
Clinical Study

임상연구

시작하기에 앞서

Syllabus

Medical statistic

Hypothesis testing

Categorical data

1주	의료통계학의 개념
2주	의학연구에서의 통계적 방법론
3주	데이터의 정리와 요약
4주	통계프로그램 기초
5주	확률변수와 확률분포
6주	한 집단에서의 가설검정
7주	두 집단에서의 평균 비교
8주	중간고사
9주	동일집단에서의 전후 비교
10주	세 집단 이상에서의 평균 비교
11주	오즈비 개념 및 카이제곱 분석
12주	상관과 회귀모형
13주	이항 로지스틱 회귀모형
14주	프로젝트 제출 및 발표
15주	기말고사
16주	

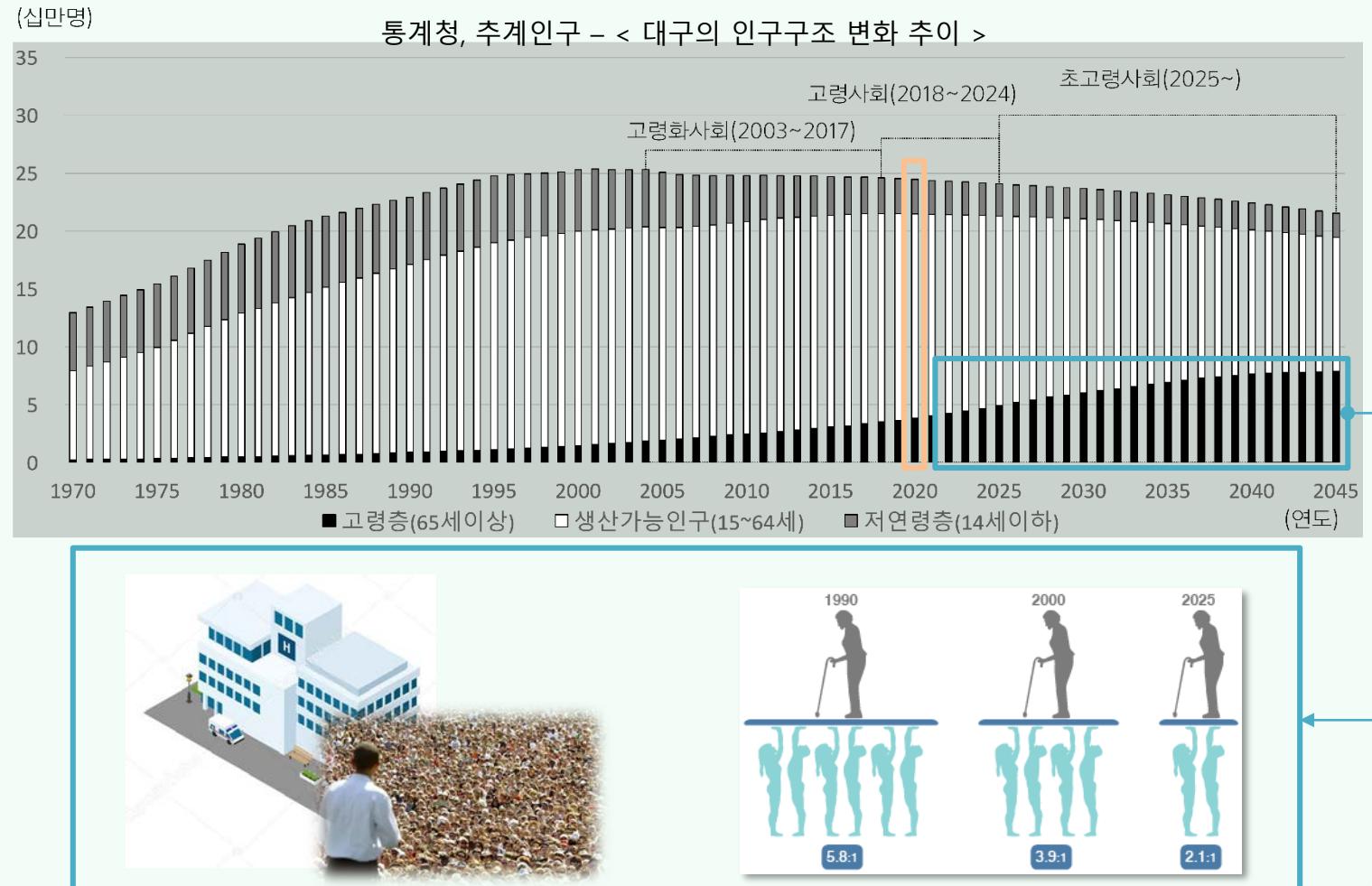
Software

Nonparametric

Continuous data

시작하기에 앞서

■ 인구구조의 변화



시작하기에 앞서

■ 신 변종 감염 글로벌 위기상황

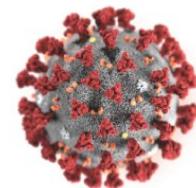
야생동물이 인간에게 전파한 전염병 ①유래·전파 동물 ②발생 장소

출처: 유엔환경계획(UNEP) 보고서

1920년대	1947년	1976년	1986년	1996년	2003년	2012년	2019년
인간 면역 결핍 바이러스(HIV) ①침팬지에서 유래 ②콩고민주공화국 킨샤사	지카 바이러스 감염증 ①원숭이 등 영장류에서 유래해 모기가 전파 ②우간다 지카숲	에볼라 바이러스 감염증 ①아프리카 과일박쥐(주정)에서 유래해 원숭이 등 영장류가 전파 ②콩고민주공화국·남수단	광우병 ①소가 전파 ②영국	조류 인플루엔자 ①오리·거위 등 야생 물새에서 유래해 가금류(집에서 기르는 날짐승)가 전파 ②중국 광동성(省)	사스(SARS·중증 급성 호흡기증후군) ①박쥐에서 유래해 흰코사향고양이가 전파 ②중국 광동성	메르스(MERS·중동 호흡기증후군) ①박쥐(주정)에서 유래해 단봉낙타(등에 혹이 한 개인 낙타)가 전파 ②사우디아라비아	신종 코로나 바이러스 감염증(코로나19) ①박쥐(주정)에서 유래. 전파 동물은 아직 밝혀지지 않음 ②중국 후베이성 우한(武漢)

신종 코로나바이러스 감염증이란

중국 우한에서 7번째 새로운 변종이 확인된 대규모 바이러스군



신종코로나 증상

- 발열·오한
- 기침
- 숨가쁨
- 호흡곤란
- 위장장애
- 설사

심한 경우

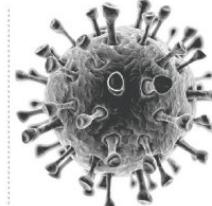
- 폐렴
- 호흡곤란
- 신부전
- 사망



전염·치료

- 동물·사람간 전염
- 백신이나 별도 치료법은 없는 상태
- 의사의 판단에 따라 항바이러스제, 2차 감염을 막기 위한 항생제 등 대증요법으로 치료
- 정부는 신종 코로나바이러스 전파 유형이 기존 코로나바이러스 감염증과 달리 무증상·경증환자 감염증 전파 가능성이 크다고 봄, 또 일반 호흡기 감염과 증상만으로 구별 어렵다고 봄

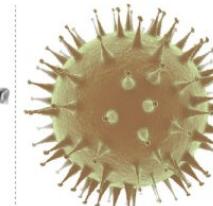
코로나바이러스 대표적 2종



2012년 메르스

(MERS·중동호흡기증후군)

- 사우디아라비아에서 첫 발병 확인
- 발병 이후 중동지역에서 800명 이상 환자 사망
- 단봉낙타로 부터 전염된 것으로 알려짐



2003년 사스

(SARS·중증급성호흡기증후군)

- 2002년 중국에서 첫 환자, 2003년 발병 확인
- 중국·홍콩에서 650여명 사망
- 박쥐로부터 사향고양이, 사람에게까지 전염된 것으로 추정



