한 기존 문헌들을 분석한 연구²⁾와 영국 SIGN에서 개발한 임상진료지침 작성을 위한 안내서³⁾를 참고로 초안을 작성 후, 시험평가를 실시한 뒤 2005년 12월 EBRM 초판을 완성하였다.

2006년 시범 실행에서 얻은 결과와 실무자들 및 전문가들의 의견을 수렴하여 EBRM 제2판을 발행하였고, 대외적인 활용 증가 및 전문지식 강화를 위해 실제적인 임상문헌 검색법 및 활용법을 보강하여 2010년, 제3판으로 개정·발간되었다.

2013년 대내·외적인 EBH의 정착과 함께 근거문헌의 신뢰성 검증에 대한 요구도 증가하게 되었다. 이에 임상연구문헌 활용의 최신경향을 반영하고자 문헌의 비평적 평가(Critical Appraisal) 내용을 신설하여 제4판을 개정·발간하였다.

2016년 임상진료지침, 제외국기관 정보 등 임상연구문헌 이외의 다양한 근거활용에 대한 설명을 추가하여 제5판을 개정·발간하였다.

이번 6판 개정은 5판 발행 후 4년 동안의 변경사항을 수정·보완하고, 근거문헌의 근거수준 평가 및 이를 활용한 의사결정에 대한 내용을 추가하였다.

1.4 제6판 주요 개정내용

EBRM은 심사평가원의 기본적인 회의자료 작성순서에 따라 구성되었다. 각 회의체의 특성에 따라 일부 내용 및 구성의 차이는 있으나, 대부분의 회의자료에 필수적인 내용을 위주로 구성되었다.

2) System to rate the strength of scientific evidence(AHRQ Publication No. 02-E016, April 2002)

3) SIGN 50:A Guideline developers' handbook, Systematic Literature Review. May, 2004 last updated

신규 수록된 내용은 근거기반 의사결정을 위해 고려해야할 요소들과 관련된 내용을 수록하였다. 개별 임상연구문헌의 연구 결과 신뢰성을 확인하기 위해 연구유형과 비평적 평가 뿐 아니라, 결과(Outcomes)의 중요도, 임상적 효과크기를 고려한 종합적 근거수준을 판단할 수 있도록 하였다. 또한, 이를 토대로 각 위원회에서 의사 결정 시 활용할 수 있는 의사결정 방법론을 소개하였다.

기존 수록된 임상연구문헌 관련 내용은 치료적 중재연구에 대한 것이 대부분으로, 진단검사 연구에 대한 내용이 부족하였다. 따라서 이에 대한 개념 설명과 함께 분류 도구, 비평적 평가도구 등을 수록하였다.

주요 수정사항은 데이터베이스 별 문헌검색방법 정보 업데이트를 통해 최신 근거 문헌으로의 접근이 용이하도록 구성하였다.

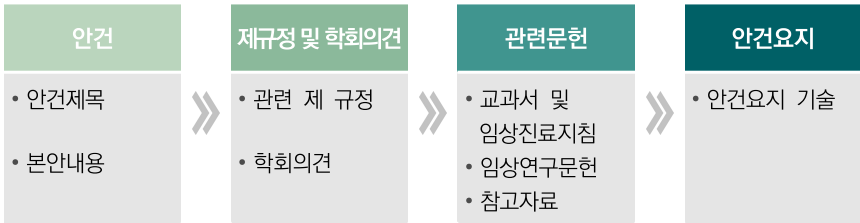
2. 심사평가원의 회의자료 개요

요약

- 회의자료는 ‘안건 → 제규정 및 학회의견 → 관련 문헌 → 안건요지’의 순으로 구성됨
 - 각 회의 및 안건 특성에 따라 구성 및 흐름에 차이가 있음

2.1 일반사항

EBRM을 바탕으로 한 심사평가원 회의자료의 작성과정은 [그림 1]과 같다.



[그림 1] 심사평가원 내 회의자료 작성 흐름도

심사평가원의 회의자료는 기본적으로 안건의 제목과 안건주제 및 내용을 상세히 서술하고 안건관련 제규정 및 학회의견을 정리한 후, 관련 문헌(교과서, 임상진료지침, 임상연구문헌)과 기타 참고자료를 기술하고 안건요지를 제시하도록 권장하고 있다.

회의에서는 의료기술의 유용성 여부, 준용수가, 신규등재 또는 급여확대 등 다양한 안건을 검토하며 안건의 특성에 따라 회의자료의 구성 및 흐름은 조금씩 차이가 있다.

예를 들어, 안건이 의료기술의 안전성이나 효과성 등 유용성 확인이 필요한 경우 임상연구문헌을 수록하여야 한다. 그러나 안건이 의료기술의 준용수가에 대한 논의라면 그 기술에 대한 근거는 필요하지 않다. 따라서 안건의 주제에 따라 임상연구문헌의 필요 여부를 판단할 필요가 있다.

2.2 회의자료 양식

EBRM을 활용한 기본적인 회의자료 작성양식은 다음과 같다.

Box 1. EBRM 회의자료 작성 양식	
1. 제목 ^{8쪽}	· 핵심질문(Key Question)
2. 부의 배경(본안) ^{8~11쪽}	· 핵심질문, PICO 도출 배경
3. 관련 제 규정 ^{12쪽} 국민건강보험법령, 식약처 허가사항, 복지부 고시, 심사지침	
4. 학회 및 관련 단체 의견 ^{12쪽}	
5. 근거문헌 ^{13쪽}	
가. 교과서 및 임상진료지침 1) 교과서 2) 임상진료지침 ^{15쪽}	· EBRM 참고목록 참조 · 임상진료지침은 권고강도, 근거수준을 함께 제시
나. 임상연구문헌 ^{21쪽} 1) 문헌검색 전략 ^{23쪽} 2) 선택문헌 ^{29쪽} 3) 임상연구문헌 요약 ^{30, 45쪽} 4) 문헌의 비평적 평가 ^{39쪽}	· PICO 및 검색전략 수록 (MeSH 위주, P&I 검색) · 권장 DB: PubMed, Cochrane Library, Embase/ KoreaMed, KMedbase · 핵심질문, PICO에 맞는 문헌 선택 · 선택된 문헌의 범주(연구유형) 구분 · 범주는 높으나 최근 출판문헌이 아닌 경우, 다음 단계의 범주 문헌 중 최신의 문헌을 함께 수록 · 주요내용을 표 형태로 요약 (연구유형 별 결과요약 형식 참조) · 근거문헌의 질을 평가하여 그 결과의 타당성과 신뢰성 확보
다. 기타 참고자료 ^{52쪽} 1) 외국보험급여 관련자료 2) 경제성 평가자료 3) 제외국 약제, 치료재료 허가사항	
6. 안건요지	· 핵심질문을 바탕으로 논의요지 기술

* 「부록 2」 참고문헌 출처 기재방법

3. 회의자료 작성

3.1 회의안건 확인

요약

- 핵심질문(Key Question)은 구하고자하는 답을 찾기 위한 질문임
- PICO는 핵심질문을 구성하는 요소로서 대상집단 혹은 문제(Population, or Problems), 관심중재(Intervention), 비교중재(Comparator), 임상결과(Outcome)를 의미함
- 부의배경은 회의가 필요한 사유로 환자질병, 적용하는 의료기술에 대한 정보, 비교를 위한 기존의료기술, 언고자 하는 중요한 결과를 포함하여 기술해야 함
- 관련 제규정은 국민건강보험법령, 식약처 허가사항, 보건복지부 고시 및 심사지침을 포함함
- 학회 및 단체의견, 급여 청구현황 등 검토

3.1.1 제목

회의 자료의 각 안건은 제목으로 시작하며, 제목을 통해 논의내용을 파악할 수 있어야 한다. 안건의 제목은 구하고자 하는 답에 대한 질문이다. 그러므로 답이 가능한 질문, 즉 핵심질문(Key Question)을 제목으로 정해야 한다. 핵심질문은 안건 의뢰 배경을 통해 도출할 수 있다.

3.1.2 회의 배경(본안)

회의 안건에는 회의가 필요한 배경 또는 사유 등에 대한 설명이 기술되며 주로 배경 또는 본안에 내용을 정리하여 수록하게 된다. 이 같은 배경(본안)에는 기본적으로 보건의로 중재를 받는 환자의 질병(또는 상태) 및 적용 의료기술에 대한 정보가 포함되어 있다.

① 대상 환자와 ② 적용 의료기술에 대한 정보를 확인한 후 ③ 비교를 위한 기존 의료기술(또는 placebo)을 정하고 ④ 해당 환자에게 얻고자하는 가장 중요한 결과와 필요한 경우 부가적으로 얻을 수 있는 결과를 결정한다. 이 과정을 통해 핵심질문과 PICO를 설정할 수 있다.

3.1.3 핵심질문 및 PICO 설정하기

■ 왜 핵심질문을 정의해야 하는가?

핵심질문을 설정하는 궁극적인 목적은 결정해야 할 주제에 대한 최선의 답변을 찾기 위함이다. 최선의 답변은 전문가의 의견에만 치우치지 않고 현존하는 근거에 의해 모든 상황을 객관적이고 과학적으로 고려한 결과이다.

핵심질문을 설정하는 것은 근거를 효과적으로 탐색하여 현명한 의사결정을 이루어 낼 수 있는 첫걸음이다.

■ 핵심질문 설정하기

동 지침에서 언급되는 핵심질문은 심사평가원에서 다루는 안건 특성상 대부분 임상적 질문(Clinical question)이다.

핵심질문은 가능하면 명확하고 구체적으로 작성해야 한다.

이 때 고려되어야 할 중요한 요소는 대상집단 혹은 문제(Population or Problems), 관심중재(Intervention), 비교중재(Comparator), 임상결과(Outcome)로 영어 앞자를 따서 PICO라 부른다.

PICO 각 요소를 요약하면 <표 1>과 같다.

〈표 1〉 PICO 의미 및 고려사항

요소	의미 및 고려사항
대상집단, 문제 (Population, Problems)	일차적인 문제, 질환, 동반하는 질환 등을 포함한 환자의 특성 (성별, 나이, 인종 등을 설정할 수도 있음)
관심중재 (Intervention)	무엇이 주요 관심중재인지 설정 (질문 범주에 따라서 진단법, 예후인자, 노출인자 등도 가능)
비교중재 (Comparator)	관심중재와 비교할 수 있는 중재법 (일반적으로 두 가지 중재를 비교하나 No intervention 또는 Placebo도 비교 중재법에 포함할 수 있다. 필요 여부에 따라 제외 가능)
임상결과 (Outcome)	대상집단에게 기대하는 임상결과, 효과, 개선

■ 핵심질문 설정 예시

핵심질문 ‘간경화 합병증으로 식도정맥류가 발생한 환자에서 식도정맥류결찰술이 식도 정맥류 경화술에 비해 재출혈 발생 위험을 감소시키는가?’에 대해 〈표 2〉와 같이 PICO 형식의 질문을 동 지침의 예시로 활용하였다.

〈표 2〉 PICO 적용 예시

핵심질문			
“간경화 합병증으로 식도정맥류가 발생한 환자에서 식도정맥류 결찰술이 경화술에 비해 재출혈 발생 위험을 감소시키는가?”			
P (대상집단)	I (관심중재)	C (비교중재)	O (임상결과)
간경화 합병증으로 식도 정맥류 (Esophageal Varices)가 발생한 환자	식도정맥류 결찰술 (Ligation)	식도정맥류 경화술 (Sclerotherapy)	재출혈 발생 위험 (Rebleeding)

실제 핵심질문은 안전에 대한 이해와 회의자료에서 다루어져 할 범위를 고려하여야 한다. 또한 핵심질문을 바탕으로 PICO의 각 요소에 대한 정의가 이루어질 것이다. <표 3>에는 PICO 요소를 정의할 때 고려할 수 있는 사항들에 대해 기술하였다.

<표 3> PICO요소별 정의 예시

PICO	정의	고려할 점
Population (대상집단)	간경화 합병증으로 인한 식도 정맥류 (Esophageal Varices) 발생 환자	<ul style="list-style-type: none"> • 식도정맥류 결찰술이 시행된 환자 중 어떤 환자군인지 결정 <ul style="list-style-type: none"> - 간경화 합병증으로 인한 식도정맥류 발생 환자 - 과거 출혈 경험 유무 - 현재 출혈 여부 - 동반질환 유무 • 환자군의 정의에 따라 찾아야 할 문헌이 달라짐
Intervention (관심중재)	식도정맥류 결찰술 (Ligation)	<ul style="list-style-type: none"> • 수술법의 종류 결정 <ul style="list-style-type: none"> - Ligation 또는 Stripping 또는 Avulsions • 중재의 다양성을 다루는 방법 (용량, 빈도, 투여방법, 기간, 시점 등) • 복합 중재(co-intervention) 에 대한 처리 방법은? • 수술 종류에 따라 문헌검색 및 선택 범위가 달라짐
Comparator (비교중재)	식도정맥류 경화술 (Sclerotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> • 비교중재도 검색전략에 포함할지 결정 • 비교중재의 형태도 고려 <ul style="list-style-type: none"> - 약물 등과 같은 보존적 치료만 포함할지 - 경화술과 같은 중재적 시술도 포함할지 - 수술적 치료와도 비교할지 고려 • 비교 형태에 따라 문헌 선택·배제의 범위가 달라짐
Outcome (임상결과)	재출혈 발생 (Rebleeding)	<ul style="list-style-type: none"> • 결과지표에 대한 정의 설정 <ul style="list-style-type: none"> - 출혈여부 확인 방법 - 재출혈의 정도 등 • 결과확인 방법 설정 <ul style="list-style-type: none"> - 내시경으로 재출혈을 확인한 경우로만 제한할 것인가? 또는 - 간접적인 검사 수치들도 인정할 것인가? • 결과 측정의 방법과 시점(type and timing) • 이상반응 여부 • 일차결과 이외의 다른 결과 들 • 지표의 정의와 확인방법에 따라서 분석의 결과가 달라질 수 있음

3.1.4 관련 제 규정

회의안건과 관련된 제 규정 정보를 찾아서 수록한다.

국민건강보험법령, 식품의약품안전처(이하 식약처) 허가 또는 신고사항, 보건복지부(이하 복지부) 고시, 심사지침 등이 있다.

복지부 고시, 심사지침은 핵심질문 및 PICO 부합여부를 확인하여 작성한다. 회의 주제 관련내용을 위주로 요약하여 수록하며, 전문 확인이 필요한 경우에는 회의 자료에 별첨으로 첨부하도록 한다.

3.1.5 학회 및 관련단체 의견

회의안건 검토과정 중 의학적 전문성을 요하는 경우 학회 등 관련 전문단체에 의견을 요청하여 이를 수록할 수 있다.

Box 2. 학회 및 관련단체 의견 확인 절차

- 의견요청 전 현황파악 등 기본검토를 충분히 한다.
- 의견요청이 필요한 대상을 선정한다.
 - 의약단체(대한의사협회 등), 전문기관(한국보건 의료연구원, 한국보건산업진흥원), 전문간호사회, 요양기관, 우리 원 내부(법규송무부, 업무관련 부서) 등
 - 안건요지에 해당하는 관련 학회, 단체를 정확히 파악
- 요청 내용을 검토 방향에 맞추어 정확하게 기재한다.
 - 급여기준에 대한 구체적인 의견(적용대상, 적정 실시 횟수 기간 등)
 - 의견에 대한 참고문헌목록(교과서, 임상진료지침, 임상연구문헌 등)도 함께 요청토록 한다.

회의주제 관련내용을 위주로 요약하여 수록하며, 전문 확인이 필요한 경우에는 회의 자료에 별첨으로 첨부하도록 한다.

3.2 관련 근거문헌의 수록

3.2.1 일반사항

요약

- 근거기반보건의료(Evidence Based Healthcare, EBH)는 '보건의료의사결정에 관련 연구결과를 찾고 평가하여 활용하는 체계적인 과정'임
- EBRM에서 활용하는 근거자료의 종류는 의학적 표준(Medical Standard)으로서 교과서 및 임상진료지침, 과학적 근거(Scientific Evidence)로서 임상연구문헌이 해당되며, 그 밖에 제외국 보험급여 결정 자료 등을 활용할 수 있음

근거기반보건의료(EBH)는 '보건의료 의사결정에 임상 및 보건의료에 대한 연구 결과를 찾고, 평가해서 활용하는 체계적인 과정⁴⁾'이며 그 필수적인 실행과정은 근거기반의학(Evidence Based Medicine, EBM)의 과정과 동일하게 적용한다.

Box 3. EBM의 실행과정⁵⁾

- ① 문제를 답이 가능한 명확한 질문으로 만든다.
- ② 관련된 임상연구문헌을 찾는다.
- ③ 근거의 타당성 및 유용성을 평가한다.
- ④ 최적의 타당한 결과를 활용한다.

EBRM에서는 활용하는 문헌의 객관성 및 과학성을 증진하고 업무의 효율성을 높이기 위하여 관련문헌을 다음 세 영역으로 구분하여 구성하였다.

첫 번째 영역은 의학적 표준(Medical Standard)으로서 교과서 및 임상진료지침이 해당된다.

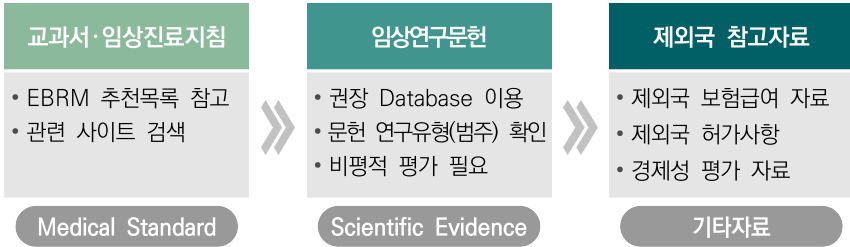
두 번째 영역은 과학적 근거(Scientific Evidence)로서 임상연구문헌 활용이 해당된다.

세 번째 영역은 심사평가원 업무 특성상 관련이 많은 제외국 보험급여 결정 시 근거기반으로 검토된 자료 및 관련 분야 기타 참고자료가 포함된다.

4) Jenicek M, Stachenko S. Evidence-based public health, community medicine, preventive care. Medical Science Monitor 1995;9(2):1-7.

5) Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. BMJ 1995;310(6987):1122.

전체적인 내용은 [그림 2]와 같다.



[그림 2] EBRM에 의한 문헌 활용 흐름도

교과서 및 임상진료지침은 의학적 표준(Medical Standard)로서, 회의자료에 수록할 때는 안전요지에 부합하는 지 확인한 후 해당부분만 발췌·요약하여 수록한다. 전문이 필요한 경우 회의자료 뒤에 덧붙임으로 첨부한다.

또한, 임상진료지침은 다국적 혹은 다학제적으로 제정된 임상진료지침 및 권위 있는 전문학회 주도로 만들어진 임상진료지침을 참고할 수 있도록 하였다. 임상진료지침 중 근거기반으로 개발된 진료지침을 우선적으로 활용한다. 근거기반 임상진료지침이란 체계적 문헌 검색에 대한 보고가 있고, 권고와 지지 근거 사이에 명확한 연계가 있는 것으로 정의할 수 있다.

학회추천 교과서 및 임상진료지침 목록은 아래에서 확인할 수 있다.

☞ 내부망: Biznet/위원회관리/EBH/EBRM 참고목록

Box 4. 근거문헌 수록 참고사항

- 필요할 경우, 안전과 관련된 단체(학회, 제조회사 등)에 관련 자료(교과서, 임상진료지침, 임상연구문헌, 기타 참고자료)를 제출하도록 요청한다.
- 해당 단체로부터 제출된 자료와 실무자가 찾은 자료는 비평적 평가를 거친 후, EBRM의 문헌분류에 따라 범주를 제시하고 주요내용을 요약하여 제시 한다.
- 교과서, 임상진료지침 및 임상연구문헌을 일차적으로 검색하여 제시하고 기타 참고자료는 필요할 경우 검색하여 게재한다.

3.2.2 임상진료지침(Clinical Practice Guideline, CPG)

요약

- 임상진료지침은 “환자 진료의 최적화를 위해서, 근거에 대한 체계적 문헌고찰과 치료 대안들의 유익과 위해를 평가한 정보에 의해 만들어진 권고를 포함한 진술” 임
- 근거수준(Level of Evidence)은 현재까지의 근거를 바탕으로 특정 중재의 효과에 대해 확신하는 정도를 말함
 - 근거수준은 ① 연구유형, ② 문헌의 질(비뚤림 위험), ③ 근거의 양, ④ 근거의 일관성, ⑤ 근거의 직접성으로 평가하며, 이들 요소 중 일부 혹은 전체를 평가하여 결정함
- 권고등급(Strength of Recommendation)은 권고 대상에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해(Harm)보다 이득(Benefit)이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도
 - 권고등급은 ① 원하는 효과와 원하지 않는 효과의 차이, ② 효과의 확신도(근거수준), ③ 가치 및 선호의 신뢰도, ④ 자원이용(비용)을 고려하여 결정함
- GRADE는 근거수준과 권고등급 결정을 표준화하기 위해 GRADE working Group에서 제시된 등급화 방법론임

3.2.2.1 개요

임상진료지침은 보건의료 제공자의 의사결정에 도움을 주기 위해 과학적 근거를 검토하여 체계적으로 개발된 권고와 관련 내용을 기술한 것으로 ‘환자 진료의 최적화를 위해서, 근거에 대한 체계적 문헌고찰과 치료 대안들의 이득과 위해를 평가한 정보에 의해 만들어진 권고를 포함한 진술’⁶⁾로 정의할 수 있다.

근거 중심으로 개발된 진료지침은 의료진이 환자 또는 일반인에게 적합한 의료를 제공할 수 있도록 의사결정을 하는데 도움을 줄 수 있으며, 이외에도 보건의료정책 수립 및 의사결정시 중요한 역할을 하는 등 보건의료 영역에서 광범위하게 활용되고 있다.

진료지침은 객관적인 근거를 기반으로 하지만, 그에 따른 권고는 근거 해석의 차이, 이득(Benefit)과 위해(Harm) 크기 측정의 이견, 가치와 선호도의 차이 등 의료현실(Context)을 고려하여 도출된다. 따라서 근거의 내용은 어느 나라에서 개발하더라도

6) 미국의학원(Institute of Medicine, IOM), Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington DC: The National Academy Press, 2011.

동일한 경우가 많지만, 권고사항은 국가별 의료현실의 차이로 다를 수 있다.

즉, 높은 근거수준이 항상 강한 권고로 연결되는 것은 아니다. 예를 들어, 중재의 효과가 명확하다 할지라도 위험성이 크거나 효과에 비해 비용소모가 너무 클 경우 강한 권고를 하기는 어렵다. 다음은 이러한 근거수준과 권고등급의 개념에 대하여 설명하고자 한다.

3.2.2.2 근거수준(Level of Evidence)

근거수준은 현재까지의 근거를 바탕으로 특정 중재의 효과에 대해 확신하는 정도를 의미한다. 근거수준은 우선 연구유형에 따라 결정되나, 여러 요소를 고려하여 근거 수준을 낮추거나 높일 수 있다.

일반적으로 ① 연구유형, ② 문헌의 질(비뚤림 위험), ③ 근거의 양, ④ 근거의 일관성, ⑤ 근거의 직접성 일부 혹은 전체를 이용하여 평가한다.

진료지침에서는 근거수준이 특정 결정 또는 권고를 충분히 지지할만한 효과가 있는 지에 대한 확신의 정도를 반영한다.

근거수준의 분류체계는 다양하나 고려요소에 따라 구분할 수 있다.

- 연구유형만으로 결정하는 경우
- 연구유형과 비뚤림 위험으로 결정하는 경우: SIGN⁷⁾
- 언급된 요소를 모두 고려하는 경우: GRADE⁸⁾, AHRQ⁹⁾, USPSTF¹⁰⁾

3.2.2.3 권고등급(Strength of Recommendation)

권고등급은 권고 대상 환자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해(Harm)보다 이득(Benefit)이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도이다.

일반적으로 ① 근거수준 ② 효과 크기(이득과 위해의 저울질) ③ 가치와 선호도 ④ 자원이용(비용)을 고려하여 결정한다.

권고등급은 일반적으로 방향성(권고함, 권고하지 않음)과 강도(강함, 약함)를 토대로 크게 4개의 범주로 구분할 수 있다.

7) Scottish Intercollegiate Guideline Network: <http://www.sign.ac.uk/index.html>

8) GRADE: The Grading of Recommendation, Assessment, Development & Evaluation

9) Agency for Healthcare Research & Quality: <http://www.ahrq.gov/>

10) U.S. Preventive Services Task Force <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>

권고등급의 분류체계는 고려요소에 따라 아래와 같이 구분할 수 있다.

- 효과 크기를 고려하지 않은 체계: SIGN
- 효과 크기를 고려하는 체계: GRADE, USPSTF

최근 발간된 진료지침에는 각 권고사항에 대한 권고등급과 그 근거수준을 함께 제시하고 있으며 그 예시를 「Box 5」에 수록하였다.

근거수준과 권고등급 체계는 각 진료지침을 만드는 그룹마다 달라 혼돈을 유발할 수 있다. 같은 사항에 대해서도 그룹에 따라 II-2, B; C+, 1과 같이 달리 표현되어¹¹⁾ 2000년부터 각국의 전문가들이 이를 표준화하고자 협력하고 있으며 최근 세계적으로 사용되는 근거수준 및 권고등급 결정을 위한 방법론으로는 GRADE가 있다. 이에 대한 내용은 「II. 근거기반 의사결정 2.4. GRADE」에 수록하였다.

11) GRADE Working Group, BMJ 2004;328;1490

Box 5. 근거수준과 권고등급을 표시한 임상진료지침 예시

• 지침명: 전립선비대증 진료권고안(2015), 여정균 외

권고요약

권고사항	권고등급	근거수준
1. 전립선비대증 환자를 처음 진료할 때 IPSS 설문지는 단순 병력 청취보다 진단에 도움을 주는가?		
1-1. 국제전립선증상점수(IPSS)는 치료에 대한 반응이나 추적관찰 중 증상악화를 판단하는 데 있어 중요한 요소이다. 따라서 치료를 시작하고자 하는 환자들에게 치료 전 IPSS를 작성하기를 권고한다.	Strong	B
2. 전립선비대증 환자를 진료할 때 배뇨일지는 단순 병력 청취보다 진단에 도움을 주는가?		
2-1. 배뇨일지가 병력 청취로부터 얻어진 정보를 명확히 하고 정확한 진단에 도움이 된다.	Strong	B
3. 전립선비대증 환자에서 요속검사 및 잔뇨량 측정은 치료법 결정에 도움을 주는가?		
3-1. 하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에게 선택적으로 요속검사를 시행한다.	Strong	C
3-2. 하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에게 선택적으로 잔뇨량검사를 시행한다.	Strong	C
3-3. 하부요로증상이 있는 전립선비대증 환자에서 전문의의 평가가 필요한 경우 요속검사와 잔뇨량 측정을 시행한다.	Strong	B

근거수준(Level of evidence)의 등급체계 정의

근거수준	정의
A	Level 1, 여러 개의 Level 2 연구
B	한 개의 Level 2 연구, 여러 개의 Level 3 연구
C	한 개의 Level 3 연구, Level 4, 5

Level of study 등급체계 정의

Level	진단	예후	치료이익
1	Systematic review, Meta-analysis	Systematic review, Meta-analysis	Systematic review, Meta-analysis
2	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Inception cohort studies	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Cohort study or control arm of randomized trial*	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**
4	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard**	Case series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**
5	Mechanism-based reasoning		Mechanism-based reasoning

* level of evidence: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine(CEBM) 참고로 정의

3.2.2.4 진료지침의 검색

가. 진료지침 포털사이트

진료지침은 학술지에 게재되지 않는 경우가 많으므로, 문헌 데이터베이스를 먼저 검색하기보다는 G-I-N(Guidelines International Network)과 같은 진료지침 정보센터나 특정국가 데이터베이스에서 시작하는 것이 좋다.

Box 6. 주요국가 진료지침 검색 자료원

- KoMGI(Korean Medical Guideline Information Center, www.guideline.or.kr)
- CDSR(Cochrane Database of Systematic Reviews, www.thecochranelibrary.com)
- G-I-N(Guidelines International Network, www.g-i-n.net)
- NHS Evidence(www.evidence.nhs.uk)
- NICE(National Institute for Health and Care Excellence, www.nice.org.uk)
- TRIP database(Turning Research into Practice, www.tripdatabase.com)
- SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, www.sign.ac.uk)
- HAS(Haute Autorité de Santé, www.has-sante.fr)
- Finnish Medical Society Duodecim(www.kaypahoito.fi)
- New Zealand Guidelines Group(www.health.govt.nz)
- ICSI(Institute for Clinical Systems Improvement, www.icsi.org)
- American Society of Clinical Oncology(www.asco.org)
- National Cancer Institute(www.cancer.gov)
- National Comprehensive Cancer Network(www.nccn.org)

나. PubMed 검색

PubMed 검색을 통해 추가적인 진료지침을 찾을 수 있다. 이 경우 학술지에 출판된 진료지침만을 검색할 수 있다.

Box 7. PubMed 검색 Tip

- 해당질환의 MeSH term과 guideline(Publication Type)을 조합하여 검색한다.
 - ▶ stomach neoplasm[mh] AND practice guideline[PT]

다. 인터넷 포털 검색

구글 등과 같은 인터넷 검색 엔진 역시 진료지침을 찾는데 사용할 수 있다.

라. 국내 진료지침 포털 사이트, 문헌 데이터베이스

임상진료지침정보센터(KoMGI) 또는 KoreaMed, MedRIC 등에서 국내 진료지침을 검색 할 수 있다. 아직 충분한 양의 진료지침이 수록되어 있지는 않지만 국내지침 개발 여부를 확인하는 것은 매우 중요하다.

3.2.2.5 임상진료지침에 대한 평가

임상진료지침의 평가 도구는 AGREE-II¹²⁾를 추천한다.

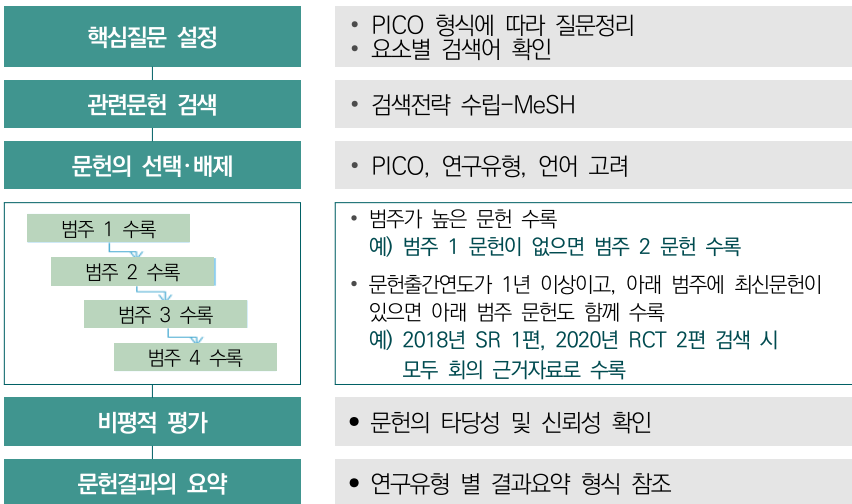
12) AGREE II(Appraisal of Guideline for Research and Evaluation, <http://www.agreetrust.org>)
<https://www.guideline.or.kr/evaluation/sub3.php> 에서 한국형 임상진료지침 평가도구 확인 가능

3.2.3 임상연구문헌(치료적)

요약

- 임상연구문헌 근거 활용은 '핵심질문 설정 → 관련문헌 검색 → 문헌선택 → 비평적 평가 → 결과요약'의 과정으로 진행됨
- EBRM에서 권장하는 검색 데이터베이스는 해외 PubMed, Cochrane, Embase 국내는 KoreaMed, Kmbase임
- 민감도(Sensitivity)와 정확도(Precision)를 적절히 갖춘 검색전략 필요
- 문헌 검색전략은 P AND I 조합을 주로 활용함
- 검색어(MeSH, Text Term) 선택, Boolean 연산자(AND, OR, NOT)의 활용을 통해 반복적인 검색을 시행하여 최종 검색식 완성
- 문헌선택 시 PICO에 부합하는지 여부, 연구유형, 언어 등을 고려해야 함
- 문헌 연구유형에 따라 4개의 범주로 구분하며, 범주가 높은 문헌을 우선 수록하고 해당문헌 이후 발간된 아래 범주의 최신연구문헌이 있는 경우 함께 수록
- 근거자료 수록 전 비평적 평가(Critical Appraisal) 과정을 거쳐 타당성 및 신뢰성 확인
- 임상문헌은 표 형태로 핵심내용만 간략히 요약하여 수록

교과서 및 임상진료지침을 확인한 후, 다음 단계는 핵심질문과 관련된 임상연구 문헌을 찾아 근거를 확인하는 단계이다. EBRM에서 제안하는 임상연구문헌 검색 및 활용 개요를 [그림 3]과 같이 표현하였다.



[그림 3] EBRM 임상연구문헌 검색 및 활용과정 흐름도

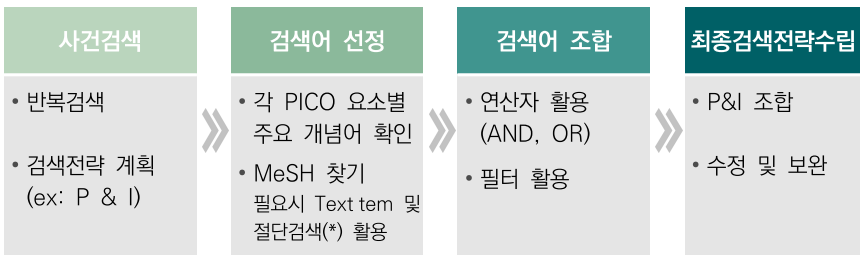
3.2.3.1 핵심질문 및 PICO

핵심질문과 PICO의 설정은 문헌검색을 위한 기본 단계이다. PICO의 각 요소 별로 가능한 검색어를 생각해본다.

3.2.3.2 문헌검색

문헌검색의 목적은 핵심질문에 대한 답을 포함하고 있는 적절한 문헌을 규명해 내는 것이다.

문헌검색의 전체적인 개요는 아래 [그림 4]와 같다. 사전 반복 검색을 통해 전체 검색전략 계획을 수립하고 검색어 선정, 활용, 조합의 과정을 거친 후 최종적인 검색 전략을 구축한다.



[그림 4] 문헌검색과정 흐름도

문헌검색의 기본 원칙은 PICO 요소들과 연구유형에 대한 조합으로 수행된다. 이때 모든 PICO 요소의 조합은 관련된 문헌을 배제시킬 가능성이 커지므로 대표적인 두 가지 요소의 결합을 가장 많이 활용한다. 이 중 대표적인 검색전략의 예가 P(Patient)와 I(Intervention)의 조합이다.

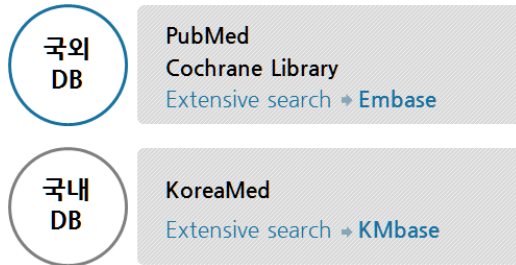
3.2.3.3 검색 데이터베이스

비뚤림(Bias)을 최소화하고 관련 문헌을 적절하게 포함하도록 검색하기 위한 최소한의 조건으로 영국 SIGN(Scottish Intercollegiate Guideline Network)은 MEDLINE, Embase, Cochrane library를 검색할 것을 요구하고 있다.

3개의 DB를 모두 검색하는 것이 바람직하나 현재 심사평가원의 업무 효율성을 고려하여 동 지침에서는 PubMed와 Cochrane library를 우선적으로 검색하는 것을 권장한다. 단, 주제가 약물과 관련된 경우는 반드시 Embase를 찾기를 권장한다.

국내 DB의 경우 코리아메드(KoreaMed)를 권장하나, Korean Association of Medical Journal Editors에서 질 평가 후 선정하 저널에 대한 자료만을 데이터베이스화 한 것이기 때문에, 다소 선택적인 영역의 저널만이 수록되어 있을 수 있다. 추가 검색 데이터 베이스로는 Kbase 사용을 권장한다.

각 데이터베이스 별 검색 방법은 「부록1. 데이터베이스 별 문헌검색법」에 자세히 기술하였다.



[그림 5] EBRM 권장 검색 데이터베이스

3.2.3.4 검색전략수립

관련 문헌을 규명하는데 가장 중요한 것은 비뚤림 없는 검색전략을 수립하는 것이며 효과적인 검색을 수행하는 것은 상당한 기술을 요하는 작업이기 때문에 적절한 검색 전략을 수립하기 위해서는 전문가의 도움을 받을 수도 있다.

검색전략의 수립은 반복적인 과정으로 이루어지기 때문에 한 번의 검색으로 결정하는 것은 매우 위험하다. 따라서 여러 번 검색을 시행한 뒤 최종적으로 결정한다.

검색전략의 특성은 민감도(Sensitivity)와 정확도(Precision)라는 용어로 설명한다.

Box 8. 민감도와 정확도의 개념

민감도(Sensitivity)

- 주어진 주제에 대한 적절한 모든 논문을 포함하는 것, 포괄성을 의미함
- 검색전략의 민감도를 높이면 핵심질문과 연관성이 낮은 문헌들이 많이 검색되어 적절한 논문 선정에 많은 시간이 소요됨(정확도 감소)

정확도(Precision)

- 부적절한 문헌들을 배제하는 검색능력
- 적절한 수준의 민감도와 정확도를 가지는 검색전략을 수립하는 것이 중요함

효율적인 검색전략, 즉 적절한 수준의 민감도와 정확도를 가지는 검색전략을 수립하기 위해서는 주제 영역, 각 데이터베이스의 Controlled Vocabulary [예: PubMed - MeSH (Medical Subject Headings), Embase - Emtree 등]에 관한 지식 및 PICO 형식으로 분류된 핵심질문의 조합이 요구된다.

세부준비로는 PICO의 각 요소별로 주요 개념어를 규명하고, 주요개념어와 관련된 용어들의 목록을 작성한다. 각 PICO 요소별로 용어가 확인이 되었으면, Boolean 연산자를 활용하여 각 요소를 조합(예: P & I)하여 검색전략을 수립한다.

검색어의 활용에는 절단연산자, 인접연산자 및 와일드카드 등 여러 기능을 적용할 수 있다. 회의자료에는 PICO와 완성된 검색전략을 함께 수록한다.

가. 검색어 선정

검색어의 두 가지 형태인 Controlled Vocabulary와 Text Word의 개념을 반드시 이해하여야 한다. 본 지침에서는 이해를 돕기 위하여 PubMed(MEDLINE)의 Controlled Vocabulary인 MeSH를 기준으로 설명하였으며 아래 「Box 9」에 각각에 대해 자세히 설명하였다.

