

# 임상연구논문의 질 평가

---

한림의대 가정의학과; 의편협 감사

김수영

# OUTLINE S

---

- 문헌의 질평가의 개념
- 문헌의 질평가의 주요 방법론
- 연구디자인별 질평가의 주요 내용
  - 무작위배정 비교 임상시험
  - 비무작위 연구

# 용어

---

- 비판적 평가
- 문헌의 질 평가
- 방법론적 질 평가
- 내적 타당도 평가
- 비뚤림 위험 평가(Risk of bias assessment, ROB)>>>

# 문헌 질 평가의 이유

---

- 포함 연구들의 최소 질 표준의 정립
  - 근거의 질 평가
  - 결론의 강도를 결정
  - 연구 질의 차이가 연구 결과의 이질성을 설명하는지 살펴봄
  - 질에 따라 연구 결과에 가중치를 부여함
  - 독자들에게 근거의 강도를 판단하게 함
  - 향후 연구 질문을 확인하기 위해
- > 심사에 활용
- } SR, CPG
- > 결론 도출의 적절성 확인

# 훌륭한 문헌일 가능성..

---

- IRB 리뷰
- 훌륭한 잡지에 실림
- 인용이 많이 됨
- 보고 지침을 만족
- 대규모 임상 시험
- 비뚤림 위험이 적다
- 내 상황에 부합

-> 문헌의 질 평가의 개념에 부합



# 문헌 질 평가의 개념

---

- “오류와 비뚤림을 구별해야 한다”
  - 무작위 오류
  - 체계적 오류(=비뚤림, Bias)

# 비뚤림

---

- 연구결과에 체계적인 오류가 있거나 또는 참값에서 벗어나게 측정된 것
- 과소 평가 또는 과대 평가 모두 가능
- 일부는 작고 (관찰 효과 비교시 사소) 일부는 상당

NECA 비뚤림위험 평가도구 매뉴얼, 2021

# 비뚤림 고려 포인트

---

- 개별 연구의 결과
  - 고전적 형태의 비뚤림
- 메타분석의 결과
  - 비보고 비뚤림
- 이해 상충에 의한 비뚤림
  - 두 가지 모두 가능