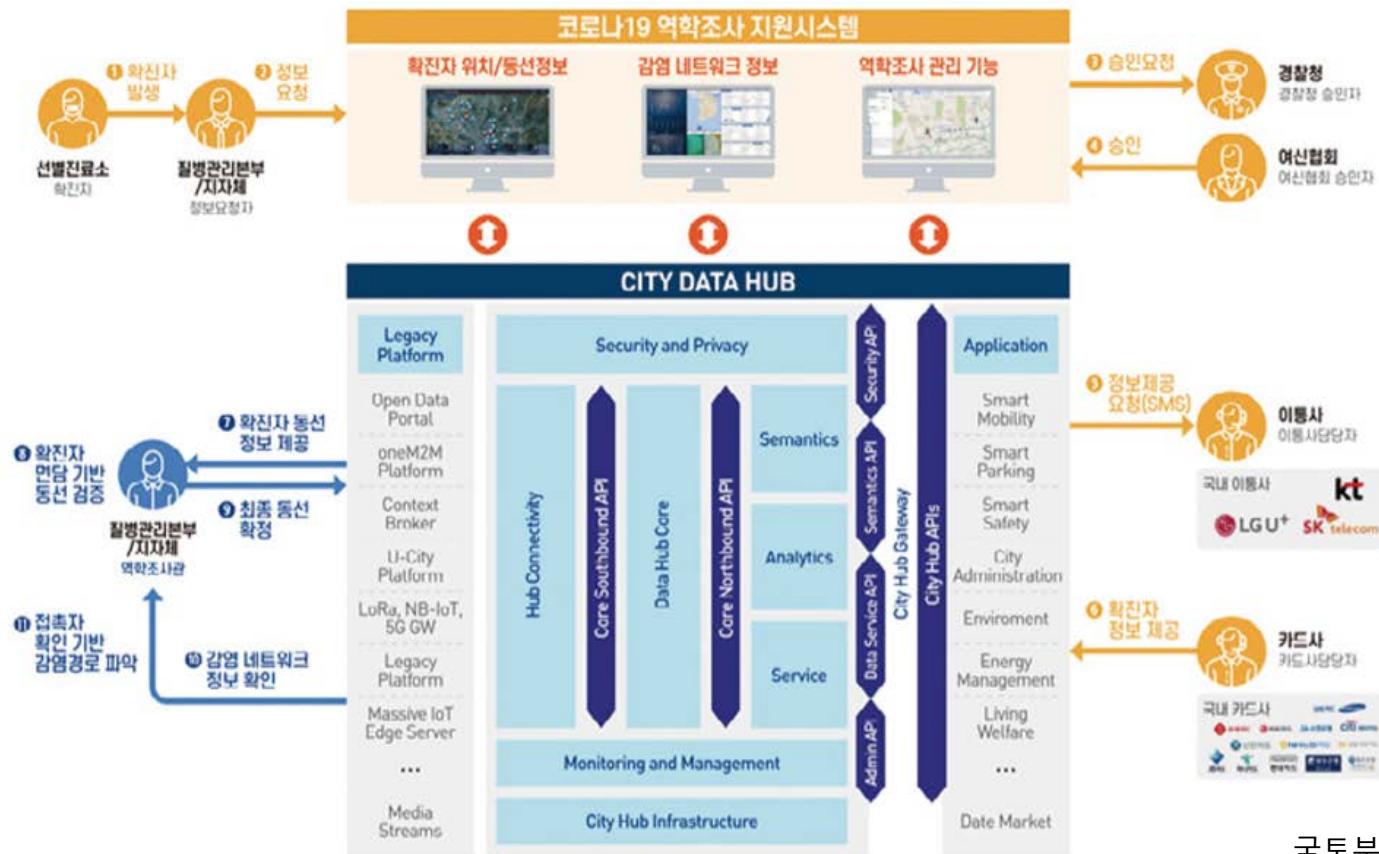
자료/ 세계보건기구(WHO), 대안질병관제센터(CDC), 파스퇴르연구소

AFP 연합뉴스

시작하기에 앞서

■ 감염 등 질병관리 시스템 구축

[코로나19 역학조사 지원시스템]



Contents

1.

임상연구 자료 (Clinical Study Data)

2.

임상연구 디자인 (Clinical Study Designs)

3.

임상시험 (Clinical Trial)

4.

의학연구 윤리 심의 위원회 (IRB; Institutional Review Board)

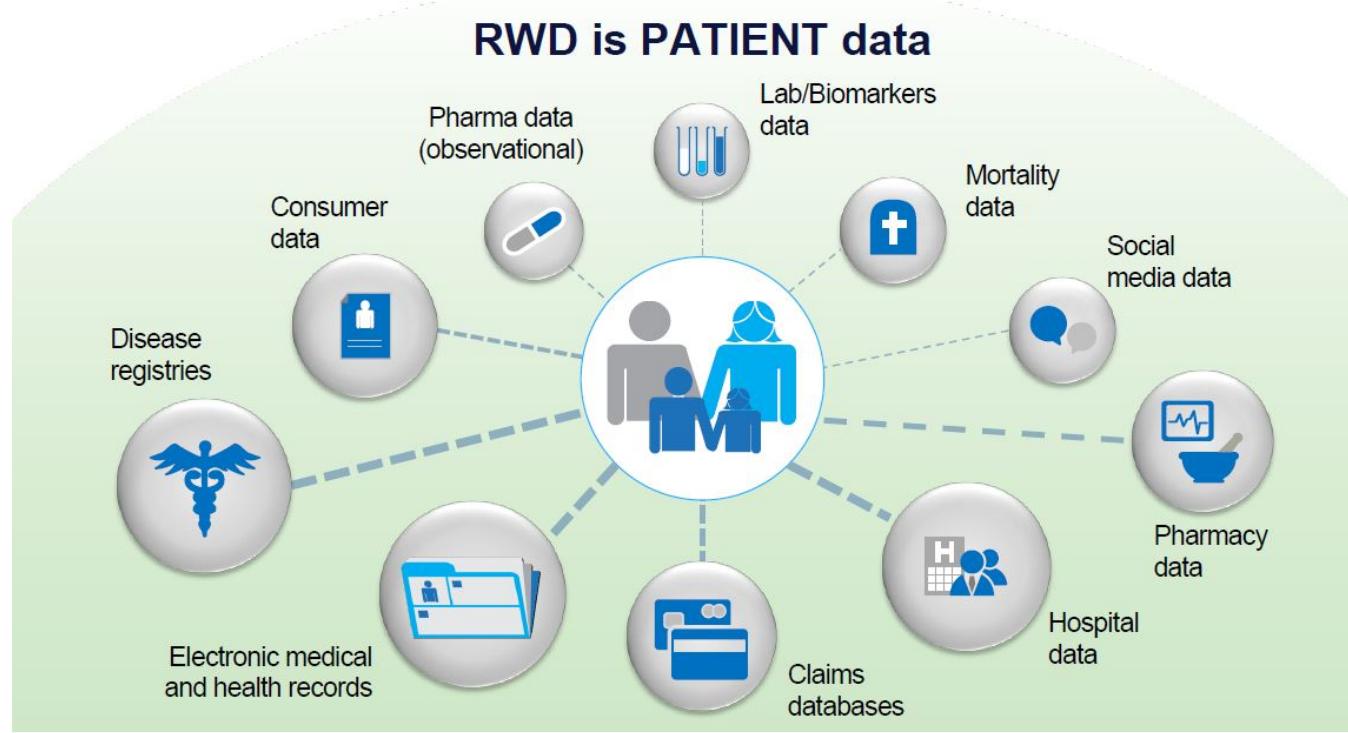
5.

기본 용어

1. 임상연구 자료

■ 자료의 구분

Sources of Real-World Data (RWD)



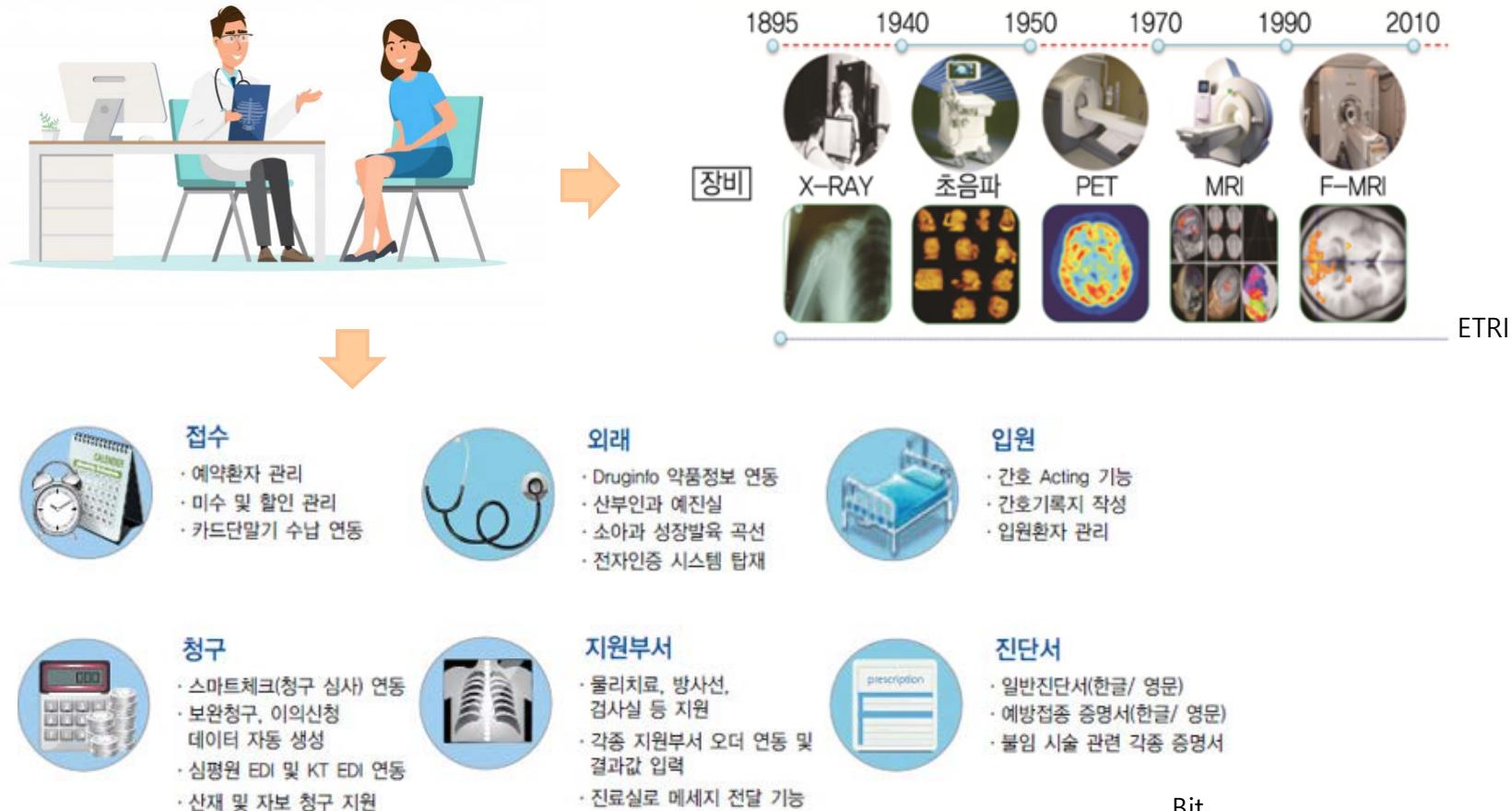
Source: IMS Health

임상연구 자료

■ 자료의 구분

1) 진료 데이터

- 전자의무기록(electronic medical record, EMR), 처방정보, 입/퇴원 기록, 의료영상자료 등
- 의료기기 및 환자 모니터링 장치 기반 데이터 등



임상연구 자료

■ 자료의 구분

1) 진료 데이터

- 전자의무기록(electronic medical record, EMR), 처방정보, 입/퇴원 기록, 의료영상자료 등

Case ID	Sex	Age	Weight	Height	BMI	ASA	Hypertension	Atrial fibrillation	Angina	Dementia
.....
20_191223_XXXXX	F	27	47	163	17.69	1	0	0	1	0
.....