Box 9. MeSH와 Text Word

MeSH(Medical Subject Headings): 의학주제명표목

- Medical Subject Headings의 약어. MEDLINE에서 저널에 실린 문헌의 색인을 위해 만들어진 주요 개념어 또는 의학주제어 (cf. Embase에서는 Emtree라고 표현)
- MeSH는 계층적으로 배열되어 있는데 이를 MeSH Tree라고 부르며 경우에 따라서는 어떤 MeSH는 여러 개의 Tree에 속해 있기도 한다.
- Explode 기능: 선택한 MeSH의 하위 수준에 있는 MeSH까지 자동으로 포함한다. 어떤 MeSH를 사용할지, 'Explode' 기능을 사용할지를 결정하기 위해서는 선택하고자 하는 MeSH가 MeSH Tree에서 어디에 위치하고 있는지, 상·하부에 어떠한 MeSH가 있는지, 핵심질문의 PICO 정의에 어디까지 해당되는 지를 고려한 후 결정한다.
- Subheadings: MeSH 내에서 각 소주제로 제한하여 검색하고자 할 때 사용한다.

Text Word(혹은 Free Text Word): 자유형식 검색어

- MeSH 용어가 아닌 일반적으로 활용되는 그대로의 단어나 구를 의미한다.
- 표준화된 개념어가 아닌 관련용어로 고려되는 모든 검색어가 이에 해당한다.

EBRM에서는 실무부서의 시간 소모를 줄이기 위해 주요개념어가 MeSH로 분류되어 있는 경우에는 MeSH로 우선 검색하기를 권고하고 있다.

그러나 색인은 사람의 손을 거치므로 정확성 면에서 문제가 있을 수 있고, 등록된 문헌에 MeSH가 부여되기까지의 시간 소요로 인해 1년 이내의 최근문헌이 배제될 가능성이 있다. 그러므로 사안이 민감하고 최근 출판문헌의 정보가 있다면 반드시 Text Word를 함께 검색하는 것이 필요하다.

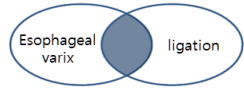
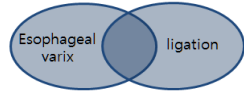
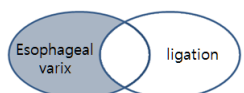
나. Boolean 연산자

Boolean 연산자는 일반적으로 검색어 조합에 활용되는 AND, OR, NOT을 말하며 검색 내용 및 범위는 <표 4>에 설명하였다. Boolean 연산자의 적용은 검색식의 왼쪽에서 오른쪽의 순서로 이루어진다.

두 개의 검색어를 모두 포함하는 문헌을 찾고자 할 때 AND를 사용하며, 하나의 검색어라도 포함하는 문헌을 찾으려면 OR을 사용한다. 다양한 표현의 용어를 검색 결과에 포함하기 위해 동의어를 OR로 연결하여 검색하는 경우가 많다.

NOT을 사용하면 연산자 뒤의 검색어를 제외한 결과만을 보여주며, 주요 문헌이 빠질 위험이 있으므로 명확한 경우가 아니면 잘 사용하지 않는다. 단, 동물을 대상으로 한 문헌을 배제하기 위해 ~ NOT Animal을 사용하기도 한다.

<표 4> Boolean 연산자 종류

연산자	내용	검색범위
A AND B	A와 B를 모두 포함하고 있는 문헌을 검색 검색결과를 좁힐 수 있음 (교집합) ex) esophageal varix AND ligation	
A OR B	A와 B 중 한 검색어라도 포함하는 문헌을 검색 검색범위가 늘어남 (합집합) ex) esophageal varix OR ligation	
A NOT B	A는 포함하지만 B는 포함하지 않는 문헌을 검색 특정한 단어를 포함한 문헌의 배제 가능(차집합) ex) esophageal varix NOT ligation	

다. 절단기능(Truncation) 등

절단기능은 하나의 어원에서 파생된 여러 단어들을 한 번에 검색하고자 할 때 사용한다. 검색 시 단어의 철자를 모두 입력하지 않고 어미에 절단기호(*)를 삽입하면 철자가 입력된 부분까지 전방일치하는 모든 단어들이 검색되는 기능이다(PubMed, Embase, Cochrane Library에서 모두 * 사용).

예를 들면, flavor* 입력 시 flavored, flavorful, flavoring 등이 검색되며 단어의 어느 부분에 절단기호를 넣을지는 배경지식 및 관련 문헌을 통해서 결정된다.

〈표 5〉 절단자 등 기타검색 방법

종류	기호	내용
절단검색	*	'*' 앞의 어간은 변화 없고 어미가 바뀌는 모든 단어 검색 [예] random* → random, randomized, randomly
구 검색	" "	" "로 묶을 경우 하나의 단어로 인식하여 해당 구가 완전 일치하는 경우만 검색 [예] heart disease → 위치에 상관없이 두 단어를 모두 포함하면 검색되며 자동완성기능으로 해당 MeSH 등도 검색 [예] "heart disease" → heart disease를 하나의 단어처럼 인식하여 해당 구로 존재하는 문헌만 검색

Box 10. 기타 연산자, 필드의 활용

• Ovid-Medline¹³⁾에서는 * 대신 \$를 사용하며, 그밖에도 인접연산자 기능 및 와일드카드 기능 등이 있다.

종류	기호	내용
와일드카드	?	단어 중간 또는 끝에 '?'를 사용할 경우 한개 이상의 철자 변형을 모두 검색 [예] wom?n → woman or women
인접연산자	adj	A 'adj' B 옆의 각 단어가 서로 인접한 경우 검색 [예] heart adj2 disease → heart 와 disease 사이에 2개 이내의 다른 단어가 있는 경우 검색

• Text Word 검색 시 [필드]를 지정하여 검색범위를 조절할 수 있음
예) [TI] 제목, [AB] 초록, [TIAB] 제목 및 초록, [ALL FIELDS] 모든 서지사항 내
▶ ligation[AB] : 초록에 ligation 단어가 포함된 문헌 검색

13) Ovid-Medline: MEDLINE Database의 유료검색 엔진(사내 도서관에서 이용 가능), 다양한 DB 선택 및 고급 검색기능 제공. 사내 도서관 해외 Database&Journals에서 링크로 접속 가능함

라. 검색어 활용 및 조합

본 지침에서는 일반적인 전략인 P AND I 로 검색전략을 수립하였다. 검색진행 순서는 아래 「Box 11」과 같다.

Box 11. 검색 진행 순서

① 검색어 목록 작성

P(환자)와 I(중재) 각 영역에서 주요 개념어와 관련어들로 검색어 목록을 작성한다.

② MeSH의 존재여부 확인, 추가로 Text Word 활용

용어들을 데이터베이스에서 실제 검색어로 고려할 때, 우선 각 용어들의 MeSH Term을 확인한다. Text Word로 검색을 고려할 때는 '절단 연산자(*)'를 사용하는 것이 타당한지 'Boolean 연산자'를 활용할지 등을 다각도로 검증한 후 검색어로 활용한다.

③ 동일 영역 내 검색어 조합

검색한 MeSH Term과 Text Word를 OR로 결합한다. 즉 P에 해당하는 동일 개념의 용어를 OR로 결합하고, I에 대한 용어 역시 동일개념은 OR 연산자를 활용하여 정리한다.

④ 최종 검색전략 완성

PICO 요소 별로 결합하여 정리한 결과를 대상으로 P(환자) 검색과 I(중재)의 전체 검색을 AND로 조합하면 된다.

앞서 기술된 안건 예시를 예제로 활용하여 전체적인 문헌검색과정에 대한 수행내용 및 적용 예시를 <표 6>에 기술하였다.

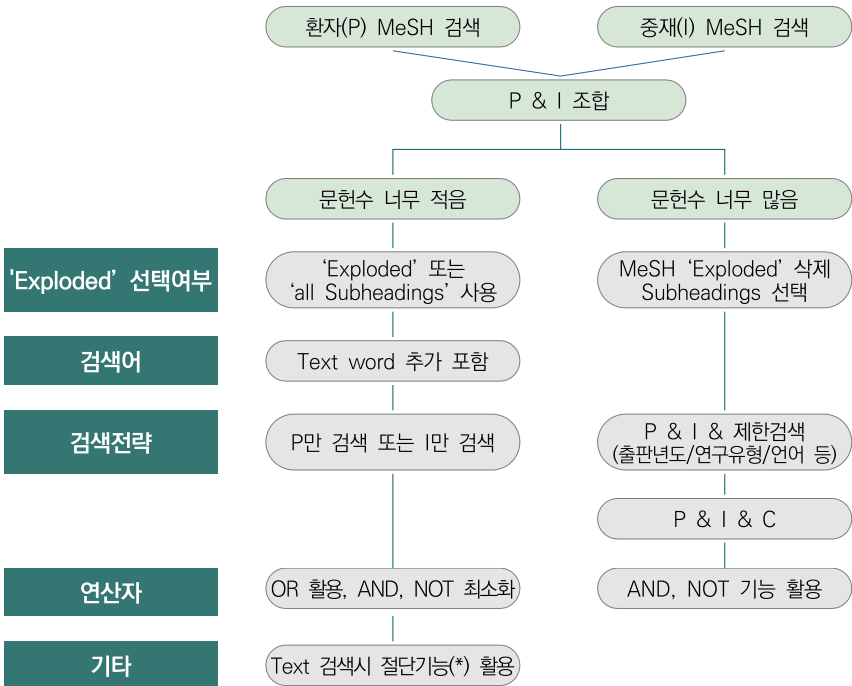
'간경화 합병증으로 식도정맥류가 발생한 환자에서 식도정맥류 결찰술이 경화술에 비해 재출혈 발생 위험을 감소시키는가?' 라는 핵심질문에 대하여, 활용 가능한 주요 개념어에는 P(환자)의 '식도정맥류(Esophageal Varices)'와 I(중재)의 '결찰술(Ligation)'을 생각해 볼 수 있다.

〈표 6〉 문헌검색 단계 별 수행내용 및 적용 예시

종류	환자(P) 검색	중재(I) 검색
검색어 선정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 표현 가능한 단어 목록 작성 esophageal varices esophageal varice esophageal varix 등 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 표현 가능한 단어 목록 작성 ligation ligations
검색어 활용	<ul style="list-style-type: none"> ■ MeSH Term 확인 'esophageal and gastric varices'로 색인됨 	<ul style="list-style-type: none"> ■ MeSH Term 확인 'ligation'으로 색인됨
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 검색어 추가(Text, 절단) esophageal vari* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 검색어 추가(Text, 절단) ligation* 또는 ligation OR ligations 고려 가능
검색어 조합	<ul style="list-style-type: none"> ■ MeSH OR Text Word 전체적인 Patient 검색 완료 esophageal and gastric varices [MeSH terms] OR esophageal vari* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ MeSH OR Text Word 전체적인 Intervention 검색 완료 ligation[MeSH terms] OR ligation*
검색전략 완성	<ul style="list-style-type: none"> ■ P AND I (AND C, 비교군이 명확할 경우) 조합 (esophageal and gastric varices[MeSH terms] OR esophageal vari*) AND (ligation[MeSH terms] OR ligation*) 	

마. 검색전략 수정·보완하기

검색어의 민감도 및 정확도를 고려하면서 검색전략을 수정·보완할 수 있다. 이때 고려할 사항들은 [그림 6]에 정리하였다.



[그림 6] 검색전략 수정 및 보완흐름도

3.2.3.5 문헌 선택

검색을 체계적으로 잘 시행하였다 하더라도 상당수는 주제에 적합하지 않은 문헌들이 포함된다. 문헌 선택은 핵심질문에 대한 답을 명확히 가지고 있는 문헌을 찾는 과정이다. 이 과정에서 비뚤림(Bias)이 개입될 가능성을 최소화하기 위해서는 문헌 선택 기준과 배제기준이 계획되어 있어야 한다.

문헌 선택/배제 기준은 핵심질문(PICO)에 기초해서 관심대상, 주요중재, 비교중재, 임상결과 및 연구유형, 출판언어 등에 대한 요소들을 구체적으로 제시해주어야 한다. 문헌이 출판된 언어는 현실적인 점을 감안하여 한국어와 영어를 선택기준에 포함

시키되, 가능하다면 해당 중재법의 최초 개발 국가 언어를 배제하지 않는 것이 좋다. 출판형태 또한 고려해야 하는데, 일반적으로 동료심사가 이루어진 학술지에 게재된 문헌을 선택기준으로 정하며 초록만 발표된 경우는 배제하는 것이 일반적이다. 선택된 문헌은 전문(Full Text)을 확인해야 하며 원내 구독하지 않는 문헌의 전문 확보는 iHiranet/사내 도서관/전자자료/원문복사서비스를 이용하면 된다.

핵심질문 및 PICO를 적용한 문헌 선택/배제 기준의 예를 <표 7>에 자세히 기술하였다.

<표 7> PICO를 활용한 선택기준 및 배제기준의 예

핵심질문 : 간경화 합병증으로 식도정맥류가 발생한 환자에서 식도정맥류 결찰술이 식도정맥류 경화술에 비해 재수술 발생 위험을 줄이는가?		
PICO	선택기준	배제기준
Population	간경화로 인한 식도정맥류 환자	그 외 환자
Intervention	식도정맥류 결찰술	식도정맥류 결찰술을 대상으로 한 연구가 아님
Comparator	식도정맥류 경화술	비교치료법이 다르거나 비교군이 없을 경우
Outcome	적절한 진단법에 의한 재출혈 발생	재출혈 결과변수 보고가 없는 경우
연구유형	범주 2 문헌 (무작위배정 비교임상시험 연구)	범주 2 문헌이 아닌 경우
언어	영어, 한글	기타 언어

3.2.3.6 문헌 연구유형 분류

가. 연구유형의 확인

다양한 연구 질문에 합리적으로 답하기 위해서는 질문에 맞는 연구를 설계해야 한다. 연구는 주제에 따라 다루는 분야가 매우 넓다 「Box 12」. 해당주제의 연구 질문에 그 연구유형이 적합한지 확인이 필요하다.

Box 12. 연구주제에 따른 연구 영역¹⁴⁾

1. 치료

약물치료, 수술, 기타 중재에 대한 대안의 효능을 실험한다. 선호되는 연구유형은 무작위 배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trial)이다.

2. 진단

새로운 진단법이 타당한지(믿을 수 있는가) 및 매년 동일한 결과를 보이는지 여부를 입증한다. 선호되는 연구유형은 단면연구(Cross-Sectional Study)이다.

3. 선별

해당 검사의 가치를 대규모집단에 적용할 수 있는지 및 증상발현 전에 질병을 확인할 수 있는지 입증한다. 선호되는 연구는 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trial)이다.

4. 예후

조기 질병이 확인된 후 발생 가능한 것이 무엇인지 결정한다. 선호되는 연구유형은 종단적 연구(Longitudinal Study)이다.

5. 인과

환경오염과 같은 위해 추정 요인의 질병 진행 관련여부를 결정하기 위해 선호되는 연구 유형은 코호트(Cohort Study) 또는 환자-대조군 연구(Case-Control Study)로 질병의 희귀 정도에 따라 다르다.

건강상태에 대한 사람들의 질문은 다양하다. 건강상태에 대한 빈도, 원인(또는 위험인자), 어떤 위해가 있는지, 중재 또는 서비스의 효과, 진단검사의 효과, 중재를 선택하는 이유 등에 대한 질문이 대표적 예이다.

나. 연구유형의 범주화

EBRM은 실무부서의 각 연구유형을 4개의 범주로 구분하여 회의자료에 해당 범주 기재를 권장하고 있다.

임상연구문헌의 평가는 연구유형 확인과 함께 연구진행 방법, 연구결과에 대한 신뢰와 그 결과를 임상이나 보건의료분야에 적용가능한지 판단하는 비평적 평가(Critical Appraisal) 과정을 포함하여야 한다.

임상연구문헌은 연구유형에 따라 4가지 범주로 제시하며 각 연구유형 별 해당 범주는 <표 8>과 같다.

14) Greenhalgh T. How to read a paper: the basics of evidence-based medicine. 3rd ed. Oxford: Blackwell publishing Ltd; 2006

〈표 8〉 EBRM에 따른 임상연구문헌의 범주

구분	연구유형
범주 1	- 무작위배정 비교임상시험(RCT)을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 (Systematic Review, SR With/Without Meta-Analysis)
범주 2	- 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT) - 범주 3을 대상으로 한 체계적 문헌고찰(Systematic Review, SR)
범주 3	- 준-무작위배정 임상시험(Quasi-RCT) - 코호트 연구(Cohort Study) - 환자-대조군 연구(Case Control Study) - 기타 관찰적 분석 연구(Observational or Analytic Study)
범주 4	- 단면조사연구(Cross-Sectional Study) - 사례군 연구(Case Series), 전/후 비교연구(Before/After Study) - 증례 보고(Case Report) - 비 분석적 연구(Non-Analytic Study)

더불어, 「부록 3」에 심사평가원의 임상연구문헌 분류도구인 DAMI(study Design Algorithm for Medical literature of Intervention)를 게재하였다. 제시된 알고리즘을 따라 가면 해당 연구유형을 확인 할 수 있다. DAMI에 대한 자세한 사항은 [☞ Biznet/위원회관리/EBH/EBRM 참고목록/'DAMI & RoBANS ver2.0'](#) 을 참고한다.

EBRM에서는 임상연구문헌을 가능한 단계별로 검색하고 활용하도록 한다. 각 전자데이터베이스에서 일부 연구유형에 대해 필터¹⁵⁾를 활용할 수 있는 기능이 있다. 그러나 체계적 문헌고찰이나 무작위배정 비교임상시험 정도를 제외하고는 필터를 사용할 경우 관련 문헌이 누락될 위험이 커지게 되므로 주의를 요한다. 범주별 검색이 가능한 경우는 각 범주별로 단계적으로 검색하고, 관련 문헌으로 결론을 내릴만하다고 판단될 경우 다음 단계의 검색을 중단한다.

다. 연구유형의 분류

실무에서 임상연구문헌의 연구유형을 분류하기는 쉽지 않다. 연구유형 별 정의는 〈표 9〉와 같으며 이해를 돕기 위해 문헌 예시를 수록하였다.

15) 부록1. 데이터베이스별 문헌검색법 참조

〈표 9〉 연구유형 별 정의

연구유형	설명
체계적 문헌고찰 (Systematic Review)	연구질문과 관련한 일차 연구논문들을 체계적으로 찾고, 비평적 평가를 거쳐 근거의 합성을 통해 새로운 결과를 보고한 연구
무작위배정 비교임상시험 (RCT)	연구대상자를 무작위배정기법을 사용하여 실험군과 대조군으로 배정하여 추적관찰 한 뒤, 각 군의 결과를 비교분석한 연구
준-무작위배정 임상시험 (Quasi-RCT)	연구대상자를 정확하지 않은 무작위 배정 기법(예: 생년월일, 환자 등록번호 등)을 사용하여 실험군과 대조군으로 배정하여 추적 관찰한 뒤 각 군의 결과를 비교분석한 연구
비무작위 임상시험 (NRCT)	연구대상자를 실험군과 대조군에 비무작위적인 방법으로 배정한 실험연구. Controlled Clinical Trial(CCT)라고도 불림
코호트 연구 (Cohort Study)	연구대상자를 중재(Intervention) 또는 요인(Factor)에 노출된 군과 노출되지 않은 군으로 나누어 추적관찰한 뒤 결과(질병 발생여부 등)를 비교 관찰한 연구
환자-대조군 연구 (Case Control Study)	질환이나 특정 결과를 가지는 대상군(Case)과 특정 결과를 가지지 않는 적절한 대조군(Control)을 선정하고 중재나 연구대상 요인에 대한 과거의 노출/비노출에 대한 정보를 수집하여 비교한 연구
단면조사연구 (Cross-Sectional Study)	특정 시점에서 연구대상군이 평가되고 이 시점과 관련된 결과변수 자료가 수집되어 분석된 연구
사례군 연구 (Case Series)	중재나 요인에 노출된 관찰대상군에 대한 서술적 연구
전/후 연구 (Before/After Study)	중재 전과 후의 결과에 대한 측정이 해당 사례군에서 이루어진 후, 이를 비교분석한 연구
증례 보고 (Case Report)	특정 사례에 대한 통계적 분석 없이 결과에 대한 보고를 서술적으로 기술한 연구

■ 체계적 문헌고찰(Systematic Review)

연구질문과 관련한 일차 연구논문들을 체계적으로 찾고, 비평적으로 평가 (Critical Appraisal)하여 근거의 합성을 통해 새로운 결과를 보고한 연구

Box 13. 체계적 문헌고찰 예시

- 연구주제: BNP(B-type Natriuretic Peptide)가 심부전을 예측할 수 있는지 여부를 알아 보기 위한 연구
 - 연구방법:
 - Medline, Embase Database 에서 1994. 1. ~ 2004. 3.까지 출판된 일차연구논문 검색 후 선택·배제 기준을 통해 일차연구논문을 선택
 - 19개의 일차 연구 논문을 분석하고, 데이터 합성(Meta-Analysis)을 실시
- [연구: Jenny A Doust et al., 2005]

※ 메타분석(Meta-Analysis)

동일하거나 유사한 연구주제로 실시된 여러 연구의 결과를 객관적, 계량적으로 결합하는 통계적 분석방법이며 체계적 문헌고찰과 유사한 의미로 쓰이기는 하지만 연구유형 판단에 주의가 필요함

- Population, Intervention, Outcome이 충분히 동질 한 경우 메타분석을 수행하는 것이 바람직하며, 체계적 문헌고찰에서 필수로 수행되지는 않음

■ 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT)

연구대상자를 무작위배정기법(예: Computer-Generated Random Numbers, Random Number Table, Coin Toss 등)으로 실험군과 대조군으로 배정하여 추적관찰한 뒤, 각 군의 결과를 비교분석한 연구

Box 14. 무작위배정 비교임상시험 예시

- 연구주제: 급성심근경색에서 PCI와 X-sizer 사용 중재의 효과 비교
 - 연구배경: 급성심근경색 환자에게 경피적 관상동맥 중재술(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)은 혈전탈락 이후, 혈류감소나 미세한 기능부전을 유발할 가능성이 있음. 따라서, 기존 PCI 방법과 X-sizer 혈전제거기구 사용 중재의 효과를 비교함
 - 연구방법
 - 66명의 AMI 환자를 1:1로 무작위배정
 - 실험군(X-sizer 혈전제거 기구 사용군) vs. 대조군(기존 PCI 사용군)
 - 눈가림(Blinding)된 2명의 숙련된 관찰자가 결과 측정
- [연구: Gilbert Beran et al., 2002]

■ 비무작위 임상시험(Nonrandomized Clinical Trial, NRCT)

연구대상자를 실험군과 대조군에 비무작위적인 방법으로 배정한 실험연구 통제 임상시험 (Controlled Clinical Trial, CCT)이라고도 불림

Box 15. 비무작위 임상시험 예시

- 연구주제: 간세포 암에서 고주파 절제술(Radio Frequency, RF)과 에탄올 주입술의 효과 비교
- 연구방법
 - 1995. 7. ~ 1997. 7. 기간 동안, 간세포암으로 고주파 절제술과 에탄올 주입술 치료를 받은 환자를 병원과 대상자 거주지 간의 거리에 따라 실험군과 대조군으로 배정 (2시간 이상 거리의 대상자는 실험군, 그 외 대조군)
 - 실험군(고주파 절제술 치료군) vs. 대조군(에탄올 주입술 치료군)
 - 치료 4개월 후, CT영상으로 결과 측정

[연구: Livraghi T et al., 1999]

■ 코호트 연구(Cohort Study)

연구대상자를 중재(Intervention) 또는 요인(Factor)에 노출된 군과 노출되지 않은 군으로 나누어 추적관찰한 뒤 결과(질병 발생여부 등)를 비교 관찰한 연구

- 전향적 코호트연구(Prospective Cohort Study): 연구대상을 일정시점 (현재)에서 중재나 요인에 노출된 군과 비노출된 군으로 구분하여 추적 관찰한 후 전향적으로 일어나는 결과를 분석한 코호트 연구

Box 16. 전향적 코호트연구 예시

- 연구주제: 염료노출과 방광암 발생 위험간의 관계
- 연구방법
 - 1920년 이후 영국에서 최소 6개월 이상 화학산업에 종사한 자
 - 염료에 노출된 연령과 날짜를 수집
 - 1921. 1. ~ 1952. 1. 기간 동안 이들 코호트에서 방광암 환자의 발생 여부를 확인 하여 영국 일반인구 집단과 비교

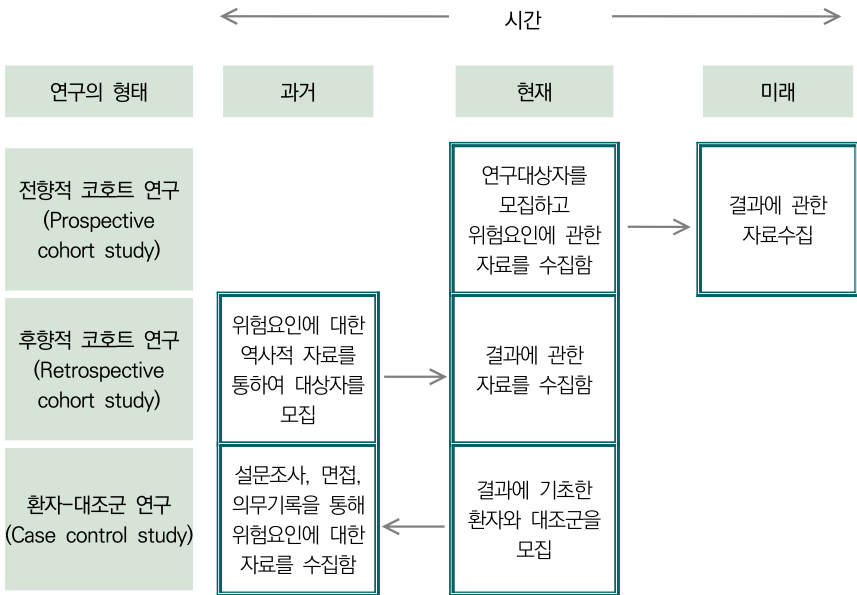
[연구: Case et al., 1954]

- 후향적 코호트연구(Retrospective Cohort Study): 과거 시점에 연구 대상군을 중재나 요인의 노출 여부에 따라 노출군과 비노출군으로 구분하여 관찰한 후 결과(질병) 발생 여부를 분석한 코호트 연구

Box 17. 후향적 코호트연구 예시

- 연구주제: 65세 이상 성인에서 연령에 따른 외상성 손상의 특징
- 연구배경: 65세 이상의 성인에서 외상성 손상은 사망의 주요 원인
- 연구방법
 - 2011. 1. 1. ~ 2014. 12. 31. 기간 동안 펜실베이니아 외상센터에 외상성 손상으로 입원한 65세 이상 노인환자의 의무기록을 후향적으로 분석
 - 외상성 손상의 조직적 정의: 둔탁한 물건이나, 둔한 표면에 부딪쳐서 생긴 손상

[연구: Emily Earl-Royal et al., 2016]



[그림 7] 코호트 연구와 환자대조군 연구에서 대상자 모집과 시간 사이의 관계

■ 환자-대조군 연구(Case Control Study)

질환이나 특정 결과를 가지는 대상군(Case)과 그렇지 않은 적절한 대조군(Control)을 선정하고 중재(Intervention)나 연구대상 요인(Factor)에 대한 과거의 노출/비노출에 대한 정보를 수집하여 비교한 연구

Box 18. 환자 대조군 연구 예시

- 연구주제: 에스트로겐 수용체 알파(Estrogen Receptor α)의 유전자 다형성과 유방암 발생위험
- 연구방법
 - 1994년부터 2000년까지 서울지역 3개 병원에 입원한 여성 환자
 - 실험군 205명(유방암 확진환자로 과거 다른 암 병력이 없는 환자) vs. 대조군 205명(유방암이 아닌 다른 질환으로 입원한 여성 환자 중, 연구 참여에 동의하고 비슷한 연령분포를 가진 환자)

[연구: AS Hamilton, 2003]

■ 단면조사 연구(Cross-Sectional Study)

특정 시점에서 연구대상군을 평가하고 이 시점과 관련된 결과변수 자료를 수집하여 분석한 연구

Box 19. 단면조사 연구 예시

- 연구주제: 좌심실 수축기장애 의심 환자에서의 BNP 측정
- 연구방법
 - 1차 진료기관에서 심부전으로 의심되는 환자 126명을 대상으로 검사 시행
 - 심초음파, 심전도를 통해 심질환의 실제 유병률 조사
 - BNP는 immunoradiometric assay를 통한 검사로 측정

[연구: Martin J Landray et al., 2005]

■ 사례군 연구(Case Series)

중재(Intervention)나 연구대상 요인(Factor)에 노출된 관찰 대상군에 대한 서술적 연구

- Post-Test : 사례군에 대한 중재(Intervention)나 요인(Factor)에 노출된 후 결과만 보고하여 비교가 이루어지지 않은 연구

Box 20. 사례군 연구: Post-Test 예시

- 연구주제: 식도암의 피부전이 사례
- 연구배경: 내장 악성종양(intestine carcinoma)의 피부전이는 5~10%로 매우 드물며 전이를 예측하는 요인 역시 잘 알려져 있지 않음. 잘 구별되지 않는 선암과 인환세포특징의 증거는 표피의 전이를 증가시킬 수 있음. 외과적 수술 후 병리학적 패턴을 확인하는 것은 전이 위험을 확립하는데 도움을 주고 피부전이 환자를 관리하는데 도움이 될 것임.
- 연구방법: 식도암 절제 후, 2개월~3년 사이에 피부전이가 발생한 4명의 환자 사례를 기술함.

[연구: Datta S et al. 2016]

- Pre/Post-Test(Before And After Study): 중재 전과 후의 결과에 대한 측정이 해당 사례군에서 이루어진 후 이를 비교분석한 연구

Box 21. 사례군 연구: Pre-Post Test 예시

- 연구주제: 약물분쇄 교육과 경고문구가 약물을 잘못 분쇄하는 빈도에 어떠한 영향을 미치는가?
- 연구배경: 요양원 이용자들 중 삼킴이 어려워 알약 등의 약물을 분쇄하여 복용하는 사례가 많음. 하지만 약물분쇄 복용의 안전성에 대한 연구는 없음.
- 연구방법: 병동 직원에게 약물 분쇄교육을 시행하고 대상자의 약봉지에 경고 문구를 표시 하는 중재를 제공하고 중재 전·후 결과를 측정하여 비교

[연구: Van Welle S et al., 2016]

■ 증례 보고(Case Report)

특정 사례에 대한 통계적 분석 없이 결과에 대한 보고를 서술적으로 기술한 연구로 1~3 증례를 보고한 경우 증례 보고(Case Report), 4 증례 이상 보고한 경우 사례군 연구(Case Series)로 구분

Box 22. 증례보고 예시

- 연구주제: 프라닥사(항응고제) 복용 뇌질환 환자에게 Idarucizumab주를 투여한 사례
- 연구배경: Idarucizumab주는 프라닥사의 항 응고작용을 역전시키는 작용을 함.
- 연구방법: 뇌질환으로 프라닥사(항응고제)를 복용하는 환자에게 응급 요추천자를 시행하기 전 Idarucizumab주를 투여한 사례를 기술함.

[연구: Bremswig TB et al., 2016]

3.2.3.7 비평적 평가(Critical Appraisal)와 질 평가 도구

가. 비평적 평가 개요

비평적 평가는 해당 근거문헌의 타당도를 평가하는 과정이며 내적 타당도(internal validity)와 외적 타당도(external validity)를 평가한다. 내적 타당도는 연구의 방법론적인 질(methodological quality)에 초점을 두며 실행적으로는 비뚤림 위험(risk of bias)에 대한 평가를 수행한다.

비뚤림 위험 평가도구는 본 EBRM에서는 무작위배정비교임상시험의 경우 Cochrane의 RoB 1.0¹⁶⁾을 추천하며, RoB 2.0에서 보완된 부분을 참고하도록 한다. 비무작위연구는 심사평가원에서 개발한 RoBANS 2.0¹⁷⁾을 추천하고, 코크란 연합과 GRADE그룹이 공동 개발한 ROBINS-I¹⁸⁾를 참고할 수도 있다. 진단검사 연구는 QUADAS-2¹⁹⁾를, 체계적 문헌고찰의 경우 AMSTAR²⁰⁾를 추천한다.

16) Cochrane's RoB(Risk of Bias): 무작위배정비교임상시험 비뚤림 위험 평가도구

17) RoBANS(Risk of Bias for Non-randomized Studies): 비무작위연구 비뚤림 위험 평가도구

18) ROBINS-I (a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions): 비무작위 연구 비뚤림 위험 평가 도구

19) QUADAS(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies): 진단검사 연구 비뚤림 위험 평가도구

20) AMSTAR(A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) : 체계적 문헌고찰 비뚤림 위험 평가도구

나. 비뚤림 위험 평가 도구

1) 무작위배정 비교임상시험의 비뚤림 위험 평가(Risk of Bias 1.0)

(1) 무작위 배정순서 생성

중재군과 대조군에 대한 배정순서가 무작위배정인지의 여부가 중요하다. 연구 대상자를 무작위로 배정하기 위해서는 명시적인 무작위순서 생성방법(예, 컴퓨터 난수표 생성 등)을 따라야 한다.

(2) 배정순서 은폐

연구대상자 또는 연구자들이 무작위배정이 완료되어 임상시험이 시작되기 전까지 대상자가 어느 군으로 배정되었는지 정보를 알 수 없도록 적절히 은폐 되어야 한다.

(3) 참여자, 연구자 눈가림

임상시험이 시작된 이후 끝날 때까지 연구대상자나 중재대상자가 대상자의 배정을 모르게 하는 눈가림에 성공하면 의도한 중재에서 이탈로 인한 비뚤림을 줄이거나 피할 수 있다. 만약 눈가림에 실패했다고 하더라도 생리학적인 중재 결과 또는 의무기록 등에서 수집하는 객관적인 결과에는 영향을 미치지 않지만, 환자 보고 결과 또는 주관적 판단이 개입되는 결과에는 영향을 미칠 수 있다.

(4) 결과 평가자 눈가림

중재 결과 평가자가 연구대상자들의 중재군과 대조군 배정에 대한 눈가림이 이루어진 채 결과평가를 하는 것이 바람직하다. 단 결과 평가자의 눈가림이 이루어지지 않았을 때, 결과 평가가 판단을 포함하는지 여부에 따라 비뚤림 위험이 발생할 수 있다.

(5) 불완전한 결과자료

중재결과 측정이 누락되면 중재효과 추정에 비뚤림이 생길 수 있다. 중재 결과가 모든 연구대상자에게서 측정되고 결측치 없이 모두 분석되면 비뚤림 위험 가능성이 없고, 만약 결측치가 있더라도 적절한 통계분석을 제시하여 비뚤림 위험 가능성을 줄일 수 있다. ‘배정된 대로 분석(Intention to treat analysis, ITT analysis)’은 탈락 비뚤림이 낮다고 볼 수 있다.

(6) 선택적 결과 보고

연구자가 여러 중재 효과 추정치 중에서 연구결과를 선택적으로 보고하여 발생하는 비뚤림을 말한다. 이 과정에서 여러 도구나 여러 측정치 중 가장 유리한 결과나 하위 측정치만 선택적으로 보고했는지 판단이 필요하므로 가능하면 임상시험 프로토콜과 비교하여 계획대로 결과를 모두 보고하였는지 여부를 확인하는 것이 중요하다.

(7) 기타 비뚤림

일부 주제영역, 특정 연구설계에서 잠재적 비뚤림에 대한 고려가 필요하게 된다. 군집 무작위배정의 경우 모집 비뚤림, 기저상태 불균형, 군집 소실, 부정확한 통계분석 등 비뚤림 위험이 발생할 수 있다. 교차시험의 경우 교차설계의 적절성, 잔류효과 유무 등의 비뚤림 위험이 있을 수 있다.

그 외 조기 종료 혹은 연구 부정 등 다른 영역에서 평가하지 못한 문제점 등을 고려할 수 있다.

〈표 10〉 Cochrane Risk of Bias 1.0

논문정보: 1저자 (출판연도)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거 (논문에서 그대로 인용함)
무작위 배정순서 생성	무작위 순서의 부적절한 생성에 따른 선택 비뚤림 (중재 배정 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
배정순서 은폐	부적절한 배정순서 은폐에 따른 선택 비뚤림 (중재 배정 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
참여자/연구 자에 대한 눈가림	연구 참여자, 연구자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 실행 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과평가에 대한 눈가림	결과평가자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 결과 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	불완전한 결과자료의 특성이나 처리로 인한 탈락 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 보고	선택적 결과 보고로 인한 보고 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
그 외 비뚤림 (선택사항)	다른 영역에서 평가하지 못한 문제점으로 인해 발생한 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

2) 비무작위 연구의 비뚤림 위험 평가 도구(RoBANS 2.0)

비무작위 연구의 비뚤림 위험 평가 도구는 국내에서 개발된 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS)가 대표적이다. 총 8개의 평가 항목으로 구성되어 있다. 무작위배정 임상시험연구에서 발생하는 비뚤림들은 비무작위 연구에서도 대부분 일어날 수 있고, 중재효과를 평가할 때 무작위배정 임상시험 연구에 비해 잠재적 비뚤림이 더 클 수 있으므로 항상 신중하게 결과를 해석해야 한다. 아래는 비무작위연구에서 주의해야 할 비뚤림 위험 평가영역이다.

(1) 교란

교란은 중재 선택과 중재 결과에 공통적인 원인이 있을 때 발생한다. 교란 요인은 연구대상자가 관심 중재를 받을지 아니면 다른 중재를 받을지 예측하는 중재 전 예측요인이다. 주요 교란 요인으로는 질환 중증도, 동반질환, 의료 이용정도, 의사처방 관행, 사회경제적 상태 등이 있다. 교란 요인은 원칙적으로 적절한 연구설계 또는 보정을 통해 극복할 수 있다. 실제로 완전히 극복하기 어려운 이유는 잔류 교란 요인과 측정되지 않은 교란 요인이 있을 수 있기 때문이다. 잠재적 교란 영역을 식별하려면 해당 주제에 대한 지식이 필요하다.

(2) 선택 비뚤림

선택 비뚤림은 연구대상자 선택이나 추적관찰 시점 선택이 중재와 중재결과 모두에 관련이 있을 때 발생한다. 일부 적격대상자, 추적관찰시점 또는 일부 중재결과 사건이 제외되거나 혹은 포함되어 목표 임상시험에서는 관찰되는 연관성과는 다른 연구결과가 나오는 것을 의미한다.

(3) 정보 비뚤림

중재상태가 잘못 분류되거나 중재결과가 잘못 분류된 경우, 측정에 오류가 있는 경우 비뚤림이 발생할 수 있다. 이러한 비뚤림은 정보 비뚤림 또는 측정 비뚤림이라고 한다.