NECA 비뚤림위험 평가도구 매뉴얼, 2021

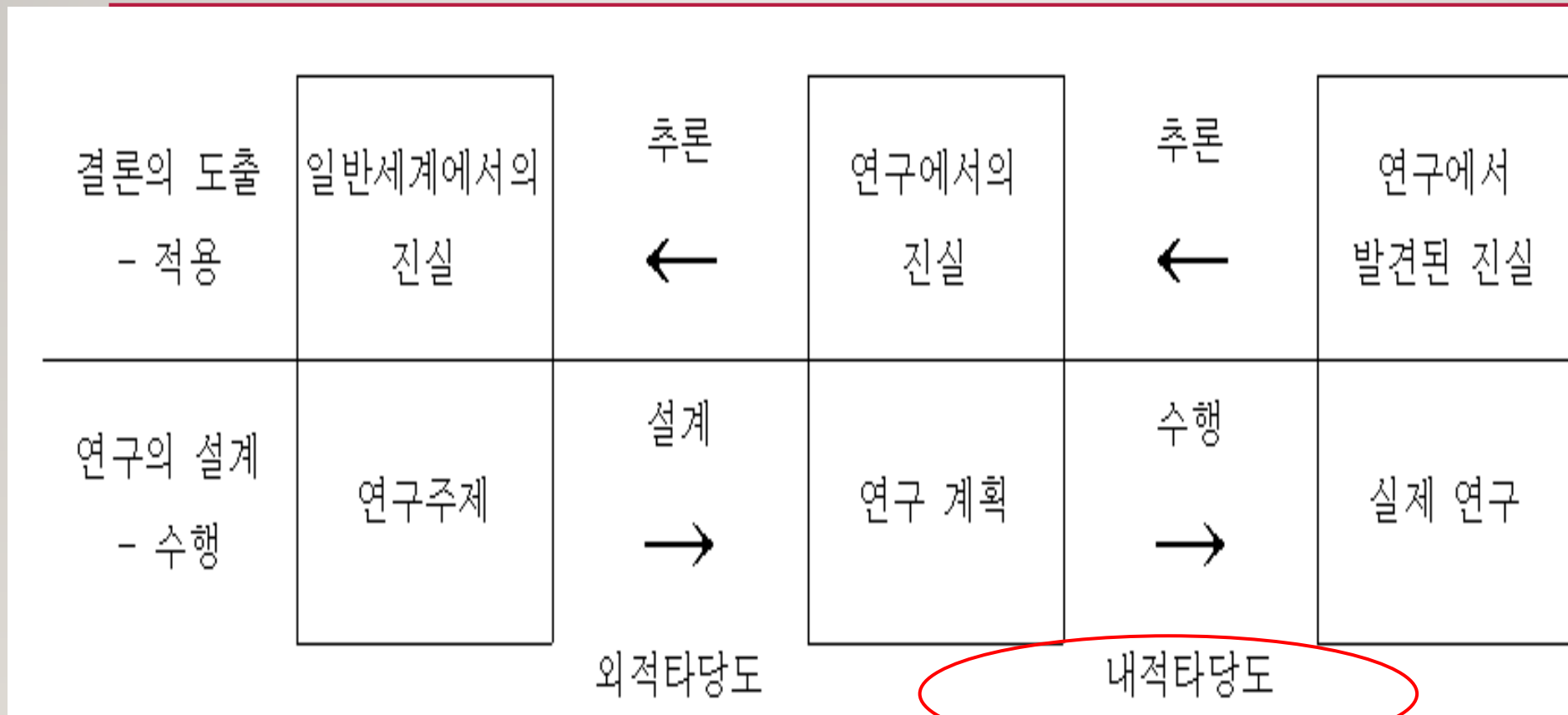


# 문헌 질 평가의 개념

---

- “외적 타당도”, “정밀도” 등과 구별하여야 한다.
  - 비뚤림 위험은 **내적 타당도**를 말하며
  - 정밀도와는 구별되는 개념이다.

# 연구 수행 과정에서 결론의 도출



# 외적 타당도와 내적 타당도

---

- 송파구에서 60세 이상 노인의 고혈압 유병률의 조사 : 20%
  - 내적 타당도 : “송파구에서 60세 이상 노인의 고혈압 유병률은 20%라고 할 수 있는가”
  - 외적 타당도 : “서울 시내 60세 이상 노인의 고혈압 유병률은 20%라고 할 수 있는가”

# 정밀도(PRECISION)

---

- 연구 대상수, 사건의 빈도 등에 따라 결정되는 신뢰구간 간격
- 비정밀
  - 연구 대상수가 적거나
  - 사건이 드물면
  - 추정치의 신뢰구간이 넓어짐

# 문헌 질 평가의 개념

---

- “보고의 질”과 “문헌의 질”을 구별하여야 한다.



# 보고지침

---

- 정의
  - 연구 디자인에 따라서
  - 제목, 초록, 서론, 방법, 결과, 고찰에 반드시 들어 가야 하는 지침
  - 최근 연구의 질 강조와 함께 중요한 화두로 등장



# Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research



EQUATOR resources  
in [Portuguese](#) |  
[Spanish](#)

Home

About us

Library

Toolkits

Courses & events

News

Blog

Librarian Network

Contact

## Your one-stop-shop for writing and publishing high-impact health research

find reporting guidelines | improve your writing | join our courses | run your own training course | enhance your peer review | implement guidelines



### Library for health research

#### reporting

The Library contains a comprehensive searchable database of reporting guidelines and also links to other resources relevant to research reporting.



Search for reporting  
guidelines



Not sure which reporting  
guideline to use?



Reporting guidelines  
under development



Visit the library for  
more resources



### Reporting guidelines for main study types

<a href="#">Randomised trials</a>	<a href="#">CONSORT</a>	<a href="#">Extensions</a>
<a href="#">Observational studies</a>	<a href="#">STROBE</a>	<a href="#">Extensions</a>
<a href="#">Systematic reviews</a>	<a href="#">PRISMA</a>	<a href="#">Extensions</a>
<a href="#">Study protocols</a>	<a href="#">SPIRIT</a>	<a href="#">PRISMA-P</a>
<a href="#">Diagnostic/prognostic studies</a>	<a href="#">STARD</a>	<a href="#">TRIPOD</a>
<a href="#">Case reports</a>	<a href="#">CARE</a>	<a href="#">Extensions</a>
<a href="#">Clinical practice guidelines</a>	<a href="#">AGREE</a>	<a href="#">RIGHT</a>
<a href="#">Qualitative research</a>	<a href="#">SRQR</a>	<a href="#">COREQ</a>
<a href="#">Animal pre-clinical studies</a>	<a href="#">ARRIVE</a>	
<a href="#">Quality improvement studies</a>	<a href="#">SQUIRE</a>	
<a href="#">Economic evaluations</a>	<a href="#">CHEERS</a>	

[See all 405 reporting guidelines](#)

Check the **reporting guidelines**  
that are **UNDER CONSTRUCTION!**  
Visit the page!