(a) EMR data

Time	HR	NIBP_S	ETCO2	CO2	BIS/BIS	NMT_TOF_CNT	PROPOFOL_CE	EVENT
.....
00:06:59	95	110	1.2	2.4	78	2	3.135	-
00:07:00	95	122	1.2	2.4	77	2	3.135	-
00:07:01	98	122	2.8	0	69	0	3.155	-
.....
00:07:59	96	122	3	0	65	0	3.38	-
00:08:00	96	124	3	0	68	0	3.38	-
00:08:01	97	124	3.4	3.7	67	1	3.459	-
00:08:02	97	124	3.4	3.7	68	1	3.459	intubation
.....
00:12:00	101	141	4.9	4.4	80	3	4.04	-
00:12:01	100	141	4.1	4.6	81	1	4.067	-
00:12:02	100	141	4.1	4.6	78	1	4.067	-
00:12:03	100	141	4.1	4.6	74	1	4.067	-
00:12:04	100	141	3.2	0	68	0	4.436	-
.....

(b) Vital signs

Figure 1. (a) Sample EMR data, and (b) sample vital signs of a patient.

임상연구 자료

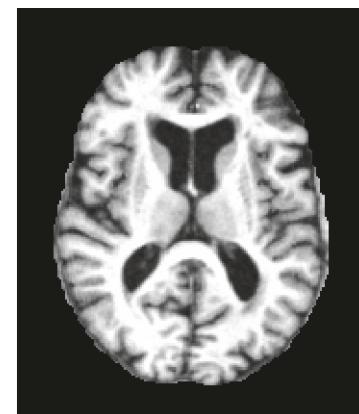
■ 자료의 구분

1) 진료 데이터 – dataset

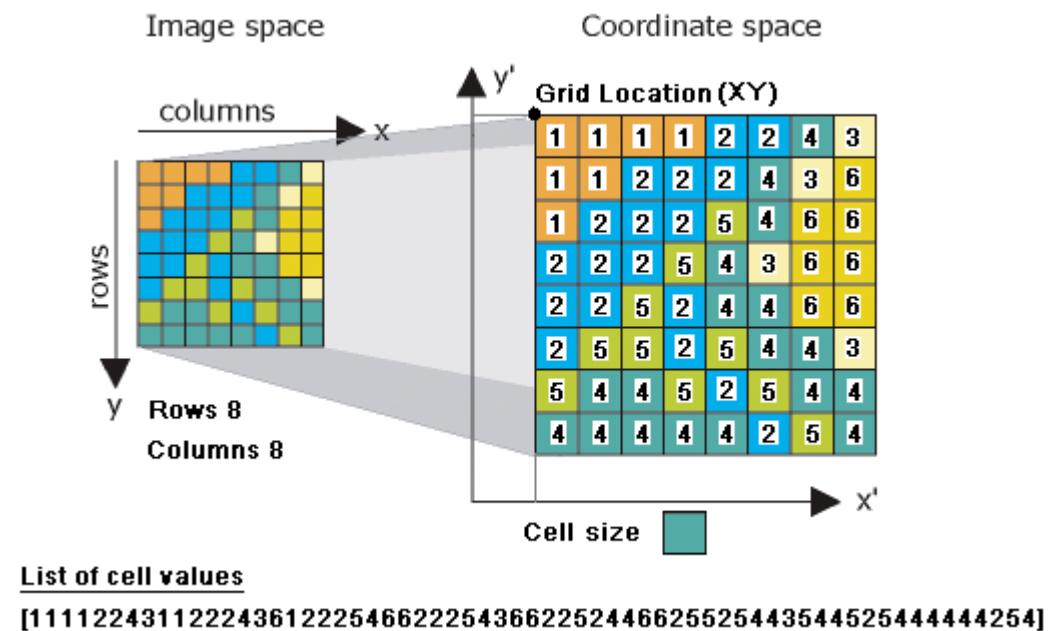
- 의료기기 및 환자 모니터링 장치 기반 데이터 등



(a) Normal



(b) Alzheimer's disease

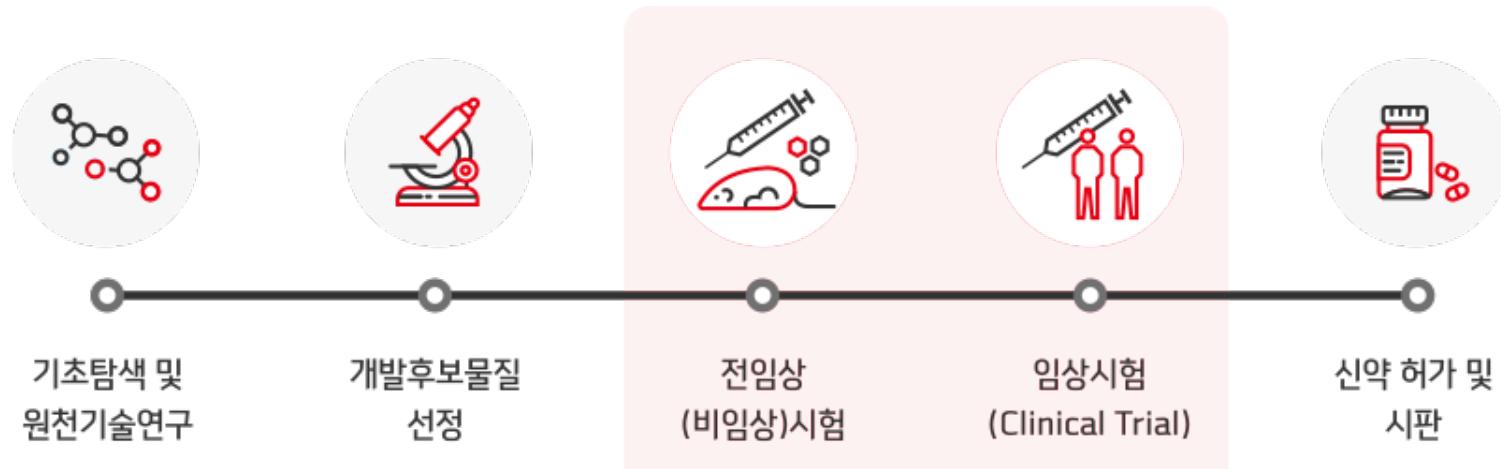


임상연구 자료

■ 자료의 구분

2) 임상연구 데이터

- 임상적 연구를 목적으로 수집된 자료
- 의약품(drug) 임상시험 데이터, 의료기기(device) 임상시험 데이터, 조사관찰 연구 데이터 등



<의약품 개발 단계> 한미약품

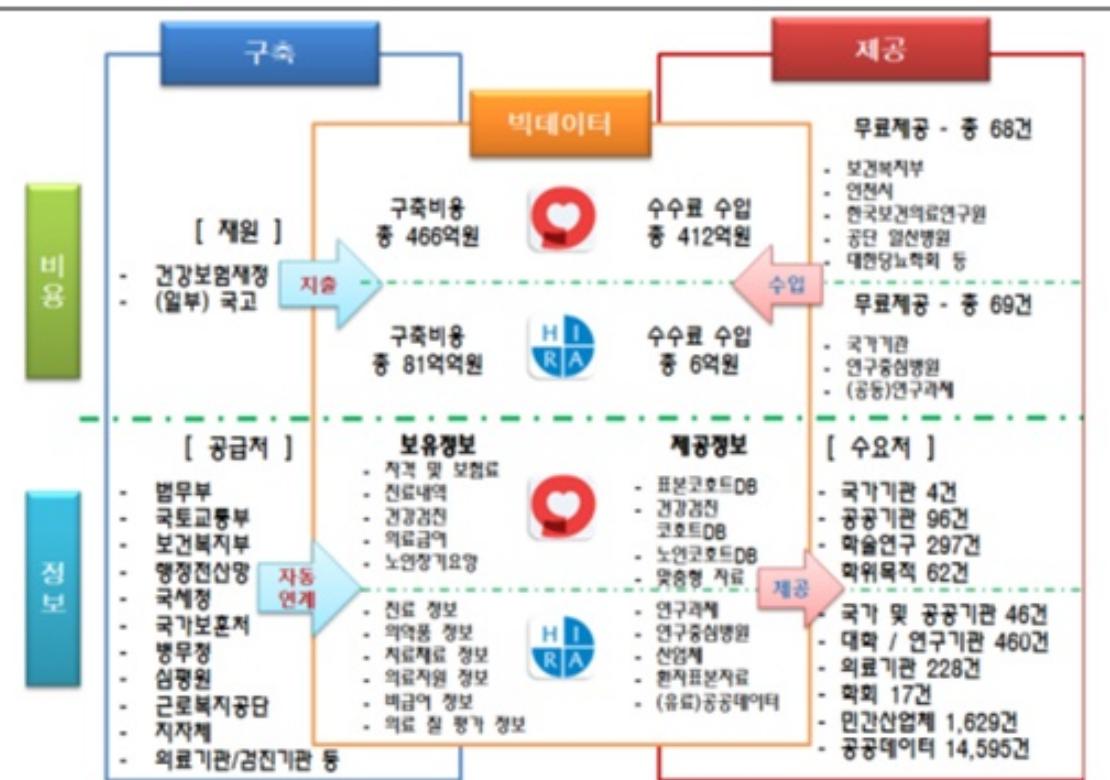
임상연구 자료

■ 자료의 구분

3) 공공기관 데이터 (건강보험공단, 통계청, 건강보험심사평가원)

- 자격 및 보험료 관련 데이터, 진료내역, 건강검진결과, 사망정보 등
- 공공기관에서 수집•보관•관리하는 데이터

< 빅데이터 구축 및 제공 흐름도 >



- 출처 : 국민건강보험공단, 건강보험심사평가원 제출자료를 바탕으로 박인숙 의원실 작성

임상연구 자료

■ 자료의 구분

3) 공공기관 데이터 (건강보험공단, 통계청, 건강보험심사평가원)