중재상태가 잘못 분류되는 정보 비뚤림(차별적 오분류)을 방지하려면 가능한 경우 중재상태 결과를 모르는 상태에서 정의하고 분류해야 한다.

중재 결과 측정에서 발생하는 비뚤림은 결과확인 비뚤림(detection bias)이라고 하고 결과평가자 눈가림이 되지 않은 경우, 특히 결과평가가 주관적일 때 발생할 수 있고, 서로 다른 중재군에서 중재 결과 평가에 다른 방법을 사용하는 경우, 측정 오차가 중재상태와 관련 있는 경우 발생한다.

(4) 보고 비뚤림

무작위배정 임상시험 연구와 동일하게 보고된 연구결과의 선택에 관한 우려가 있다. 여러 연구결과 중 긍정적인 것만 보고하면 연구결과를 과대평가할 수 있다. 많은 비무작위 연구들은 사전에 계획된 프로토콜이 없는 경우가 많고 탐구적 성격이 있어서 연구설계 상 중재와 중재결과 사이의 많은 연관성을 검사하게 된다.

〈표 11〉 RoBANS 2.0

논문정보: 1저자 (출판연도)			
영역	설명	비뚤림 위험	판단근거 (논문에서 그대로 인용함)
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비뚤림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
기타	funding	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

각 평가도구에 대한 판단기준은 「부록 4」로 확인할 수 있다.

3.2.3.8 임상문헌 결과의 요약

회의자료에서의 임상문헌 결과요약은 임상연구 문헌의 내용을 정확히 이해하고 회의 조건(핵심질문)에 맞는 내용만을 이해하기 쉽게 요약해야 한다.

대부분의 문헌은 아래 표와 같은 순서로 구성되어 있다. 문헌의 구성 순서 및 포함 내용을 잘 알아두면 보다 빠르게 문헌을 검토할 수 있다.

〈표 12〉 임상연구 문헌의 구성

구분	일차 문헌	체계적 문헌고찰	
Title(제목)			
Abstract(초록)	목적, 대상 및 방법, 결과, 결론	목적, 대상 및 방법, 결과, 결론	
Main Text (본문)	Introduction (서론)	배경 및 목적	이론적 배경, 목적/연구 질문
	Materials and Methods (연구방법)	연구대상(환자군, 대조군, 포함기준 등), 연구방법(중재형태 등)	문헌검색(자료 검색원 등), 문헌선택(포함/배제기준, 방법), 자료추출 및 비뮌 위험 평가, 자료 합성방법
	Results (결과)	연구 결과 · 환자-대조군 : OR 등 · 코호트 : RR 등	선택문헌 특성, 문헌고찰 결과(통합 값 등), 이차분석(민감도 분석 등) 등
	Discussion (고찰)	결과의 해석	결과의 해석
	Conclusions (결론)	결과 요약, 연구자의 결론, 향후 연구방향, 기대효과 등	정책 또는 임상적용에 대한 권고, 향후 연구에 대한 권고 등
	Acknowledgement (감사의 글)	감사인사, 기여자) 목록, 자금지원, 이해관계(COI, Conflicts of Interest)	감사인사, 기여자) 목록, 자금지원, 이해관계
	References (참고문헌)		

결과요약 서식은 연구유형 별로 다르다. 특히 체계적 문헌고찰과 그 외 일차연구 문헌의 요약 내용은 다르며 예시를 참고하면 효과적인 것이다.

예시는 「부록 5」로 확인할 수 있다.

3.2.4 임상연구문헌(진단적)

3.2.4.1 진단검사연구의 구조

1) 개요

진단검사법은 다른 중재법과 마찬가지로 보건의로 환경에서 사용되려면 효과성과 안전성이 입증되어야 한다. 개별 연구의 가치나 해당 진단검사법 평가에 있어 진단 검사 연구가 어떠한 시기(phase)에 해당하는지 파악하는 것이 필요하다. 임상적 활용성이 확보되려면 phase 3 이상의 연구에 의한 근거가 필요하다.

2) 진단검사 평가 연구 구분

현재까지 제안된 진단검사 연구의 시기 구분 체계 중 중요한 것은 아래와 같다.

〈표 13〉 진단검사 연구 시기 구분 체계

체계	내용
Sackett(2002) ²¹⁾	Phase I : 환자에서의 검사 결과가 정상인의 결과와 차이가 존재하는가? Phase II : 어떤 검사의 특정 결과를 갖는 환자들이 그렇지 않은 결과를 갖는 환자들 보다 대상 질병이 더 있겠는가? Phase III : 임상적으로 질병이 의심되는 사람을 대상으로 검사를 시행한 결과가 대상 질환자와 아닌 환자를 구별해낼 수 있는가? Phase IV : 진단 검사를 받은 환자들이 검사를 시행하지 않은 유사한 환자에 비해 궁극적인 임상결과가 더 나아졌는가?
EU(2017) ²²⁾	Phase 1: 이상적인 환경에서 환자와 건강인의 구별(discrimination between two groups in an ideal situation) Phase 2: 기술적 타당성(technical validity) Phase 3: 임상적으로 적합한 상황에서 임상적 타당성과 정확도(clinical validity and accuracy in a clinically relevant situation) Phase 4: 환자에게 중요한 결과와 사회에 대한 효과(effect on outcomes important for the patient and on society)

21) Sackett D, Haynes R. The architecture of diagnostic research. The evidence base of clinical diagnosis, London, BMJ, 2002

22) M.M.G. Leeftang, F. Allerberger. How to: evaluate a diagnostic test. Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 54e59

이 중 'EU: high standards of quality and safety for in vitro diagnostic medical devices'에서 소개한 시기 구분이 가장 적합한 것으로 생각하여 소개한다.

3) EU 진단검사 평가 연구 구분

- Phase 1: 이상적인 환경에서 환자와 건강인의 구별
 (discrimination between two groups in an ideal situation)
 제1기는 검사결과로 이상적인 환경에서 환자와 건강인을 구별할 수 있는 지를 보는 시기이다. 검사의 민감도와 특이도도 산출이 가능하지만 과장되는 결과를 보일 수 있다.
- Phase 2: 기술적 타당성(technical validity)
 이 시기는 제1기에서 확인한 환자 구별이 일회성인지를 확인하게 된다. 즉 검사법의 반복성이나 재현성에 대한 연구가 진행되며 영상검사의 경우 평가자간 일치도, 검체 검사의 경우 시험검체(target analyte)를 통한 정확도 검정이 이루어진다.
- Phase 3: 임상적으로 적합한 상황에서 임상적 타당성과 정확도
 (clinical validity and accuracy in a clinically relevant situation)
 이 시기는 이전의 전향적 실험실 샘플과 극단적 참가자 샘플에서 얻은 결과가 실제 임상 상황에서도 타당하기에 대한 연구가 이루어지는 시기이다. 이 시기는 임상적으로 의심되는 환자에게 검사를 시행하고 참고표준검사 결과와 비교하여 정확도를 측정한다. 진단 민감도와 특이도(diagnostic sensitivity, diagnostic specificity), 양성·음성 예측도(positive predictive value, negative predictive value), 우도비(likelihood ratio) 등을 산출한다.
- Phase 4: 환자에게 중요한 결과와 사회에 대한 효과
 (effect on outcomes important for the patient and on society)
 이 시기는 “현재의 검사법을 시행하면 환자의 결과가 좋아지는가?”에 대한 답변을 얻는 것이 연구의 목적이다. 진단법 무작위 배정 비교임상시험, 비용효과연구, 결정모델 등을 통해 사망 위험, 발생 위험, 삶의 질과 같은 환자 결과(patient outcome)에 대한 연구가 이루어진다.

3.2.4.2 진단정확도 연구 질 평가 도구(QUADAS-2)

1) 서론

진단검사는 검사 대상이 질환 혹은 특정 상태인지 구분하기 위해 적용하는 의료행위로서 대상군을 특정 그룹으로 구분하는 능력을 규명하기 위한 진단법 평가연구의 질과 적용성을 QUADAS-2를 이용해 평가한다.

QUADAS-2 평가도구는 환자선택, 중재검사, 참고표준, 그리고 환자흐름과 시점의 4개 영역 관점에서 진단법 연구의 비뚤림 위험을 체크하도록 구성되어 있고, 환자흐름과 시점을 제외한 나머지 3개 영역에 대한 적용성을 평가한다. 각 영역은 비뚤림 위험을 판단할 수 있는 실마리를 제공하는 2-3개의 질문을 포함하며, 하나의 질문이라도 '예'로 평가되는 경우 그 영역은 비뚤림 위험이 '높음'으로 판단한다.

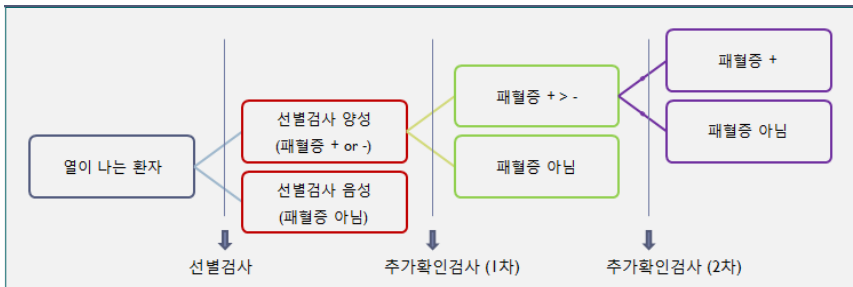
QUADAS-2 평가를 위해서는 먼저 핵심질문과 참고표준을 명확하게 정의해야 하며 진단검사 적용 대상군의 임상적 맥락과 특성 등을 임상흐름도로 작성하면, 문헌의 선택과 자료추출 등 연구의 후속과정에 혼란을 방지할 수 있다.

2) 진단검사에 대한 이해

진단검사는 질환 유무를 판단하는 진단 목적부터, 치료방침 결정, 예후 예측, 임상경과 관찰 혹은 채용신체검사의 신체적합성 확인 등 다양한 목적으로 사용된다. 진단검사의 범주는 단지 장비를 사용하는 방법에 국한되지 않고, 의료진에 의해 일상적으로 행해지는 환자의 특성 관찰과 증상, 증후, 병력, 신체검사 등도 범주에 포함된다. 진단검사를 통해 불확실했던 임상상황이 특정 진단 혹은 상태로 점점 구분이 확실해져가는 것을 '특정검사가 대상자의 상태(혹은 질환)를 설명하는 능력'이란 측면에서 이를 검사정확도(test accuracy), 진단정확도(diagnostic accuracy), 임상성능(clinical performance), 임상타당도(clinical validity) 등 다양한 용어로 표현하고, 진단법 평가연구 혹은 진단정확도연구를 통해 증명한다.

진단검사 하나로 100% 정확하게 질환을 진단하는 방법은 존재하지 않는다. 단지 가장 높은 확률로 질환을 진단할 수 있는 방법에서 양성 소견을 보일 때 질환으로 정의하자는 약속을 하는데 이를 참고표준(reference standard)이라고 한다. 때문에 현실 의료에서는 환자의 진단이 확정되기까지 여러 단계의 진단과정을 거치게 되며, 각 단계별로 적용되는 검사들은 같은 질환의 진단을 위해 적용되지만 어느 단계에

사용되느냐에 따라 검사 대상과 목적, 역할이 달라진다. 진단검사의 단계별 선별과 확인을 특정단계를 중심으로 보면, 이전 단계를 triage(선별검사) 그리고 후속 단계를 add-on(확인검사)으로 정리할 수 있다. 발열 환자에서 백혈구가 상승한 환자를 대상으로 CRP를 검사하고, CRP가 높은 환자를 혈액배양으로 패혈증을 진단한 경우를 [그림 8]과 같이 가정해 본다면, 백혈구 수 측정은 선별검사이고 검사 대상은 발열 환자이다. 다음 단계로 실시한 CRP는 대상군이 발열과 백혈구 수 상승이 있는 환자인지 추가 확인한 검사이다. 마찬가지로 혈액배양은 좀 더 정확도가 높아진 확인검사이고, 대상군은 발열과 백혈구 수 상승이 있으면서 CRP가 높은 환자이다.



[그림 8] 선별검사와 확인검사

임상의료의 흐름에서 진단검사는 이러한 방식의 단계적 진단전략으로 구축된다. 임상 의료의 흐름에서 진단검사의 단계별 전략적 개념은 특히 흐름도로 표현하는 것이 매우 중요한데, 그 이유는 연구하는 중재검사의 대상과 목적 그리고 전체 임상 의료 흐름에서의 역할이 명료하게 정의되기 때문이다. 진단검사 전략은 단계 진행에 따라 진단의 개연성(probability)이 높아지도록 구성되며, 부가적으로 검사 수행의 난이도, 가격, 접근성 등 다양한 요소가 단계 구축에 영향을 준다. 그러므로 진단전략은 새로운 검사법의 출현이나 시대에 따른 기술수준과 사회적 가치 등의 변화에 따라 달라질 수 있다.

3) QUADAS-2 평가

QUADAS-2 평가도구 <표 14>²³⁾는 진단정확도연구의 질평가 목적으로 개발된 평가도구로 2011년 발표되었다. 2003년 처음 소개된 original QUADAS 평가도구가 영역 구분 없는 14개의 질문들로 구성되어 있었던 것과 달리, 2011년에 개정 발표된 QUADAS-2는 4개의 영역으로 구분되었고 각 영역의 비뚤림 위험(risk of bias) 판단은 2-3개의 신호 질문(signal question)을 통해 이루어진다. 도구를 구성하는 4개 영역은 (1) 환자선택(patient selection), (2) 중재검사(index test), (3) 참고표준(reference standard), 그리고 (4) 연구진행과 시점(flow and timing)이다. 모든 영역은 신호 질문을 통해 비뚤림 위험의 높고 낮음을 판단한다. 네 번째 영역(연구진행과 시점)을 제외한 나머지 세 영역의 경우 비뚤림 위험에 더하여 적용성(applicability)을 함께 판단하도록 되어 있다.

환자선택(Patient Selection) 영역은 환자(체외진단검사의 경우 검체)를 선택한 방법과 포함된 환자에 대한 서술이다. 포함된 환자에 대한 서술에서 확인할 사항은 선행검사, 임상증세, 중재검사의 사용목적 등을 포함한다.

중재검사(Index Test) 영역은 중재검사가 무엇이고, 어떻게 수행되었고 판정되었는지에 대한 내용을 확인한다. 참고표준(Reference Standard) 영역도 참고표준은 무엇이며, 어떻게 수행되고 판정되었는지의 내용을 확인한다. 연구진행과 시점(Flow and timing)에서는 일차연구논문에서 중재검사 혹은 참고표준을 시행 받은 대상 환자 중 2×2 table 작성에서 제외된 경우가 있는지를 확인하고, 중재검사와 참고표준 사이에 간격이 허용가능한 수준인지, 그리고 그 사이 기간에 치료가 있었는지 등에 대한 확인이 필요하다.

23) Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-536

〈표 14〉 QUADAS-2 평가도구

영역	질문	판단
환자선택 (Patient Selection)	대상군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	비뚤림 위험 신호 질문 - 환자군은 연속 혹은 무작위 방법으로 환자를 포함하였나? (Y/N/U) - 환자-대조군 설계를 피했는가? (Y/N/U) - 부적절한 배제를 피했는가? (Y/N/U)	
	적용성 연구의 대상군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문과 일치하지 않을 우려가 있는가?	높음/낮음/불확실
중재검사 (Index Test)	중재검사의 수행과 해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	비뚤림 위험 신호 질문 - 중재검사 결과는 참고표준 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? (Y/N/U) - 만약 판정기준을 사용하였다면, 이 기준은 사전 지정되었는가? (Y/N/U)	
	적용성 연구의 중재검사와 검사수행, 결과해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	높음/낮음/불확실
참고표준 (Reference Standard)	참고표준과 표준의 수행 혹은 해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	비뚤림 위험 신호 질문 - 참고표준은 대상질병상태를 정확하게 분류할 것으로 여겨지는가? (Y/N/U) - 참고표준 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? (Y/N/U)	
	적용성 참고표준에 의해 정의된 대상질병상태가 문헌고찰에 적합하지 않을 우려가 있는가?	높음/낮음/불확실
연구진행과 시점 (Flow & Timing)	연구진행(대상군에 중재와 참고표준 적용 흐름)에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	비뚤림 위험 신호 질문 - 중재검사와 참고표준검사는 수용 가능한 시간차이 내에 수행되었는가? (Y/N/U) - 연구에 포함된 모든 대상은 동일한 참고표준을 적용 받았는가? (Y/N/U) - 모든 환자가 분석에 포함되었는가? (Y/N/U)	

3.3. 기타 참고자료 및 안건요지

3.3.1 주요국 보험급여 자료

주요국의 건강보험 급여결정은 과학적인 근거를 기초로 이루어지며, 의료기술평가 과정을 거치므로 최종 평가보고서의 형태로 제시되고 있다. 따라서 의료기술평가 보고서는 이차자료로서 참고할 수 있을 것이다. 의료기술평가의 정의는 「Box 23」에 간략히 설명 하였다.

보고서에는 일반적으로 체계적 문헌고찰, 메타분석, 경제성평가 등이 포함되어 있으며, 임상진료지침도 확인할 수 있다.

주요국의 의료기술평가(의료행위, 치료재료 및 의약품 등) 기관의 정보는 다음 <표 15>와 같으며 「부록 6」에 세부내용을 수록하였다.

<표 15> 주요국 의료기술평가 및 급여결정 관련 기관

국가	공적임상 연구지원	품목허가	의료 기술평가	급여기준	임상진료지침 작성·보급
한국	한국보건 의료 연구원	식약처	건강보험심사평가원, 한국보건 의료 연구원	건강보험심사평가원	대한의학 회 (KOMGI) ²⁴⁾
영국	NIHR ²⁵⁾	MHRA	NICE NETSCC ²⁶⁾	SIGN ²⁷⁾ NICE	SIGN NICE
미국	NIH ²⁸⁾ PCORI ²⁹⁾	FDA	AHRQ	CMS 민간보험 ³⁰⁾	각 학회 주도
호주	NHMRC ³¹⁾	TGA	MSAC PBAC PLAC	MSAC PBAC PLAC	NHMRC
캐나다	CIHR ³²⁾	HPFB	CADTH	각 주별	CMA ³³⁾

24) 대한의학 회(Korean Academy of Medical Sciences, KAMS); 임상진료지침정보센터(KOMGI) www.guideline.or.kr

25) National Institute for Health Research: <http://www.nihr.ac.uk>

26) NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Center: <http://www.nets.nihr.ac.uk/about>

27) Scottish Intercollegiate Guideline Network: <http://www.sign.ac.uk/index.html>

28) National Institute of Health: <http://www.nih.gov/>

29) Patient-Centered Outcomes Research Institute: <http://www.pcori.org/>

30) BCBS(<http://www.bcbs.com>), AETNA(<http://www.aetna.com>) 등

31) National Health and Medical Research Council: <http://www.nhmrc.gov.au/>

32) Canadian Institute of Health Research: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/193.html/>

33) Canadian Medical Association: <http://www.cma.ca/>

Box 23. 의료기술평가(Health Technology Assessment, HTA)

- 의료기술평가는 의료기술의 특성과 효과를 체계적으로 평가하는 것이며, 의료기술의 의도된 직접적인 효과와 함께 의도하지 않은 간접적인 결과도 제시하는 것임
- 평가기준은 의료기술의 임상적 효과성, 안전성, 비용-효과성을 고려하고, 광범위하게는 사회적, 윤리적, 법적 측면을 포함함
- 주요 목적은 보건 의료 의사결정에 정보를 제공하는 것이며 주로 급여결정에 활용됨
- 수행 방법은 명시적인 분석 틀을 사용하여 다학제적으로 수행함

3.3.1.1 우리나라

우리나라는 전국민 건강보험제도(National Health Insurance, NHI)를 운영하며 2007년 의료기술평가제도가 도입되었다.

식약처(Ministry of Food & Drug Safety, MFDS)는 신의료기술(의료행위, 의료기기, 의약품 등)에 대한 안전성 및 유효성을 시판 전에 허가 심사한다. 심사평가원의 전문평가위원회 소위원회에서 기존급여 여부 및 신의료기술평가 신청대상 여부를 검토하고, 한국보건 의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, NECA)³⁴의 신의료기술 평가위원회에서 임상적 안전성 및 유효성 평가를 실시한다. 이후, 심사평가원의 각 전문평가위원회에서 안전성 및 유효성 평가자료를 검토하여 경제성 평가(대체가능성, 비용효과성) 및 급여적정성 평가(보험 급여원리, 건강보험재정상태)를 실시하고, 급여결정이 된 항목에 대해 수가를 산정한다.

3.3.1.2 영국

영국은 1948년부터 국가보건 의료서비스(National Health Services, NHS)를 실시하였으며 재원의 80%가 세금이며, 국가 차원에서 공공의료를 담당하고 있다. 국가 주도 의료기술 평가제도를 운영하며 지속적인 근거생산과 정보 제공이 이루어지고 있다.

의약품 및 보건 의료품목 규제청(Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)³⁵에서 의료기술의 시판 전 허가 심사를 하며, 대표적 의료기술

34) 한국보건 의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, NECA): <http://www.neca.re.kr>

35) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: <http://www.gov.uk/mhra>

평가 기관인 NICE(National Institute for Health and Care Excellence)³⁶⁾에서 신의료 및 기존의료 기술의 보건의료 편익 및 비용을 평가하여 영국 및 웨일즈 지역 NHS의 의료기술 사용을 권고하고 있다.

3.3.1.3 미국

미국은 연방정부가 65세 이상 노인인구를 대상으로(Medicare), 각 주정부가 저소득층을 대상으로 의료보장제도(Medicaid)를 운영하고, 그 외에 대부분은 민간건강보험으로 구성되어 있다.

미국 식품의약품안전청(U.S. Food & Drug Administration, FDA)³⁷⁾에서 의약품과 의료기기 등의 안전성에 대한 시판 전 허가 심사를 한다. 메디케어와 메디케이드 센터(Center for Medicare & Medicaid Services, 이하 CMS)³⁸⁾의 근거개발 및 급여자문위원회(Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee, MEDCAC)에서 급여결정에 대한 자문을 하며, 국가급여결정(National Coverage Determination, NCD)은 매년 10~15건이 이루어진다. 독립적인 의료기술평가를 실시하기 위해 보건의료연구 및 질 관리청(Agency For Healthcare Research And Quality, AHRQ)³⁹⁾이 있으며 공식적으로 의뢰하고 추가 자문이나 자료 제공을 요청받는다. AHRQ는 체계적 문헌고찰, 의료기술평가, 기타 정보를 검토 평가하여, 특정 임상 주제 및 급여결정에 대해 CMS에 독립적인 가이드와 전문적인 조언을 제공한다.

3.3.1.4 호주

호주는 1984년부터 연방정부⁴⁰⁾가 운영하는 전 국민 건강보험제도를 실시하고 있으며 메디케어(Medicare)와 이를 보충하는 민간건강보험으로 운영되고 있다. 체계적인 의료기술평가제도를 갖추고 있으며 의료기술의 종류별로 담당기관을 두고 운영하고 있다. 호주 의료서비스자문위원회(Medical Services Advisory Committee, MSAC)⁴¹⁾는 보건부(Department of Health) 자문기관으로, 조기 및 신의료기술(기존기술과 의료

36) National Institute for Health and Care Excellence: <http://www.nice.org.uk/>

37) US Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/>

38) Centers for Medicare&Medicaid Services: <http://www.cms.gov/>

39) Agency for Healthcare Research & Quality: <http://www.ahrq.gov/>

40) 보건의료체계 관리 운영을 위해 보건부(Department of Health, DoH) 및 복지부(Department of Human services, DOHS)가 있음

41) Medical Services Advisory Committee: <http://www.msac.gov.au/>

시술을 포함)의 의료급여(Medical Benefits Schedule, MBS)를 목적으로 안전성과 효과성, 비용효과(Cost effectiveness), 총 비용(Total cost) 등에 대한 최선의 근거를 마련하고 급여결정에 대한 의견을 보건부에 제시한다.

호주 의약청(Therapeutic Goods Administration, TGA)⁴²⁾은 치료 관련 품목들(Therapeutic goods) 즉, 의약품, 의료기기, 백신, 혈액 및 혈액제제 등의 시판 전 허가 심사, 안전관리 및 품질관리 등을 수행한다. 이후, 약제급여자문위원회(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)⁴³⁾는 약제 등재(Pharmaceutical Benefits Scheme)를 결정하고, 의료기기 위원회(Prostheses List Advisory Committee, PLAC)⁴⁴⁾는 치료재료의 등재(Prostheses List, PL) 여부를 결정하여 보건부 장관에게 권고한다.

그 외에 신외과수술기술의 안전성 및 효능 등록(the Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical, ASERNIP-S)은 외과, 심혈관외과, 산부인과, 신경외과, 안과, 이식, 성형과 재건 외과, 비뇨의학과, 그리고 로봇 수술 등 새로운 수술 기법들을 조사한다.

3.3.1.5 캐나다

캐나다의 의료기술평가는 의약품 및 보건의료기술국(Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH)⁴⁵⁾이 의약품이나 기타 의료기술(의료기기, 진단시약, 장비, 진료절차 및 수술)의 사용을 지원하기 위해 근거를 검토한다. 즉, 의약품 및 의료기술 검토 수행 및 급여대상 약품목록 권고사항을 제공하며 평가 기준은 임상 효과, 비용효과, 기술의 '폭넓은 영향'이다. 연방·주·준주 정부의 보건부 및 해당 구성원에게 근거를 제공하며 급여결정은 주정부의 결정에 따르고 있다. 의료기술평가 이전에 연방정부의 차원에서 보건의료 품목 및 식품부(Health Products and Food Branch, HPFB)⁴⁶⁾에서 의약품 및 의료기기의 시판 전 허가 심사를 한다. 주요 평가기관의 간략한 내용은 「부록 6」에 수록하였으며, 국제 의료기술평가 네트워크(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)도 참고할 수 있다.

42) Therapeutic Goods Administration: <http://www.tga.gov.au/>

43) Pharmaceutical Benefit Advisory Committee: <http://www.pbs.gov.au/>

44) Prostheses List Advisory Committee: <http://www.health.gov.au/> 사이트 내 검색

45) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: <http://www.cadth.ca/>

46) Health Products and Food Branch of Health Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/>

3.3.2 경제성 평가자료

경제성 평가자료는 통화가치나 건강보험체계, 경제적 수준 및 의학적 수준이 국가마다 상이한 점을 충분히 고려하여 참고한다.

3.3.3 제외국 약제 및 치료재료 허가사항

약제 및 치료재료는 대표적으로 미국 식품의약품안전청(U.S. Food & Drug Administration, FDA)의 허가사항을 참고한다(이외 국가는 3.3.1 참고). 이때 해당 약제 및 치료재료가 허가될 당시 제출된 주요 근거문헌이 선택한 임상 연구문헌에 포함되는지 확인하도록 한다.

3.3.4 안건요지

안건요지에는 핵심질문을 기반으로 논의의 요지를 간략하게 기술한다.



근거기반 의사결정

- | | |
|-------------------|----|
| 1. 의사결정의 주요 고려 요소 | 59 |
| 2. 근거기반 의사결정 | 75 |

1. 의사결정의 주요 고려 요소

1.1 근거(Evidence)

합리적이고 객관적인 의사결정을 위해서는 근거자료에 의한 정보 중 임상 결과의 중요성(Importance of outcomes), 임상적 효과 크기(Size of effectiveness), 근거수준(Level of evidence)에 대한 고려가 필요하다.

1.1.1 결과의 중요성(Importance of outcomes)

1.1.1.1 결과(outcomes)의 종류

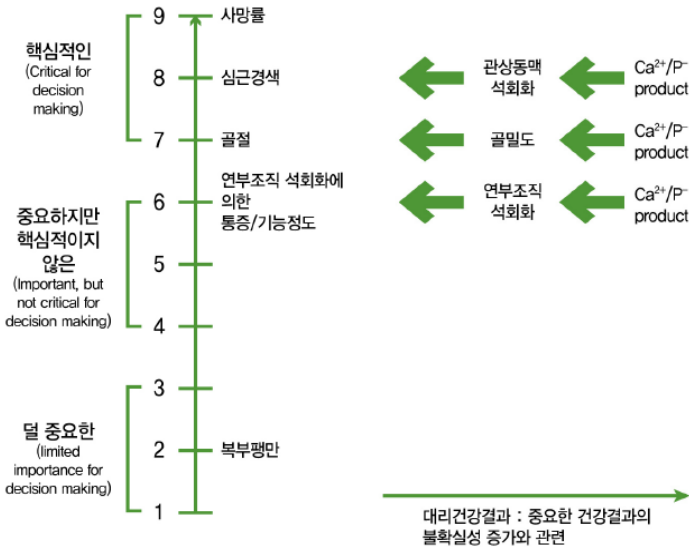
- 중요도에 따라
 - 일차 결과(Primary outcomes): 연구 주제에서 가장 중심이 되는, 치료적 차이를 보이는 성과. 주로 연구를 위한 샘플 수 계산에 사용된다. 중재의 위해에 대한 결과가 포함되어야 한다. 해당 안건의 결론을 낼 수 있는 임상 결과이며 가급적 세 가지를 넘지 않도록 한다.
 - 이차 결과(Secondary outcomes): 중요한 치료의 효과 또는 위해 영향을 나타내는 이차 결과 또는 치료의 부수적인 효과를 나타내는 결과
- 측정 방법에 따라
 - Objective outcomes: 검사 결과 등과 같이 객관적인 측정값
 - Subjective outcomes: 사람에 의해 보고되는 결과로 관찰하고 보고하는 주체에 따라 clinician-reported outcome(임상의 보고 결과), observer-reported outcome(관찰자 보고 결과), patient-reported outcome(환자 보고 결과) 등으로 구분한다.

1.1.1.2 중요 결과 결정

해당 안건의 다양한 임상결과 중에서 중요 임상결과를 평가하고 결정하는 것이 중요하다. 전문가 자문, 위원회 합의 또는 국제적으로 제시된 질환, 상태별 중요 결과를 사용 할 수 있다. 결과의 중요성을 평가하는 방법으로 주로 GRADE 방법이 사용된다. 결과를 중요도에 따라 1-9점을 부과하여 critical(7-9), important(4-6), limited important(1-3)의 3가지 군으로 분류한다. 이 중 핵심적인(critical) 임상결과와 중요한(important) 임상결과를 제시하고, 덜 중요한(limited important) 임상결과는 핵심적인 임상결과와 중요한 임상결과가 없는 경우에 한하여 제시한다[그림9, 10]47).

점수화								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
가장 중요하지 않은								가장 중요한
덜 중요한 (근거요약표에 포함되지 않음)			중요하지만 핵심적이지 않은 (근거요약표에 포함됨)			핵심적 (근거요약표에 포함됨)		

[그림 9] 건강결과의 상대적 중요도 결정



[그림 10] 건강결과 중요도의 계층적 구조의 예

47) 김수영 외. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 ver.1.0. 한국보건 의료연구원. 2015.

1.1.1.3 핵심 결과(Core Outcomes)

다양한 결과 중에서 특정 환자군을 대상으로 특정 중재를 연구할 때에 꼭 포함되어야 할 중요 임상 결과 합의의 필요성이 대두되었고, 이러한 결과를 핵심결과모음(Core Outcomes Set, COS)이라고 부른다. 즉, 특정 환자군에서 특정 질환에 대한 진단 및 치료법의 임상연구를 시행할 때에 꼭 포함되어야 하는 최소한의 표준화된 중요 결과 모음이다. 국제적인 핵심결과 정의 움직임은 다음과 같다.

- Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials(COMET)⁴⁸⁾

COMET initiative가 2010년 조직한 COMET은 현재 임상연구 결과와 관련된 문제점을 알리고, COS 개발과 적용을 확대하고 있다. 개발 과정에 환자 및 시민 참여를 확대하고 관련 정보를 제공한다. 이미 개발되었거나 진행 중인 COS의 중복 개발을 방지하여 evidence-based COS 개발을 증진하고 있다.

COMET initiative 웹사이트와 데이터베이스에서는 COMET에 대한 정보와 각종 관련 모임 등을 제공하고 있고, COS 개발에 필요한 자료(현재까지 개발된 COS들과 COS의 체계적 문헌고찰, 진행 중인 COS protocol, 관련 단체 등)를 제공한다.

- COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments(COSMIN)⁴⁹⁾

환자 보고 결과(Patient-Reported Outcomes, PRO)란 환자가 직접 보고하는 주관적인 건강상태로 삶의 질을 반영하며 환자중심 진료에서 중요한 요소이다. PRO를 측정하기 위해서는 대개 환자들을 대상으로 자기기입식 질문지(self-administered questionnaire)를 많이 사용하는데, 이를 Patient-Reported Outcomes Measurement(PROM)이라 부른다. COSMIN initiative는 PRO에 대한 COS 개발과정에 필요한 PROM의 체계적 문헌고찰 프로토콜과 방법론을 제공하고 있다.

48) <http://comet-initiative.org>

49) <https://database.cosmin.nl>

■ Other COS initiatives

- The standard set International Consortium for Health Outcomes Measurement(ICHOM)⁵⁰⁾
- Outcome Measures in Rheumatology(OMERACT)⁵¹⁾
- Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)⁵²⁾

1.1.2 임상적 효과 크기(Size of effectiveness)

1.1.2.1 임상적 근거

임상적 중재에 의한 이득은 해당 중재의 적용에 따른 변화로서 기대하는 특정 결과 값에 해당 중재가 긍정적인 영향을 미친다는 근거를 제시함으로써 입증된다. 특히, 치료 중재에 의한 이득은 환자가 얼마나 오래 생존하게 되는지, 증상이 좋아지는지, 혹은 기능적인 향상이 있는지에 대하여 대안 치료중재와 비교하여 상대적인 장점이 얼마나 기대할 수 있는지 등을 보여줌으로써 그리고 치료와 관련된 안전성 지표에 대한 상대적인 감소는 얼마나 될 것인지를 제시함으로써 증명될 수 있다.

임상적 효과지표를 해석하는데 있어서 임상적으로 중요한 변화량의 최소 크기 (Minimal Clinically Important Change, MCIC) 또는 임상적으로 중요한 최소 차이(Minimal Clinically Important Difference, MCID) 등은 임상연구 결과를 해석하여 이해하는 데 필수적이며, 환자 개인 내 변화 또는 개인 간의 차이 모두를 이해하는 데 필요한 개념이다.

1.1.2.2 임상적으로 중요한 최소 차이(MCID)

효과 측정 결과 값에 있어서 임상적으로 중요한 최소 차이란, 문제가 되는 부작용이나 과도한 비용 차이가 없다는 전제 하에, 관심 지표 측면에서 환자가 해당 중재를 유익한 것으로 인식하고 환자를 관리하는 방식의 변화를 요구할 수 있을 결과 값의 최소한의 차이를 의미한다.

50) <https://www.ichom.org/standard-sets/>

51) <https://omeract.org/omeract-2020/conference-proceedings/>

52) <http://www.immpact.org/index.html>

효과 차이를 표현하는 방법은 계획된 통계 분석에 따라 달라진다. 연속 결과변수에 대한 목표 차이는 평균의 차이, 중앙값 또는 분포의 차이로 표현 될 수 있고, 이분형 결과는 분율의 절대 차이(Risk Difference, RD) 또는 상대적 차이(Odds Ratio, OR; Relative Risk, RR)로 표현될 수 있다. 결과 유형에 관계없이 목표 차이를 지정하기 위한 두 가지 주요 기준은 의료 전문가 또는 환자 등 이해관계자에게 의미 있는 값이어야 한다는 것과 기존 문헌 근거 증거 또는 전문가 의견에 기초해야 한다는 것이다.

임상적으로 중요한 최소 크기에 관련된 용어로는 정의가 조금씩 다른 여러 용어들이 존재하며, 유사한 맥락에서 사용되는 다양한 용어들의 정의 개념 차이 및 진화 과정과 크기 추정 방법에 대해서는 여러 문헌에서 검토되고 논의되어 왔으나 중요하고 의미 있는 최소 크기를 계산하는 가장 좋은 방법에 대한 보편적인 합의는 없다.

1.1.2.3 임상적으로 중요한 효과 차이 설정 방법

■ 앵커 기반 방법

앵커 기반 방법에서는 환자보고에 의해 측정된 결과의 변화에 등급을 매기기 위해 명시적인 척도를 사용하게 되는데, 이러한 명시적인 척도를 ‘앵커(anchor)’라고 한다. 치료 후 시점에 환자에게 적용하여 측정하며 환자보고결과 측정 점수의 변화를 비교할 수 있는 외부 표준으로 사용한다.

■ 분포 기반 방법

‘분포 기반’ 방법은 특정 그룹의 환자보고결과에 대한 기저상태에서의 측정값의 통계적 특성에 의존하여, 해당 그룹의 기저 측정값 점수의 분포를 고려할 때 어느 정도의 큰 변화가 임상적으로 중요하게 고려될지를 결정하는 것이다.

■ 표준화된 효과 크기에 기초한 설정

표준화된 척도에서의 목표 효과 차이의 크기, 즉 표준화된 효과 크기(Standardized Effect Size, SES)는 다른 대안 중재의 효과와 비교하여 그 차이를 감지해내는 값의 추론을 위해 일반적으로 사용된다.

■ 합의 방법: 델파이 방법

전문가 패널이 각자 독립적으로 의미있는 임상적 변화를 평가하고, 그 후 서로의 평가를 검토 후 합의에 이를 때까지 과정을 반복한다.

1.1.2.4 임상적으로 중요한 목표 효과크기

임상적으로 중요한 차이란 연구 수행 시 목표하는 효과크기라고도 할 수 있다. 연구의 목표 효과크기는 연구에서 계획된 일차평가 변수의 주 분석에 적합한 차이이어야 하며, 연구 대상수 산출 계산에 사용되는 일차 평가변수 값의 중재군 간 차이를 뜻한다. 따라서, 대상수 산출 과정에서 고려되었던 효과크기를 확인하여 임상적으로 중요한 차이가 얼마인지 정당화하고 연구 결과의 임상적 유의성에 대한 해석에 고려할 수 있다.

무작위배정 임상시험 등 평행설계 시험을 통해 대안 중재들 간 임상적으로 중요한 효과 차이가 있는지를 감지해내는 데 관심이 있는 상황에서 각 군에서 관찰된 평균 차이를 통합표준편차 추정치로 나누어서 산출되는 척도인 표준화 평균 차이 (standardized mean difference) 값이 주로 사용된다. 이 표준화 평균차이 척도를 통상 Cohen의 d 라고 부르며 해당 척도 값으로 0.2, 0.5 및 0.8을 각각 작은 효과, 중간 효과, 큰 효과 크기로 해석하도록 Cohen이 제안한 지침을 사용하는 경우가 많다.