# 보고지침과 문헌의 질

---

- 보고 질이 높으면 많은 정보 얻지만 비뚤림이 적음을 보장하지 않음
- 상당수 도구는 보고의 질과 비뚤림의 위험을 혼동함.
- 보고의 질 평가 도구를 문헌의 질 평가도구로 오해하는 경우 있음

NECA 비뚤림위험 평가도구 매뉴얼, 2021

# 이해상충과 비뚤림 위험

---



# CONFLICT OF INTERESTS

---

- "일차적 이익에 관한 전문적인 판단이나 행동이 부차적인 이익에 부당하게 영향을 받을 위험을 야기하는 일련의 상황"
- Financial vs non-financial(individual, intellectual, institutional)
- 다양한 영향 가능

NECA 연구방법 시리즈 - 의료기술평가방법론: 체계적 문헌고찰, 2020



# COI의 영향

---

- PICO에 영향

- 심한 환자 배제(P)
- 단기 대리 결과에 집중(O)
- 열등 약물과 비교(C) :

해당 중재의 효과를 과장

- 보고 비뚤림에 영향

- 선택적 보고
- post-randomization exclusions

해당 중재의 효과를 과장

- 누락 된 결과로 인한 합성에서의 비뚤림 위험.

- 연구 전체 미보고

해당 중재의 효과를 과장

NECA 연구방법 시리즈 - 의료기술평가방법론: 체계적 문헌고찰, 2020

# COI 평가 정보원

---

- 논문에 보고
- 부록에 포함(ICMJE 선언 등)
- 의심 될 때 공개되지 않은 COI
  - Open Payments 데이터베이스
  - ClinicalTrials.gov
  - 몇 가지 이전 간행물의 이해상충 선언