- 자격 및 보험료 관련 데이터, 진료내역, 건강검진결과, 사망정보 등
- 공공기관에서 수집•보관 • 관리하는 데이터

국내 보건의료분야 공공 빅데이터 현황

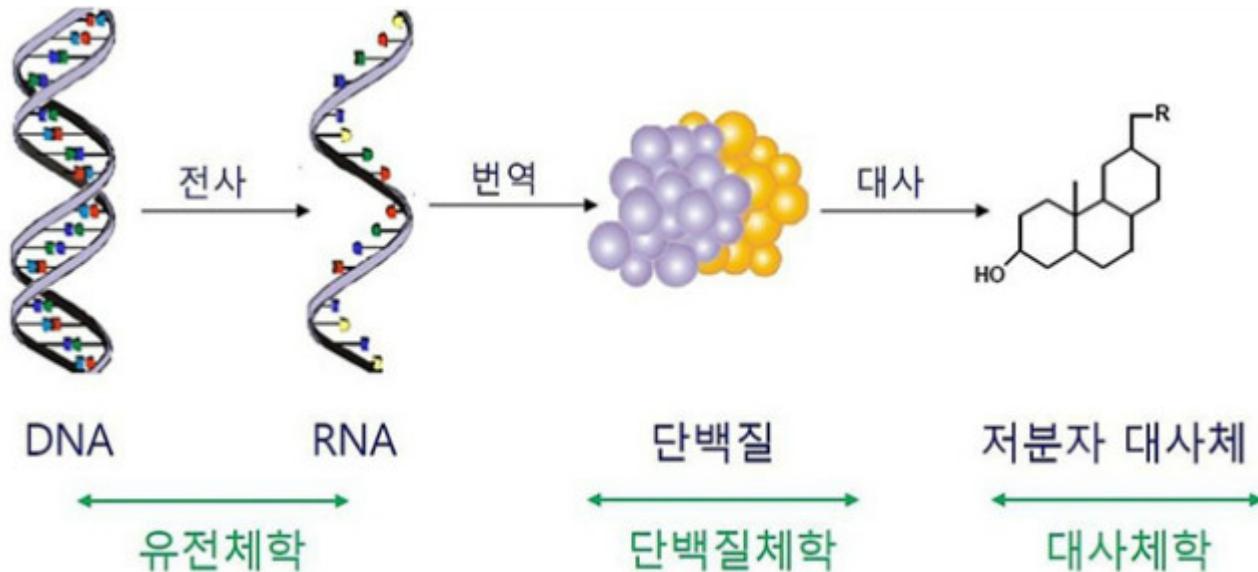
구분	보유기관	내용	공개여부	
건강보험 표본 코호트 DB	국민건강 보험공단	<ul style="list-style-type: none">- 자격DB: 건강보험가입자 및 의료급여수급권자의 성, 연령대, 지역, 사회경제적 변수, 장애, 사망관련 등- 진료DB: 요양급여 청구자료로서 진료, 상병, 처방 관련 변수- 건강검진DB: 검진 주요결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태관련 자료- 요양기관DB: 요양기관 종별, 설립구분, 지역, 시설, 장비, 인력관련 자료	제한적 공개	<ul style="list-style-type: none">• 전 국민의 진료내역을 담고 있음• 개인의 진료정보• 데이터를 이용하려면 보유 기관의 심사절차를 거쳐 공개가 결정
환자 데이터셋	건강보험 심사평가원	<ul style="list-style-type: none">- 건강보험 청구자료를 기초로 진료개시일 기준 1년 간 진료 받은 환자대상의 표본 데이터	제한적 공개	
한국 인체 자원	질병관리 본부	<ul style="list-style-type: none">- 한국인의 유전체 정보- 공여자로부터 기증받은 인체유래물(DNA, 조직, 혈액, 뇨 등)과 임상(진단명, 수술명, 병리조직검사결과, 혈액검사 등), 역학(성별, 생년월일, 음주력, 흡연력 등) 및 유전(SNP, CNV, Exome 등)정보	제한적 공개	<ul style="list-style-type: none">• 규모 면에서는 빅데이터로 보기 어렵지만 데이터 집적에 상당한 비용과 관리가 투입되어야 하고 데이터 자체의 가치뿐 아니라 타 데이터와의 연계를 통해 새로운 가치를 창출해 낼 수 있다는 측면에서 빅데이터로 간주
지역보건 의료정보	사회보장 정보원	<ul style="list-style-type: none">- 전국 보건기관(보건의료원, 보건소/지소, 보건진료소)의 보건사업 및 행정업무, 전자의무기록 및 진료관련(진료내역 및 검진결과 등) 정보	미공개	
지역사회 건강조사	질병관리 본부	<ul style="list-style-type: none">- 지역 보건의료계획수립 및 보건사업 평가 활용 지표로서, 건강행태, 건강검진 및 예방접종, 질병이환, 의료이용, 사고 및 중독, 활동 제한 및 삶의 질, 보건기관 이용, 사회 물리적 환경, 심정지, 교육 및 경제활동 등	공개	
국민건강 영양조사	질병관리 본부	<ul style="list-style-type: none">- 국민의 건강 및 영양 상태에 관한 현황 및 추이 파악 - 신체계측, 비만, 고혈압 등 검진조사, 흡연, 음주, 비만 및 체중조절, 신체활동 등 건강설문조사, 식품 및 영양소 섭취현황, 식생활행태, 식이보충제 등 영양조사	공개	
한국 의료 패널	한국보건 사회연구원	<ul style="list-style-type: none">- 개인의 건강수준, 의료이용 및 의료비 지출 요인, 건강행태, 의료욕구, 보건 의료서비스 수요행태 변화분석- 사회경제적 특성, 의약품 구매, 경제활동, 건강수준, 의약품 복용행태, 민간 의료보험, 건강기능식품, 건강행태 등	공개	

임상연구 자료

■ 자료의 구분

4) 오믹스(Omics) 데이터

- 유전체학(Genomics), 전사체(Transcriptomics), 단백체(Proteomics), 대사체(Metabolomics) 등
- 오믹스는 위와 같은 'omics'로 끝나는 생물학 분야의 연구 분야를 의미한다.



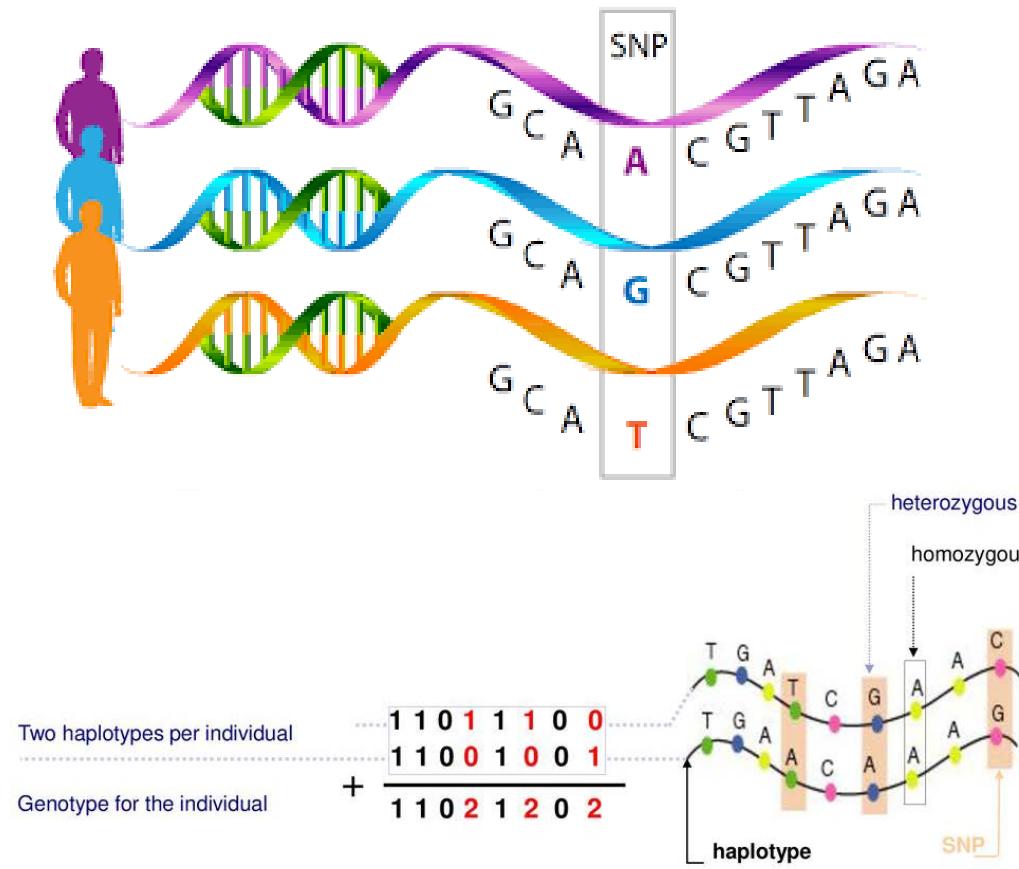
<오믹스 분류> 생물학연구정보센터

임상연구 자료

■ 자료의 구분

4) 오믹스(Omics) 데이터 – data set

- 유전체학(Genomics) – 단기염기다형성 (SNP, single nucleotide polymorphisms)



임상연구 자료

자료의 구분

5) 라이프로그(life-log) 데이터

- 웨어러블, 홈 모니터링 장치, IoT, 모바일 앱 등에서 수집된 데이터
- 체중, 심박수, 혈당, 몸무게, 식습관, 운동습관, 약물 복용 여부, 행동과 정서에 대한 데이터 등