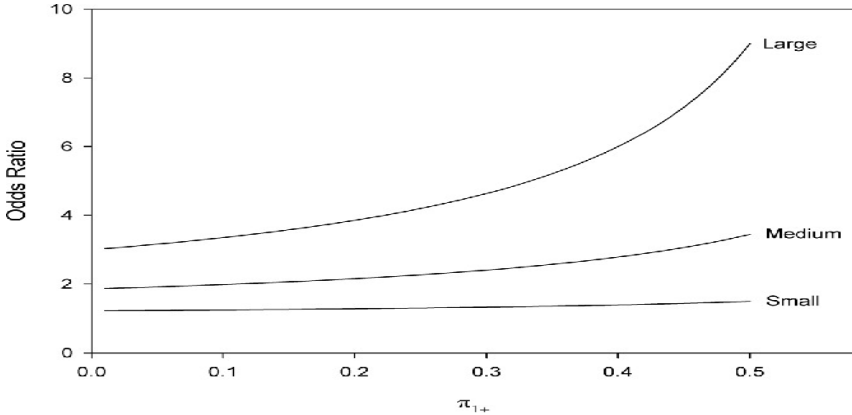
이와 같은 값은 평행설계 시험 상황에서 연속형 결과변수를 측정하여 군 간 비교를 수행하는 맥락에서 고려되는 값이고, 특히 사회과학 연구의 맥락에서 적용되는 개념으로 알려졌다. 그럼에도 불구하고 해당 지침에 기초하여 임상적인 중재들 간 효과 차이 크기를 해석하는 것 또한 꽤 일반적이며, Cohen의 d 값을 통상적으로 '효과 크기'라고 지칭하기도 한다.

그 외 이분형 결과변수에서의 효과 차이를 측정하는 오즈비(Odds Ratio, OR)나 상대적 위험비(Relative Risk, RR) 생존형 결과변수의 효과차이 측정치로서의 위험비(Hazard Ratio, HR) 등에 대해서도 유사한 접근 방식을 적용 할 수 있다.

작은 효과, 중간 효과 및 큰 효과 크기에 대한 Cohen의 지침에 따른 표준화된 평균 차이의 임계값은 이분형 척도나 생존형 척도에서의 동등한 값으로도 전환될 수 있다. 예를 들면 OR의 경우 OR에 로그를 취하여 1.81로 나누면 표준화 평균 차이와 대략 동등한 값이 도출되므로, Cohen의 d 에서의 0.2, 0.5, 0.8은 각각 동등한 기준 OR 값 1.44, 2.48 및 4.27로 변환될 수 있다. 이와 같은 방식으로 RR 또는 HR에 대해서도 동등한 전환 값을 산출하는 접근이 제안된 바 있어 변환이 가능하다. 다만, 각 측정 척도에 대한 변환 접근 방식에 따라 전환된 값에 차이가 있을 수 있다. [그림 11]⁵³⁾에서 보는 것과 같이 특히 기저 발생률에 대한 가정 등

53) Olivier J, et al. Relative effect sizes for measures of risk. Communications in Statistics-Theory and Methods. 2017;46(14):6774-81.

세부 가정에 따라서도 전환 값에 차이가 있으므로 특정 값을 기준 값으로 고정하여 제시하기에는 어려움이 있으나, 참고 값으로 활용할 수는 있을 것이다.



[그림 11] Odds ratios and marginal probability by small, medium, and large relative effect sizes for 1:1 allocation.

1.1.2.5 임상적으로 무시될 수 있는 효과 차이

임상적으로 중요하지 않은 차이는 중재들 간 소위 비열등성 연구의 결과를 해석하거나 추론하는 데 주로 사용되는 개념이다. 비열등성 검정은 새로운 중재가 기존의 표준 중재보다 합의된 기준값 이상으로 열등하지 않다는 것을 입증하는 것이 목적인 상황에서 이루어지는 추론이며, 효과 차이가 유의미하게 있을 것인지를 확인하고자 하는 것과는 다른 방식의 접근을 필요로 한다. 이때 합의된 기준 값은 임상적으로 무시될 수 있는 크기로 해석될 수 있는 값이어야 하며, 해당 크기 이내에서 새로운 중재가 기존의 중재보다 열등할 수 있는 여지가 있다고 해도 이와 같은 차이는 중요하지 않으므로 허용될 수 있다고 해석하게 된다. 이때 임상적으로 무시될 수 있는 효과 차이를 ‘비열등성 인정한계’라고 하고 해당 값은 비열등성 연구 설계 및 결론 해석의 주요한 역할을 한다.

비열등성 검정은 새로운 중재가 표준 중재보다 비열등성 한계값 이상으로 차이가 나게 열등하다는 귀무가설에서 출발하여 이를 기각하고 실제로는 비열등성 한계값 이내에서 두 분포가 겹치게 될 것이라고 결론내릴 수 있는지를 확인하는 것으로, 두 중재군의 효과 차이에 대한 표본 추정치 신뢰구간의 한계값이 비열등성 한계값 안에 위치하는지를 확인하게 된다. 이때 비열등성 한계값으로 고려되어야 하는

크기는 임상적으로 무시할 수 있는 중요하지 않은 값이어야 할 것이며, 두 중재 간 차이가 난다면 효과 차이가 있다고 말할 수 있는 ‘최소’ 크기인 MCID 이내에서의 차이는 역으로 임상적으로 무시할 만한 차이라고 해석할 수도 있을 것이다. 따라서, 비열등성 검정에서 고려된 비열등성 인정한계는 MCID 보다는 작은 값이어야 정당성이 확보될 것이다. 비열등성 인정한계 역시 연구 대상수 산출 단계에서 임상적이고 통계적인 합당한 근거 제시와 함께 검정을 위한 적정 대상수 계산에 반영되어 정의되었어야 하므로, 대상수 산출 단계에서 고려된 값을 확인하는 것이 필요하다.

1.1.3 근거 수준(Level of evidence)

논의 대상 안건과 관련된 핵심 임상연구 문헌들에 대해서는 다음과 같은 항목들에 대해 분석하고 회의 자료에 제시하도록 한다. 특히 관련 임상연구가 의사결정의 근거로서 주요 역할을 할 경우에는 반드시 필요하다.

1.1.3.1 연구유형(범주 표기와 함께 해당 연구유형을 제시)

↓ 장 <표 8> EBRM에 따른 임상연구문헌의 범주를 참고한다.

<표 8> EBRM에 따른 임상연구문헌의 범주

구분	연구유형
범주 1	- 무작위배정 비교임상시험(RCT)을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 (Systematic Review, SR with/without meta-analysis)
범주 2	- 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT) - 범주 3을 대상으로 한 체계적 문헌고찰(Systematic Review, SR)
범주 3	- 준-무작위배정 임상시험(Quasi-RCT) - 코호트 연구(Cohort study) - 환자-대조군 연구(Case control study) - 기타 관찰 또는 분석 연구(Observational or Analytic study)
범주 4	- 단면조사연구(Cross-sectional study) - 사례군 연구(Case series), 전/후 비교연구(Before/after study) - 증례 보고(Case report) - 비분석적 연구(Non-analytic study)

1.1.3.2 임상연구 결과(outcomes)의 중요성

해당 안건의 임상결과에 대한 중요성을 평가하여 이 중 핵심적인(critical) 임상결과와 중요한(important) 임상결과를 제시하고, 덜 중요한(limited important) 임상결과는 핵심적인 임상결과와 중요한 임상결과가 없는 경우에 한하여 제시한다.[p.60 참조]

1.1.3.3 임상연구의 비평적 평가

문헌의 연구유형을 확인하여 비평적 평가 과정을 수행한다.[p.39 참조]

1.1.4 근거 요약 테이블

분석한 항목들을 아래와 같은 근거 요약 테이블로 제시한다.

1. outcome: mortality (Importance of outcome: critical)

연구 (design)	RoB/ RoBANS					효과의 크기			근거수준
	A	B	C	D	E	RR(95% CI)	ARR(95% CI)	NNT(95% CI)	
1. Smith, 2007 (RCT)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	0.7 (0.54-0.96)	0.2 (0.13-0.27)	5 (3.7-7.7)	⊕⊕⊕⊕ 높음
2. oooo, 2003 (RCT)	---	---	---	---	---	---	---	---	
3. xxxxxx, 2002 (RCT)	---	---	---	---	---	---	---	---	

A: bias, random process, B: bias, concealment, C: bias, blinding, D: bias, incomplete outcome, E: bias, selective reporting
Effect size: Large: >2, <0.5, very large: >5, <0.2

2. outcome: bleeding (Importance of outcome: important)

연구 (design)	RoB/ RoBANS					효과의 크기			근거수준
	A	B	C	D	E	RR(95% CI)	ARR(95% CI)	NNT(95% CI)	
1. Smith, 2007 (RCT)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	---	-	---	⊕⊕⊕ 중등도
2. oooo, 2003 (RCT)	---	---	---	---	---	---	---	---	
3. xxxxxx, 2002 (RCT)	---	---	---	---	---	---	---	---	

A: bias, random process, B: bias, concealment, C: bias, blinding, D: bias, incomplete outcome, E: bias, selective reporting

3. outcome: QoL(Importance of outcome: important)

연구 (design)	RoB/ RoBANS					효과의 크기			근거수준
	A	B	C	D	E	MID	Mean Difference	Change form baseline	
1. Smith, 2007 (RCT)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	7	8 (6.2-10.8)	11(6.8-12.5)	⊕⊕⊕ 중등도
2. oooo, 2003 (RCT)	---	---	---	---	---	---	---	---	
3. xxxxxx, 2002 (RCT)	---	---	---	---	---	---	---	---	

[그림 12] 중재연구 근거 요약 테이블(예시)

연구 (design)	Quadas-2#	Other study limitations	Phase of study	Outcomes				
				Sn (95% CI)	Sp (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	ROC (95% CI)
1. OOO, 2019	1 2 3 4 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕		Phase III, Diagnostic accuracy, Clinical performance					
2. OXX, 2018								

1: patient selection, 2: index test 3: reference standard 4:flow & timing
Sn: sensitivity, Sp: specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

[그림 13] 진단연구 근거 요약 테이블(예시)

1.2 가치(Value)

1.2.1 경제성 평가(Economic evaluation)

1.2.1.1 필요성 및 정의

건강보험재정은 한정되어 있기 때문에 예산 범위 안에서 최대한의 효용을 내기 위해서 자원을 배분해야 한다.

경제성 평가란 한정된 자원(예산)을 두고 경쟁하는 대안이 있을 때, 각 대안에 따른 소요되는 비용과 결과를 비교 분석하여 주어진 자원으로 가장 큰 산출을 기대할 수 있는 대안을 찾는 것이다.

1.2.1.2 경제성 평가 유형: 비용-효용 분석을 기본 분석으로 권장

〈표 16〉 경제성 평가 유형

유형	비용측정	포함되는 효과항목	효과의 측정
비용-최소화 분석	화폐단위	(효과의 동일함 전제)	-
비용-효과 분석	화폐단위	대안들에 공통된 주요효과(단일효과), 효과의 달성정도는 다름	자연단위 (예: 수명연장, 혈압감소 등)
비용-효용 분석	화폐단위	단일 혹은 다중 효과, 모든 대안들에 공통적일 필요는 없음	질보정생존연수 (Quality Adjusted Life Years, QALYs)
비용-편익 분석	화폐단위	단일 혹은 다중 효과, 모든 대안들에 공통적일 필요는 없음	화폐단위

1.2.1.3 효과지표

경제성 평가에서 사용되는 최종 효과지표로는 평가대상 중재법 사용에 따라 연장될 것으로 기대되는 생존연수 또는 연장된 생존기간에 삶의 질이 보정된 질보정생존연수(QALYs) 등이 주로 사용된다.

질보정생존연수(QALYs)는 치료의 효과가 환자의 삶을 얼마나 연장시킬 것인가의 정량적 결과(생존연수)에 삶의 질을 얼마나 향상시킬지(질 가중치)에 대한 요인을 결합하여 하나의 측정치로 산출한 것으로 양적인 개념과 질적인 개념을 모두 반영한 표준화 지표이다.

질 가중치/효용치(utility)는 0(사망)과 1(완전한 건강상태)사이의 값을 가진다. 질 가중치를 측정하는 방법에는 직접적인 방법과 간접적인 방법이 있다.

〈표 17〉 질 가중치 측정방법

도출 방법	도구명
직접적인 방법	Standard Gamble(SG, 표준도박법), Time Trade-Off(TTO), Visual Analogue Scale(VAS)
간접적인 방법	Multi-attribute utility instrument 사용(EQ-5D, HUI, SF-6D 등)

1.2.1.4 분석모형

- 모형 종류: 결정수형(decision tree) 모형과 마르코프(Markov) 모형
- 분석 대상 질병의 임상적 특성, 분석 기간 등에 따라 어떤 모형을 사용할지 결정(긴 분석, 일정 건강상태가 반복적으로 발생하는 질병인 경우에는 마르코프 모형 사용)

1.2.1.5 경제성 평가 결과지표 및 해석

- 점증적 비용-효과 비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

$$ICER = \frac{Cost_A - Cost_B}{Effectiveness_A - Effectiveness_B}$$

(A: 평가 대상 중재법, B: 비교 대안)

1.2.1.6 불확실성

연구에 적용된 가정이나 추정치의 불확실성이 분석 결과에 어느 정도 영향을 미치는지, 비용 효과적인 대안이라고 결정한 선택 대안 결정의 반복을 가져오는지 등 경제성 평가 모형이 어느 정도 안정적인 결과를 보여주는지의 평가가 필요하며 민감도 분석이 가장 기본적 수단이다.

모수와 관련된 불확실성에 대해서는 임상적, 통계적으로 타당한 범위에서 단변량(일원) 민감도 분석과 확률적 민감도 분석을 실시하고, 분석에 사용한 범위에 대한 근거를 기술한다.

1.2.1.7 경제성 평가와 의사결정

경제성 평가의 결과는 특정 임계값(threshold)과 비교하여 그 이하일 경우 평가대상 중재법이 비교 대안에 비하여 비용-효과적이라고 해석한다.

임계값은 비용효과성을 판단하는 기준이 되는 값으로 효과 한 단위를 증가시키는데 사회 구성원들이 지불할 용의가 있는 최대 비용이다.

우리나라에서는 명시적인 임계값을 사용하지 않으며, 1인당 국내총생산(GDP per capita)을 참고범위로 하여, 질병의 위중도, 사회적 질병부담, 삶의 질에 미치는 영향, 혁신성 등을 고려하여 탄력적으로 평가하고 있다.

1.2.2 사회적 가치(Social value)

1.2.2.1 필요성 및 정의

보건의료분야는 의료자원의 희소성 때문에 의료자원의 분배(급여결정)를 함에 있어 우선순위를 두고 의사결정을 해야 한다. 이러한 의사결정은 사회적 가치에 대한 판단을 바탕으로 한다.

보건의료분야에서의 사회적 가치란 국민건강 증진 및 유지와 관련하여 시민의 관점에서 보편적으로 중요하다고 여겨지는 가치를 의미한다.

1.2.2.2 범주

사회적 가치는 크게 과정에 대한 가치(process values)와 내용에 대한 가치(content values)의 두 개 범주로 구분할 수 있다.

〈표 18〉 사회적 가치의 범주

범주	종류
과정에 대한 가치 (process value)	투명성(transparency), 책임성(accountability), 참여(participation)
내용에 대한 가치 (content value)	임상적 효과성(clinical effectiveness), 비용효과성(cost-effectiveness), 형평성(justice, equity), 사회적 연대의식(solidarity), 자율성(autonomy)

내용에 대한 가치는 크게 효율성과 형평성으로 구분할 수 있다. 효율성의 범주에는 임상적 효과성, 비용효과성, 재정영향 등이 포함된다. 형평성의 범주에는 치료받을 권리, 취약 계층에 대한 보호, 희귀 질환에 대한 고려 등이 포함된다.

또 다른 방식으로 사회적 가치의 범주를 구분할 수 있는데, 질환 특성, 환자 특성, 중재 특성이다. 질환 특성에는 질병의 위중도와 환자 수(유병률), 질병부담 등이 포함되고, 환자 특성에는 연령, 사회경제적 위치, 취약계층 등이 포함되고, 중재 특성에는 치료적 이익, 비용-효과성, 치료 비용, 재정 영향, 대체가능성(치료적 대안) 등이 포함된다.

1.2.2.3 측정방법

- 양적 방법: 순위를 매기고(ranking), 비율로 점수를 매기거나(rating) 선택을 기반으로 한 접근방법(choice-based approach) 등
- 질적 방법: 개인을 기반으로 한 일대일 면접, 쌍 면접, 사례연구, 델파이 기법 등이 있고, 그룹을 기반으로 한 초점집단 면접, concept mapping, 시민위원회(citizen's juries), consensus panel 등

1.2.2.4 우선순위

건강보험심사평가원 심사평가연구소에서 일반 시민 대상으로 실시한 초점집단면접 결과⁵⁴⁾, 치료적 이익이 약제의 급여결정에서 가장 중요하게 고려되어야 할 사항으로 나타났으며 보험재정에 미치는 영향이 그 뒤를 이었다. 사회적 가치의 범주에 따라서는 다음과 같이 요약할 수 있다.

54) 서혜선, 이보람. 약제급여결정 시 고려할 수 있는 사회적 가치 도출 방안. 심사평가연구소, 건강보험심사평가원, 2013.

〈표 19〉 사회적 가치의 중요도

범주	기준	중요도
질환의 특성	질병의 위중도	높음
	질병의 빈도·범위·유병률	높음
	치료의 용이성	보통
	치료기간(만성 vs. 단기성 또는 1회성 치료)	보통
약제의 특성	치료적 이익	높음
	대체가능성	높음
	제외국의 등재여부·등재가격·급여기준	보통
	한시적 생존 연장에 사용되는 약제	낮음
	국내 제약 산업에 대한 기여도	낮음
환자의 특성	환자의 연령	낮음
	환자의 사회경제적 지위	보통
	환자가 산모일 때	낮음
경제적 특성	효과 대비 비용	높음
	보험 재정에 미치는 영향	높음

최근에 수행된 체계적 문헌고찰 결과는 〈표 20〉⁵⁵⁾과 같다.

〈표 20〉 범주별 우선순위 기준과 주요 논의결과

범주	기준	연구 수
환자 관련 기준	환자의 연령	33
	질병에 대한 개인의 책임	17
	환자의 사회경제적 위치	14
	부양 가족 여부	7
	환자의 인구학적 특성	6
	취약계층	6
	환자의 사회적 영향력	4
질병 관련 기준	질병의 위중도	46
	환자 수	23
	질병 부담	6
중재 관련 기준	중재로부터 얻을 수 있는 건강 결과	43
	비용-효과성	21
	치료 비용	13
	재정 영향	11
	근거 수준	11
	치료적 대안	9
	중재의 종류, 목적 및 대상	8
	신의료기술	4
	말기 치료	3

55) 이보람, 배그린, 임민경, 배은영. 보건의료자원 배분의 우선순위 설정 기준에 대한 체계적 문헌고찰. 보건경제와 정책연구. 2019;25(4):57-91.의 표를 재구성함

1.2.2.5 국내 보험급여 의사결정과 사회적 가치

일반적으로 중재법이 사용되는 상황에 따라 고려되어야 하는 사회적 가치의 우선 순위가 달라질 수 있기 때문에, 해당 중재법의 보험급여 의사결정을 내릴 때에는 관련 위원회에서 숙의과정을 거친다.

국내 의사결정 과정 중 신약에 대해 반영되는 사회적 가치는 <표 21>⁵⁶⁾과 같다.

<표 21> 국내 의사결정 과정 중에 반영되는 사회적 가치(신약)

기준	평가내용
임상적 유용성	대체가능성, 질병의 위중도, 치료적 이익 등
비용효과성	투약비용, 임상효과의 개선 정도, 경제성평가 결과 등
보험재정 영향	대상환자수, 예상사용량, 기존 약제나 치료법의 대체 효과 등
제외국 등재 현황	제외국의 등재여부, 등재가격, 급여기준 등
제조업자 이행 조건	결정 및 조정 기준 제7조제2항에 따른 제조업자 등이 이행할 조건 (위험분담제)
보건의료 영향	기타 보건의료에 미치는 영향 등

행위·치료재료에 반영되는 사회적 가치는 <표 22>⁵⁷⁾와 같다.

<표 22> 국내 의사결정 과정 중에 반영되는 사회적 가치(행위·치료재료)

작용 방향	기준
경제성	대체가능성 및 비용효과성 등
급여의 적정성	보험급여 원리 및 건강보험 재정상태 등

또한 중증질환 보장성 강화를 위해 도입된 선별급여 항목 및 본인부담률 결정시에는 건강보험 요양급여대상으로 등재되어 있는 항목과 비교하여 치료효과성, 비용효과성, 대체가능성을 평가하도록 되어있으며, 평가결과 2개 이상의 평가항목에서 요양급여 적용이 적절하지 못한 경우 사회적 요구도를 평가하여 요양급여의 적용 및 본인 부담률을 평가토록 되어있다. 약제의 경우에도 임상적 유용성(치료효과성), 비용 효과성, 대체가능성과 사회적 요구도 등을 종합적으로 평가하여 요양급여(선별급여) 적용 및 본인부담률을 결정한다고 되어 있어 선별급여의 경우 기존의 평가기준 외에 '사회적 요구도'라는 사회적 가치가 반영된다.

56) 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제53조(요양급여대상 선별 기준)

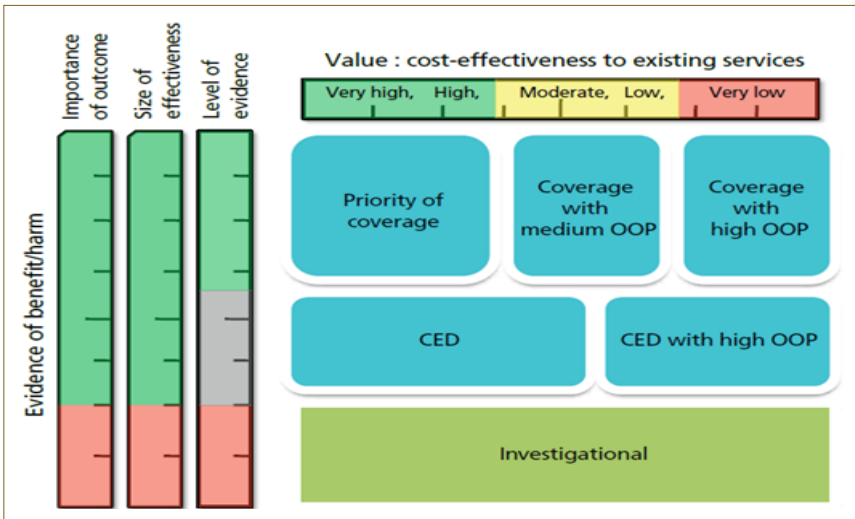
57) 이상무, 안정훈, 김가은, 서혜선, 최슬기, social values and priority setting: An international comparative analysis, 한국보건의료연구원, 2011(ISBN: 978-89-97556-00-7).

사회적 가치가 보험급여 의사결정 후에도 반영이 되는데, 우리나라의 경우에는 본인 부담률 차등화 제도가 있다. 질병의 중증도가 심하다고 여길 수 있는 입원환자에 대해서 본인 부담률을 20% 부과하고, 외래환자는 30~60%를 부과함으로써 사회적 가치를 반영하고 있다. 또한 암 질환 및 희귀질환 산정특례 제도에서 암환자의 본인 부담률을 5%, 희귀질환의 본인 부담률을 10%로 설정한 것도 희귀난치성질환에 대해 우선순위를 두는 사회적 가치를 반영하는 것이라 할 수 있다. 재난적 의료비 지원 및 긴급의료 지원 제도, 본인부담 상한제도 등도 환자의 사회경제적 특징 중 소득수준에 대해 비중을 둔 사회적 가치가 반영된 제도라고 할 수 있다.

2. 근거기반 의사결정

2.1 의사결정 방법

건강보험 요양급여 여부 판단 시 해당 의료기술의 이득(benefit)에 관련된 근거 뿐 아니라 사회적 가치 등의 정보를 종합한 합리적인 의사결정이 필요하다. 다음 [그림 14]⁵⁸⁾의 프레임워크를 참고하여 근거와 가치에 기초한 의사결정을 권장한다.



[그림 14] 건강보험 요양급여 여부 판단 프레임워크
(OOP, out of pocket; CED, coverage with evidence development)

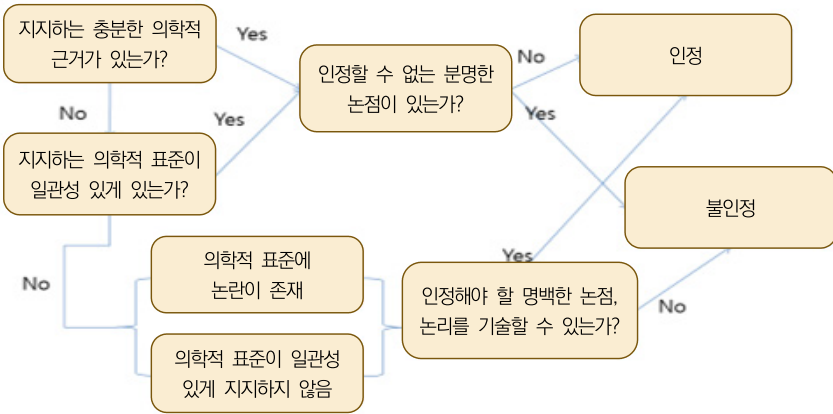
의사결정에 대한 판단은 다음과 같은 원칙을 권장한다.

- 새로운 의료기술의 경우에는 과학적 근거(scientific evidence)를 토대로 의사 결정하도록 한다.
- 기존의 의료기술인 경우 우선적으로 과학적 근거를 토대로 의사 결정하되 적합한 근거가 부족할 경우 의학적 표준에 따른다. 의학적 표준이라 함은 교과서,

58) 이상무. Essential health care. J Korean Med Assoc 2019 April;62(4):231-237.

근거기반 임상진료지침 또는 전문가 합의문, 동료심사가 시행되는 우수한 학술지 (SCI 또는 SCIE 등재 문헌)에 게재된 종설을 말한다. 해당 의료기술이 의학적 표준에서 일관성 있게 지지되지 않을 경우에는 균형 잡히고 합리적인 전문가들의 합의에 따른다.

- 판단의 알고리즘은 다음 그림과 같이하는 것을 원칙으로 한다.



[그림 15] 의학적 필요성, 타당성 판단 알고리즘

안건에 따라서는 다음에서 소개하는 의사결정 방법을 활용할 수 있다.

2.2 RAM(RAND-UCLA appropriateness manual): modified Delphi method

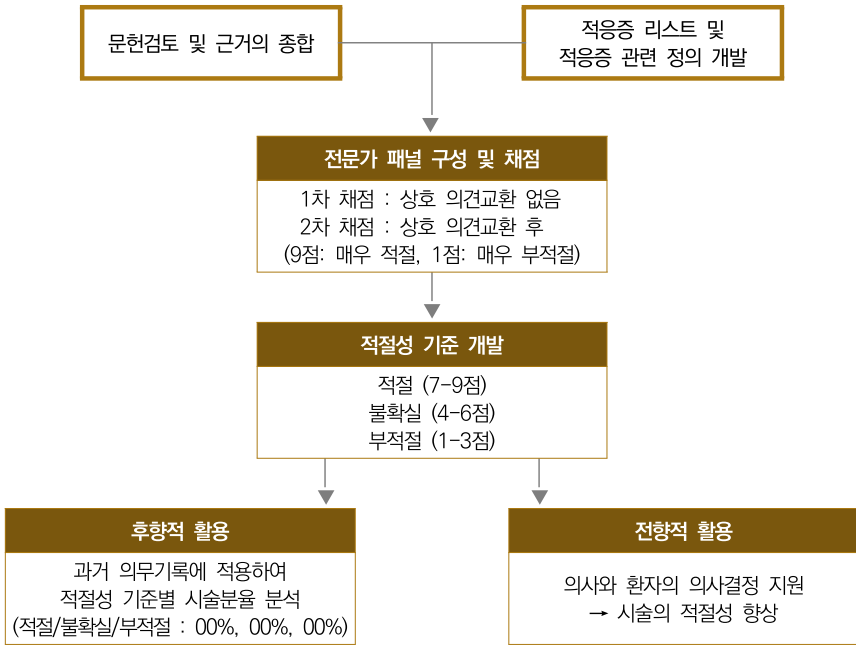
2.2.1 개요

1980년대 미국 RAND 그룹에서 델파이법의 장점과 대면회의의 장점을 결합하여 라운드 횟수를 줄인 방법이다.

2.2.2 방법

- 전문가 패널을 구성하여 적응증에 대한 적절성을 9점 척도로 2차에 걸쳐 채점한다. 자세한 방법은 다음 [그림 16]⁵⁹⁾과 같다.

59) Fitch K, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual(2001). 김교현. 근거 기반 적응증 개발 방법 소개. HIRA정책동향: 제7권 6호.2013.11-12. (94-108)에서 재인용



[그림 16] RAND/UCLA 적절성 기준 개발방법

■ 점수해석 방법

- 동의(agreement): 1/3 미만의 패널들의 중앙값이 3점 구역(1~3, 4~6, 7~9) 밖에 있을 때, (즉 2/3가 하나의 밴드에 몰려있을 때)

고합의(high agreement) : 7~9점에서 동의
 중합의(middle agreement) : 4~6점에서 동의
 저합의(low agreement) : 1~3점에서 동의

- 비동의(disagreement): 1/3 이상의 패널들의 중앙값이 가장 낮은 점수 1~3점 미만과 가장 높은 쪽으로 7~9점 이상에 대치되어 있을 경우
- 불확실: 동의도 비동의도 아닌 경우

■ RAM의 적절성 평가기준(중앙값)

적절함(편익이 위험보다 큼): 7~9점으로 함의
 불확실함: 4~6점
 부적절함(위험이 편익보다 큼): 1~3점

2.3 다기준의사결정분석(Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA)

건강보험에서는 한정된 의료 자원을 활용하여 급여를 결정해야 한다. 국내의 경우, 요양급여 결정 원칙을 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙에 따르면 보건복지부장관은 1)의학적 타당성, 2)의료적 중대성, 3)치료 효과성 등 임상적 유용성, 4)비용효과성, 5)환자의 비용부담 정도 및 사회적 편익 등을 고려해야 한다고 명시하고 있다. 그러나 각 기준의 가치에 대해 상호절충(trade-off)이 필요한 급여결정이 있다면 이해관계자의 입장에 따라 중요도 순위는 다를 수 있다. 개인 환자의 입장에서는 비용-효과성보다는 치료효과를 우선할 수 있지만 전체 보건 의료자원을 배분해야 하는 보건당국 입장에서는 비용-효과성과 사회적 편익 모두를 고려해야 하는 문제에 직면할 수 있다. 따라서 여러 이해관계자의 다양한 가치평가를 반영해야 하는 급여 결정의 의사결정은 보다 체계적이고 투명한 논의와 합의가 필요하다. 이때, 활용할 수 있는 방법론으로 다기준의사결정분석(Multi-Criteria Decision Analysis, 이하 MCDA)이 있다.

2.3.1 다기준의사결정분석

MCDA는 개인이나 의사결정 위원회가 어떤 결정을 내려야 할 때, 해결해야 하는 문제를 단순화 시켜 여러 기준을 체계적으로 고려하는 의사결정의 방법으로 보건 의료분야에서 일반적으로 사용되는 모델은 가중합계 모델이다. 이러한 가중 합계 모델은 의사결정자가 해결해야 하는 문제와 관련된 기준에 가중치를 부여하고, 기준에 따라 선택 가능한 대안의 '성과(Performance)'를 선형 방정식을 통해 평가하여 점수를 산출하고, 기준에 따른 가중치를 곱하여 총점을 계산하여 가장 높은 총점을 받은 대안이 우선순위가 되는 방식이다.

ISPOR Task Force Team에서는 다음 <표 23>⁶⁰⁾의 8단계로 다기준의사결정 분석의 절차를 제안하였다.

60) Kevin Marsh et al.,(2016). ISPOR TASK Force Report 2. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA emerging Good Practices Task Force의 Table 1을 번역하여 정리함.

〈표 23〉 ISPOR MCDA Good Practice Guidelines Checklist

MCDA Step	Recommendation
1. 의사결정 문제 정의	a. 의사결정 문제를 명확하게 기술 b. 의사결정 문제의 타당성 검증과 보고
2. 평가 기준의 선정과 구조화	a. 평가기준을 규명하기 위해 사용되는 방법의 보고 및 판단 b. 평가 기준 정의의 타당성 검증과 보고
3. 성과 측정	a. 성과를 측정하는데 사용한 자료원의 보고 및 판단 b. 성과 매트릭스의 타당성 검증과 보고
4. 대안의 점수화	a. 점수화를 위해 사용한 방법의 보고 및 판단 b. 점수의 타당성 검증과 보고
5. 기준 가중치 평가	a. 가중치 평가를 위해 사용한 방법의 보고 및 판단 b. 가중치의 타당성 검증과 보고
6. 종합점수 산출	a. 사용한 통합 함수의 보고 및 판단 b. 통합 결과의 타당성 검증과 보고
7. 불확실성 분석	a. 불확실성 자료원 보고 b. 불확실성 분석의 보고 및 판단
8. 결과의 보고 및 실시	a. 다기준의사결정분석(MCDA) 방법과 결과 보고 b. 다기준의사결정분석(MCDA) 결과 실시

2.3.1.1 의사결정 문제 정의

1단계로 의사결정의 문제를 명확하게 기술하는 것은 중요하다. 의사결정의 목적이 순위를 정하는 것인지 대안들의 가치를 평가하는 것인지, 일회성 의사결정인지, 여러 의사결정에서 반복해서 사용할 수 있는 모델이 필요한 것인지, 여러 대안 또는 여러 이해관계자를 대상으로 하는 의사결정인지, 예산 등 의사결정에 제한이 있는 것인지 의사결정의 목적이 무엇인지 분명하게 기술해야 한다.

2.3.1.2 평가 기준의 선정과 구조화

1) 의사결정 기준을 결정하기

2단계에서는 의사결정을 위해 고려해야 하는 타당성 있는 요인을 의사결정 기준으로 정해야 한다. 기준은 이전의 의사결정에서 고려되었던 기준, 관련 의사결정을 지원하기 위한 평가, 여러 이해관계자의 우선순위, 치료 가이드라인 등 여러 출처에서 정의될 수 있다. 의사결정의 기준을 정하는 첫 번째 단계로 가능성 있는 기준을

길게 기술하고 의사결정에 필수적인 요소들로 요약한다. 의사결정 기준의 필수 요소는 다음과 같다.

(1) 완결성(Completeness)

의사결정과 관련된 적절한 모든 요소가 기준으로 포함 되어야 한다.

(2) 기준 간 중복이 없어야 함(Non-redundancy)

만약 불필요한 기준이거나 판단에 있어 중요한 기준이 아니라면 의사결정 기준에서 제거되어야 한다. 예를 들면 의사결정의 목적이 대안간의 순위를 정하는 일회성 의사결정일 때, 또는 어떤 기준에 대해서 여러 대안들이 동일한 성과를 보일 때 그 기준은 불필요하다.

(3) 기준 간 중첩이 없어야 함(Non-overlap)

기준이 겹쳐져 이중 계산이 발생하여 가중치가 중복 계산되거나 가치가 과대 평가되는 일이 없어야 한다.

(4) 기준 간 독립성이 있어야 함(Preference independence)

가산 모델을 적용할 때, 어떤 평가 기준에 대해 다른 기준이 영향을 받지 않아야 한다. 가산 모델에서는 기준 간의 교호작용(interaction)을 허락하지 않는다. 예를 들면 건강이득과 질병 중증도는 분리되어야 한다. 건강 이득(health gain)은 기저 건강상태에 따라 다르게 평가 될 수 있기 때문에 질병 중증도에 따라 다르게 나타날 수 있으므로 두 기준을 모두 모델에 포함하게 되면 가산 모델의 교호작용을 위반하는 것이 된다.

의사결정 문제를 해결하기 위해 몇 개의 기준이 필요한가? 라는 질문에 정답은 없다. 문헌고찰을 통해 본 보건의료와 관련된 의사결정 문제 해결을 위해 사용되는 기준은 3개부터 19개까지 다양하다. 보건의료와 관련된 의사결정 문제를 해결하기 위해 필요한 기준이 (1)완결성 있고 (2) 불필요한 중복이나 (3) 중첩이 일어나지 않고 (4) 상호 독립적인 연관성이 없도록 타당하게 포함되어야 한다.

2) 결정된 의사결정 기준을 정의하기

의사결정의 기준이 결정되면 기준을 정의해야 한다. 개별 기준은 다음 특성을 따라 정의되어야 한다. (1) 모호하지 않아야 함(대안이 미치는 영향과 그 영향을 설명하는 관계가 명확해야 한다.), (2) 포괄적 이어야 함(가능한 결과 범위를 모두 포괄할 수

있어야 한다.), (3) 직접적이거나 함(대안을 시행함으로써 발생할 수 있는 결과를 직접적으로 서술해야 한다.), (4) 운영이 용이해야 함(필요로 하는 정보가 이용 가능한 것이어야 하고 가치 교환이 가능한 것이어야 한다.), (5) 이해할 수 있어야 함(기존의 결과는 의사결정자가 명쾌하게 이해할 수 있어야 한다.)

의사결정 기준의 직접적 기술이란 궁극적 목적(예: 뇌졸중 감소)의 대리 결과(예: 혈압 저하)를 기술하지 않는 것이다. 때에 따라 궁극적 목적을 나타내는 대리 결과를 기준 중 하나로 사용할 수도 있지만 대리 결과에 대한 이해관계자의 평가가 궁극적 목적을 평가한 것으로 해석하기에는 무리가 있다.

2.3.1.3 성과측정

일단 평가 기준이 정해지고 정의가 완료 되면 각 기준에 대해 대안들의 자료를 수집하고 통합하여 대안들의 성과를 평가해야 한다. 성과 측정 방법은 넓은 의미에서 근거 기반 의학의 원칙과 동일하고 관련 방법 가이드라인을 따르면 된다. 방법론 가이드라인에서는 임상 데이터의 분석이나 네트워크 메타분석을 권고하기도 한다. 이 값들은 종종 상대적 효과 추정치를 산출할 수 있는데 이런 경우 기저 효과 값과 통합하여 절댓값으로 변환이 필요할 수도 있다. 성과 평가의 결과는 성과 매트릭스(Performance Matrix)로 고려되는 대안들의 성과가 각각의 평가 기준으로 제시되어야 하며 이들은 성과 평가의 평균 추정치, 신뢰구간, 데이터의 자료원이 표시되어야 한다.