## Direction of travel

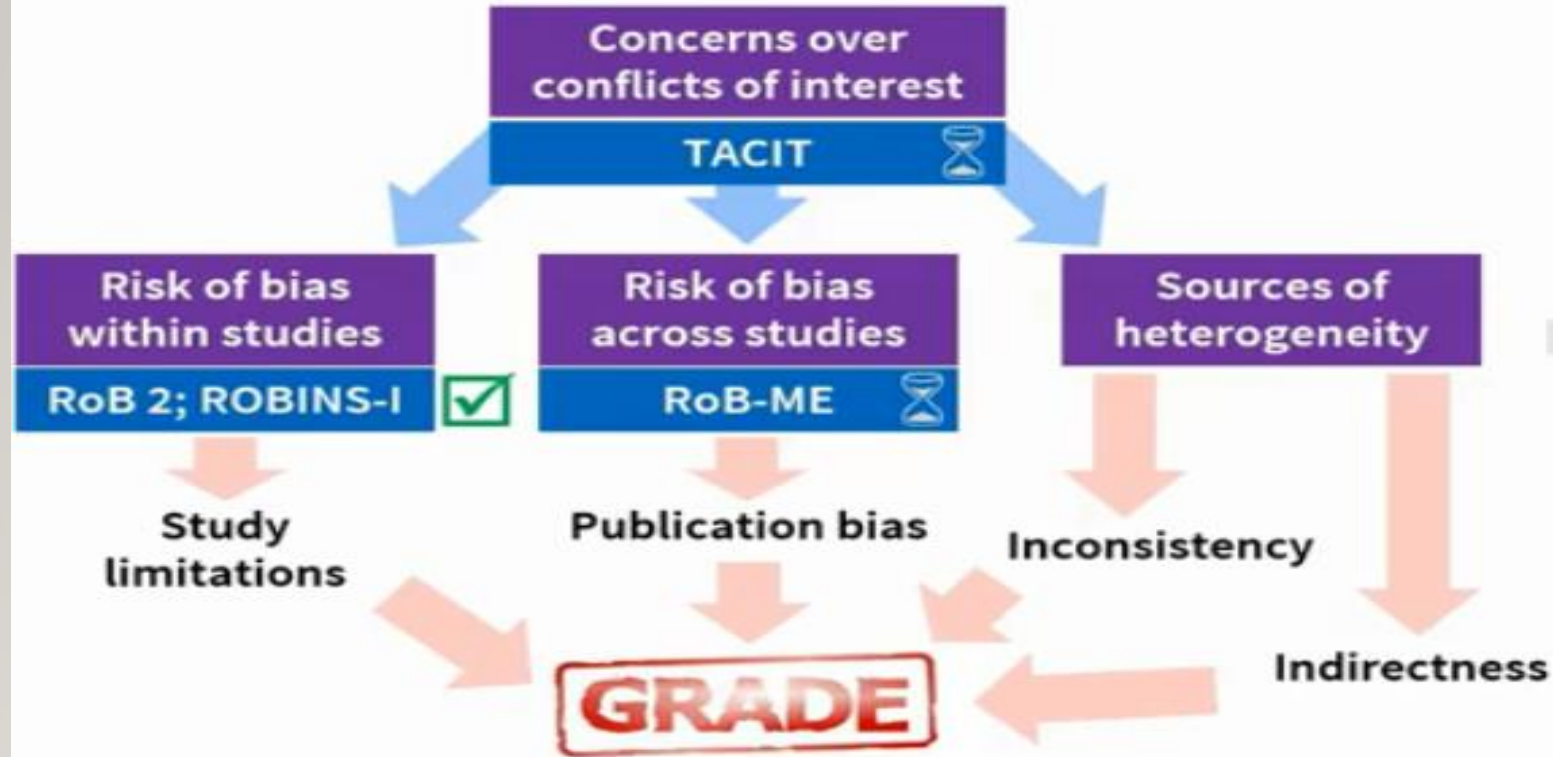


## Direction of travel





## Direction of travel





# 문헌의 질 평가 도구

---



# (중재연구) 비교성의 이해

---

- 중재 효과의 크기는 중재군과 대조군의 효과 크기의 차이
- 예
  - A혈압약 투여군 : 혈압 강하 효과 10mmHg
  - 위약군 : 5mmHg
  - A혈압약의 효과의 크기는  $10-5=5$
- A혈압약의 효과가 5mmHg이기 위해서는 중재군과 대조군이 약제 투여를 제외하고는 동일해야..
- 이러한 동일성 정도를 비교성이라고 함..

# 비뚤림 위험과 비교성

---

- 중재 연구에서 비뚤림 위험은 대체로 두 군 사이의 비교성을 평가하는 과정이다.
- 다음의 이유로 비교성에 문제가 있는지를 평가함
  - 무작위 배정, 교란
  - 연구의 수행
  - 탈락
  - Outcomes 관련
  - Intervention 관련
  - 선택적 보고
  - 출판 비뚤림

# 주요 질평가 도구

---

- 체계적 문헌 고찰 : AMSTAR
- 무작위 대조 연구 : Cochrane ROB
- 비무작위 대조 연구 : RoBANS

# 최근 질 평가 도구

---

- 체계적 문헌 고찰 : ROBIs, AMSTAR2
- 무작위 대조 연구 : Cochrane ROB 2.0
- 비무작위 대조 연구 : ROBIns-I



# 권장 비뚤림위험도구

---

- 체계적 문헌 고찰 : AMSTAR2
- 무작위 대조 연구 : Cochrane ROB 2.0
- 비무작위 대조 연구 : ROBINS-I, RoBANS2
- 진단연구 : QUADAS2
- 진료지침 : AGREE II
- 예후 : QUIPs