임상연구 자료

■ 자료의 구분

5) 라이프로그(life-log) 데이터

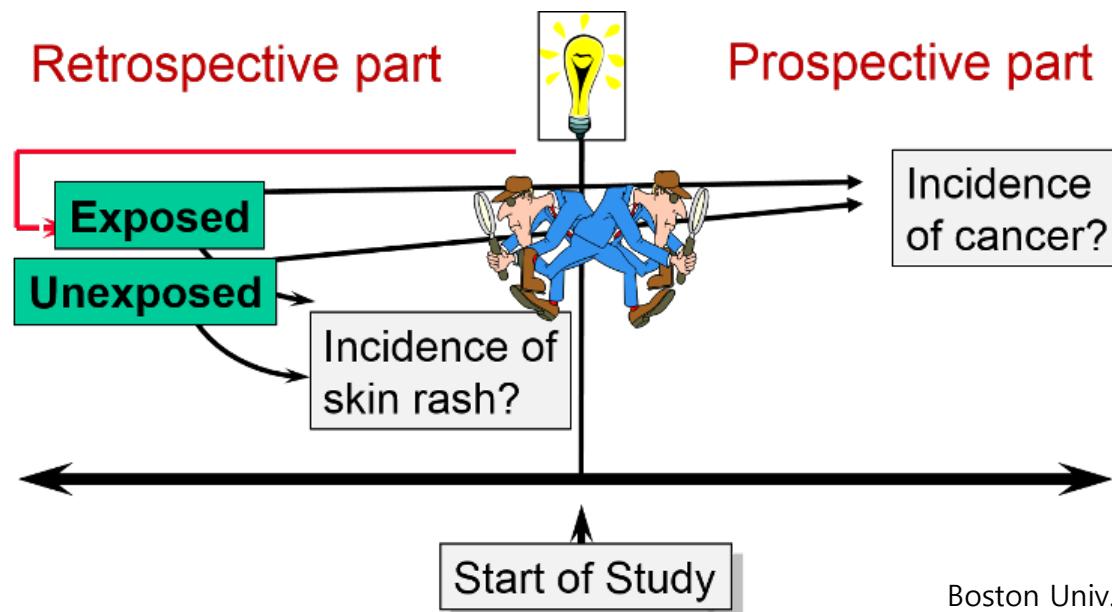
- 웨어러블, 홈 모니터링 장치, IoT, 모바일 앱 등에서 수집된 데이터
- 체중, 심박수, 혈당, 몸무게, 식습관, 운동습관, 약물 복용 여부, 행동과 정서에 대한 데이터 등



2. 임상연구 디자인

Study designs

- 의학(임상)연구는 그 목적에 따라 몇 가지 유형으로 구분한다.
- 임상연구의 개념
 - 임상연구는 인체를 대상으로 한다는 특징
 - 연구에 활용할 자료가 현 시점으로부터 과거인지 또는 미래인지를 구분
 - 전향적(prospective) 연구의 경우 표본 수 산출 과정이 필요함

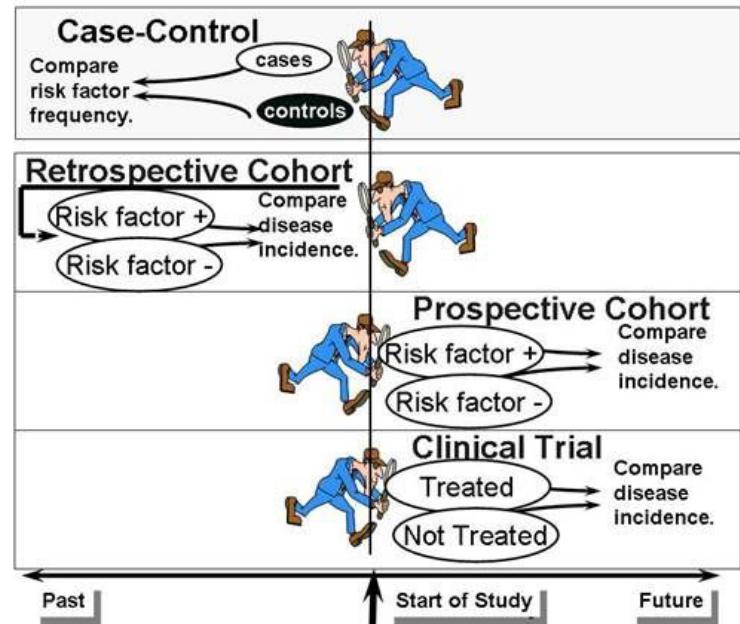


임상연구 디자인

Study designs

- 임상연구의 구분

- 관찰연구(observation study)
 - 종단적 연구(longitudinal study)
 - 환자-대조군 연구(case-control study)
 - 후향적 코호트 연구
(retrospective cohort study)
 - 전향적 코호트 연구
(prospective cohort study)
 - 단면적 연구(cross-sectional study)
 - 임상시험(clinical trial) – 무작위대조군 시험(RCT, randomized controlled study)



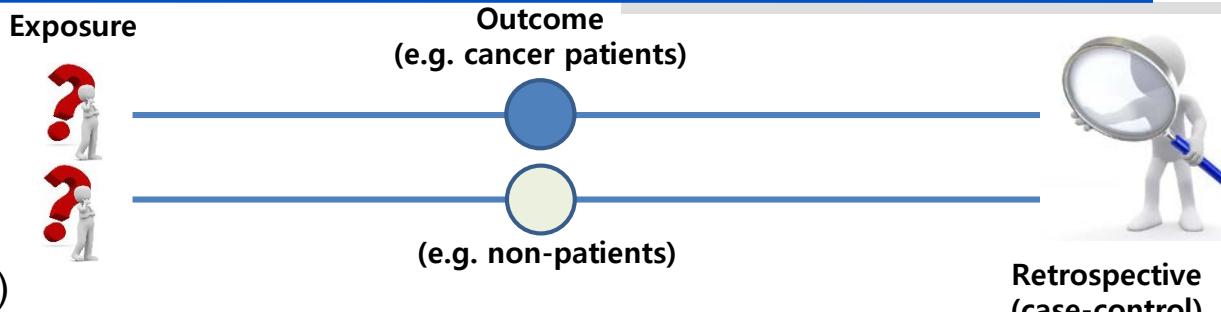
Printertest

임상연구 디자인

Study designs

- 임상연구의 구분

- 관찰연구(observation study)



- 종단적 연구(longitudinal study) : 원인에 장기간 노출 후 결과가 나타나는 시간의 흐름에 따른 연구
 - 환자(사례)-대조군 연구(case-control study) : 연구시점에 해당질병으로 진단된 환자군과 질병이 없는 대조군을 선정하여 두 군 간에 질병의 원인 또는 위험요인이라고 의심되는 인자가 과거에 노출된 정도를 비교함으로써 질병과 위험요인의 상관관계를 odds ratio로 제시하는 연구방법이다. 비교적 희귀한 질환에 적용 가능하며, 시간과 비용이 적게 드는 장점이 있지만 대조군을 선정하는데 특별한 어려움이 있기 때문에 주의가 필요하다.
 - 장점: 적은 비용과 노력을 들여 빠르게 확인 가능, 드물게 발생하는 질병의 위험요인 파악 용이함
 - 단점: 대조군 선정 시 bias에 노출될 위험이 크다, 위험요인에 따른 질병 발생률을 직접 산출 못함
 - 예) 생선 섭취가 관상동맥질환 위험을 감소시키는지 검증하기 위한 임상 연구 설계에서 (Case-Control study)는 관상동맥 질환을 가지는 그룹과 그렇지 않은 그룹에게 각각 과거 생선 섭취량을 질문한다.

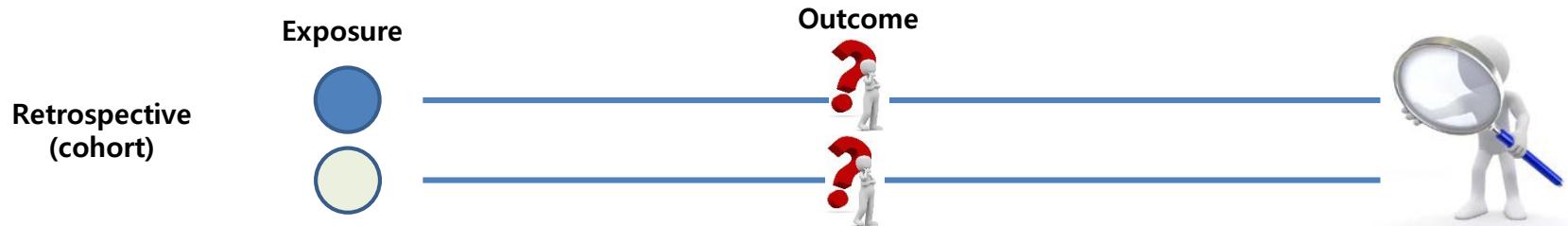
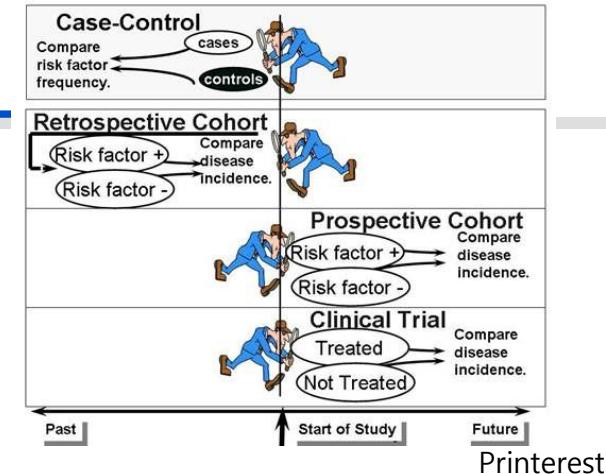
임상연구 디자인

Study designs

- 임상연구의 구분

- 관찰연구(observation study)

- 종단적 연구(longitudinal study) : 원인에 장기간 노출 후 결과가 나타나는 시간의 흐름에 따른 연구
 - 환자-대조군 연구(case-control study)
 - 후향적 코호트 연구 (retrospective cohort study) : 자료의 수집은 질병이 발생하기 전에 이루어졌지만 관찰하고자 하는 질병은 연구하고자 하는 시점에서 이미 발생한 경우이다. 검사자료 등이 기존에 문서로 보관되어 있고 이들의 건강상태에 대한 수년간 추적된 자료가 있을 때 이 연구를 시행할 수 있다. 상기 연구방법들의 타당성을 저해하는 요인으로서 선택편견, 정보편견, 교란 등이 있다.
 - 예) 전자의무기록(EMR)에서 추출한 환자를 대상으로 생존분석을 실시하는 경우 등