2.3.1.4 대안의 점수화

점수화 단계는 대안들의 성과 평가에 대한 이해관계자들의 선호도를 반영한 점수를 산출하는 것이 목적이다. 점수 산출은 성과 평가 단계와 2가지 측면에서 다르다. 첫째, 점수 산출 과정을 통해서 성과 평가 결과의 단위를 공통 척도로 변환할 수 있다. 예를 들면 mmHg, %, QALY 등의 다양한 산출 결과를 0에서 100점 사이로 평가한다. 둘째, 성과 평가 차이에 대한 선호 강도를 점수로 산출한다. 이것은 점수와 가중치를 통합할 때 영향을 줄 수 있기 때문에 이해관계자에게 점수 척도의 끝이 나타내는 성과 수준을 분명하게 설명하는 것이 중요하다.

2.3.1.5 기준 가중치 평가

가중치의 평가 목적은 이해관계자를 대상으로 기준 사이의 선호도를 파악하는 것이다. 보건의료분야에서 다기준의사결정분석(MCDA) 분야에서는 이해관계자의 인지 부담을 고려하여 가중치 평가 방법을 선택하려는 노력들이 이뤄지고 있다. 가중치 평가 방법을 선택할 때는 다음 사항을 고려할 필요가 있다⁶¹⁾.

1) 정밀도

가중치 평가 방법의 정밀도는 척도 상수를 생성하는지 여부에 따라 달려있다. 이것은 기준의 변화가 다른 하나를 보상하는 비율을 반영한다. 가중치 평가는 기준의 중요도를 평가하기보다 이해관계자가 어떤 기준의 변화를 다른 기준의 변화로 가치를 교환(trade-off)하기 위해 필요한 상수가 될 가능성이 더 높다. 이러한 가정은 스윙 가중치(swing weights) 및 분해 방식(예: DCE/conjoint analysis)으로 가장 잘 충족된다. 계층분석방법(AHP)은 기준에 대한 성과 범위가 정해지기 전에 가중치를 평가한다. 직접 가중치를 평가하는 방식은 적합하지 않은 방법으로 평면한 가중치 분포를 보이는 경향이 있으며 각각의 기준에 대해 비슷한 가중치로 평가할 가능성이 높다.

2) 이론적 기초

선택 기반(choice-based) 및 스윙 가중치(swing weighting) 방법은 다중 속성 효용 이론(multi-attribute utility theory) 또는 다중 속성 값 이론(multi-attribute value theory)에 기초한다. 이들 이론은 실무에서 일관성 있는 선택으로 규범적 이상에 가까운 의사결정의 절차를 제공한다. 특히, 완결성, 투명성과 독립성을 포함하는 일관적 선택으로 기술되는 다수의 공리에 기반 한다. 효용 이론에 기초한 이산 선택실험법(DCE)는 무작위 효용 이론에 기반 한 스윙가중치(swing weighting)와 다르다. VAS(visual analogue scale)은 심리적 이론에 기본하고 있으며 AHP는 이들과 다른 이론에 기초한다. AHP는 선호의 전이가 일어나지 않는다는 것이 다중 속성 효용 이론(multi-attribute utility theory) 또는 다중 속성 값 이론(multi-attribute value theory)과 가장 큰 차이이다. 가령 AHP는 x는 y보다 선호되고, y는

61) Kevin Marsh, et al. MultipleCriteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA emerging Good Practices Task Force. Value in Health. 2016;19(2):125-37.

z보다 선호된다면 x는 z보다 선호되어야 하기 때문에 대안이 추가되면 선호 순위가 바뀔 수 있다. 가중치 평가 방법을 선택할 때는 이론적 기초가 의사결정의 목적과 일치하는지 확인할 필요가 있다. 한편, 가중치를 평가하는 이해관계자의 이질성은 가중치 부여 방법의 선택과 그 구현 방식에도 영향을 미칠 것이다.

2.3.1.6 종합점수 산출(Calculating Aggregate Scores)

종합점수를 산출하는 목적은 이해관계자의 선호도에 부합하는 방식으로 점수와 가중치를 조합할 수 있는 적절한 기능을 선택하기 위해서이다. 보건의료분야에서 사용되는 다기준의사결정분석(MCDA)에서 가장 일반적으로 사용되는 산출 방법은 가중합계 모델이다. 가중합계 모델은 의사결정자 간의 의사소통이 쉽다는 장점이 있지만 전체적인 편익 계산에 많은 제약이 따른다. 특히, 평가 기준을 선정할 때, 독립성이 유지되어야 하는 전제가 성립되어야 하는 것이다. 독립 가정이 깨지는 경우 가중치가 큰 개별 기준이 전체 효용(종합 점수)에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 이 경우 대안으로 고려해 볼 수 있는 방법으로는 승법모델(multiplicative model)이 있다.

2.3.1.7 불확실성 분석

모든 다기준의사결정분석(MCDA)이 불확실성의 대상이 되며, 불확실성의 체계적인 검토와 보고가 잘 수행된 다기준의사결정분석(MCDA)이라고 할 수 있다. MCDA 결과에 영향을 미칠 수 있는 불확실성 유형으로 다음 사항에 대한 분석이 필요할 수 있다.

1) 부정확하거나 불안정한 값을 모델에 입력

예를 들면 성과 측정 결과에 대한 표준 오차 또는 정밀한 가중치 또는 점수 측정이 어려운 이해관계자들의 평가 값을 모델에 입력한 결과를 제시할 필요가 있다.

2) 변동성을 모델에 입력

특정 약물로 치료를 받은 환자의 하위그룹에 대한 성과 측정 결과 또는 가중치 또는 점수에 대한 의견 차이 값을 모델에 입력한다.

3) 근거의 질적 수준

전문가 의견에 의존한 성과 측정과 같은 근거의 질적 수준을 평가한다.

4) 구조적 불확실성

가중치 부여 방법 또는 가치 수형(value-tree)의 불일치

불확실성에 대한 영향을 고려하는 두 가지 방법을 사용할 수 있다. 하나는 다기준 의사결정분석(MCDA)에 포함된 기준에 대한 불확실성을 평가하는 것이고, 다른 하나는 민감도 분석이다. 두 가지 접근법 중 적절한 민감도 분석을 선택하는 기준은 이해관계자의 위험에 대한 태도와 단일 기준에 대한 불확실성을 포착하고 전달하는 용이성에 달려 있다. 불확실성이 다기준의사결정분석(MCDA) 결과에 미치는 영향을 이해하는 몇 가지 방법이 있다. 첫째, 다른 기준에서 포착하지 못한 편익 위험을 반영한 모델에 '신뢰(confidence)'를 포함하는 방법이다. 두 번째 접근 방법은 결정론적 또는 확률적 민감도 분석을 사용하여 모수의 불확실성과 변동성의 영향을 평가하는 방법이다.

2.3.1.8 결과의 보고 및 실시

다기준의사결정분석(MCDA)의 체크리스트<표 23>는 보고해야 할 다기준의사결정 분석(MCDA)의 요소를 제시하였다. 의사결정자는 다기준의사결정분석(MCDA)의 결과에 접근할 수 있어야 한다. 점수 및 가중치 평가 방법에 대한 투명한 설명이 기술되어야 의사결정자는 다기준의사결정분석(MCDA)를 해석할 수 있다. 다기준의사결정분석(MCDA)의 결과를 여러 표와 그래픽 형식으로 시각화 하여 제시함으로써 의사결정자의 이해를 도울 수 있다.

2.4 GRADE

2.4.1 근거수준과 권고등급 개요

근거수준이란 현재까지의 근거를 바탕으로 특정 중재의 효과에 대해 확신하는 정도를 의미한다. 근거수준에는 일반적으로 5가지 요소가 있고, 이중 여러 가지를 조합하는 평가 시스템들이 국가별 또는 기관별로 개발되어 활용되고 있다.

〈표 24〉 근거수준 요소

요소	내용
연구설계	핵심 질문에 대한 해답을 얻기 위해서 얻을 수 있는 최선의 연구설계가 무엇인가에 대한 것으로 중재법에 대한 질문의 경우 무작위대조 임상시험 연구가 최선의 연구이다.
문헌의 질 (비뚤림 위험)	비뚤림 위험이란 결론의 내적 타당성에 영향을 미치는 요인을 의미하며 연구설계에 따른 특정 측면의 시행 정도로 평가한다. 무작위대조임상시험 연구의 경우 순서 생성, 배정은폐, 눈가림, 선택적 결과보고, 불완전한 결과자료, 추적관찰 등을 판단한다.
근거의 양	해당 근거의 양(quantity)이 얼마나 되는지를 의미한다. 근거의 양이란 연구의 수 일수도 있고, 대상자수가 될 수도 있고, 사건 발생의 수가 될 수도 있으며 이들 전체를 의미하기도 한다.
근거의 일관성	연구간 효과 추정치의 유사성을 말한다. 효과의 방향성, 효과 크기, 차이의 유의미성 등을 가지고 일관성 정도를 판단하며 동질성과 유사한 뜻이다.
근거의 직접성	연구 결과와 적용하려고 하는 대상군, 중재, 결과변수 등이 서로 유사한가의 정도이다.

권고는 핵심질문에서 다루어진 중재의 시행과 관련된 문장으로, 일반적으로 방향성(시행을 권고함, 시행을 권고하지 않음)과 강도(강함, 조건부)를 포함하게 되는데 이를 권고등급이라 한다. 권고등급은 일반적으로 근거수준만으로 결정되기는 어려우며, 근거수준 외에도 환자의 가치와 선호도, 자원의 이용, 수용성, 적용성 등 의사결정에 필요한 추가적인 요소를 고려하게 된다.

2.4.2 GRADE 방법론

2.4.2.1 개요

근거수준과 권고등급을 결정하는 체계는 국가별 기관별로 다양하게 사용해왔으나, 표준화하려는 노력이 진행되었고, 최근 전 세계적으로 GRADE 방법론을 차용하는 주요 국가 및 단체가 증가하고 있는 추세이다. GRADE 방법론은 2000년부터 활동하기 시작한 The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation(GRADE) Working Group에 의해 개발된 등급화 방법⁶²⁾으로서 초기 중재 중심에서 진단, 예방서비스, 질적 연구 등으로 근거수준과 권고등급 적용 영역이 넓어지고 있다.

2.4.2.2 근거수준

GRADE의 근거수준 평가는 5가지 고려요소 중 연구설계, 연구의 질(비뚤림 위험), 근거의 양, 근거의 일관성, 근거의 직접성에 더하여 출판 비뚤림도 고려한다. 또한 관찰연구의 경우에는 상향요인 3가지를 추가로 고려하여, 기존의 근거수준의 위계에 고정되지 않고, 변화를 가져왔다는 특징이 있다. 또한 문헌별 평가를 기본으로 하지만, 결과별 합성을 고려하여 결과별 근거수준을 결정하는 점이 기존 시스템과 차별성 있다.

근거수준은 결과별로 4가지로 분류하는데, 높음-중등도-낮음-매우 낮음으로 분류하며 각 의미는 <표 25>⁶³⁾와 같다.

<표 25> GRADE 근거수준 체계

근거수준(한글명)	설명	기호표현
High(높음)	중재의 효과 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.	⊕⊕⊕⊕
Moderate(중등도)	중재의 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있으며, 중등도 수준으로 확신할 수 있다.	⊕⊕⊕○
Low(낮음)	중재의 효과 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.	⊕⊕○○
Very low(매우 낮음)	중재의 효과 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 것이다.	⊕○○○

62) Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from: www.guidelinedevelopment.org/handbook

63) 김수영 외. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북. 한국보건의료연구원. 2015.

2.4.2.3 근거수준 평가 과정

1) 근거수준 평가과정 요약

GRADE에서 근거수준 평가에 앞서 체계적 문헌고찰에 의한 결과변수별 근거합성 (양적 또는 질적)이 우선 요구된다. 그리고 개별 결과별로 상대적 중요도를 먼저 평가한 후, 각 결과변수별로 포함된 연구들의 연구설계에 따라 연구설계가 무작위 대조연구인 경우 '높음(high)'으로 배정하고, 그 외의 연구설계는 모두 '낮음(low)'으로 배정한다.

모든 연구설계에서 근거수준의 하향 요소로는 5가지를 고려하고, 비무작위연구에 한해 상향요인 3가지를 고려할 수 있다.

개별 결과에 따라 근거수준이 결정되면, 핵심질문별로 상대적 중요도가 '핵심적'인 결과지표들의 근거수준 중 가장 낮은 근거수준으로 결정을 권고하나 절대적인 것은 아니다.

〈표 26〉 근거수준 평가기준

연구 설계	초기 근거수준	등급 낮춤	등급 높임	최종 근거수준
무작위연구	높음 ⇨	비돌림 위험 심각: -1 매우 심각: -2	효과크기 큼: +1 매우 큼: +2	
관찰연구	낮음 ⇨ ROBINS-I ⁶⁴⁾ 로 평가한 경우 '높음'에서 시작 가능)	비일관성 심각: -1 매우 심각: -2 비직접성 심각: -1 매우 심각: -2 비정밀성 심각: -1 매우 심각: -2 출판비돌림 강하게 의심: -1	교란변수 추정효과의 확신을 높일 때: +1 양-반응관계 있음: +1	높음 ⊕⊕⊕⊕ 중등도 ⊕⊕⊕○ 낮음 ⊕⊕○○ 매우낮음 ⊕○○○

64) ROBINS-I (a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions):
코크란 연합과 GRADE 그룹이 공동개발한 비무작위 연구 비돌림 위험 평가 도구

(1) 결과의 상대적 중요도 결정

결과의 상대적 중요도의 점수는 1~9점으로 평가하며, 점수가 높아질수록 상대적으로 중요한 결과변수이다. 이 상대적 점수를 다시 3점대 구간으로 나누어서 다음과 같이 3가지로 분류하게 된다.

핵심적 결과(critical outcomes): 7~9점
중요하지만 핵심적이지 않은 결과(important, but not critical outcomes): 4~6점
덜 중요한 결과(limited importance outcomes): 1~3점

이 중에서 GRADE의 최종 '결과 요약표(summary of findings table, SoF)'에 포함되는 결과변수의 개수는 최대 7개까지로 권장되며, 이때 덜 중요한 결과(1~3점)는 결과요약표에 포함될 수 없다.

(2) 연구설계별 분류

우선적으로 각 결과변수별로 포함된 연구들의 연구설계에 따라 기본적인 근거의 위계를 고려하여 결정된다. 이때 연구설계가 무작위대조연구인 경우 '높음(high)'으로 배정하고, 그 외의 연구설계는 모두 '낮음(low)'으로 배정한다. 단, 비무작위 연구라도 비뚤림 위험 평가를 ROBINS-I 로 평가한 경우에는 '높음'에서 시작할 수 있다.

(3) 근거수준의 하향요소 5가지

① 비뚤림 위험(risk of bias)

개별 연구에 대한 비뚤림 위험을 평가한 후(질 평가 도구는 평가자가 선택적으로 사용가능), 결과변수별로 전체적인 비뚤림 위험을 고려하여 평가하며, 대부분의 정보가 비뚤림의 위험이 낮은 연구에서 도출되었는지 높은 연구에서 도출되었는지를 고려한다. 근거수준의 등급을 1등급 또는 2등급 낮출 수 있다.

② 비일관성(inconsistency)

비일관성은 결과의 설명되지 않는 이질성(heterogeneity)이 있다는 것을 의미한다. 평가과정에서 포함된 연구를 통틀어 치료효과 추정치가 서로 상당히 다르다면 치료효과가 실제 다를 수 있음을 암시한다.

메타분석이 가능하다면 도출된 I² 통계량과 신뢰구간의 겹침 정도, 효과 방향성의 차이 등을 고려한다. 이질성이 있지만 연구자가 이질성이 발생한 배경을 잘

설명하지 못하고 있다면 근거수준은 결과의 이질성 정도에 따라서 1등급 혹은 2등급 낮출 수 있다.

I^2 통계량의 해석은 일반적으로 40% 미만이면 '낮음', 30~60%이면 '중간', 50~90%는 '높음', 75~100%이면 '아주 높음'으로 평가한다. 다만, 전적으로 이 통계량에 의존하는 것은 오류를 가져올 수 있어 수치만 보기보다는 결과의 방향, 이질성의 원인탐색을 고려하여 결정할 것을 권한다. 메타분석이 가능하지 않아 질적으로만 합성된 경우에는 결과의 방향성이 일관되었는지를 주관적으로 판단할 수 있다.

③ 비직접성(indirectness)

비직접성은 핵심질문의 PICO 요소에 맞지 않는 연구들이 최종 포함되었을 때 발생한다.

비직접적인 인구집단을 대상으로 한 연구, 또는 비직접적인 중재 및 비교중재를 적용한 경우, 그리고 환자에게 중요한 결과 대신 대리결과를 사용한 경우 및 간접비교일 때 발생한다. 근거수준을 1등급 또는 2등급 낮출 수 있다.

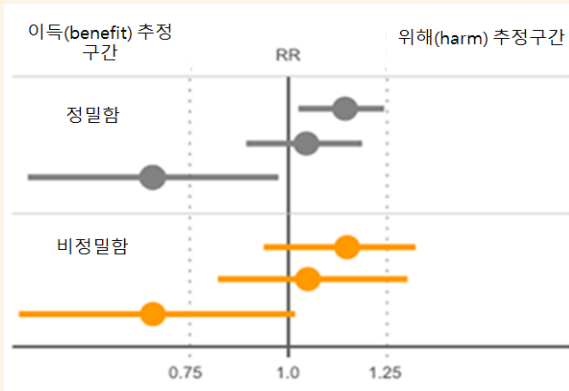
④ 비정밀성(imprecision)

정밀성은 효과추정치가 얼마나 정밀한가, 즉 효과추정치를 얼마나 믿을 수 있는가를 의미하는 것으로, 일반적으로 결과변수별로 포함된 연구들의 연구 대상자 수와 사건의 빈도에 따라 결정된다. 체계적 문헌고찰에 포함된 전체 대상자 수가 해당 주제 연구에 대한 충분한 검정력을 가진 단일 연구에서 필요한 표본 수에 비해 적다면 근거수준 등급을 낮추는 것을 고려한다. 충분한 검정력을 가진 단일 연구의 표본수(Optimal Information Size, OIS)는 다음의 사이트(<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html>)를 이용하여 직접 계산할 수 있다.

신뢰구간 역시 정밀성의 적절한 지표가 될 수 있는데, 이것이 참값이 머무를 수 있는 확률을 의미하기 때문에, 연구 대상자 수가 적거나 사건이 드물면 추정치의 신뢰구간이 넓어지게 된다. 이런 경우에 '비정밀성'이 있다고 하고, 결과의 불확실성 때문에 근거수준을 1등급 또는 2등급 낮출 수 있다.

이분형 결과변수의 경우에는 비교적 안정적인 표본 수에 대한 제시가 되어 있으나, 연속형의 경우에는 확정된 정보는 없고 OIS와 신뢰구간을 고려하여 판단한다. 좀 더 자세한 사항은 다음의 박스를 참고하도록 한다.

- ① 대상자 수(표본 수)와 사건 수
 - 이분형 결과: 300 사건(events) 이상 또는 OIS에 미달해도 기저위험도가 5% 미만이면, 총 4000명(군당 2000명)의 표본수 확보 시 정밀도를 낮출 필요 없음
 - 연속형 결과: 해당 결과변수의 대상자수가 400명 이상일 때 낮추지 않는다.
- ② 신뢰구간의 해석
 - 이분형 결과: 신뢰구간이 효과없는 선(RR=1)을 포함하면서, 이득추정구간 또는 위해 추정구간을 통과하는 경우 비정밀성이 있으므로 근거수준을 낮춤
단, 효과 없는 선(RR=1)을 포함하더라도 신뢰구간이 0.75와 1.25사이에 있으면, 비정밀성으로 근거수준을 낮추지 않음



- 연속형 결과: 신뢰구간이 효과 없는 선(MD=0)을 포함하면서 이득 또는 위해에서 상한 혹은 하한이 최소 중요 차이(Minimal Important Difference, MID)를 통과하면 등급을 낮춘다. MID가 알려져 있지 않거나, 다른 결과변수를 효과추정치에 사용했으면 상한 또는 하한이 0.5를 넘는 경우 등급을 낮출 수 있다. 단 사건의 수가 매우 드물고 대상자의 수가 많은 경우는 정밀도 효과의 판단은 절대적 효과에 따라야 하고 비정밀성을 이유로 등급을 낮추지 않을 수 있다.

⑤ 출판 비뚤림(publication bias)

출판 비뚤림은 연구의 선택적 출판 때문에 이득 혹은 위해에 대해 과소 혹은 과대평가하게 되는 것을 말한다. 메타분석이 가능하고 결과변수별로 10개 이상의 연구가 포함이 되었다면, funnel plot을 그려서 대칭성을 판단하거나, egger 검정과 같은 통계량을 확인할 수 있다. 출판 비뚤림은 일반적으로 '확인되지 않음(undetected)' 또는 '강하게 의심됨(strongly suspected)' 2가지로 판정하며, 출판 비뚤림이 명백히 의심되는 경우 근거수준을 1등급 낮춘다.

(4) 근거수준 상향요소 3가지: 관찰연구에만 적용

① 효과의 크기

효과의 크기가 크면 근거수준의 등급은 높아질 수 있다. 이는 질이 높은 관찰 연구에서 효과의 크기가 매우 크고, 연구 간에 일관성이 있으며 효과가 신속할 때 고려한다는 전제가 있다.

GRADE에서는 메타분석으로 합성한 경우 이분형 결과에서 RR(risk ratio)이 2보다 크거나 0.5보다 작은 경우 1등급, RR이 5보다 크거나 0.2보다 작은 경우 2등급 높일 것을 권고한다. 다만, 이는 RR이나 HR로 보고되었을 때만 적용 가능하므로 변환이 필요하고, 연속형 결과변수나 양적합성을 하지 않은 결과변수의 경우에는 주관적인 판단이 필요하다.

② 교란변수가 추정효과의 확신을 높일 때

엄격한 관찰연구는 결과 발생과 관련된 예측 요인들을 정확하게 측정하며 이들 요인들의 불균형을 감안하여 보정을 시행하게 된다. 관찰연구의 근거수준이 낮은 이유는 보정에 반영되지 않은 추가적인 교란변수가 존재할 것이라 생각하기 때문이다. 교란변수를 모두 반영하여 보정을 하게 되면 효과의 추정결과는 보정 전에 비해 낮아질 것이나 근거에 대한 확신도는 높아질 수 있다. 최대 1등급 높아질 수 있다.

③ 양-반응 관계

양-반응 관련성은 중재가 투입될수록 효과가 증가하거나 감소하는 방향성 혹은 관련성을 보이는 것을 말한다. 양-반응 관련성이 있다면 관찰연구 결과의 확신 정도를 높여주기 때문에 근거의 등급을 높인다. 연구들이 타당도에 대한 위협(어떠한 이유로 등급을 낮추는 것)이 없는 경우에만 등급을 높인다. 최대 1등급 높아질 수 있다.

(5) 종합 근거수준 결정

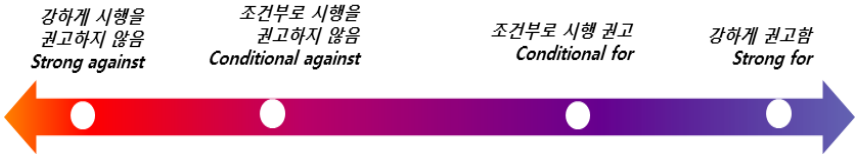
체계적 문헌고찰만 시행한다면 종합 근거수준을 결정할 필요가 굳이 없지만, 지침이나 정책결정 시에는 핵심질문별 종합 근거수준을 결정할 필요가 있다.

종합 근거수준은 핵심적인 결과지표들 중에서 가장 낮은 근거수준으로 결정할 것을 권고하는데, 절대적인 것은 아니며 연구진이나 지침 패널들의 합의하에 결정할 수 있다.

2.4.2.4 권고등급

권고문은 핵심질문에 대한 대답으로 볼 수 있다. 권고문은 간결하고 명확하게 핵심 질문의 구성요소에 맞게 제시한다. 권고문에는 권고등급(권고의 방향과 강도)이 표현된다.

- 강도: 강하게 또는 조건부로
 - 방향: 권고한다 또는 권고하지 않는다.
- ☞ 이를 조합하면, ‘강하게 권고한다. 또는 강하게 권고하지 않는다, 조건부로 시행을 권고한다. 또는 조건부로 시행을 권고하지 않는다.’로 표현된다.



[그림 17] GRADE의 기본 권고 강도와 방향

그 외 이상의 권고로 해결하기 어려운 경우를 위해 근거가 불충분하거나 없으나 권고가 필요한 경우를 위해 보완하고 있다.

〈표 27〉 GRADE 방법론의 기타 권고유형

기타 권고유형	설명
연구에서만 권고	<ul style="list-style-type: none"> - 근거가 불충분한 경우 - 중재 효과의 불확실성을 감소하는데 추후 연구가 큰 의미를 가질 경우 - 향후 연구로 비용 효과성이 클 것으로 기대되는 경우
권고를 결정하지 않음(권고 보류)	<ul style="list-style-type: none"> - 해당 중재의 효과에 대한 확신도가 매우 낮아 본인의 권고등급 결정 자체가 의미 없다고 결정되는 경우 - 치료에 대한 편익과 위해가 비슷하거나 가치, 선호도 및 자원 측면에서 득과 실이 명확하지 않거나, 변수가 너무 많아 권고의 방향성 결정이 어려운 경우 - 두 가지 치료 대안이 매우 다른 부정적인 결과를 초래하며, 이러한 결과에 대한 환자 개개인의 반응 역시 매우 다를 것으로 추정되어, 통상적인 가치와 선호도를 일괄 적용하기에 부적절한 경우
Good Practice Statement (전문가 합의 권고)	<ul style="list-style-type: none"> - 너무 당연하여 연구가 필요 없거나(예, “신환에게 과거력 문진이 필요하다“ 등) 또는 윤리적 문제로 연구가 어려운 경우(예, 위험한 수술의 RCT 연구 등) - 체계적 문헌고찰을 하거나 근거수준을 결정할 필요가 없고 전문가들의 의견을 모아 결정할 수 있음 - 다만 근거수준 평가를 하지 않기 위해 남용될 소지가 있을 수 있으므로 주의 필요 - 영국 NICE에서 GPP(Good Practice Point)로 사용

권고등급을 결정할 때는 여러 가지 요소를 고려하여 방향과 강도를 결정하는데, 근거 수준, 효과크기(이득과 위해의 저울질), 환자의 가치와 선호도, 자원을 고려한다. 최근에는 근거로부터 의사결정 틀(evidence to decision framework)을 진료지침, 급여, 보건의료 분야까지 다양하게 확장하였고, 4가지 요소들 외에도 문제의 중요성, 수용성, 형평성, 적용성 등 다양한 추가요소를 고려하고 있다.

〈표 28〉 GRADE 권고 고려요인 4가지

권고 고려요인	설명
원하는/ 원하지 않는 효과의 비교	원하는 효과와 원하지 않는 효과의 차이가 클수록 강한 권고를 내릴 가능성이 높아짐 그 차이가 작거나 편익에 대한 확신이 낮을수록 약한 권고를 내릴 가능성이 높아짐
효과의 확신도(근거수준)	근거수준이 높을수록 강한 권고를 내릴 가능성이 높아짐
가치 및 선호의 신뢰도	가치와 선호의 가변성이 클수록, 또는 가치와 선호에 대한 신뢰도가 낮을수록 약한 권고를 내릴 가능성이 높아짐
자원 이용	중재법의 비용이 클수록(자원 이용이 많을수록) 강한 권고가 내려질 가능성은 낮아짐

2.4.2.5 진단검사연구에 대한 GRADE 접근

무작위배정 비교임상시험이 근거로 존재한다면 해당 근거의 평가는 중재에 대한 GRADE 방법론을 적용하면 된다. 그러나 무작위배정 비교임상시험 차원의 근거가 없고 진단정확도 연구만 있는 경우에 아래와 같은 방식으로 GRADE 평가를 시행한다.

1) 진단법 연구 근거수준 등급의 결정 요인⁶⁵⁾⁶⁶⁾

〈표 29〉 진단검사 연구 근거수준 등급의 결정 요인

요인	부여방법
연구설계	단면, 코호트 연구로 진단이 불확실한 환자에게 참조표준검사와 평가대상 검사를 직접 비교하였으면 ‘높음’으로, 그렇지 않은 경우 등급의 수준을 낮춤
비뿔림 위험	QUADAS-2 검사법으로 평가하여 등급을 낮출지를 결정한다. 일반적으로 다음과 같은 경우에 등급을 낮춘다. <ul style="list-style-type: none"> 추출된 표본의 대표성에 문제가 있는 경우 비교대상 검사 간의 독립적 비교에 문제가 있는 경우 모든 대상자에게 비교대상 검사가 시행되지 않은 경우 불명확한 진단군이 존재하는 경우 참조표준의 진단정확성에 문제가 있는 경우
비직접성	다음과 같은 경우 근거수준 등급을 낮출 수 있다. <ul style="list-style-type: none"> 연구대상자와 권고 적용대상자 간의 중요한 차이(사전검사의 유무, 중증도, 동반질환, 세팅, 질병 스펙트럼 등)가 존재하는 경우 연구에서 사용한 검사법이나 진단적 전문성이 권고 대상과 다른 경우 참조(황금)표준이 다를 경우 검사결과에 따른 환자 결과의 영향에 대한 직접적인 근거가 없어서 진양성, 진음성, 위양성, 위음성 각각의 결과에 따른 작용, 부작용, 비용 등을 추론해야 하는 경우(진단정확도만을 판단할 때는 진단정확도 자체만을 판단)
비일관성	연구 간에 설명되지 않는 민감도, 특이도, 우도비의 차이가 존재하는 경우 근거수준 등급을 낮출 수 있음.
비정밀성	검사정확도 추정값, 진양성, 위양성, 진음성, 위음성의 신뢰구간이 넓은 경우 근거수준 등급을 낮출 수 있음.
출판비뿔림	출판비뿔림의 위험이 높은 경우(일부 소규모연구에서만 긍정적인 결과 발견, funnel plot상의 비대칭 등) 근거수준 등급을 낮출 수 있음.
양-반응, 효과크기, 교란변수	이에 대한 평가방법은 아직 충분히 개발되어 있지 않음. 그러나 양-반응이나 효과의 크기가 큰 경우(예: 특정 약물을 많이 투여할수록 해당 약물의 효과를 평가하는 검사결과의 수치가 상승 또는 특정 검사결과의 수치가 높을수록 해당 질병의 가능성이 높음 등) 근거수준 등급을 높일 수 있을 것임

65) GRADE Working Group.. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol. 2020 Jun;122:129-141.
 66) GRADE Working Group.. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2020 Jun;122:142-152.

아래 표와 같이 연구 설계와 근거수준을 낮출 수 있는 5가지 요인, 그리고 높일 수 있는 3가지 요인에 따라 근거수준을 결정한다. 개별 결과에 대한 근거수준은 '높음'에서 '매우 낮음'의 4단계로 나누어진다.

〈표 30〉 근거수준 평가기준

연구설계	초기 근거수준	등급 낮춤	등급 높임	최종 근거수준
불확실한 환자에서 적절한 참고표준과 적절히 비교한 단면연구	높음 ⇨	비폴림 위험 심각: -1 매우 심각: -2 비일관성 심각: -1 매우 심각: -2 비직접성 심각: -1 매우 심각: -2	효과크기 큼: +1 매우 큼: +2 교란변수 추정효과의 확산을 높일 때: +1	높음 ⊕⊕⊕⊕ 중등도 ⊕⊕⊕○ 낮음 ⊕⊕○○ 매우낮음 ⊕○○○
그렇지 않은 연구	낮음 ⇨	비정밀성 심각: -1 매우 심각: -2 출판비돌림 강하게 의심: -1	양-반응관계 있음: +1	



부록

1. 데이터베이스 별 문헌검색법	99
2. 참고문헌 출처 기재방법	130
3. 임상연구 문헌 분류도구(DAMI)	132
4. 비뿔림 위험 평가도구	133
5. 임상연구문헌 결과 요약표	148
6. 주요국 의료기술평가기관 및 임상진료지침 작성·보급기관 등	152

[부록 1] 데이터베이스 별 문헌검색법

1. 각 데이터베이스 별 특징

EBRM에서 권장하는 데이터베이스의 특징을 <표 31>에 정리하였다.

<표 31> 각 데이터베이스 특징

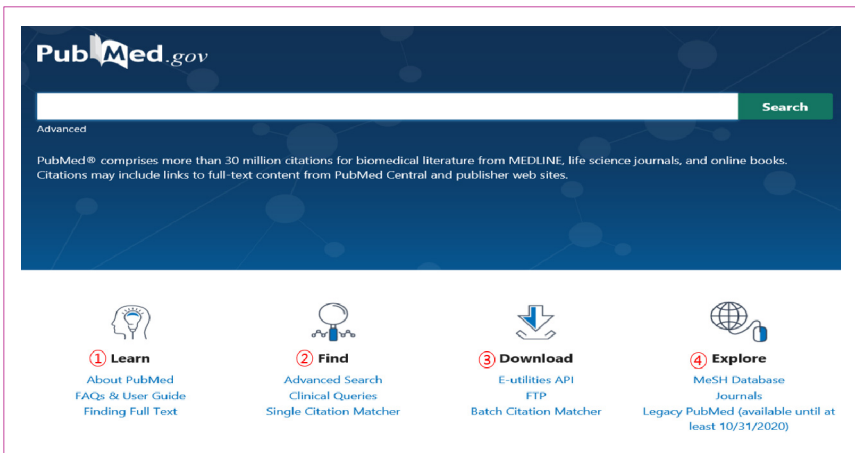
구분	제공	분야	특징
국외	PubMed	미국 국립 의학도서관 (NCBI) Biomedical 관련(의학, 간호학, 치의학, 수의학) 최신의학 서지정보 검색이 가능한 의학분야 최대의 데이터베이스	<ul style="list-style-type: none"> www.pubmed.gov 무료검색 최신기사 수록 매일 갱신
	Cochrane Library	코크란 연합 (영국) 근거기반의학 분야의 주요 자료원 의학 임상시험을 바탕으로 수행된 체계적 문헌고찰 자료 등 높은 질의 독립적 근거를 제공	<ul style="list-style-type: none"> www.cochranelibrary.com CDSR, CENTRAL, CCA의 데이터베이스로 구성 매월 갱신(CDSR, CENTRAL) 체계적 문헌고찰(범주1), 무작위배정임상시험(범주2) 검색 용이
	Embase	네덜란드 Elsevier사 광범위한 Biomedical 관련 정보 수록 특히, 약학 및 생의학 관련 정보 다수	<ul style="list-style-type: none"> www.Embase.com Medline도 동시에 검색가능 회색문헌 포함 매일 갱신 Emtree를 통한 색인
국내	KoreaMed	대한의학 학술지편집 인협의회 기초 및 임상의학분야	<ul style="list-style-type: none"> www.koreamed.org 영어로만 검색 논문원문보기 기능 제공
	KMbase	의과학연구 정보센터 (MedRIC) 국내에서 출판된 생의학분야 (의학, 치의학, 약학, 간호학, 한의학) 분야 저널	<ul style="list-style-type: none"> http://kmbase.medic.or.kr 검색어가 어절의 처음에 오는 경우만 검색됨 복합어의 경우 띄어쓰기를 한 경우와 하지 않은 경우를 같이 검색해야함 한국인이 해외에 투고한 PubMed 등재 해외논문 통합검색서비스

2. PubMed 검색하기

2.1 개요

PubMed(<http://pubmed.gov>)는 미국 국립의학도서관(National Library of Medicine, NLM)내의 NCBI(National Center of Biotechnology Information)가 일반인에게 무료로 공개하는 Biomedical 관련(의학, 간호학, 치의학, 수의학) 최신의학서지 정보를 검색할 수 있는 의학 분야 최고의 데이터베이스이다.

기본적인 검색어를 입력하면 주제명, 저널명, 저자명 등 모든 field에서 자동으로 검색이 이루어지는 ‘자동어휘 연산작용’이 있어 초보자도 이용이 쉬운 장점이 있다.



- ① Learn: Pubmed 이용 가이드
- ② Find: Pubmed 기본검색 메뉴
- ③ Download: Pubmed 다운로드
- ④ Explore: MeSH 검색, 저널검색 등

검색방법에서는 1장 <표 2>의 핵심질문과 PICO를 예제로 활용하였다.

Patient or Problem	Intervention	Comparison Intervention	Outcome
식도정맥류 환자 (esophageal varices)	식도정맥류 결찰술 (ligation)	식도정맥류 경화술 (sclerotherapy)	재출혈 발생 (rebleeding)

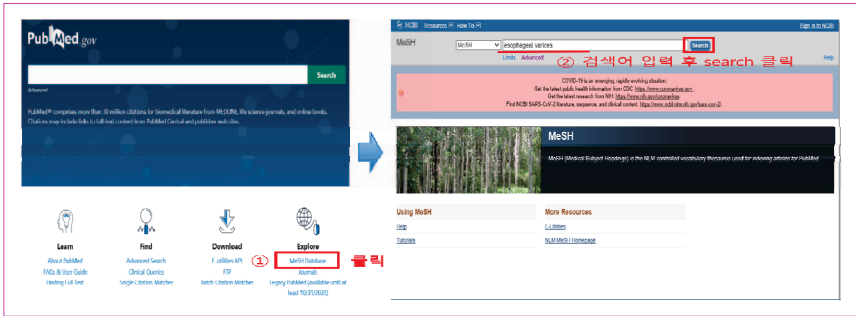
2.2 검색방법

2.2.1 MeSH 검색하기

문헌검색을 위한 PICO가 설정되었으면 검색용어 목록을 정리하고 요소별로 각각의 용어를 검색한다. 일반적으로 P AND I 검색전략을 사용하므로 먼저 P와 I에 대한 적절한 MeSH 용어가 있는지 찾아본다.

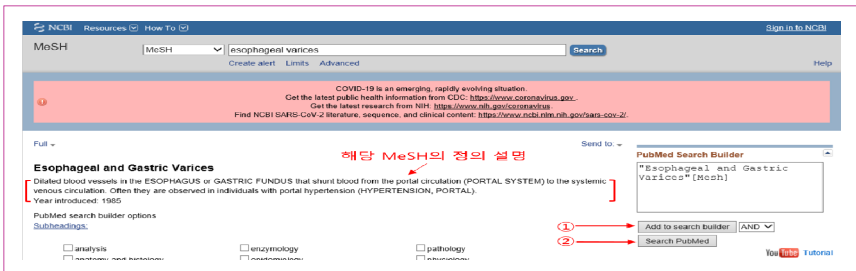
예시) P: 식도정맥류(esophageal varices)의 MeSH 검색

- ① 홈페이지 화면의 Explore/MeSH Database를 클릭한 후
- ② 'esophageal varices'를 입력해서 검색한다.