# 평가도구에 대한 자료원

## NECA 비폴립위험 평가도구 매뉴얼

- AMSTAR2, ROBIS, RoB2.0, ROBINS-I -



**NECA** 한국보건의료연구원  
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

## NECA 비폴립위험 평가도구 매뉴얼

- 부 록 -



**NECA** 한국보건의료연구원  
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

## PART 1. 체계적 문헌고찰 비둘림위험 평가 도구

### 1장. AMSTAR 2

가. 개요	16
나. 국문 AMSTAR 2 평가서식지	18
다. 국문 AMSTAR 2	20
라. 국문 AMSTAR 2 : 사용자 매뉴얼	24

### 2장. ROBIS

가. 개요	40
나. 국문 ROBIS 평가서식지	40
다. 국문 ROBIS 평가도구, 사용자 매뉴얼	45

## PART 2. RCT 비둘림위험 평가 도구 : ROB 2

### 3장. Cochrane ROB 도구 2.0 (RoB 2)

가. 개요	76
나. 국문 ROB 2 평가 서식지	79
다. 국문 ROB 2	87
라. 국문 ROB 2 사용자 매뉴얼	104

## PART 3. NRS 비둘림위험 평가 도구 : ROBINS-I

### 제 4장. ROBINS-I 도구

가. 개요	134
나. 국문 ROBINS-I 평가서식지	135
다. 국문 ROBINS-I	142
라. 국문 ROBINS-I 사용자 매뉴얼	159

[https://www.neca.re.kr/layl/bbs/SITII02/F/39/view.do?article\\_seq=8607&cpage=1&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=](https://www.neca.re.kr/layl/bbs/SITII02/F/39/view.do?article_seq=8607&cpage=1&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=)