임상연구 디자인

Study designs

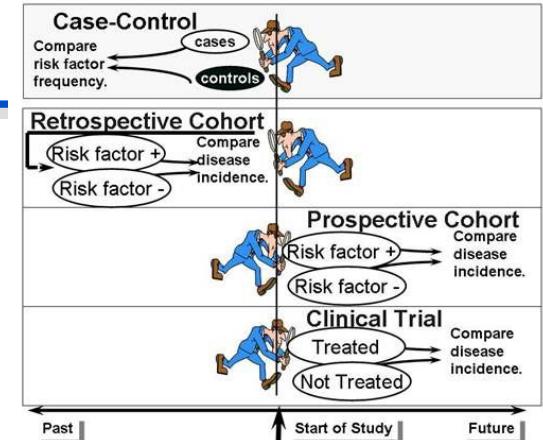
- 임상연구의 구분

- 관찰연구(observation study)

- 종단적 연구(longitudinal study) : 원인에 장기간 노출 후 결과가 나타나는 시간의 흐름에 따른 연구

- 전향적 코호트 연구 (prospective cohort study) : 연구하고자 하는 질병이 발생하기 전에 연구대상에 대하여 위험요인으로 의심되는 요인들을 조사해 놓고 장기간 관찰한 후 이들 중에서 발생한 질병과 의심되는 요인과의 상관성을 relative risk (비교위험도)로 제시하는 연구설계이다. 인과추론에 가장 유용한 방법이지만 연구에 소요되는 비용이나 시간이 크고 희귀한 질병에서는 사용하기 어렵다는 단점이 있다.

- 예) 연구자들은 시작 시점에서 피험자들의 생선 섭취를 평가하고, 추적 방문에서 주기적인 평가를 통해 보다 많은 생선을 섭취하는 사람들에서 관상동맥질환 삽화 발생 빈도가 더 낮은지 여부를 관찰한다.



■ Study designs .

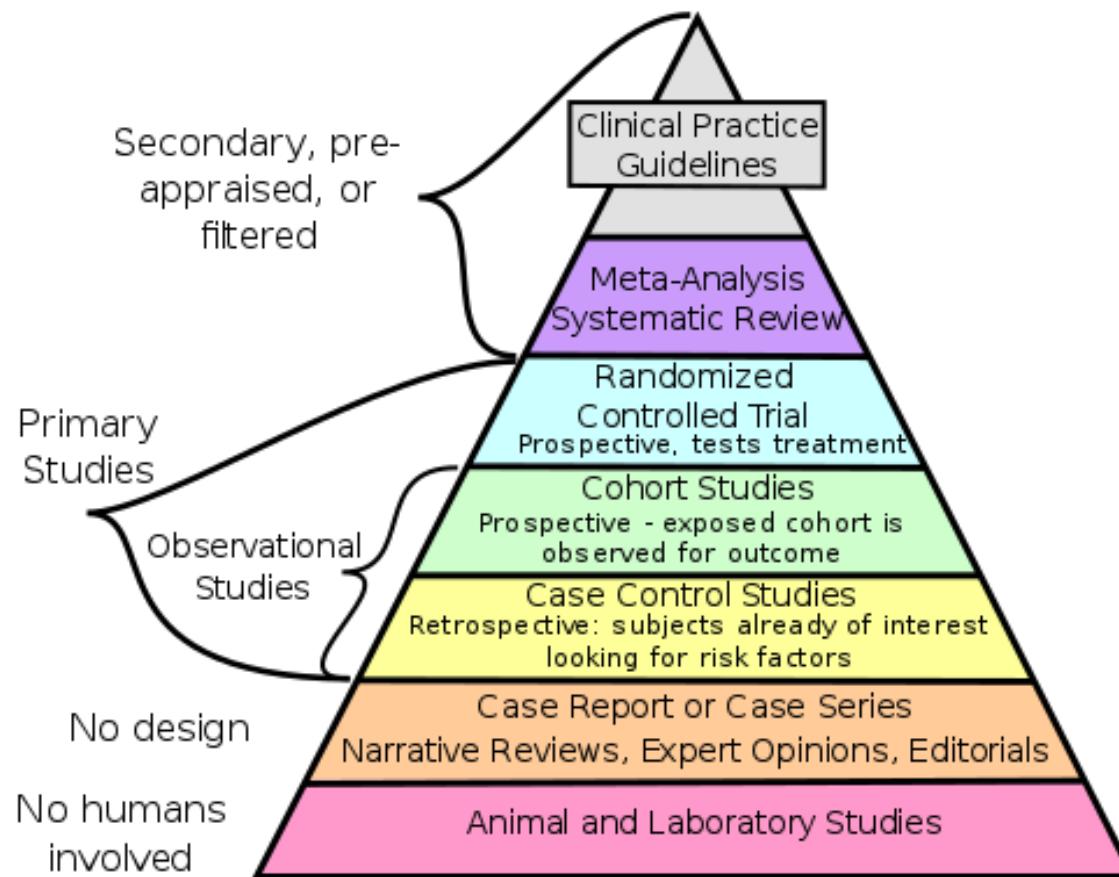
- 임상연구의 구분
 - 관찰연구(observation study)
 - 종단적 연구(longitudinal study)
 - 단면적 연구(cross-sectional study) : 특정한 시점 또는 짧은 기간 내에 대상 집단의 질병 양상과 이와 관련된 여러 속성을 일정한 시점에 동시에 파악할 수 있다는 장점이 있다.
그러나 인과관계를 따질 때 시간적인 선후관계를 알 수 없다는 단점이 있다.
 - 장점: 단기간 조사, 비용이 적음, 여러 요인과의 관련성을 동시에 조사 가능
 - 단점: 위험요인과 질병발생과의 시간적 선후관계 불분명, 예측력이 낮음
 - 예) 피험자를 한 시점에서 면담하여 현재와 과거의 생선 섭취량을 파악하고 관상동맥질환 병력 및 현재 관상동맥 칼슘 수치와의 상관관계를 분석한다.
 - 임상시험(clinical trial) – 무작위대조군 시험(RCT, randomized controlled study)

■ Study designs .

- 임상연구의 구분

- 관찰연구(observation study)
- 임상시험(clinical trial) –
 - 무작위대조군 시험(RCT, randomized controlled study) : 이 연구는 다른 치료법이나 개입을 비교하기 위해 설계되며, 각 군들의 구성원이 연구 시작 단계에서 연령과 성별 등의 변수 분포가 유사하도록 연구대상자들을 무작위로 배정한다. 그렇게 해서 치료법과 개입이 시행되고 결과가 추적관찰 종료시점에서 비교된다. 연구대상군과 비교대상이 되는 군은 두 군일 수도 있고 여러 군일 수도 있다.
 - 장점: 무작위 배정이 가능함(통계적 분석의 전제 조건을 만족), 맹검법(치료효과를 객관적으로 판정), 인과관계에 대한 강력한 증거로 활용 가능
 - 단점: 엄격한 환자선정기준, 장기간 연구(높은 환자 탈락률), 높은 비용, 윤리적 문제 발생 가능성
 - 예) 신약 개발, 새로운 치료 및 시술, 신 의료기기 효과 측정 등
 - 예) 피험자들을 무작위로 두 집단으로 배정하여, 한 쪽은 fish oil 보충제를 다른 쪽은 같은 모양의 위약을 지속적으로 투여하여 수년간 추적 관찰하여 관상동맥질환 발병률을 비교한다.

Study designs



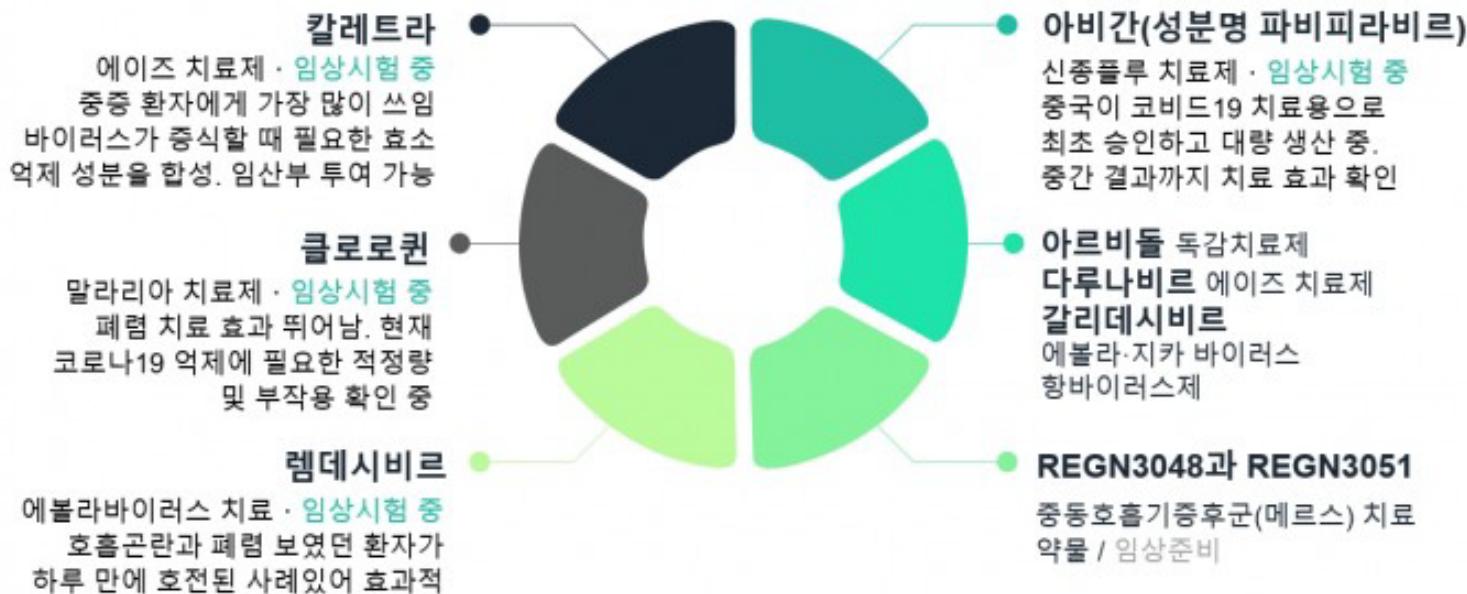
3. 임상시험

■ 임상시험 예제

- 코로나19 치료제 진행

코로나19 치료제 후보군

(*증증환자 대상 *국내외 주요 약물)