관련 MeSH어가 검색이 되면(여러 개일 때는 적절한 MeSH어를 선택 후) 오른쪽 PubMed search builder 창을 이용,

- ① Add to Search builder를 클릭하여, builder 창에 들어왔는지 확인한 후에
- ② Search PubMed를 클릭하면 MeSH가 PubMed DB로 옮겨져 문헌이 검색된다.67)



67) PubMed DB는 MeSH DB와 별도로 운영되므로, 먼저 MeSH DB에서 MeSH를 검색하고 그 MeSH 용어를 PubMed DB로 가져와서 검색해야 한다.

MeSH검색 Tip: MeSH 검색창 설명

용어 정의
해당 MeSH에 대한 개념 설명

Subheading
세부주제 선택 (정확도 ↑)

- anatomy & histology (해부학 및 조직학)
- blood (혈액 내 성분검출)
- classification (분류)
- mortality (사망률)
- parasitology (기생충학)
- virology (바이러스학)
- ...

Major topic
각 문헌 별 MeSH 색인에 *로 표시

Entry Terms
해당 MeSH에 포함되어 있는 다양한 표현의 어휘

MeSH 용어의 hierarchy
상하위구조, 클릭 시 해당 MeSH로 이동

Esophageal and Gastric Varices

Dilated blood vessels in the ESOPHAGUS or GASTRIC FUNDUS that shunt blood from the portal circulation (PORTAL SYSTEM) to the systemic venous circulation. Often they are observed in individuals with portal hypertension (HYPERTENSION, PORTAL).
Year introduced: 1985

PubMed search builder options

Subheadings: 클릭 시, 각 항목별 설명

<input type="checkbox"/> analysis	<input type="checkbox"/> enzymology	<input type="checkbox"/> pathology
<input type="checkbox"/> anatomy and histology	<input type="checkbox"/> epidemiology	<input type="checkbox"/> physiology
<input type="checkbox"/> blood	<input type="checkbox"/> ethnology	<input type="checkbox"/> physiopathology
<input type="checkbox"/> chemically induced	<input type="checkbox"/> etiology	<input type="checkbox"/> prevention and control
<input type="checkbox"/> classification	<input type="checkbox"/> genetics	<input type="checkbox"/> psychology
<input type="checkbox"/> complications	<input type="checkbox"/> history	<input type="checkbox"/> radiotherapy
<input type="checkbox"/> congenital	<input type="checkbox"/> immunology	<input type="checkbox"/> rehabilitation
<input type="checkbox"/> diagnosis	<input type="checkbox"/> metabolism	<input type="checkbox"/> statistics and numerical data
<input type="checkbox"/> diagnostic imaging	<input type="checkbox"/> microbiology	<input type="checkbox"/> surgery
<input type="checkbox"/> diet therapy	<input type="checkbox"/> mortality	<input type="checkbox"/> therapy
<input type="checkbox"/> drug therapy	<input type="checkbox"/> nursing	<input type="checkbox"/> urine
<input type="checkbox"/> economics	<input type="checkbox"/> organization and administration	<input type="checkbox"/> veterinary
<input type="checkbox"/> embryology	<input type="checkbox"/> parasitology	<input type="checkbox"/> virology

Restrict to MeSH Major Topic. 해당 MeSH어를 주요 주제 (Major topic)로 가진 문헌만 제한하여 검색

Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy. 하위 MeSH 개념은 포함하지 않음

Tree Number(s): C06.405.117.240, C06.552.494.414
MeSH Unique ID: D004932
Entry Terms:

- Gastric Varix
- Varices, Gastric
- Varix, Gastric
- Gastric Varices
- Esophageal Varices
- Esophageal Varix
- Varices, Esophageal
- Varix, Esophageal

[All MeSH Categories](#)
[Diseases Category](#)
[Digestive System Diseases](#)
[Gastrointestinal Diseases](#)
[Esophageal Diseases](#)

Esophageal and Gastric Varices

아래는 PubMed DB에서 MeSH 검색이 완료된 화면이다.

PubMed.gov "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] Search User Guide

Advanced Create alert Create RSS

Save Email Send to Sorted by: Most recent ↓ Display options

MY NCBI FILTERS 13,202 results

RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

1 [Diagnosis and treatment of 26 patients with regional portal hypertension].
Wang S, Qing DX.
Cite Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2020 Jun 20;28(6):515-517. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20190308-00075.
Share PMID: 32660182 Chinese.

2 [Some practical issues in the management of patients with decompensated liver cirrhosis].
Fedosina EA, Byezerov AO, Bogomolov PO, Staroverova NP.
Cite Ter Arkh, 2019 Aug 15;91(8):148-154. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000391.
Share PMID: 32598767 Russian.

3 Transparent cap-assisted endoscopic injection sclerotherapy for the treatment of patients with esophageal varices.
Wang J, Zhang X, Zhao S.
Cite Medicine (Baltimore), 2020 Jun 12;99(24):e20721. doi: 10.1097/MD.00000000000020721.
Share PMID: 32541523 Free PMC article.

검색결과에서 문헌 제목을 클릭하면 아래와 같은 창이 나온다.

Search results

Comparative Study > Medicine (Baltimore). 2020 Jun 12;99(24):e20721.
doi: 10.1097/MD.00000000000020721.

Transparent cap-assisted endoscopic injection sclerotherapy for the treatment of patients with esophageal varices

Jing Wang ¹, Xiaohua Zhang ², Shulei Zhao ³

Affiliations: 1 expand
PMID: 32541521 PMID: PMC7302636 DOI: 10.1097/MD.00000000000020721
Free PMC article

PMID: PubMed 고유 문헌번호

Abstract
The aim of this study was to compare the efficacy and safety of cap-assisted endoscopic injection sclerotherapy (EIS) versus direct EIS in the management of esophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis. This retrospective study included patients with cirrhosis and esophageal variceal bleeding who underwent EIS with or without the use of a transparent cap at Shandong Provincial Hospital between December 2016 and April 2017. Patients were divided into two groups: Group A (EIS with transparent cap, n = 50) and Group B (direct EIS, n = 45). Data collected included patients'...

MeSH terms

- > Adult
- > Endoscopy*
- > Equipment Design
- > Esophageal and Gastric Varices / complications
- > Esophageal and Gastric Varices / therapy*
- > Female
- > Humans
- > Injections / instrumentation
- > Liver Cirrhosis / complications
- > Male

* 표시가 있는 MeSH가 Major Topic

※ MeSH 검색은 MeSH terms에서 검색되며, MeSH 용어 부여는 저자가 아닌 서지정보원에 의해 부여되므로 검색 시 주의를 요함.

2.2.2 자연어(Text word) 검색

일반적으로 활용되는 그대로의 단어나 구를 의미하는 것으로 제목, 초록 및 기타 서지사항에 검색어가 들어있는 문헌을 모두 검색한다.

- 포괄적인 문헌검색이 필요한 경우 MeSH 검색과 함께 사용
- 찾고자하는 개념에 적합한 MeSH용어가 없을 경우

메인화면 검색창에 Text word를 입력하고 'Search'를 클릭한 후 'Advanced'를 클릭한다.

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

esophageal varices

Advanced 클릭! Advanced Create alert Create RSS

Search

③ Esophageal Stenting as Bridge Therapy to Direct Intrahepatic Portocaval Shunt for Refractory Variceal Bleeding.
Leung KK, James PD, Jaber A, Hirschfield GM.
Hepatology. 2020 Aug 11. doi: 10.1002/hep.31519. Online ahead of print.
PMID: 32780882
We present a unique case of refractory **esophageal varices** in which an **esophageal** stent was placed as a temporizing measure to stop bleeding prior to creation of an alternative portosystemic shunt...

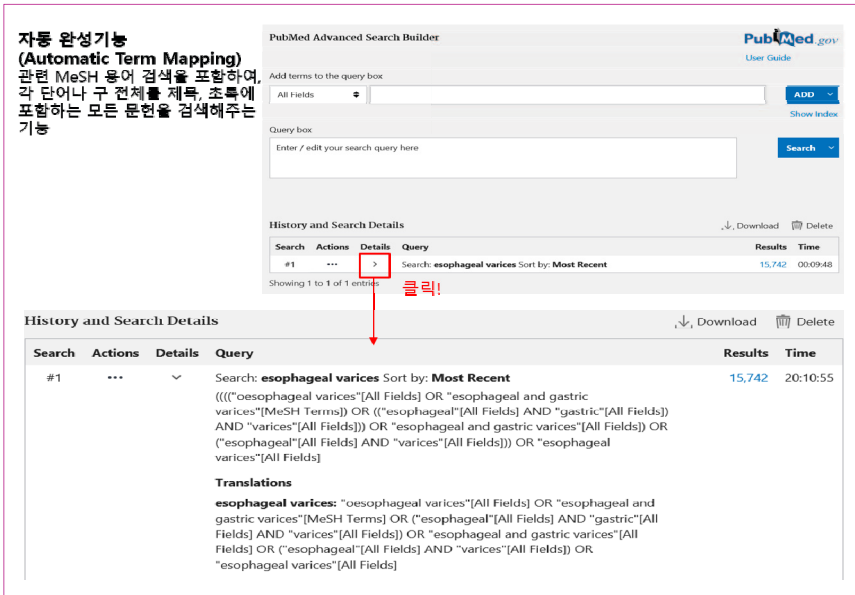
③ Modified 'sandwich' injection with or without ligation for variceal bleeding in patients with both **esophageal and gastric varices**: a retrospective cohort study.
Hu T, Stock S, Hong W, Chen Y.
Scand J Gastroenterol. 2020 Aug 11:1-6. doi: 10.1080/00365521.2020.1803959. Online ahead of print.
PMID: 32780613
We aimed to investigate the efficacy, safety and predictive factors of 1-year rebleeding of modified 'sandwich' injection combined with **esophageal** variceal ligation (EVL) for treating EGV8. ...

- 자연어 검색은 제목, 초록, 기타 서지사항에서 검색을 수행하는 것이기 때문에 검색필드 지정이 필요하다. ‘Advanced’화면에서 검색필드 지정 후 검색어를 search하면 사용자가 원하는 검색결과를 찾는데 도움이 된다.

예) [TI] 제목, [TIAB] 제목 및 초록



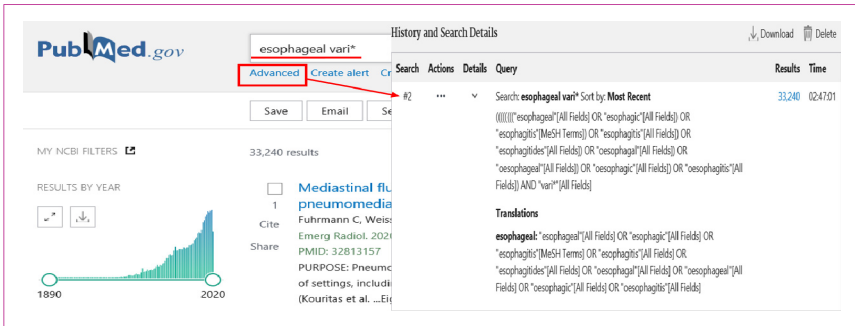
검색은 자동어휘연산기능에 의해 진행되며, 상단의 ‘History and Search details’ - ‘Details’ - ‘>’ 클릭을 통해 어떤 검색어들이 자동어휘연산기능에 의해 검색되었는지 확인할 수 있다.



2.2.3 절단자(*) 검색

동일한 개념으로 어미변화가 있는 용어는 절단자(*) 활용을 통해 관련 용어의 검색이 가능하다.

esophageal varices는 어미가 varice, varix로도 표현되므로 esophageal vari* 로 입력하여 검색하면 다양한 어미변화를 포함할 수 있다. 단, 불필요한 어미를 가진 단어들까지 찾을 수 있으므로 주의를 요한다.



2.2.4 검색어의 조합(Advanced Search)

예시 중 P에 해당하는 용어를 검색해 보았다. I에 해당하는 ligation(s)에 대해서도 MeSH 등으로 검색한다. P와 I 각 요소에 대한 검색이 완료되면 아래와 같이 검색 결과를 조합한다.

즉, 같은 요소 내에서는 OR로 모두 묶은 후 P와 I를 AND로 조합한다.

구분	검색결과 조합
Patient 검색	MeSH 검색 OR Text word 검색
Intervention 검색	MeSH 검색 OR Text word 검색
전체검색전략 (P & I)	Patient 검색 AND Intervention 검색

검색창 아래 Advanced를 클릭하면 연산자를 이용한 고급검색창으로 이동한다.



History에는 앞서 검색한 모든 검색어와 검색결과 문헌 수, 검색시간 등이 나열되어 있으며 이는 동일 IP로 접속 시 로그인 없이 8시간까지 자동 저장된다.

- ① 조합하려는 첫 번째 검색어의 'Actions' - '...' - 'Add query' 버튼을 누르면 위의 Query box 창에 입력되며
- ② 조합하려는 두 번째 검색어의 'Actions' - '...'에서 각 검색어를 연결하고자 하는 연산자를 선택하면
- ③ Query box에 검색식 한 줄이 완성되며
- ④ 'Add to history'를 누르면 'History and Search Details'에 추가된다.
('Search'를 누르면 해당 검색결과로 이동하므로 번거로울 수 있다.)

The screenshot shows the PubMed Advanced Search Builder interface. It is divided into two main sections: the top section for building a query and the bottom section for history and search details.

Top Section: Query Building

- Query box:** Contains the search query: "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh].
- History and Search Details:** A table showing previous searches:

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#4	...	>	Search: "Ligation" Sort by: Most Recent	83,903	00:31:42
#3	...	>	Search: "Ligation"[Mesh] Sort by: Most Recent	23,301	00:31:32
#2	...	>	Search: "Esophageal vari" Sort by: Most Recent	33,243	00:31:12
#1	...	>	Search: "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] Sort by: Most Recent	13,202	00:30:55

Bottom Section: Query Completion and History

- Query box:** The query is updated to: ("Esophageal and Gastric Varices"[Mesh]) OR (Esophageal vari*). The "Add query" button from the history table is highlighted with a red box and arrow, pointing to this query box.
- History and Search Details:** A new entry is added to the table:

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#5	...	>	Search: ("Esophageal and Gastric Varices"[Mesh]) OR (Esophageal vari*) Sort by: Most Recent	33,243	00:59:08
#4	...	>	Search: "Ligation" Sort by: Most Recent	83,903	00:31:42
#3	...	>	Search: "Ligation"[Mesh] Sort by: Most Recent	23,301	00:31:32
#2	...	>	Search: "Esophageal vari" Sort by: Most Recent	33,243	00:31:12
#1	...	>	Search: "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] Sort by: Most Recent	13,202	00:30:55

Annotations:

- ① Add query를 누르면 해당줄이 Query box에 입력됨 (Red box around 'Add query' button in history table, arrow pointing to query box)
- ② 조합하려는 검색식의 연산자 선택 (Red box around 'Add with AND' button in history table, arrow pointing to query box)
- ③ 검색식 한 줄 완성 (Red box around the completed query in the query box)
- ④ Add to History를 누르면 History and Search Details에 완성된 검색식이 추가됨 (Red box around 'Add to History' button in query box, arrow pointing to the new entry in the history table)

완성한 검색식은 아래와 같으며, 최종 검색문헌 개수를 클릭하면 검색결과 창으로 이동한다.

History and Search Details

검색문헌 수를 클릭하면 검색 결과창으로 이동

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#7	...	>	Search: ("Esophageal and Gastric Varices"[Mesh]) OR (Esophageal vari*) AND ("Ligation"[Mesh] OR (Ligation*)) Sort by: Most Recent	P&I 1,851	01:00:06
#6	...	>	Search: ("Ligation"[Mesh] OR (Ligation*)) Sort by: Most Recent	I 83,903	00:59:37
#5	...	>	Search: ("Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] OR (Esophageal vari*) Sort by: Most Recent	P 33,243	00:59:08
#4	...	>	Search: Ligation* Sort by: Most Recent	I 83,903	00:31:42
#3	...	>	Search: "Ligation"[Mesh] Sort by: Most Recent	I 23,301	00:31:32
#2	...	>	Search: Esophageal vari* Sort by: Most Recent	P 33,243	00:31:12
#1	...	>	Search: "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] Sort by: Most Recent	P 13,202	00:30:55

2.2.5 검색 필터 활용(Additional filters)

보다 원하는 결과에 근접한 검색 결과를 얻기 위해 다양한 조건을 지정하여 검색을 하는 기능이다. 여러 조건으로 다중선택이 가능하다. 동일필터 내에서는 OR로 검색되며, 필터 간에는 AND로 검색된다.

검색 결과창 화면 왼쪽에 나열된 항목이 Additional Filters이다.

Additional filters 클릭시 표시된 필터 외에 추가적으로 적용할 수 있는 필터목록을 보여줌

제한하고자 하는 필터유형을 선택한 후, 아래화면과 같이 'Additional filters'를 클릭하면 다양한 선택가능항목을 추가로 표시할 수 있다. 여기서 선택한 항목은 단순히 보여주기 단계이고 필터가 적용되지 않는 상태이다.

Additional filters를 누르면 왼쪽에 더 많은 선택항목을 표시할 수 있음

원하는 필터를 왼쪽에 표시된 항목에서 클릭하면 체크표시가 나타나며 해당 필터가 적용된다.

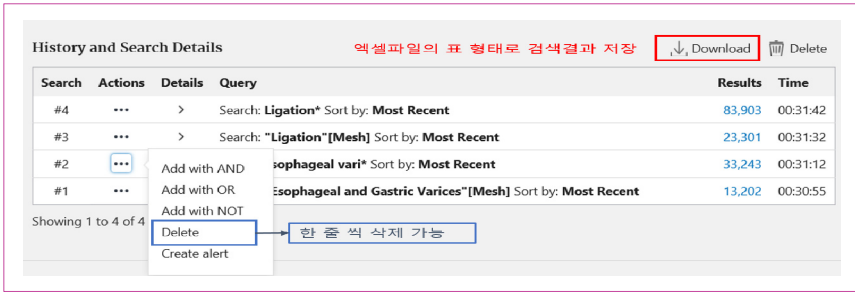
예를 들어, 검색된 문헌 중 체계적 문헌고찰을 찾고자 할 때는 아래와 같이 'Article type'에서 Meta Analysis와 Systematic reviews를 선택하면 된다. 단, 연구유형 분류는 필터만으로는 정확하지 않으므로 직접 서지사항 및 본문을 확인하여 적절한 문헌을 선택하도록 한다.

적용된 필터가 표시됨

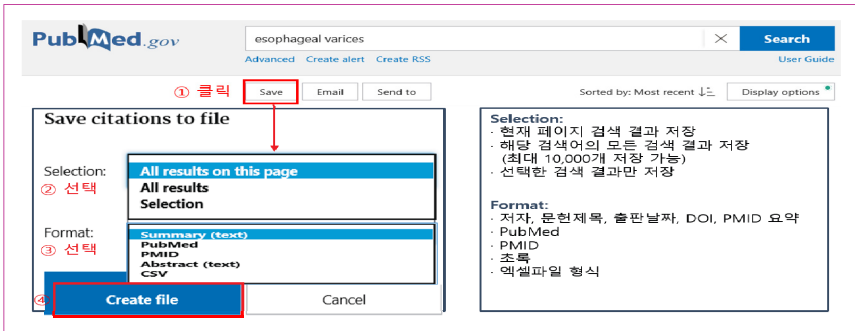
선택하고자 하는 필터를 클릭하면 체크표시와 함께 필터가 적용됨

2.2.6 검색 결과 저장

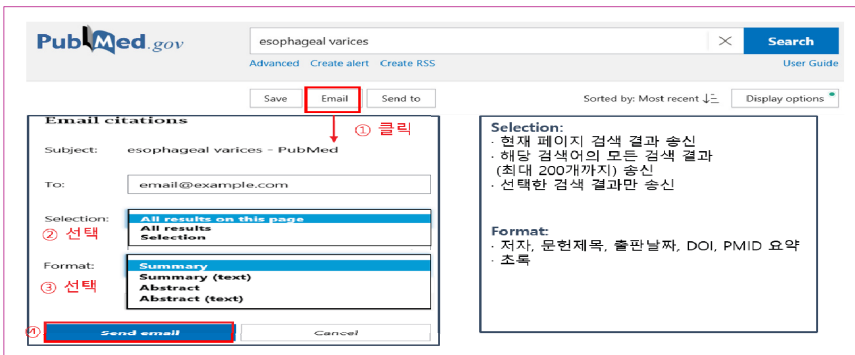
검색 결과를 저장하려면, History창에서 엑셀파일로 저장하거나 검색 결과 조회 화면에서 저장하는 방법이 있다.



아래와 같이 검색 결과 조회화면에서 Save를 클릭하여 PC에 저장이 가능하며, 검색어의 모든 검색 결과 저장 시 최대 10,000개까지 저장이 가능하다.



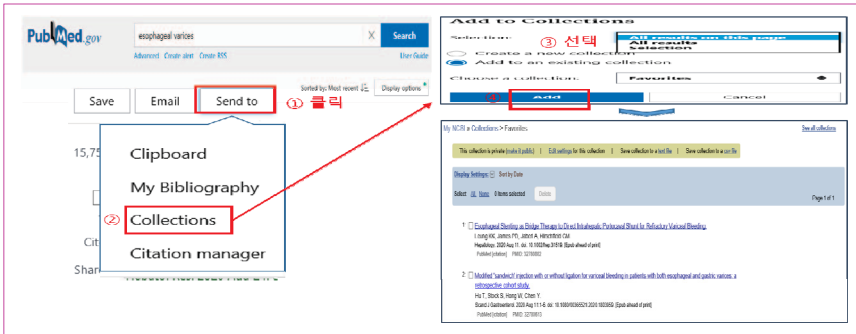
PubMed에서 검색된 결과를 E-mail로 200개까지 송신 가능하다.



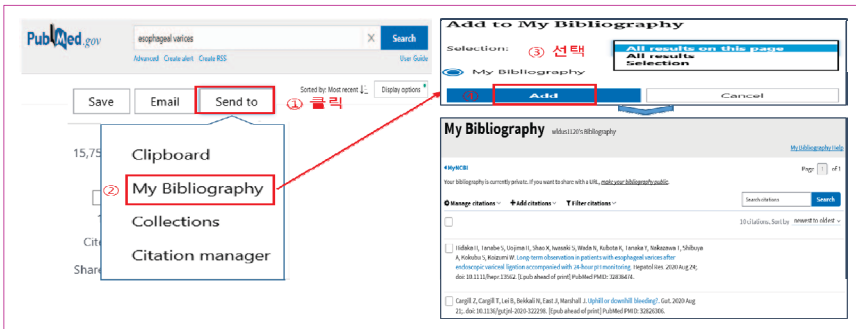
‘Send to’ - ‘Clipboard’에 검색 서지 정보 중 선택내용을 일시적으로 8시간까지 최대 500개 저장 가능하며 임시저장 된다.



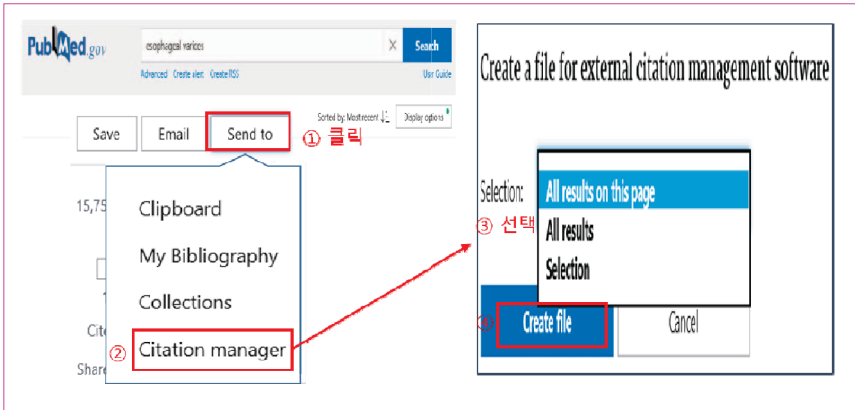
연구저장 하려면 개인계정 생성 후 선택내용이 최대 1,000개까지 ‘Send to’ - ‘Collection’에 저장된다.



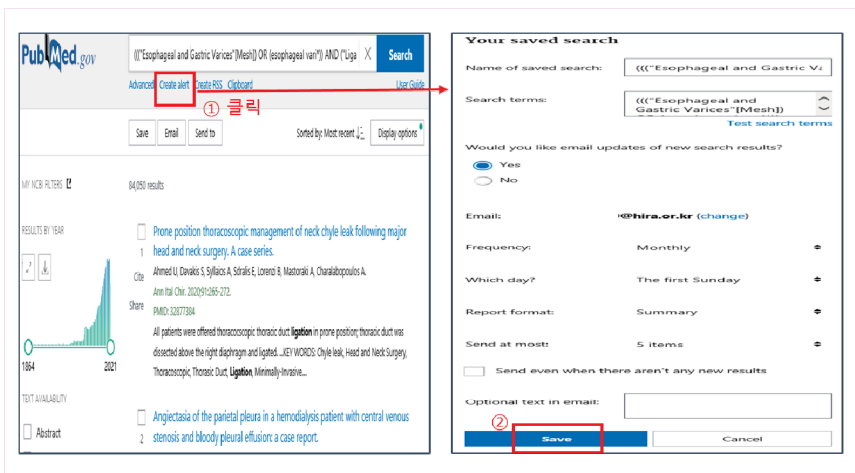
저장한 서지사항을 인용 형식으로 ‘Send to’ - ‘My Bibliography’에 최대 100개 까지 저장 가능하다.



‘Send to’ - ‘Citation manager’를 통하여 서지관리도구로 인용 정보 반출이 가능하며 PC에 저장된다.



검색어 결과조회화면에서 ‘Create alert’를 클릭하여 파일명, 자신의 e-mail을 입력하고 업데이트 정보 신청, 업데이트 주기 선택 후 save를 누르면 메일로 업데이트 소식을 받을 수 있다.



3. Cochrane Library 검색하기

3.1 개요

Cochrane Library(www.cochranelibrary.com)는 1993년 영국에서 설립된 비영리 단체 Cochrane Collaboration에서 운영하는 DB로 보건의료분야 관련 의사결정에 정보제공을 위한 양질의 독립적인 근거를 보유하고 있다.

Cochrane Library는 Cochrane Database of systematic review(CDSR, Cochrane review), Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), Cochrane Clinical Answers(CCA)의 데이터베이스를 제공하고 있다. 특히 Cochrane Collaboration에서 수행하는 Cochrane review는 주로 RCT를 대상으로 수행한 체계적 문헌고찰이기 때문에 범주 1에 해당하는 문헌을 찾는데 용이하다. Cochrane Database of systematic review(CDSR, Cochrane review), Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), Cochrane Clinical Answers(CCA) DB의 특징은 <표 32>와 같다.

<표 32> Cochrane Library 각 데이터베이스의 종류 및 특징

■ Cochrane Database of systematic review(CDSR, Cochrane Review)

Cochrane Review는 Cochrane Review Group에서 수행하는 peer reviewed systematic review.

특정 질환이나 문제에 대한 중재 효과를 요약하고 관련근거 분석결과를 제공
완료된 건의 원문과 현재 진행 중인 연구의 protocol을 제공

■ Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)

MEDLINE과 Embase에 포함된 서지사항과 더불어 다른 곳에서 출판된 또는 출판되지 않는 연구문헌도 포함. 원문은 제공되지 않음

■ Cochrane Clinical Answers(CCA)

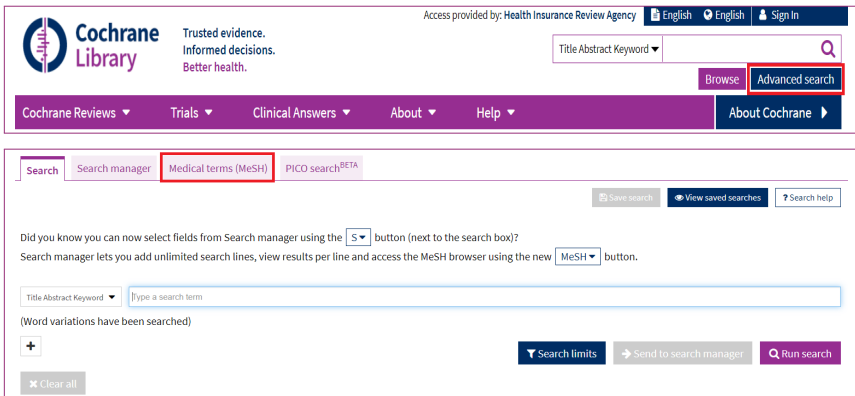
임상 질문 즉, Patient, Intervention, Comparison, Outcome (PICO)에 초점을 맞춰 Cochrane Review를 읽기 쉽도록 종합한 정보 제공
2018년 데이터베이스 등록

3.2 검색방법

Cochrane Library는 주로 RCT를 대상으로 수행한 체계적 문헌고찰(Cochrane Review)을 수행하고, CENTRAL DB를 보유하고 있어 「범주 1 및 범주 2」에 해당하는 문헌을 찾는데 용이하다. 검색결과, 각각의 자료원들이 별도로 구분되어 있어 원하는 자료형태에 쉽게 접근가능하다.

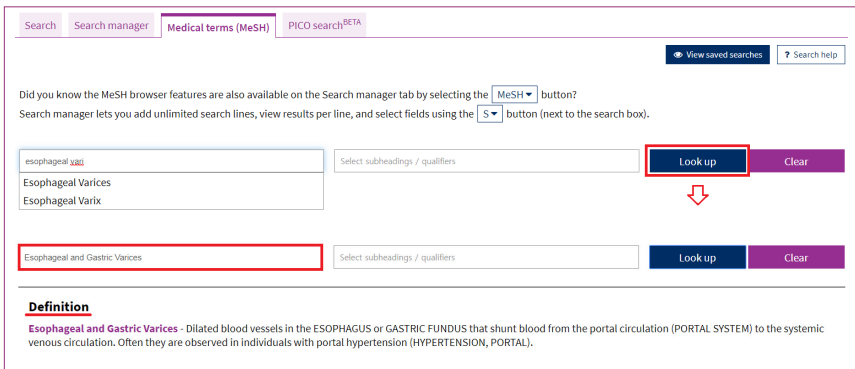
3.2.1 MeSH 검색하기

메인화면에서 Advanced search를 선택한 후, 다음 화면에 나타난 4개의 탭 중 Medical Terms(MeSH)를 클릭한다.



예시) P: 식도정맥류(esophageal varices)의 MeSH 검색

MeSH term 입력란에 'esophageal varices' 입력 후 Lookup을 클릭한다.



‘esophageal varices’의 MeSH term은 ‘Esophageal and Gastric Varices’로 부여되어 있음을 확인할 수 있다.

The screenshot shows the MeSH interface for the term 'Esophageal and Gastric Varices'. It includes a search bar at the top, a definition section, a thesaurus matches section, a MeSH Trees section, and a search results section. Red boxes highlight the definition, thesaurus matches, MeSH Trees, and search results sections.

Definition ①
Esophageal and Gastric Varices - Dilated blood vessels in the ESOPHAGUS or GASTRIC FUNDUS that shunt blood from the portal circulation (PORTAL SYSTEM) to the systemic venous circulation. Often they are observed in individuals with portal hypertension (HYPERTENSION, PORTAL).

Thesaurus Matches ②
Exact Term Match
Esophageal and Gastric Varices
 Synonyms: Varix, Esophageal; Esophageal Varices; Varices, Esophageal; Esophageal Varix; Varices, Gastric; Varix, Gastric; Gastric Varix; Gastric Varices

Phrase Matches
Esophageal and Gastric Varices
 Synonyms: Esophageal Varices

Any Word Match
Esophageal and Gastric Varices
 Synonyms: Varix, Esophageal; Esophageal Varices; Varices, Esophageal; Esophageal Varix; Varices, Gastric;

MeSH Trees ③
 MeSH term - **Esophageal and Gastric Varices**
 Explode all trees
 Single MeSH term (unexploded)
 Explode selected trees **Select**

Tree number 1

Digestive System Diseases [+8]
Gastrointestinal Diseases [+9]
Esophageal Diseases [+11]
 Barrett Esophagus
 Deglutition Disorders [+1]
 Diverticulosis, Esophageal
Esophageal and Gastric Varices
 Esophageal Atresia
 Esophageal Cyst
 Esophageal Fistula [+1]
 Esophageal Neoplasms [+1]
 Esophageal Perforation [+1]

Search Results ④
 There are **874** results for your search on
 - MeSH descriptor: Esophageal and Gastric Varices
 - Explode all trees
Add to search manager

Trials	860
Cochrane Reviews	14

Save search **View results**

① Definition: MeSH 용어 정의
 ② Thesaurus matches: 일치하는 MeSH 유무 확인 및 유의어 제시
 ③ MeSH Trees: 해당 MeSH term의 상하위 구조 확인 및 선택범위 결정
 ※ 하위구조를 지정하지 않을 경우 'Single MeSH term(unexploded)' 선택
 ④ Search results: 각 DB 별 검색결과 개수 확인

검색결과를 확인한 후 검색된 MeSH 용어를 search manager로 이동하여 검색한다. 이동방법은 search results 란에 있는 ‘Add to search manager’를 click 하여 검색이력을 저장한다.

3.2.2 자연어(Text word) 검색

자연어 검색은 Advance search의 Search 탭에서 검색한다. 메인 검색창에서 입력 후 엔터키를 눌러도 같은 결과를 얻을 수 있다.

esophageal varices를 자연어로 검색하면 아래와 같은 결과를 확인할 수 있다. 향후 검색전략에 따라 P와 I를 연산자로 조합하려면, MeSH와 마찬가지로 'Add to search manager'를 클릭하여 Search Manager로의 이동이 필요하다.

Advanced Search

Search Search manager Medical terms (MeSH) PICO search^{BETA}

Save search View saved searches Search help

Did you know you can now select fields from Search manager using the **S** button (next to the search box)? Search manager lets you add unlimited search lines, view results per line and access the MeSH browser using the new **MeSH** button.

Title Abstract Keyword esophageal varices

(Word variations have been searched)

Search limits Send to search manager Run search

검색 결과를 search manager로 이동

Advanced Search

Search Search manager Medical terms (MeSH) PICO search^{BETA}

Save this search View saved searches Search help

#1	MeSH descriptor: (Esophageal and Gastric Varices) explode all trees	MeSH 편집	MeSH	874
#2	(esophageal varices)3,ab,kw (Word variations have been searched)	Search 편집	S Limits	1578
#3	Type a search term or use the S or MeSH buttons to compose	S	MeSH Limits	N/A

Highlight orphan lines

또한, 'Search manager' 탭에서 제목, 초록, 기타 서지사항 등 검색필드를 지정하여 자연어 검색이 가능하다.

예) [AB] 초록, [TIAB] 제목 및 초록

Advanced Search

Search Search manager Medical terms (MeSH) PICO search^{BETA}

Save this search View saved searches Search help

클릭

S MeSH Limits N/A

클릭

Advanced Search

Search Search manager Medical terms (MeSH) PICO search^{BETA}

Save this search View saved searches Search help

Type a search term or use the S or MeSH buttons to compose

S MeSH Limits N/A

Type a search term

검색어 입력

클릭

Advanced search box

Highlight orphan lines

Save this search View saved searches Search help

Print

① 검색 필드 지정

절단검색 방법은 PubMed와 동일하게 *를 사용하여 진행하면 된다.

3.2.3 검색어 조합

검색어의 조합은 Search manager에서 이루어진다. Cochrane Library에서는 검색어를 조합할 때 각 검색어의 해당숫자(#No) 및 연산자를 직접 입력한다.

예) #1 or #2, #3 and #4

The screenshot shows the 'Advanced Search' interface with a 'Search manager' tab. It lists 8 search items. Item #7 is highlighted with a red box, showing the search string '#5 and #4' and a limit of 429. The search string is composed of 'P and I' from items #5 and #4. Other items include MeSH descriptors for esophageal varices and ligation, with limits ranging from 613 to 1578.

3.2.4 제한검색

최종 검색 후 검색 제한이 필요할 때 활용한다. 'search manager'의 'Limits'를 선택하면 아래의 화면이 나타난다. 제한하고자하는 사항을 선택하거나 입력해서 진행하면 된다.

The screenshot shows the 'Search limits' dialog box. It has several sections:

- Content type:** Includes checkboxes for Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers, Editorials, and Special collections.
- Cochrane Library publication date:** Includes radio buttons for 'All dates', 'The last month', 'The last 3 months', 'The last 6 months', 'The last 9 months', 'The last year', 'The last 2 years', and a 'Between' option with dropdowns for months and years.
- CENTRAL Trials only:** Includes a radio button for 'Original publication year' with a '3' icon, and options for 'All years', 'Between' (with year dropdowns), and 'Search word variations' (with an example).
- Cochrane Group:** Includes a dropdown menu labeled 'Choose Cochrane Group'.

 At the bottom, there are 'Clear' and 'Apply limits' buttons.

3.2.5 검색결과 보기

검색결과 숫자를 click하면 세부내용을 확인할 수 있다. 아래 화면을 통해 전체 검색결과 및 각 DB별 검색결과에 대한 정보를 함께 제공한다.

기본적으로 Cochrane Review의 결과를 제시해주며, 선택에 따라 해당 DB의 결과를 보여준다. 개별 문헌을 선택하면 원문도 함께 확인 할 수 있다.

Filter your results

Date ⓘ

Publication date

The last 3 months 0

The last 6 months 0

The last 9 months 1

The last year 2

The last 2 years 2

Custom Range:

dd/mm/yyyy to dd/mm/yyyy

Apply Clear

Status ⓘ

New search 1

Language ⓘ

Español 5

Show 5 more ▾

Type ⓘ

Intervention 5

Topics ⓘ

+ Gastroenterology & hepatology 5

Cochrane Reviews	Cochrane Protocols	Trials	Editorials	Special collections	Clinical Answers	Other Reviews
5	1	422	0	0	1	5

5 Cochrane Reviews matching "#7 - #5 and #6"

Did you mean: [Rand](#) | [band](#) | [hand](#)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Issue 5 of 12, May 2020

Select all (5) Export selected citation(s) Show all previews

Order by Relevancy Results per page 25

- Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults**
Lise Lotte Gluud, Aleksander Krag
Intervention Review 15 August 2012 Free access
Show preview ▾
- Band ligation versus no intervention for primary prevention of upper gastrointestinal bleeding in adults with cirrhosis and oesophageal varices**
Sonam Vadera, Charles Wei Kit Yong, Lise Lotte Gluud, Marsha Y Morgan
Intervention Review 20 June 2019 Free access
Show PICO's ^{BETA} ▾ Show preview ▾
- Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension**
Eddy Rios Castellanos, Pamela Seron, Javier P Gisbert, Xavier Bonfill Cosp
Intervention Review 12 May 2015 Free access
Show PICO's ^{BETA} ▾ Show preview ▾
- Band ligation versus beta-blockers for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis**
Juan Cristóbal Gana, Lorena I Cifuentes, Daniela Gattini, Luis A Villarroel del Pino, Alfredo Peña, Romina Torres-Robles
Intervention Review 24 September 2019 Free access
Show PICO's ^{BETA} ▾ Show preview ▾

3.2.6 검색결과 저장

검색결과는 일반적으로 'Trials' 탭에서 반출한다. 검색결과 논문 전체선택 또는 원하는 논문을 선택하여 format 지정 후 다운로드 한다.