동아사이언스

임상시험

임상시험 단계

- 신약 개발을 위한 임상시험 단계

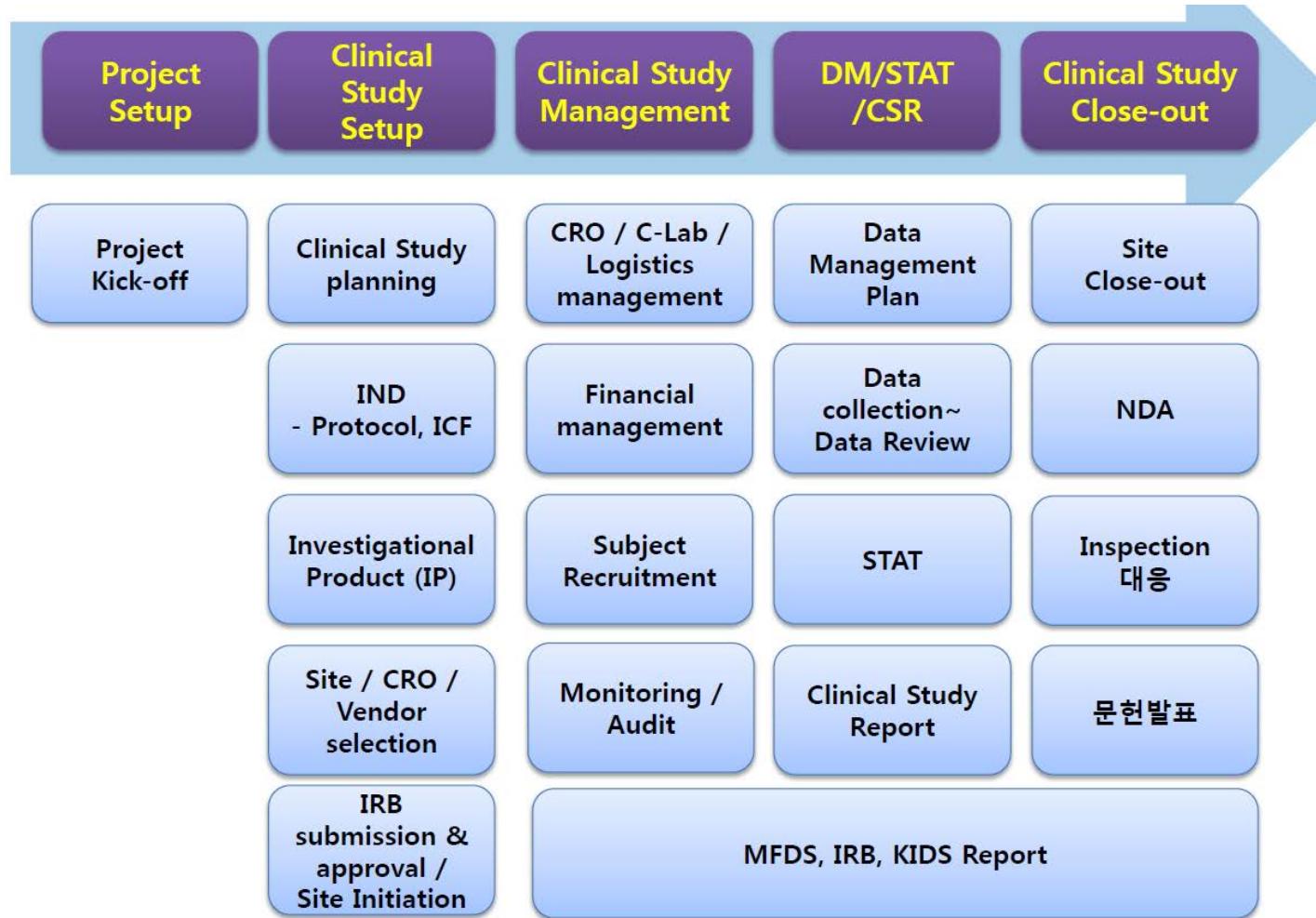
〈도표1〉 의약품 개발 및 허가과정



임상시험

■ 임상시험 단계

- 주요 임상업무



임상시험

■ 임상시험 현실

- 임상시험 수행의 어려움



SK의 신약개발 ‘킬링’ 시스템



임상시험

■ 임상시험 현실

- 임상시험 수행의 어려움

코로나19 치료제 주요 개발 현황		
제약사	약물	개발현황
GC녹십자	혈장치료제	7월 임상 2상 또는 3상 시작
셀트리온	항체치료제	7월 16일 임상 시작
한국파스퇴르연구소-대웅그룹	니클로사마이드(약물재창출)	7월 임상 신청
부광약품	클레부딘(약물재창출)	임상 2상 진행 중(8월 종료 예정)
SK케미칼	시클레소니드(약물재창출)	연구자 임상
영동제약	이лен프로딜(약물재창출)	연구자 임상
JW중외제약	CWP291(약물재창출)	임상 착수 준비 중

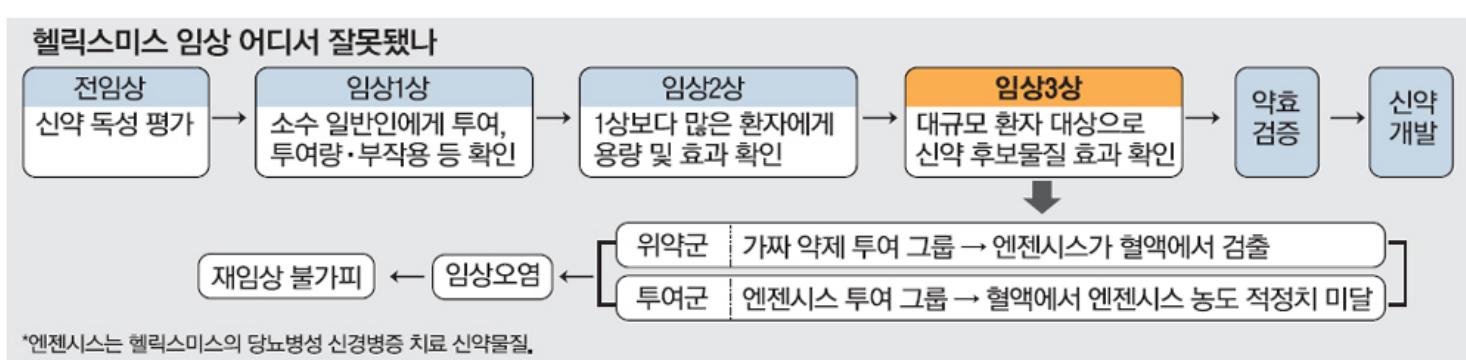
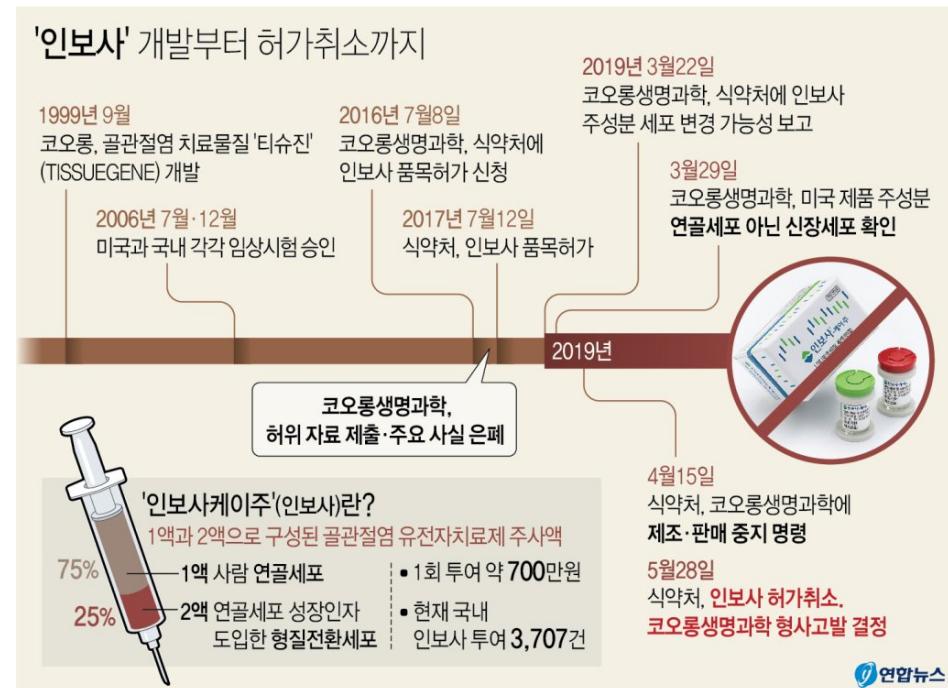


서울경제

임상시험

임상시험 현실

- 임상시험 수행의 어려움



*에제시스는 헬릭스미스의 당뇨병성 신경병증 치료 신약물질

4. 의학연구 윤리 심의 위원회

의학연구 윤리 심의 위원회

IRB 소개

- 의학연구 윤리 심의 위원회(Institutional Review Board, IRB)
 - 임상연구에 참여하는 연구대상자의 권리•안전 • 복지를 위하여 인간을 대상으로 하는 모든 생명의과학연구의 윤리적, 과학적 측면을 심의하여 연구계획을 승인할 수 있는 독립된 합의제 의결기구이다.