The image shows a screenshot of the Cochrane Central Register of Controlled Trials search results page. At the top, there are navigation tabs: 'Cochrane Reviews' (16), 'Cochrane Protocols' (2), 'Trials' (1482), 'Editorials' (0), 'Special Collections' (0), and 'Clinical Answers' (2). A search filter is applied: '#1 - (esophageal varices):ti,ab,kw'. Below the search results, there are three trial entries listed with checkboxes. The first entry is 'Transparent Cap-assisted Endoscopic Sclerotherapy' (NCT02361593). The second is 'To Compare the Efficacy of Endoscopic Ultrasound Assisted Endoscopic Glue Injection and Conventional Endoscopic Injection Therapy for Prevention of Gastric Variceal Rebleed' (NCT01631890). The third is 'Treatment of Gastric Varices Using EUS Guided Techniques' (NCT03155256). Below the list, there is a red arrow pointing down to a dialog box titled 'Export selected citation(s)'. The dialog box shows '1482 citation(s) selected for download' and lists import options: 'Plain text', 'RIS (EndNote)', 'RIS (Reference Manager)', 'RIS (ProCite)', 'Bibtex', and 'CSV (Excel)'. The 'RIS (EndNote)' option is selected. Below the options, there is a 'Preview of format' section showing citation details for the first trial. At the bottom of the dialog, there is a checkbox for 'include abstract' and a 'Download' button.

4. Embase 검색하기

4.1 개요

Embase(<http://www.embase.com>)는 네덜란드 Elsevier사의 DB로 생의학 및 약학 관련 정보를 제공하고 있다. 저널과 컨퍼런스 초록 등 광범위한 분야를 포함하고 있으며 의약품과 질병정보 검색을 지원한다. 매일 업데이트되며 유럽지역 등 비영어권 논문을 MEDLINE보다 많이 보유하고 있다. 또한, 출간되지 않은 학회 발표 등의 초록을 포함하고 있는 것이 중요한 특징이다.

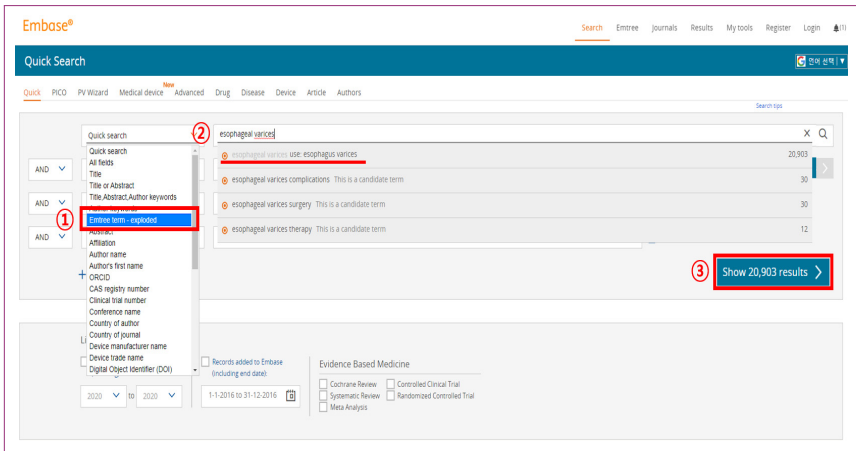
Embase는 Emtree라는 시소러스(Thesaurus)를 보유하고 있다. MEDLINE의 MeSH보다 두 배 많은 용어를 보유하고 있어 포괄적이고 정밀한 검색이 가능한 장점이 있다. 현재는 MEDLINE 검색결과까지 함께 제공하고 있다.

4.2 검색방법

4.2.1 Emtree 검색하기

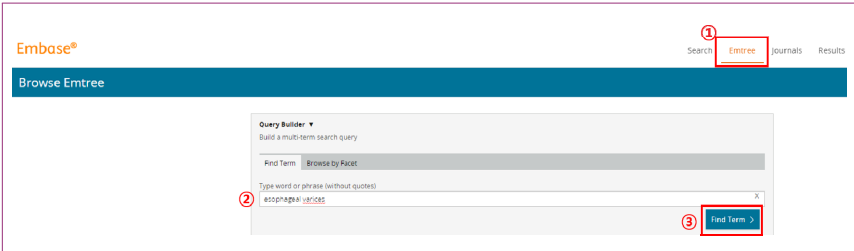
메인화면에서 Quick search로 되어있는 선택창을 클릭하여 ‘Emtree term-exploded’를 선택한다. 검색어 입력 후 Show results를 클릭한다.

esophageal varices의 Emtree를 검색하면 ‘esophagus varices’로 색인된 것을 자동완성을 통해 쉽게 확인할 수 있다.

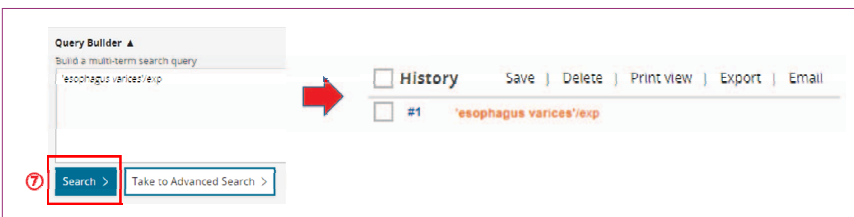
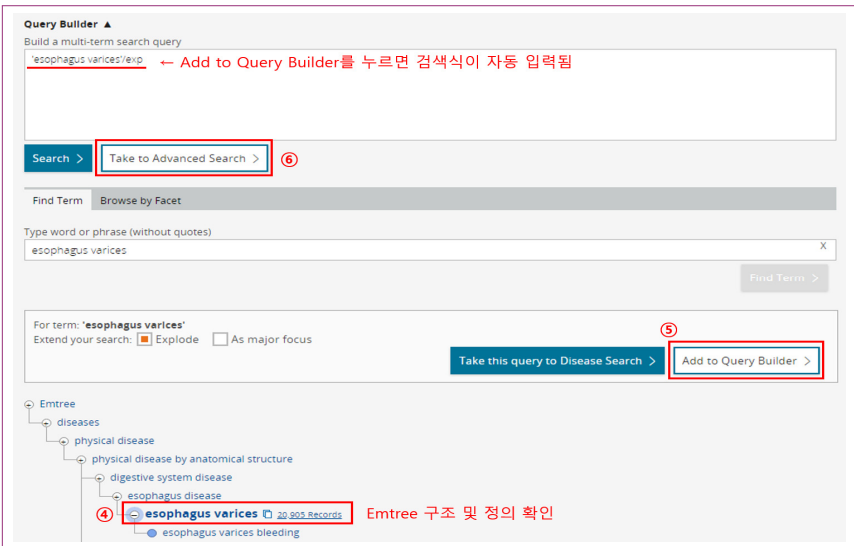


다른 방법으로는,

- ① 'Emtree' 선택
- ② 키워드 입력 후,
- ③ 'Find Term'를 누르면 여러 Emtree 검색 결과가 나타난다.



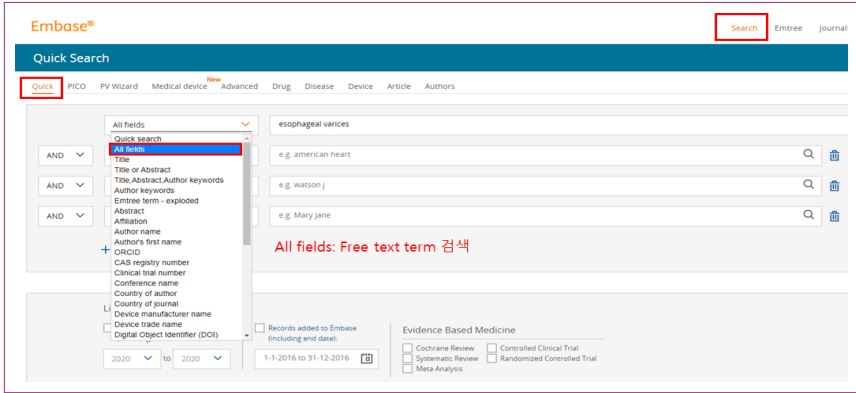
- ④ 해당 Emtree 용어의 정의 및 상·하위 구조를 확인하고
- ⑤ 'Add to Query Builder'를 누르면 검색식이 Query Builder에 자동입력 됨
- ⑥ 'Take to Advanced Search'를 누르면 Advanced Search 창으로 이동
- ⑦ 'Search'를 누르면 History에 Emtree 검색식이 완성된다.



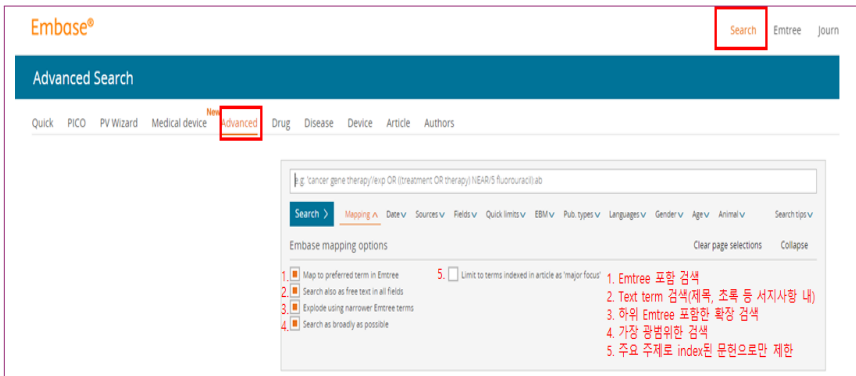
4.2.2 자연어(Text word) 검색

‘Quick search’나 ‘Advanced search’ 메뉴를 이용한다. 절단검색(*)도 PubMed와 동일하게 사용할 수 있다.

(1) Quick Search 이용



(2) Advanced Search 이용



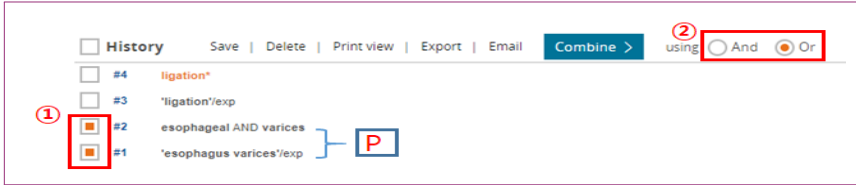
Advanced search에서는 제한 검색을 활용하여 원하는 결과에 근접한 검색결과를 얻기 위해 다양한 조건을 지정하여 검색할 수 있다.

출판일자, 검색원(EMBASE/ MEDLINE 선택), 검색필드, EBM(체계적 문헌고찰/ 무작위배정임상시험/ 메타분석 등), 출판형태, 출판언어, 성, 연령, 동물실험 등 다양한 조건을 선택하여 검색가능하다.

‘ligation’에 대하여 Emtree 및 자유형식 검색어 검색도 함께 한다.

4.2.3 검색어 조합

각 검색어를 선택하고 연산자를 선택한 후 'combine'을 click하여 조합한다.



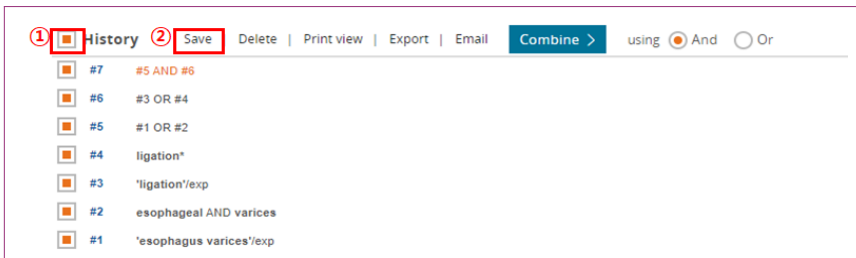
P(Patients) & I(Intervention)조합이 완료되면 검색결과를 확인할 수 있다.



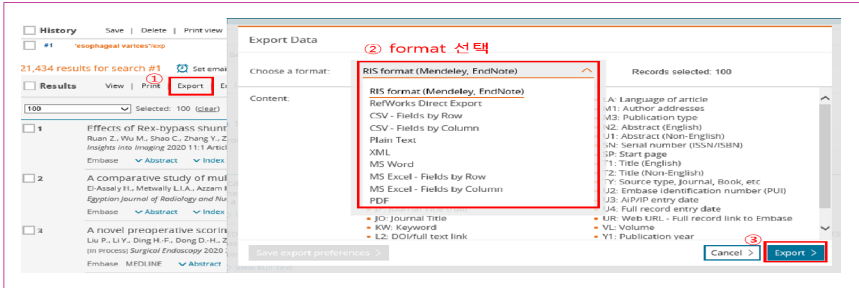
검색결과 창 왼쪽의 Results Filter를 통해 원하는 범위로 좁혀 검색을 완료할 수 있다. 특히 Drug, Disease, Device 별 세부분류로 선택가능하며 약품 및 의료 기기의 상품명, 제조사명 별 검색 등의 기능도 있다.

4.2.4 저장하기

저장하고자 하는 검색식을 체크박스로 선택 후, Save 버튼을 누른다.



논문은 한번에 10,000개까지 반출이 가능하다.

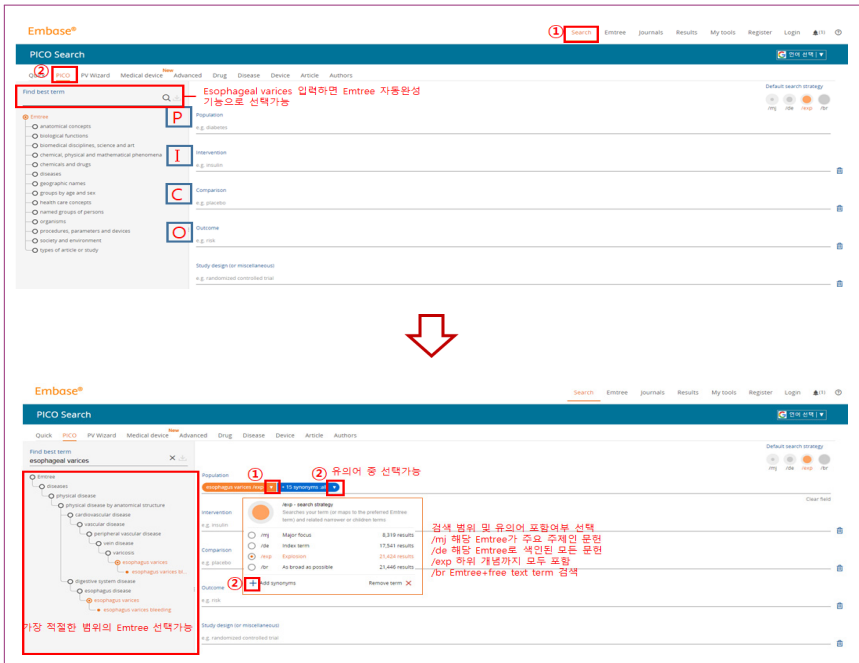


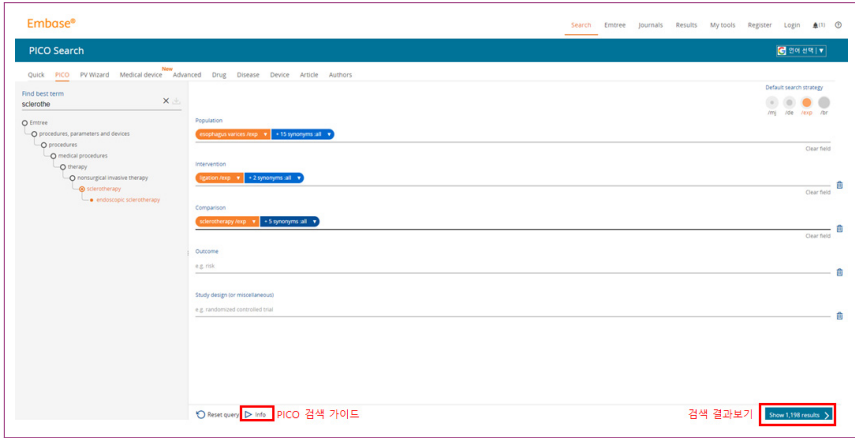
4.2.5 기타: PICO 검색

Embase의 PICO Search를 이용하면 보다 간단한 검색이 가능하다.

PICO 각 요소별로 Emtree, Free text 검색범위 선택이 자유로우며 유의어 포함 여부, Study design도 선택할 수 있다.

검색어를 Token형태로 나열한 뒤, 'Show results'를 누르면 검색이 완성된다.

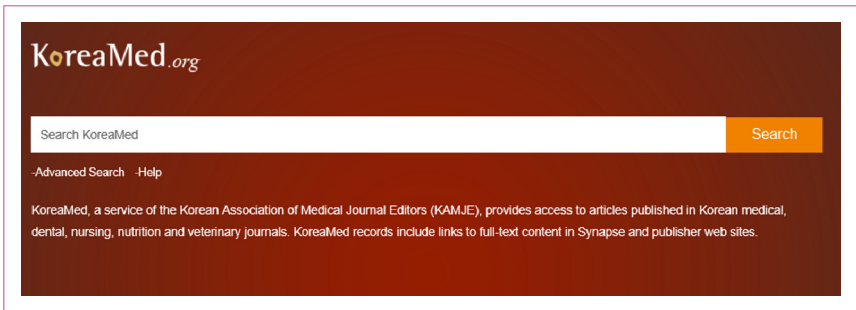




5. KoreaMed 검색하기

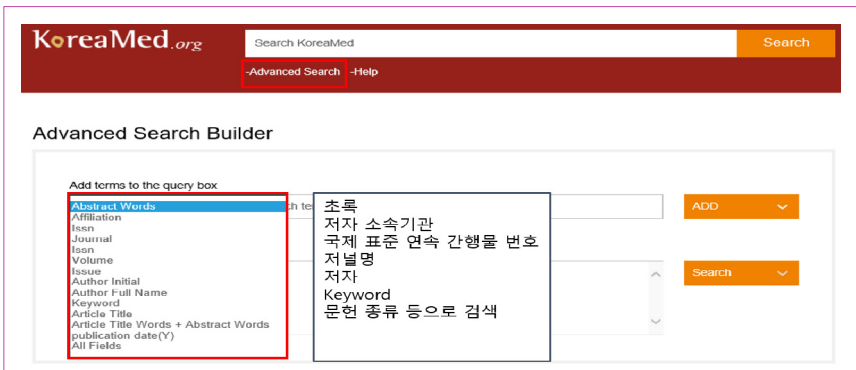
5.1 개요

KoreaMed(www.koreamed.org)는 국내 의학 데이터베이스로서 대한의학회 산하 대한의학회학술지 편집인협의회(Korean association of medical journal editors KAMJE)에서 운영하고 있다. 우리나라의 의학, 치의학, 간호학, 영양학 및 수의학 관련 저널에 출판된 문헌서지를 제공한다. 전문을 제공하는 사이트와의 연결도 함께 제공하고 있다.

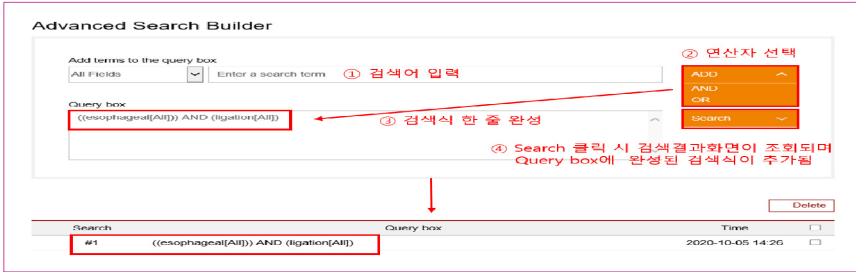


5.2 검색방법

KoreaMed는 검색 시 초록이나 국제 표준 연속 간행물 번호 및 저널명 등을 선택하여 검색이 가능하다.



또한, 검색 후 연산자 조합이 불가능하므로 검색 시에 P and I 조합으로 검색하게 되며 영문검색만 가능하다.



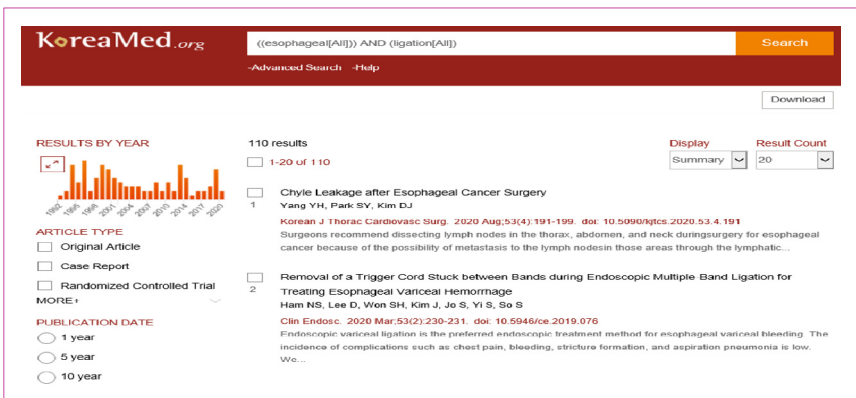
그 외 KoreaMed 검색에 참고할 내용은 다음 <표 33>으로 정리하였다.

<표 33> KoreaMed 특성

구분	Mesh 검색	원문 제공	불리언연산자 절단어 사용 검색필드(tag)	구(phase) 검색	검색 history	서지정보반출 (한번에 반출 가능정도)	기타
기능	추후 업데이트 예정	일부	가능	"큰 따옴표"	제공	Text Endnote (현재 페이지 500개까지 반출 가능)	영문 검색만 가능

5.3 검색결과

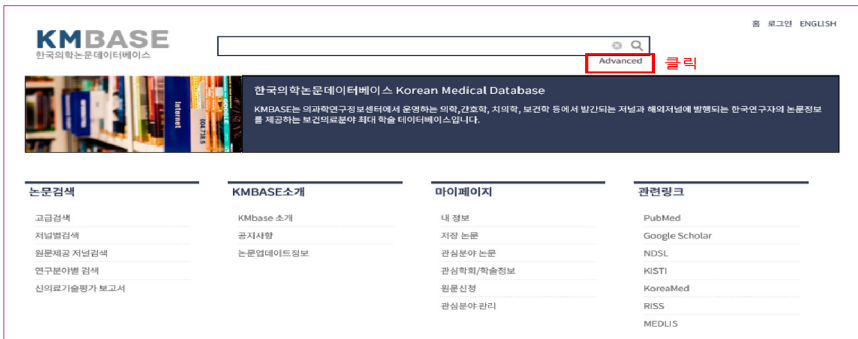
검색결과는 summary형식으로 제시하여 주며 페이지 당 20~500개의 논문을 보여 준다. display 형식 지정과 저장을 할 수 있는 기능을 보유하고 있다.



6. Kibase 검색하기

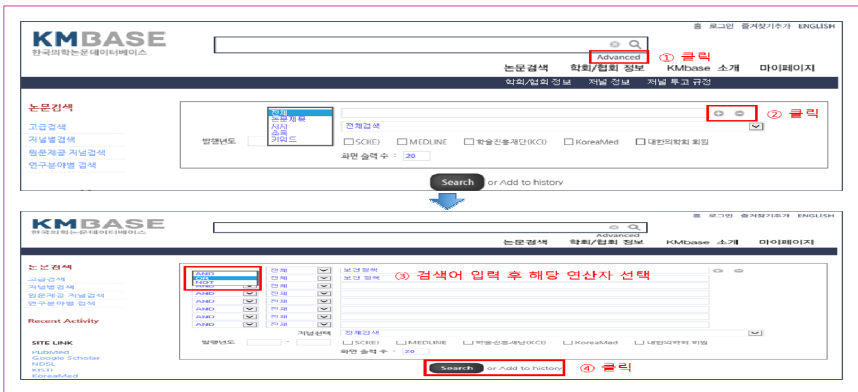
6.1 개요

Kibase(<http://kibase.medric.or.kr>)는 한국에서 발간되는 보건의료 분야 저널의 서지, 초록 및 원문검색 데이터베이스로서 과학기술부 한국과학재단 의학연구정보센터 (MedRIC)에서 1997년 설립하여 비영리로 운영되고 있다. 의학, 치의학, 약학, 한의학, 수의학 및 간호학 분야 등의 저널과 원문제공 서비스도 이루어지고 있다.



6.2 검색방법

검색창에서 P and I 조합이 가능하다. 검색영역이 논문제목으로 지정되어 있으므로 '전체' 영역으로 선택해야 제목, 초록, 주어 등이 고려되어 검색된다. 한글의 경우 띄어쓰기에 따라 검색결과가 달라지기도 한다.



검색결과를 출판년도로 제한할 수 있고, 결과 내 검색, 원문 제한 검색, 링크아웃 제한검색 기능이 있다.

서지정보는 현재페이지 화면에 출력된 논문까지 반출이 가능하며, 화면 출력 수는 원하는 만큼 임의로 기입이 가능하기 때문에 많은 양을 한꺼번에 반출하는 것이 가능하다.



그 외 논문 검색에 대하여 아래의 사항을 참고하여 검색하고 Kibase의 특성에 대해 아래의 <표 34>에 정리하였다.

..... 논문 검색 Tip

① 검색시 입력한 단어는 단어가 어절의 처음에 올 경우에만 검색이 됩니다. 어절의 중간에 오는 용어는 처음에 오는 용어와 함께 검색해야만 검색이 됩니다.
 예1) 논문제목 : 급성 출수염 환자에서 발생한 후복막 농양
 → 위 논문을 '복막'으로 검색하면 검색이 되지 않으며, 어절의 처음에 오는 '후'라는 용어를 같이 사용하여 '후복막'으로 검색해야 검색이 됩니다.
 예2) 논문제목 : 경제성장모형을 이용한 공공보건정책 사업의 경제적 효과 분석
 → 위 논문을 검색하려면 '공공보건정책'이라는 용어를 입력해야지만 검색이 됩니다. 단 어절의 시작 단어를 '공공보건'으로 검색을 해도 검색이 됩니다. 하지만 어절의 중간에 해당하는 '보건정책'으로 검색을 하면 검색이 되지 않습니다.

② 띄어쓰기가 되어 있는 경우 검색이 되지 않기 때문에 복합어인 경우 띄어쓰기를 한 경우도 같이 검색하면 더 많은 결과를 얻어실 수 있습니다.
 예) 논문1 제목 : 방사선사의 교육시스템과 보건정책에 대한 조사 연구
 논문2 제목 : 근거 중심 보건 정책의 개념 및 발전 방향
 → 이 경우 '보건정책'이라는 키워드와 '보건 정책'이라는 키워드를 '또는(or)'으로 연결하여 검색하면 두 논문이 모두 검색됩니다.

<표 34> Kibase 특성

구분	Mesh 검색	원문 제공	불리언 연산자	구(phase) 검색	검색history	서지정보반출 (한번에 반출 가능정도)
기능	불가	링크제공	불완전 (검색 필드간 사용)	불가	제공 (로그인 후 사용가능)	Excel로 저장 Endnote(ris파일) 반출 (많은 양 한꺼번에 반출 가능)

[부록 2] 참고문헌 출처 기재방법

최근 우리나라 학계에서 표절은 많은 논란의 대상이 되고 있다. 표절(Plagiarism)은 타인의 아이디어, 과정(방법), 결과물, 문장 등을 적절한 인용이나 승인없이 도용하는 행위로 정의되며 잘못된 인용, 참고문헌 오류 및 참고문헌 누락도 주의해야할 사항이다⁶⁸⁾. 따라서, 근거문헌을 수록할 때는 정보의 출처를 반드시 밝혀야 한다.

EBRM에서는 출처를 Vancouver style에 따라 기재하도록 권고한다. 참고문헌 출처 기재 요령은 아래와 같다.

[참고문헌 출처 기재 요령]

- Vancouver style에 따라 기술하되 저자는 제 1저자만 기술하고 2명 이상 시 제 2저자 이후는 'et al'로 표기하여 생략한다.
- 정기간행물: 저자. 논문제목. 학술지명. 년도; vol: page.(끝나는 페이지 중 시작과 겹치는 부분은 표시하지 않음)
- 단행본: 저자. 책 제목. edition. 출판도시: 출판사. 출판연도.

영문 문헌

정기간행물 Annas GJ. New drugs for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1997;337:435-9.

단행본 Grinspoon L, et al. Marijuana: the forbidden medicine. London: Yale University Press; 1993.

한글 문헌

정기간행물 정수룡 외. 당뇨병성 관상동맥 환자에서 관상동맥 협착에 대한 임상적 특징과 관상동맥 조영술 소견의 비교 분석. 대한내과학회지 2003;65:188-9

단행본 한규섭 외. 수혈의학. 제2판. 서울: 고려의학; 1999.

68) 김수영. 표절과 올바른 인용 방법. 가정의학회지. 2008;29:167.

[참고]

■ **피인용 지수, 영향력 지수(Impact Factor, IF)**

주로 한 학술지에 실린 하나의 논문이 인용된 수를 그 학술지에 출판된 모든 논문의 수로 나누어 표준화 한 값으로 그 논문이 학계에 미친 영향 정도를 파악하는 것에 도움이 된다. 학술지의 중요성을 측정할 때 많이 이용되기 때문에 학술지 영향력 지수라고 불리기도 한다. 혹은 피인용 지수라고 하기도 한다.

1963년에 Science Citation Index(SCI)*가 출판되어 '영향력지수(Impactor Factor)'라는 용어가 처음 사용되었고 1973년부터 SCI의 인용문헌 데이터를 분석하여 영향력지수 값을 산출한 Journal Citation Report(JCR)이 발간되었다.

SCI 영향력지수는 지수산출연도를 기준으로 "최근 2년간의 특정 학술지 논문이 금년에 발행된 모든 학술지에 인용된 총 인용횟수를 최근 2년간 학술지에 수록된 총 논문수로 나눈 값"으로 이 지수는 출판연도로부터 최근 2년을 기준으로 일정기간 동안 한편이 받은 평균인용수를 가리킨다.⁶⁹⁾

$$Impact\ factor = \frac{\text{최근 2년간 총 피인용 횟수}}{\text{최근 2년간 학술지에 등재된 총 논문수}}$$

영향력지수가 높은 학술지에는 질적 수준이 높은 논문이 많이 게재되며 결과적으로 학술지의 신뢰도가 다시 높게 평가된다. 그러나 이러한 영향력지수는 학술지 선정을 위한 보조적인 데이터로 판단되어야 하지만 현재는 학술지에 게재된 단일 논문과 해당 논문의 저자 영향력 측정에 확장하여 적용함으로써 많은 문제점들이 지적되고 있다.

Tip! JCR에서의 Impact factor 검색은 유료서비스이므로 google(검색창에 "저널명 impact factor"로 입력)이나 www.bioxbio.com 등을 이용하면 쉽게 검색 가능

* **과학인용색인(Science Citation Index, SCI®)**

미국의 ISI에서 1960년에 만든 인용 색인이다. 지금은 Thomson Scientific이 소유하고 있다. 온라인 버전인 SCI 확장판(SCIE, Science Citation Index Expanded)이 있으며, 3,746개의 SCI 저널과 150개 분야의 8810개 SCIE 저널을 싣고 있다(2016.1 기준).

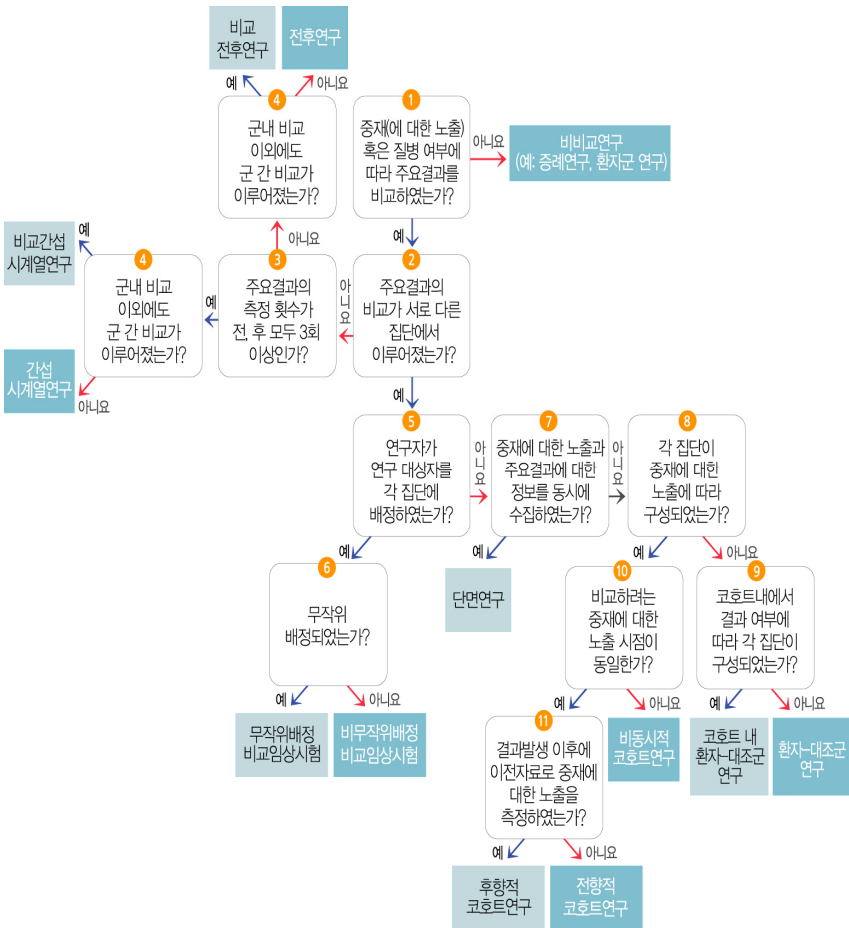
대한민국 교육과학기술부에서 각 대학의 연구능력을 평가할 때 "SCI급 논문횟수"를 집계하는데, 이 때의 SCI급에는 SCI, SCIE, 외에도 SSCI(Social Science Citation Index, A&HCI(Arts & Humanities Citation Index), SCOPUS 5가지를 말한다.

69) 최광남. 국내학술지 영향력 지표 분석을 위한 한국과학기술인용색인 연구. 한국문헌정보학회지 2004.;38(4):271-289

[부록 3] 임상연구 문헌 분류도구 - DAMI

임상연구 문헌 분류도구 - DAMI ver.2.0

(study Design Algorithm for Medical literature of Intervention)



[부록 4] 비뚤림 위험 평가도구

1. 무작위배정 임상연구 평가 도구(Cochrane's RoB 1.0)⁷⁰⁾

1. 무작위 배정순서 생성

무작위 순서의 부적절한 생성에 따른 선택 비뚤림(중재 배정 비뚤림)

비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>순서 생성에 무작위방법을 시행한 경우 예를 들어,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 난수표 이용 또는 컴퓨터를 이용한 난수 생성 • 동전던지기, 카드나 봉투섞기(꺼낸 카드는 다시 집어넣어야함), 주사위 던지기, 심지뽑기, *최소화법 등 사용. 그러나 '난수'임이 보장되는 수행과정 확인할 수 있어야 적절한 방법으로 볼 수 있음. 예를 들어, 동전을 던져서 앞면이 나오면 뒷면이 나올 때 까지 다시 던지지 않았음을 확인할 수 있어야 함 (배정순서 은폐와 연결됨). <p>*최소화법은 엄밀히 말해서 무작위로 순서가 배정 되는 것이라고 볼 수는 없으나 적절한 과정에 의해 수행된 최소화 법은 제대로 수행된 무작위배정으로 간주함.</p>
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>순서 생성에 무작위방법을 시행하지 않았거나 부적절한 방법을 사용한 경우 예를 들어,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 생년월일, 내원일 등의 규칙을 이용한 배정 • 환자 등록번호 또는 병록번호의 홀수 짝수 등 규칙을 이용한 배정 • 임상가의 판단에 따른 배정 • 환자의 선호도에 따른 배정 • 검사결과에 의한 배정 • 검사결과 순 또는 약제가 준비되는 순 등 이용가능 순에 의한 배정 • 배정자가 임의로 배정
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>무작위 배정순서 방법에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당 하는지 불확실한 경우</p>

70) Higgins et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ. 2011.343 doi:http://dx.doi.org/10/1136/bmj.d5928

2. 배정순서 은폐

부적절한 배정순서 은폐에 따른 선택 비풀림(중재 배정 비풀림)

<p>비풀림 위험 '낮음' 기준</p>	<p>적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐됨으로써 연구자가 배정내용을 알 수 없는 경우 예를 들어,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 독립적인 중앙 무작위배정 및 관리(웹기반, 전화, 제 3의 관리기관에 의한 무작위배정 통제 등) • 무작위배정순서에 의해 일련번호가 기록되어 있는 동일한 모양의 포장 사용 • 일련번호가 기록된 불투명하고 봉해진 봉투에 의한 배정순서 보관 및 개봉
<p>비풀림 위험 '높음' 기준</p>	<p>배정순서가 은폐될 수 있는 방법을 사용하지 않았거나 부적절한 방법의 사용에 의해 배정순서가 은폐되지 않은 경우 예를 들어,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 난수 또는 무작위배정순서가 기재된 표를 이용한 무작위 이행 • 밀봉되지 않거나 투명하거나 일련번호가 없는 등 안전장치가 없는 무작위 배정 봉투를 사용 • 교대 혹은 순환법 등의 순서를 사용 • 생일, 병록번호 등을 이용
<p>비풀림 위험 '불확실' 기준</p>	<p>배정순서 은폐 방법에 대한 비풀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당 하는지 불확실한 경우, 예를 들어 봉투에 의해 배정되어 있다고 했으나 일련번호, 밀봉, 투명 여부에 대한 기술이 없을 때</p>

**3. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림
연구 참여자, 연구자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 실행 비뚤림**

비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 눈가림이 시행되지 않았거나 불완전하나, 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 • 눈가림을 채택하여 수행하였고 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 • 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않았거나, 눈가림을 시도하였으나 방법이 부적절한 경우
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 • 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우

**4. 결과평가에 대한 눈가림
결과평가자가 배정된 중재를 알게 됨으로 인한 결과 확인 비뚤림**

비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 결과평가에 대한 눈가림을 채택하여 수행하였고 결과평가자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 • 눈가림이 시행되지 않았으나, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않은 경우 • 결과평가자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 • 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우

5. 불안정한 결과자료

불안정한 결과자료의 특성이나 처리로 인한 탈락 비뚤림

<p>비뚤림 위험 '낮음' 기준</p>	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 결측치가 없는 경우 • 결측치가 결과에 영향을 미치지 않는 경우(생존분석에서는 결측이 절단값으로 다루어짐) • 결측치가 중재군 간에 유사하게 발생하고 결측치가 발생한 원인도 유사함 • 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 관찰발생위험을 비추어볼 때 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 • 연속형 변수의 경우 결측값들로부터 예견되는 중재효과의 크기가 관찰된 효과의 크기 추정에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 보이지 않는 경우 • 적절한 통계적 방법을 사용하여 결측치를 대체한 경우
<p>비뚤림 위험 '높음' 기준</p>	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 상당수의 결측치가 존재하고 결측치의 원인이 실제 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우 - 중재군 간의 불균형한 결측치 수 차이 자체 또는 결측이 생긴 이유가 결과에 비뚤림을 초래할 수 있는 경우 • 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 결과변수의 관찰발생위험에 비추어 상당 수여서 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 • 연속형 변수의 경우, 결측 결과로부터 예견되는 군간 중재효과 차이가 (평균의 차이 혹은 표준화 평균의 차이)가 효과크기 추정결과에 임상적으로 유의한 비뚤림을 초래하기에 충분한 경우 • 무작위 배정된 중재를 받지 않은 사람이 상당수 임에도 중재 받은 대로만 분석을 수행하여(per-protocol analysis) 결과자료를 제시한 경우 • 부적절한 방법으로 결측치를 대체한 경우
<p>비뚤림 위험 '불확실' 기준</p>	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 배제/탈락에 대한 보고가 불충분한 경우(예, 무작위수 언급 없음, 결측 이유에 대한 언급 없음) • 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우

6. 선택적 보고

선택적 결과 보고로 인한 보고 비뚤림

비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 프로토콜이 존재하여 연구에서 사전에 정의해놓은 일차, 이차 (중재)결과 등의 정의 및 분석이 사전에 정해진 방법대로 다루어졌음을 확인할 수 있는 경우 • 프로토콜은 없지만 사전에 계획된 것을 포함하여 예상되는 모든 결과를 보고하고 있는 경우
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> • 사전에 정해진 (중재)결과이었음에도 결과가 보고되지 않은 것이 있는 경우 • 보고된 결과 중 사전에 정한대로 방법으로 측정하거나 분석하지 않은 경우 또는 사전에 정하지 않은 (중재)결과를 보고하는 경우 (이런 분석과 보고가 이루어진 데 대한 명백한 이유와 설명 -예를 들어, 예상치 못한 부작용 등- 이 있는 경우는 예외) • 불안정한 결과보고로 인해 메타분석에 포함시킬 수 없는 경우 • 현 연구에서 당연히 분석되었을 것으로 예상되는 핵심결과에 대한 보고가 없는 경우
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>'높음', '낮음'에 대한 판단을 위한 정보가 충분하지 않은 경우(대다수의 연구들이 이 범주에 포함될 가능성이 있음)</p>

7. 그 외 비뚤림

다른 영역에서 평가하지 못한 문제점으로 인해 발생한 비뚤림

비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>그 외 비뚤림이 없는 것으로 보임</p>
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>추가 비뚤림의 위험이 있는 것으로 판단 예를 들어,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 특정 연구 설계와 관련된 잠재적 비뚤림 위험이 있음 • 연구수행에 부정성이 있었다는 주장이 제기된 바 있음 • 기타 다른 문제점을 가지고 있음
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>추가 비뚤림 가능성에 대한 여지가 있으나 비뚤림의 위험이 어느 정도일지 평가할만한 충분한 정보나 근거가 없는 경우</p>

2. 비무작위 연구 평가 도구(RoBANS)

1. 대상군 비교가능성 비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	
비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>코호트 연구 중재에 대한 노출군과 비교군이 적응증과 질병의 중증도 등에 차이가 없어 비교할 만한 인구집단이다.</p> <p>단면연구 비교하려는 두 군이 적응증과 질병중등도 등에 차이가 없어 비교할 만한 인구집단이다.</p> <p>환자-대조군 연구 환자군과 대조군이 중재에 대한 노출의 가능성에 차이가 없어 비교할 만한 인구집단이다.</p> <p>전후연구 중재에 대한 노출 전후의 인구집단이 동일하다.</p>
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>코호트 연구 중재에 대한 노출군과 비교군이 질병의 중증도, 적응증 등에서 차이가 있어 비교할만한 인구집단이 아니다.</p> <p>단면연구 비교하려는 군간 질병중등도나 적응증에 차이가 있어 비교할 만한 인구집단이 아니다.</p> <p>환자-대조군 연구 환자군과 대조군이 중재에 대한 노출 가능성에 차이가 있어 비교할 만한 인구집단이 아니다.</p> <p>전후연구 중재에 대한 노출 전후의 인구집단이 동일하지 않다.</p>
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>대상군 비교가능성에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우</p>

2. 대상군 선정 부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뒤틀림	
비뒤틀림 위험 '낮음' 기준	<p>해당 연구 설계 별로 대상군 선정에 아래 두 가지 조건을 모두 만족하는 경우</p> <p>코호트 연구 연구 참여 시점에 연구 대상자에서 결과가 없음을 확인하였다. 참여자 모집전략(포함/배제 기준, 선정 방법)이 대상군 모두에서 동일하다.</p> <p>단면연구 연구 참여 시점에 결과 발생여부가 대상자 선정에 영향을 미치지 않았음을 확인하였다. 참여자 모집전략(포함/배제 기준, 선정 방법)이 대상군 모두에서 동일하다.</p> <p>환자-대조군 연구 대조군은 질병이 없다는 사실을 확인하였다. 일반인구 집단에서 표본을 추출하였다.</p> <p>전후 연구 대상군은 연속적(consecutive)으로 모집하였다. 자료를 전향적으로 수집하였다.</p>
비뒤틀림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>코호트 연구 연구 참여 시점에 연구 대상자에서 결과가 없음을 확인하지 못하였다. 참여자 모집전략(포함/배제 기준, 선정 방법)이 대상군에 따라 다르다.</p> <p>단면연구 연구 참여 시점에 연구 대상자에서 발생한 결과가 대상군 선정에 영향을 주지 않았는지 확인하지 못하였다. 참여자 모집전략(포함/배제 기준, 선정 방법)이 대상군에 따라 다르다.</p> <p>환자-대조군 연구 일반인구집단에서 표본을 추출하지 못하였다. 대조군은 질병이 없음을 확인하지 못하였다.</p> <p>전후 연구 대상군을 연속적으로 모집하지 않았다. 후향적으로 자료를 수집하였다.</p>
비뒤틀림 위험 '불확실' 기준	<p>대상군 선정에 대한 비뒤틀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우</p>

3. 교란변수 교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	
비뚤림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>전후 연구이외의 비무작위 연구 주요 교란변수를 확인하였고 이를 설계 단계(짜짓기, 참여제한 등)에서 적절히 고려하였다. 주요 교란변수를 확인하였고 이를 분석 단계(층화, 성향점수(propensity score), 통계적 보정(회귀분석 등))에서 적절하게 보정하였다.</p> <p>전후 연구 질병, 중재 등의 특성상 시간경과에 따른 전후 차이(자연 경과)를 배제할 수 있다. 배제할 수 없으나 분석단계(회귀분석 등)에서 보정하였다.</p>
비뚤림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>전후 연구이외의 비무작위 연구 주요 교란변수를 설계 단계나 분석단계에서 다루지 않았다. 주요 교란변수를 확인하였지만 이를 디자인 단계나 분석 단계에서 적절히 고려하지 못하였다.</p> <p>전후 연구 질병, 중재 등의 특성을 고려할 때 시간경과에 따른 전후 차이(자연 경과)가 주요 결과에 영향을 줄 수 있음을 배제할 수 없고, 분석단계에서 고려하지 않았다.</p>
비뚤림 위험 '불확실' 기준	<p>교란변수에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우</p>

**4. 노출 측정
부적절한 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비틀림**

비틀림 위험 '낮음' 기준	노출 측정을 다음 두 가지를 모두 만족하는 경우 의무기록, 구조화된 인터뷰 등 신뢰할 수 있는 출처에서 확인하였다. 2회 이상 측정, 다수의 연구자가 독립적으로 측정, 노출 측정의 표준화 등 측정의 객관화, 표준화를 적절하게 하였다
비틀림 위험 '높음' 기준	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 단순한 자가 응답으로 노출을 측정하였다. 비구조화 인터뷰 등으로 노출을 측정하였다. 회상 비틀림(recall bias)이 비교적 명백하다. 2회 이상 측정, 다수의 연구자가 독립적으로 측정, 노출 측정의 표준화 등 측정의 객관화, 표준화 노력을 하지 않았거나 적절하지 않다.
비틀림 위험 '불확실' 기준	노출 측정에 대한 비틀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우

**5. 평가자의 눈가림
부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비틀림**

비틀림 위험 '낮음' 기준	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 환자-대조군 연구 이외의 비무작위 연구 결과평가자의 눈가림이 적절하게 이루어졌으며 눈가림이 깨지지 않을 것이라 판단된다. 결과평가자 눈가림은 없지만 눈가림 여부가 결과 측정에 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다. 환자-대조군 연구 노출 평가자의 눈가림이 적절하게 이루어졌으며 눈가림이 깨지지 않을 것이라 판단된다. 노출 평가자 눈가림은 없지만 눈가림 여부가 노출 측정에 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다.
비틀림 위험 '높음' 기준	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 환자-대조군 연구 이외의 비무작위 연구 결과평가자의 눈가림이 이루어지지 않았다. 결과 평가자의 눈가림이 이루어졌지만, 눈가림이 깨졌을 개연성이 있으면서 눈가림 여부가 결과 측정에 영향을 미칠 것으로 판단된다. 환자-대조군 연구 노출 평가자의 눈가림이 이루어지지 않았다. 노출 평가자의 눈가림이 이루어졌지만, 눈가림이 깨졌을 개연성이 있으면서 눈가림 여부가 노출 측정에 영향을 미칠 것으로 판단된다.
비틀림 위험 '불확실' 기준	평가자의 눈가림에 대한 비틀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우

6. 결과 평가 부적절한 결과 평가 방법으로 인해 발생한 결과 확인 비틀림	
비틀림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>신뢰도와 타당도가 입증된 도구 등을 사용하여 환자 보고 결과(patient reported outcome)를 평가하였다.</p> <p>검사결과(results)나 혈압 등 측정을 통해 얻어지는 결과인 경우 측정 장비의 정확성 인증을 시행하였다.</p> <p>사망이나 질환 발생 등의 결과인 경우 의무기록이나 신뢰할 수 있는 자료원에서 확인하였다.</p> <p>기타 결과에서 타당도가 검증된 도구나 객관적인 평가방법으로 사용하여 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어졌다고 판단된다.</p>
비틀림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>단순한 자가보고만으로 환자 보고 결과(patient reported outcome)을 평가하였다.</p> <p>검사결과(results)나 혈압 등 측정을 통해 얻어지는 결과인 경우 측정 장비의 정확성 인증이 시행되지 않았다.</p> <p>사망이나 질환 발생 등의 결과인 경우 의무기록이나 신뢰할 수 있는 자료를 확인하지 않았다.</p> <p>기타 결과에서 타당도가 검증된 도구나 객관적인 평가방법으로 사용하지 않아 결과 평가가 신뢰성 있는 방법으로 이루어지지 않았다.</p>
비틀림 위험 '불확실' 기준	<p>결과 평가에 대한 비틀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우</p>

7. 불안정한 결과자료 불안정한 결과자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비틀림	
비틀림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>전후 연구이외의 비무작위 연구 결측치가 없다. 결측치가 생긴 이유가 결과에 주는 영향이 없을 것이라 판단된다. 결측치가 중재 혹은 노출군-대조군간 유사하게 발생하고 결측치가 생긴 이유도 유사하다.</p> <p>전후 연구 탈락자와 완료자의 기저상태가 차이가 없다.</p>
비틀림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>전후 연구이외의 비무작위 연구 두 군에서 불안정자료의 비율 혹은 이유가 차이가 나면서, 결측치가 생긴 이유 때문에 결과에 다른 영향을 미칠 것이라 판단된다.</p> <p>전후 연구 탈락자와 완료자의 기저상태가 차이가 있다.</p>
비틀림 위험 '불확실' 기준	<p>불안정한 자료에 대한 비틀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우</p>

8. 선택적 결과 보고 선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비틀림	
비틀림 위험 '낮음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>프로토콜이 존재하고 사전에 정의한 일차, 이차 결과가 계획했던 대로 기술되어 있다. 프로토콜은 없지만 예상되는 거의 모든 주요 결과를 포함하고 있다.</p>
비틀림 위험 '높음' 기준	<p>다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우</p> <p>사전에 정의한 일차, 이차 결과 중 보고되지 않은 것이 있다. 정해지지 않은 방법으로 결과 보고가 이루어졌다. 사전에 정의되지 않은 결과가 보고되었다 (보고 하는 명백한 이유 설명이, 있는 경우는 예외). 해당 분야 연구에서 보고될 것으로 예상되는 주요 결과에 대한 보고가 없다.</p>
비틀림 위험 '불확실' 기준	<p>선택적 결과 보고에 대한 비틀림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우</p>

3. 체계적 문헌고찰 평가 도구(AMSTAR)⁷¹⁾

질문	판단
<p>1. '사전에' 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가? 고찰 수행 전에 핵심질문과 포함기준이 확립되어야 한다.</p> <p>주 : 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가? 적어도 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 문헌선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다.</p> <p>주 : 두 사람이 문헌 선택, 두 사람이 자료 추출과 합의를 하거나 혹은 한 사람이 다른 사람의 자료 추출을 체크하였음을 확인한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가? 적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색되어야 한다. 검색연도와 데이터베이스 (예 : CENTRAL, EMBASE, MEDLINE), 주제어 (MeSH 제시 가능)가 기술 되어야 하고, 실행 가능한 검색전략이 제시되어야 한다. 최신 지견, 종설, 교과서, 특성화된 연구 등록원 (specialized register) 검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 검색이 보완하여야 한다.</p> <p>주 : 적어도 두 개의 전자 자료원과 하나의 보완 전략이 사용되었으면 "예"로 체크한다[Cochrane register와 CENTRAL은 두 개의 전자 자료원으로 보며, 회색문헌검색은 보완 자료원으로 본다.]</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가? 출판여부에 관계없이 문헌이 검색되었는지, 출판상태와 언어 등에 따라 문헌을 배제했는지 여부가 기술되어야 한다.</p> <p>주 : 문헌고찰이 "회색문헌"이나 "미출판 문헌"을 검색했다는 명시가 있다면 "예"라고 체크한다. SIGLE 데이터베이스, 학위논문, 학회발표물, 임상연구등록 DB 모두를 회색문헌이라 고려할 수 있다. 전자자료원 검색에 회색과 비회색문헌이 모두 포함되었다면 회색문헌과 미출판 문헌을 검색하였음을 명시해야 한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>

71) Shea et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology, 2007;7(10): 10-17. *Additional notes (in italics) made by Michelle Weir, Julia Worswick, and Carolyn Wayne based on conversations with Bev Shea and/or Jeremy Grimshaw in June and October 2008 and July and September 2010.*

질문	판단
<p>5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가? 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다.</p> <p>주 : 배제된 연구가 참고문헌으로 있다면 인정할 수 있다. 목록의 전자 링크라 깨졌다면, “아니요”로 체크한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가? 개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다.</p> <p>주 : 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가? 사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 예를 들어 효과성 평가 연구에서는 무작위 위약 대조 이중 눈가림 연구만을 포함시킬 수 있고 배정순서 은폐를 포함기준으로 사용하기도 한다. 다른 연구 형태에는 특정기준이 더 적합할 수 있다.</p> <p>주 : 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시 같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있다(어떤 문헌이 “낮음”, “높음”으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수의 요약이나 범위를 제시했다면 인정할 수 없다)</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가? 방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료 분석, 결론 도출시 고려되었다.</p> <p>주 : “포함된 연구들의 질이 낮아 결과는 주의깊게 해석되어야 한다” 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 “아니요”로 체크했다면 이 항목에서 “예”로 평가할 수 없다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가? 연구들의 동질성을 평가하여 결과의 결합 가능성이 검토되어야 한다 (예: 동질성에 대한 카이제곱검정, I^2). 이질성이 있다면 무작위 효과 모형(random effects model)을 사용하고 결과를 결합하는 것이 임상적으로 적절인지 고려해야 한다(예: 결합하는 것이 합리적인가?).</p> <p>주 : 예를 들어 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명하거나, 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 “예”로 체크한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>

질문	판단
<p>10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가? 출판 비뚤림의 가능성을 그래프(예: 깔대기 그림 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정)로 평가하여야 한다.</p> <p>주: 깔대기 그림이나 검사 결과값이 포함되지 않았다면, “아니요”에 체크한다. 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 비뚤림이 평가되지 못했다는 언급이 있다면 “예”로 평가한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>11. 이해상충이 기술되었는가? 체계적 문헌고찰 및 포함된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다.</p> <p>주: “예”로 평가되려면, 체계적 문헌고찰의 연구비 출처나 지원에 대해 명시해야 하며, 또한 포함된 연구 각각의 연구비 출처가 명시되어야 한다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음</p>
<p>• 대답할 수 없음: 시행할 수 있으나 시행여부가 기술되지 않은 경우 • 적용할 수 없음: 시행할 수 없는 경우(예: 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우)</p>	

4. 진단검사연구 평가 도구(QUADAS-2⁷²⁾)

영역	질문	판단
환자선택 (Patient Selection)	대상군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	신호 질문 - 환자군은 연속 혹은 무작위 방법으로 환자를 포함하였나? (Y/N/U) - 환자-대조군 설계를 피했는가? (Y/N/U) - 부적절한 배제를 피했는가? (Y/N/U)	
	적용성 연구의 대상군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문과 일치하지 않을 우려가 있는가?	높음/낮음/불확실
중재검사 (Index Test)	중재검사의 수행과 해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	신호 질문 - 중재검사 결과는 참고표준 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? (Y/N/U) - 만약 판정기준을 사용하였다면, 이 기준은 사전 지정되었는가? (Y/N/U)	
	적용성 연구의 중재검사와 검사수행, 결과해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	높음/낮음/불확실
참고표준 (Reference Standard)	참고표준과 표준의 수행 혹은 해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	신호 질문 - 참고표준은 대상질병상태를 정확하게 분류할 것으로 여겨지는가? (Y/N/U) - 참고표준 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? (Y/N/U)	
	적용성 참고표준에 의해 정의된 대상질병상태가 문헌고찰에 적합하지 않을 우려가 있는가?	높음/낮음/불확실
연구진행과 시점 (Flow & Timing)	연구진행(대상군에 중재와 참고표준 적용 흐름)에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	높음/낮음/불확실
	신호 질문 - 중재검사와 참고표준검사는 수용 가능한 시간차이 내에 수행되었는가? (Y/N/U) - 연구에 포함된 모든 대상은 동일한 참고표준을 적용 받았는가? (Y/N/U) - 모든 환자가 분석에 포함되었는가? (Y/N/U)	
	적용성	

72) Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 2011;155:529-536.

[부록 5] 임상연구문헌 결과 요약표

1) 범주1 문헌 결과요약 형식

범주__연구유형 문헌정보(저자, 제목, 학술지명, 년도 ; vol:page) (Vancouver style로 기재) 해당저널의 IF(Impact Factor):__	
목적	<ul style="list-style-type: none"> • 문헌에서 제시하고 있는 연구목적 제시
문헌선택기준	<ul style="list-style-type: none"> • 문헌선택기준 및 배제기준 기술 • 각 연구의 환자선택 기준도 언급하고 있으면 요약·제시
검색 DB	<ul style="list-style-type: none"> • 검색 DB 및 검색 기간 • 전자 DB가 아닌 참고 문헌이나 교과서 등을 참고한 경우도 기술
중재형태	<ul style="list-style-type: none"> • 문헌에서 제시하고 있는 중재형태대로 기술
Risk of Bias 평가결과	<ul style="list-style-type: none"> • 최종 선택된 문헌에 대한 Risk of bias (RoB) 결과 기술 • 비뚤림 위험 평가의 도구 혹은 평가기준 기술
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> • 결과측정 변수별로 결과요약 • 일차결과(가장 중요하게 보고자 하는 결과) 중심으로 통계적으로 유의한 결과는 통계 추정치 및 신뢰구간 반드시 제시 (혹은, 주요결과 제시 후 유의한 결과없음 진하게 강조) • 메타분석 결과가 있으면 그 결과도 요약·제시
기타	<ul style="list-style-type: none"> • 결과 해석 유의사항 및 제한점 등에 관한 부분이 기술된 경우 제시

[예 시]

범주 1 (Systematic Reviews)

Dentali F et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients . Ann Intern Med. 2007;146: 278-288 (IF: 21.317)

목 적	내과입원환자에게 예방적 항응고요법의 효과를 측정하기 위하여				
문헌 선택기준	<ul style="list-style-type: none"> • 연구유형: Randomized Controlled Trials만 포함 • 내과입원환자에서 예방적 항응고제의 효과를 비교한 연구 • Symptomatic PE, symptomatic DVT, major bleeding 또는 all cause mortality 중 적어도 한 개 이상 제시한 연구 • 배제기준 <ul style="list-style-type: none"> - Stroke환자만 다룬 연구 - High risk group 또는 결과가 객관적으로 측정되지 않은 연구 				
검색 DB	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (1966.9-2006.9) • Embase(1980.6-2006.9) • Cochrane central register of controlled trials(2006. Issue 3) 				
중재형태	<ul style="list-style-type: none"> • Unfractionated heparin, 저분자량헤파린 또는 fondaparinux를 placebo또는 no treatment와 비교한 연구 				
Risk of Bias 평가결과	<ul style="list-style-type: none"> • 평가도구: Cochrane's RoB (총 9개 연구) <ul style="list-style-type: none"> - 무작위 배정순서 생성: 9/9 - 배정은폐: 7/9 - 눈가림(이중맹검): 7/9 - 불완전한 결과자료: 5/9 - 선택적 보고: 평가하지 않음 * 9/9: 9개 연구 중 9개에서 비뚤림 위험 낮음 				
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> • Outcomes (총 9개 RCT 대상) 				
		결과변수	연구 수	RR(Relative Risk)	95% CI
		Any PE	9	0.43	0.21-0.69
		Fatal PE	7	0.38	0.21-0.69
		Symptomatic DVT	4	0.47	0.22-1.00
		All cause mortality	5	0.97	0.77-1.21
	Major bleeding	8	1.32	0.73-2.37	
	* 통계적으로 유의한 결과: 진하게 표시				
제한점	<ul style="list-style-type: none"> • 포함된 모든 연구가 적절하게 맹검되지 않음에 따라 예방요법을 받지 않은 군에서 DVT등이 Over-detect 될 가능성 높음 • Funnel plot결과, 출간되지 않은 연구가 존재할 가능성 있음 • 포함된 연구수가 작음으로 인해 연구결과 해석에 주의 요함 				

2) 범주1 이외 문헌의 결과 요약 형식

범주, 문헌정보(저자, 제목, 학술지명, 년도:vol:page) (Vancouver style)		해당저널의 IF(Impact Factor)										
연구 목적	연구 방법	연구 결과	기 타									
<ul style="list-style-type: none"> 문헌에서 제시하고 있는 연구목적 요약 	<ul style="list-style-type: none"> 연구유형 연구장소: 단일기관 또는 다기관(다국적 등) 참여부분 연구기간 연구대상 및 중재형태: <ul style="list-style-type: none"> -연구에 포함된 환자 및 배제된 환자 요약. -기타 중재 시 고려된 사항 기재 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>실험군</td> <td>대조군</td> </tr> <tr> <td>연구대상자 수</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>중재요약</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>• 측정도구: 도구명칭, 도구특징, 점수의 의미 등 측정도구에 관한 설명 요약</p> <p>• 추적관찰 기간</p>		실험군	대조군	연구대상자 수			중재요약			<ul style="list-style-type: none"> 실험군과 대조군 간에 일반적인 특성에서 차이가 있었는지 여부 기술 (일반적으로, Table 1) 결과측정 변수별로 결과 요약 일치결과(가장 주요하게 보고자 하는 결과) 중심으로 요약하며 통계적으로 유의한 결과는 통계추정치 및 신뢰구간을 반드시 제시 (혹은, 주요결과 제시 후 유의한 결과값은 진하게 강조) 	<ul style="list-style-type: none"> 본 연구결과 해석시 유의할 점 및 연구제한점에 관한 부분 요약 (특이 사항없을 경우 기재하지 않아도 됨)
	실험군	대조군										
연구대상자 수												
중재요약												

[예 시]

범주 2. RCTs

Merli G. et al. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: Prophylaxis with low dose heparin or enoxaparin I. J of Trauma. 2003;54:1111-13 (IF: 3.381)

연구 목적	연구 방법	연구 결과																																														
<p>회복기 척수손상 환자의 정맥혈전증 예방을 위해 투여한 low dose unfractionated heparin과 enoxaparin의 효과를 비교하기 위한</p>	<ul style="list-style-type: none"> 연구유형: RCT(Randomized Controlled Trial) 연구장소: 27개 SCI treatment units in USA & Canada 연구기간: 1995-1998 연구대상 및 중재형태 <ul style="list-style-type: none"> - 대상환자: 2주 급성기 예방 후 DUS검사 상 DVT가 없다고 확인된 재활기 환자 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>실 험 군</th> <th>대 조 군</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>대상자 수</td> <td>59</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>중 재</td> <td>Enoxaparin 40mg 1회/일</td> <td>UFH 5,000 U 매 8시간마다 투여</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 결과변수: VTE, fatal PE, DVT, PE, Major or minor bleeding 추적관찰 기간: 6주 		실 험 군	대 조 군	대상자 수	59	60	중 재	Enoxaparin 40mg 1회/일	UFH 5,000 U 매 8시간마다 투여	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy outcomes <table border="1"> <thead> <tr> <th>결 과</th> <th>UFH</th> <th>Enoxaparin</th> <th>RR(CI)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All VTE(%)</td> <td>13(21.7)</td> <td>5(8.5)</td> <td>67%(0.11-1.01)</td> <td>0.052</td> </tr> <tr> <td>VTE(%)</td> <td>11(18.3)</td> <td>4(6.8)</td> <td>68%(0.10-1.08)</td> <td>0.067</td> </tr> <tr> <td>PE(%)</td> <td>2(3.3)</td> <td>1(1.7)</td> <td>50%(0.04-5.67)</td> <td>0.576</td> </tr> <tr> <td>Fatal PE(%)</td> <td>1(1.7)</td> <td>0(0.0)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Safety outcomes <table border="1"> <thead> <tr> <th>결 과</th> <th>UFH</th> <th>Enoxaparin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Major bleeding(%)</td> <td>1(1.2)</td> <td>0(0.0)</td> </tr> <tr> <td>출혈로 인한 연구참여 중단(%)</td> <td>1(1.2)</td> <td>1(1.2)</td> </tr> <tr> <td>Deaths(%)</td> <td>3(3.5)</td> <td>2(2.3)</td> </tr> </tbody> </table>	결 과	UFH	Enoxaparin	RR(CI)	p-value	All VTE(%)	13(21.7)	5(8.5)	67%(0.11-1.01)	0.052	VTE(%)	11(18.3)	4(6.8)	68%(0.10-1.08)	0.067	PE(%)	2(3.3)	1(1.7)	50%(0.04-5.67)	0.576	Fatal PE(%)	1(1.7)	0(0.0)	-	-	결 과	UFH	Enoxaparin	Major bleeding(%)	1(1.2)	0(0.0)	출혈로 인한 연구참여 중단(%)	1(1.2)	1(1.2)	Deaths(%)	3(3.5)	2(2.3)
	실 험 군	대 조 군																																														
대상자 수	59	60																																														
중 재	Enoxaparin 40mg 1회/일	UFH 5,000 U 매 8시간마다 투여																																														
결 과	UFH	Enoxaparin	RR(CI)	p-value																																												
All VTE(%)	13(21.7)	5(8.5)	67%(0.11-1.01)	0.052																																												
VTE(%)	11(18.3)	4(6.8)	68%(0.10-1.08)	0.067																																												
PE(%)	2(3.3)	1(1.7)	50%(0.04-5.67)	0.576																																												
Fatal PE(%)	1(1.7)	0(0.0)	-	-																																												
결 과	UFH	Enoxaparin																																														
Major bleeding(%)	1(1.2)	0(0.0)																																														
출혈로 인한 연구참여 중단(%)	1(1.2)	1(1.2)																																														
Deaths(%)	3(3.5)	2(2.3)																																														

[부록 6] 주요국 의료기술 평가기관 및 임상진료지침의 작성·보급기관 등

1. 의료기술 평가기관

국가	기관
한국	<p>한국보건의료연구원 (NECA, National Evidence-based healthcare Collaborating Agency)</p> <p>http://www.neca.re.kr/</p> <p>보건의료기술진흥법에 기초하여 보건의료기술개발 및 보급을 목적으로 설립. 보건의료기술 및 제품에 대한 경제성 분석, 임상 성과평가 등을 제공함. 국가임상연구지원 및 신의료기술 평가 사업본부가 소속되어 있음.</p>
미국	<p>AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)</p> <p>http://www.ahrq.gov/</p> <p>환자의 건강결과 및 환자 안전 향상을 위한 사업, 의료서비스의 질을 측정할 수행. 의료의 접근성, 적절한 서비스의 이용과 불필요한 비용지출의 절감 등을 목적으로 하는 연구 수행 및 지원.</p>
영국	<p>NETSCC (The NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre)</p> <p>http://www.southampton.ac.uk/netscc/</p> <p>국가적 건강 및 복지 향상을 위한 의료기술평가, 체계적문헌고찰 및 임상연구 실시 및 관리. 의료기술평가 등은 NICE를 포함한 정책결정자, NHS보건 전문가 등 다양한 주요 이해관계자에게 제공됨.</p>
호주	<p>MSAC (Medical Services Advisory Committee)</p> <p>http://www.msac.gov.au/</p> <p>호주 정부(Minister for Health and Ageing)에 신의료기술의 안전성, 효과성 및 비용 효과성에 대한 자문역할을 하며, 이 자문을 통해 정부는 신의료기술 및 일부기존기술에 대한 공적재정 지원 의사결정을 진행.</p> <p>PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</p> <p>http://www.pbs.gov.au/</p>

국가	기관
	<p>호주 정부가 임명하는 독립적인 약제 전문 회의기구로 의사, 보건전문가, 보건경제학자 및 소비자 대표로 구성. 주요 역할은 PBS⁷³⁾ 신약 목록표를 권고하는 것으로 위원회의 긍정적인 권고가 있어야만 목록에 등재 가능. 등재되는 신약 사용의 의학적 상황, 다른 치료와 비교한 임상효과, 안전성 및 비용효과성을 고려하여 권고.</p> <p>PLAC (Prosthesis List Advisory Committee)</p> <p>http://www.health.gov.au/ 사이트 내 Prosthesis List 혹은 PLAC 검색</p> <p>의약품 안전처(Therapeutic Goods Administration, TGA)에서 시장판매 허가를 받은 외과적 치료재료를 대상으로 Prosthesis List로의 등재여부를 판단.</p>
캐나다	<p>CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>http://www.cadth.ca/cadth</p> <p>캐나다 연방정부, 주정부 및 지역정부로부터 재정을 지원받는 독립적인 비영리 기구로 보건 의료분야의 정책결정자(지도자)에게 근거, 분석, 자문 및 권고를 제공 및 의료기술의 효과 및 효율성에 대한 근거에 기반 한 정보를 적시 전달.</p>
유럽	<p>EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment)</p> <p>http://www.eunethta.eu/</p> <p>EUnetHTA는 유럽의 효과적이고 지속가능한 의료기술평가 네트워크를 위해 설립. 유럽국가들이 의료기술평가에 기여하도록 신뢰성, 적시성, 투명성 및 적용가능성 있는 정보 개발을 지원.</p>
유럽	<p>HEN (Health Evidence Network)</p> <p>http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making</p> <p>보건의료 정책결정자들에게 의사결정을 위한 적시적이고 독립적이며 신뢰성있는 건강정보의 필요성을 인지하고 2003년 WHO/Europe으로 출발. 의사결정을 위한 다양한 형태의 근거 제공.</p>
국제 연합	<p>INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)</p> <p>http://www.inahta.org/</p> <p>1993년 설립되어 북남미, 유럽, 아프리카, 아시아, 호주 및 뉴질랜드 등의 국가내 기관들이 등록된 비영리 단체. 모든 회원기관들은 비영리기관으로 지방이나 중앙정부와 연계되어 있는 의료기술평가를 수행기관임.</p>

73) Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) 호주국민을 위한 신뢰할 수 있고 신속하며 알맞은 비용으로 접근할 수 있는 호주정부의 의약품정책 프로그램.

2. 진료지침 보급기관

국가	기관
한국	<p>임상진료지침 정보센터 KoMGI (Korean Medical Guideline Information Center) http://www.guideline.or.kr/index.php</p> <p>대한의학회 및 150여개의 산하 전문학회의 기술지원과 복지부의 재정지원으로 운영됨. 임상전문가들의 자발적 주체적인 임상진료지침 개발,보급 및 활용을 지원함.</p>
	<p>NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) http://www.nice.org.uk/</p> <p>양질의 보건의료 및 사회복지서비스 제공을 위한 국가지침, 기준 및 정보를 개발하고 질병 예방 및 치료를 담당하는 독립적인 조직. NICE 지침은 의료, 보건의료 및 사회치료 전문가가 최적의 근거에 기반하여 최상의 가능한 관리 및 치료를 할 수 있도록 지원함.</p>
영국	<p>SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) http://www.sign.ac.uk/</p> <p>스코틀랜드 지방의 환자들을 위해 진료와 그 결과의 편차를 줄임으로써 의료의 질적향상을 위하여 1993년부터 시작되었으며 임상진료 지침을 제정하고 확산하는 일을 함.</p>
	<p>NHMRC (The National Health and Medical Research Council) http://www.nhmrc.gov.au/</p> <p>호주정부를 포함한 보건의료전문가와 지역사회 등에 자문 및 건강돌봄과 보건의료연구 수행 과정의 윤리적 활동에 대한 자문 기구이며 또한 공공 및 개인의 보건의료 기준을 개발하고 관리하는 전문기관.</p>
캐나다	<p>GAC (Ontario Guidelines Advisory Committee) Recommended Clinical Practice Guidelines http://www.gacguidelines.ca</p> <p>캐나다 온타리오 주 임상진료지침 자문위원회.</p>
국제 연합	<p>G-I-N (Guidelines International Network) http://www.g-i-n.net</p> <p>가이드라인 개발, 보급관련 최대규모의 국제 네트워크. 2002년 설립되었으며 32개 국가, 97개의 기관이 회원으로 가입되어 있음. 임상진료지침 검색 라이브러리 제공.</p>

3. 보험급여 관련 기관

국가	기관
미국	<p>CMS (Centers of Medicare & Medicaid Services) www.cms.hhs.gov/ Medicare, Medicaid, 어린이 건강보험 그리고 건강보험 관련 기준을 관리하는 기관으로 보건 시설의 질 표준, 임상시험의 질 표준 등 관리 등도 시행함. > Medicare coverage database에서 급여기준 확인가능</p>
	<p>BCBS (BlueCross BlueShield) http://www.bcbs.com/about-the-companies/ 37개의 독립적이고, 지역기반으로 운영되는 BCBS사들의 연합체. 이 연합체는 각 보험사에 의료기술평가보고서와 급여지침서 등의 서비스를 제공. 미국 50개주와 컬럼비아와 푸에토리코의 지역의 건강보험 전달체계이며 BCBSA의 의료기술 평가보고서와 급여지침서를 근거로 자체적인 행정기준과 급여기준을 결정하여 보험급여를 제공함.</p>
	<p>AETNA http://www.aetna.com/ 미국의 민간보험사 > Homepage/Health Care Professionals/clinical bulletins에서 급여사항 확인가능</p>
	<p>MSAC (Medical Services Advisory Committee) http://www.msac.gov.au/</p>
호주	<p>PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) http://www.pbs.gov.au/</p>
	<p>NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) http://www.nice.org.uk/</p>
영국	<p>SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) http://www.sign.ac.uk/</p>
	<p>SMC (Scottish Medicines Consortium) https://www.scottishmedicines.org.uk/ 스코틀랜드 지역의 NHS board 및 각 지역 Drug and Therapeutics Committees (ADTCs)에게 시판허가 의약품 및 적응증 등을 권고하는 기관. - 처방약제에 한함 - 의료기기 관련은 the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) or the European Medicines Agency (EMA).</p>
	<p>CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) http://www.cadth.ca/cadth - 의약품 관련 > 검색창에서 해당 약 검색, Common Drug Review 클릭</p>

4. 의약품, 의료기기 허가 관련 기관

국가	기관
미국	<p>FDA (Food and Drug Administration, FDA)</p> <p>http://www.fda.gov/</p> <p>미국보건부의 산하기관. 식품과 의약품에 대한 관리 규제 기관. 대부분의 식품의 규격과 관련 규제 제정, 영양소 기준,약품, 백신, 의학 관련 물품, 혈액 관련 물품, 의료 기구, 방사능 측정 기구, 화장품에 이르기까지 다양한 분야의 안전 규칙을 정하는 기관.</p>
캐나다	<p>HPFB (Health Products and Food Branch of Health Canada)</p> <p>http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirigen/hpfb-dgpsa/index-eng.php</p> <p>캐나다 보건부 내. 식품 및 의약품, 의료기기 등의 허가 및 안전성 정보 관련.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 의약품 허가사항 조회: Drug & Health Products > Drug Products > Drug product database(DPD)
호주	<p>TGA (Therapeutic Goods Administration)</p> <p>https://www.tga.gov.au/</p> <p>호주 보건부 내. 식품 및 의약품, 의료기기 등 허가 및 안전성 정보 관련.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 의약품 허가사항 조회: https://www.ebs.tga.gov.au/ Public TGA Information > Product Information에서 검색
유럽	<p>EMA (European Medicines Agency)</p> <p>http://www.ema.europa.eu/ema/</p> <p>EU체제 이 후 유럽 통합 이후 공동체 허가제도(Centralized Procedure)가 등장 공동체 허가제도는 유럽 의약품 에이전시(EMA: European Medicines Agency)에서 심사하며 판매허가를 획득하면 유럽 27개국과 유럽 경제지역 3개국 등 총 30개국에 별도의 승인절차 없이 행정절차만을 통해 의약품을 판매할 수 있는 제도.</p> <p>다음과 같은 종류의 신약 판매의 경우엔 의무적임.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 에이즈, 암, 신경퇴행성, 자가면역, 면역기능 장애, 바이러스성 질환 치료를 위한 약물 • 유전자, 결막체세포 치료, 조직공학과 같은 치료를 위한 약물 • 희귀의약품으로 분류되는 약물 • 성장촉진제로 사용되는 수의학 의약품

근거문헌활용지침

제6판

**EBRM(Evidence Based Review Manual)
6th Edition**

2020년 12월 발행

발행인 : 김 선 민

발행처 : 건강보험심사평가원 심사기준실 심사품질부

* 본 책에 대한 저작권은 건강보험심사평가원에 있으며,
무단 전재와 복제를 금합니다.