명 칭	연도	내 용
Nuremberg Code	1947	전범재판 판결문에서 인체를 대상으로 실험을 할 때 지켜야 할 10가지 원칙을 제시
헬싱키 선언(WMA)	1964	뉘른베르그 강령의 원칙에 1)임상연구과 비임상연구의 구별 2)대리인 동의 3)원칙준수를 위한 절차가 추가됨
벨몬트 보고서	1979	인간 피험자 대상 연구의 윤리적인 기본원칙을 제시하여 이후 연구관련 정책의 기틀을 마련함
ICH-GCP	1996	신약개발을 위한 표준화된 국제임상시험지침을 마련
KGCP	2000	한국 내에서 수행되는 신약개발을 위한 임상시험의 지침을 개정 (ICH-GCP 수용, 식약청고시)
생명윤리 및 안전에 관한 법률	2005	국가생명윤리위원회, 기관생명윤리위원회, 배아생성 및 연구, 유전자 검사 연구에 대한 법 규정

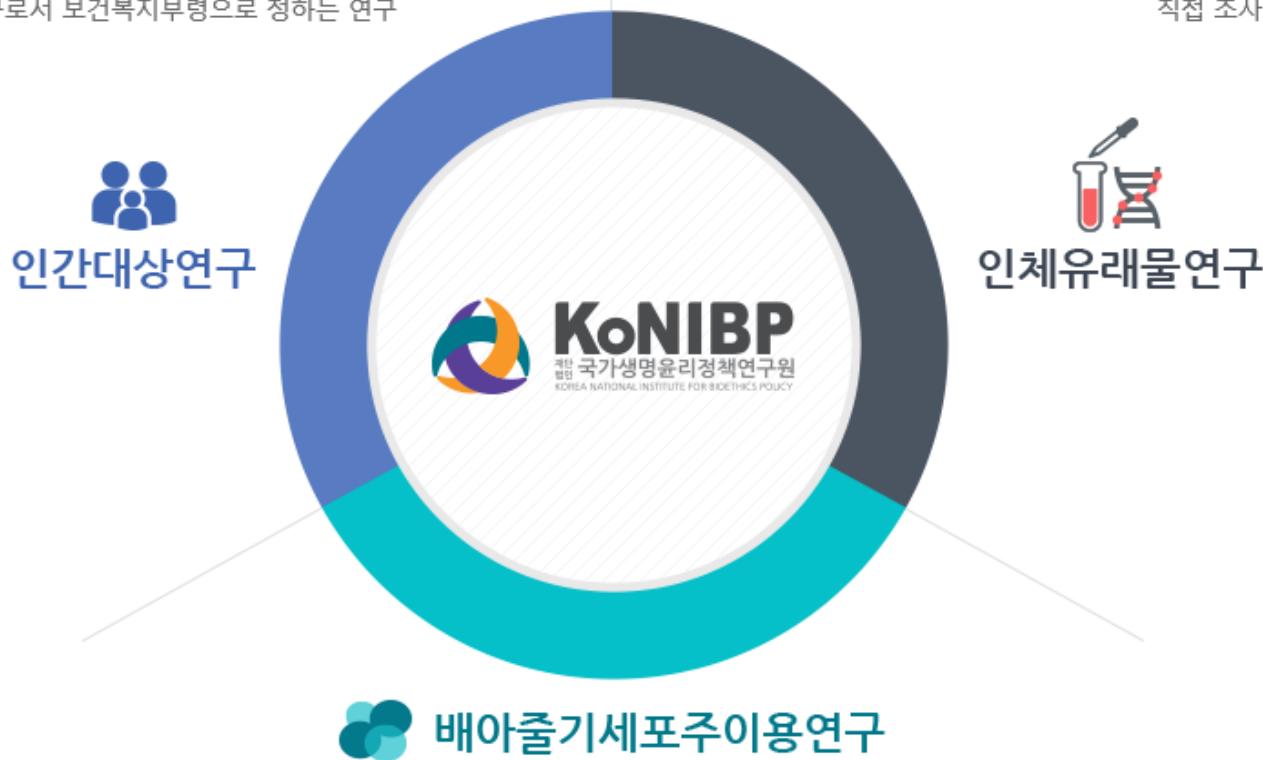
삼성서울병원 박영석

의학연구 윤리 심의 위원회

심의대상

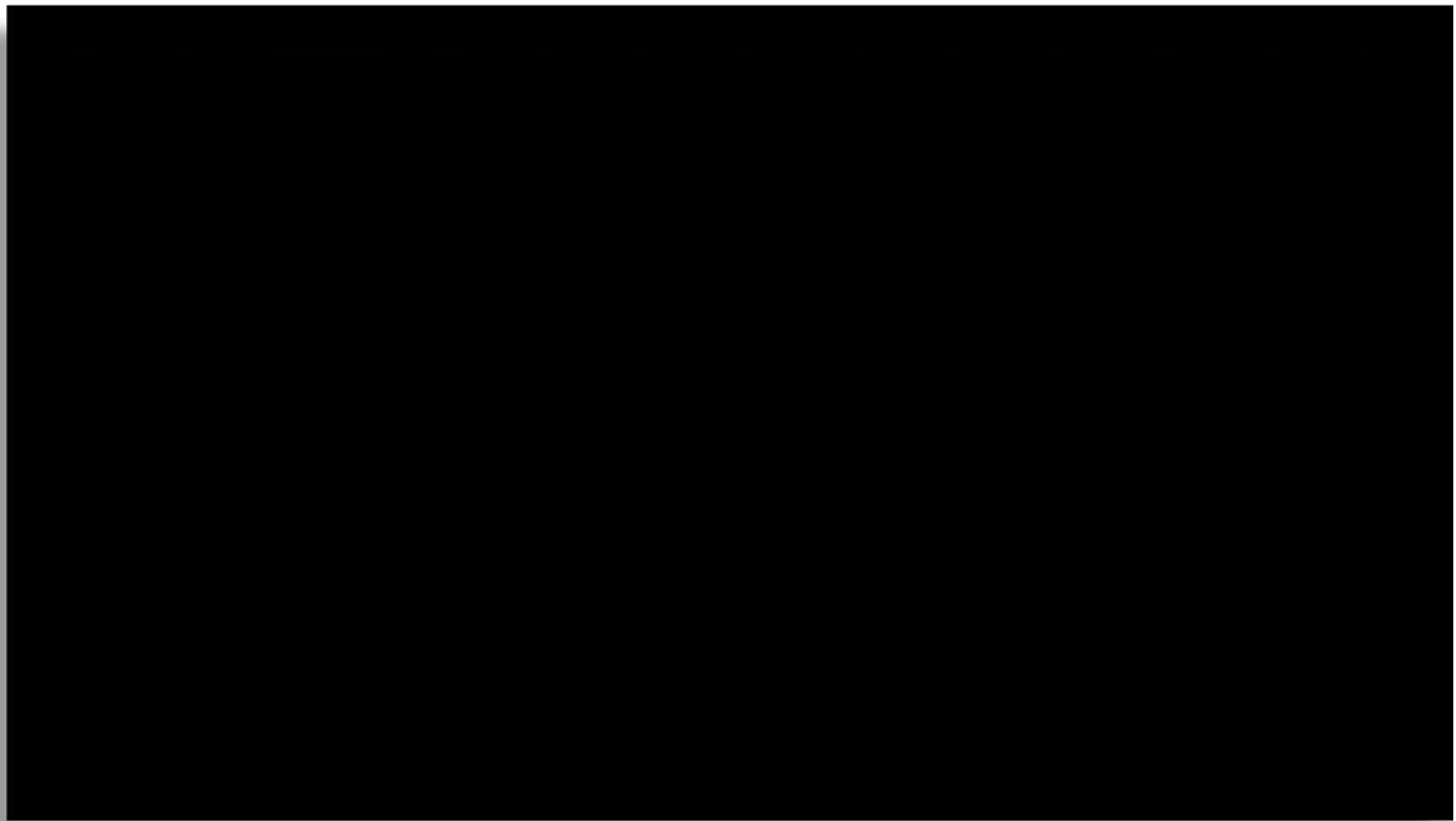
법 제2조제1호에따라 사람을 대상으로 물리적으로
개입하거나 의사소통, 대인접촉등의 상호작용을 통하여
수행하는 연구, 또는 개인을 식별할 수 있는 정보를
이용하는 연구로서 보건복지부령으로 정하는 연구

법 제2조제12호에따라 인체로부터 수집하거나 채취한
조직·세포·혈액·체액 등 인체 구성물 또는 이들로부터
분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA, RNA, 단백질 등을
직접 조사·분석하는 연구



생명윤리법 제35조 제1항에 따라 등록된 배아줄기세포주를 이용하여 질병의 진단·예방·치료를 위한
연구 또는 줄기세포의 특성 및 분화에 관한 기초연구 그밖에 국가위원회의 심의를 거쳐
대통령령으로
정한 연구

의학연구 윤리 심의 위원회



<https://youtu.be/2SbUwQewabI>

5. 기본 용어

기본 용어

■ 용어 정의.

- ✓ 위약(placebo): 모양, 냄새, 색깔, 크기 등이 치료약과 동일하지만 그 어떤 생물학적인 효과가 없는 약물 혹은 치료를 말한다.
- ✓ 위약 효과(placebo-effect): 실제로는 신약 혹은 신 치료를 제공받지 않고 위약을 취함에도 불구하고, 치료효과가 있는 약물을 제공받고 있다고 믿는 데서 오는 효과를 말한다.
- ✓ 편향(bias): 어느 한쪽으로 치우친 경향으로 체계적인 오류이며, 결과나 측정에 있어서 참 값으로부터 벗어남을 의미한다. 임상연구에서는 선택편향(selection bias), 평가편향(assessment bias), 출판편향(publication bias) 등이 있다.
- ✓ 교란변수(confounding variable, confounder): 혼재변수 혹은 혼란변수라고도 한다. 임상시험에서는 치료와 결과 모두에 연관되고, 둘 모두에 영향을 끼치는 예후요인이다. 역학적 연구에서는 하나의 변수가 질병상태와 노출의 정도 모두에 연관된 변수이다. 교련변수는 인과관계를 혼란시킬 수 있는 요소이다.



Thank you!