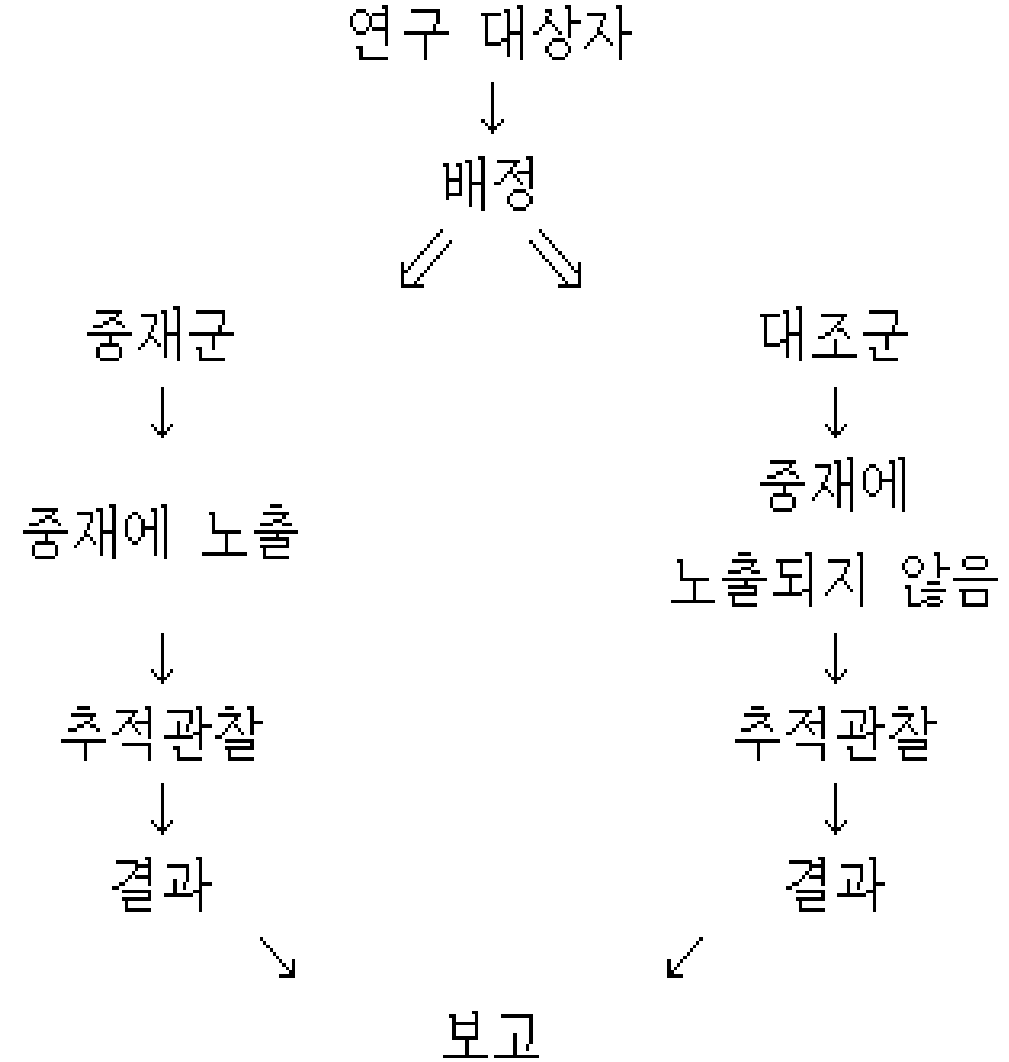
# 무작위 대조 연구

---



## 비뚤림의 원천

- 선택 비뚤림(비교 집단 사이의 계통적 차이)  
무작위화, 배정은폐
- 수행 비뚤림(중재이외 제공된 치료의 계통적 차이)  
이중 맹검
- 탈락 오류(탈락의 계통적 차이)  
불완전 결과 자료
- 결과 확인 비뚤림(결과 측정의 계통적 차이)  
결과 평가자 눈가림
- 선택적 보고 비뚤림





# COCHRANE APPROACH TO ASSESS RISK OF BIAS VER 1.5

---

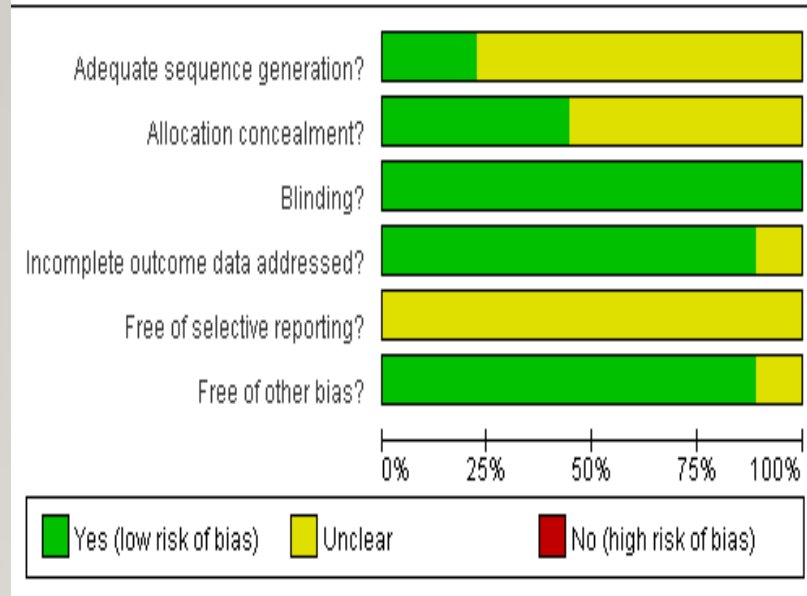
- High OR low OR uncertain (risk of bias)
- 높음, 낮음, 불확실
- 항목
  - 순서 생성 (Sequence generation)
  - 배정 은폐 (Concealment of allocation)
  - 연구자, 참여자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)
  - 결과 평가에 대한 눈가림 (Blinding of outcome assessment)
  - 불완전한 결과 보고 (Incomplete outcome data)
  - 선택적 보고 (Selective reporting)
  - 기타 비뚤림 (Other bias)

## 무작위 배정순서 생성

무작위 순서의 부적절한 생성에 따른 선택 비뚤림(중재 배정 비뚤림)

비뚤림 위험 '낮음' 기준	순서 생성에 무작위방법을 시행한 경우 예를 들어, <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 난수표 이용 또는 컴퓨터를 이용한 난수 생성</li><li>▪ 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). '최소화법'은 엄밀히 말해서 무작위로 순서가 배정 되는 것이라고 볼 수는 없으나 적절한 과정에 의해 수행된 최소화 법은 제대로 수행된 무작위배정으로 간주함.</li></ul>
비뚤림 위험 '높음' 기준	순서 생성에 무작위방법을 시행하지 않았거나 부적절한 방법을 사용한 경우 예를 들어, <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 생년월일, 내원일 등의 규칙을 이용한 배정</li><li>▪ 환자 등록번호 또는 병록번호의 홀수 짝수 등 규칙을 이용한 배정</li><li>▪ 임상가의 판단에 따른 배정</li><li>▪ 환자의 선호도에 따른 배정</li><li>▪ 검사결과에 의한 배정</li><li>▪ 검사결과 순 또는 약제가 준비되는 순 등 이용가능 순에 의한 배정</li><li>▪ 배정자가 임의로 배정</li></ul>
비뚤림 위험 '불확실' 기준	무작위 배정순서 방법에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우

Figure 1



Caption

Methodological quality graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.

Figure 2

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Goto 2007	+	+	+	+	?	+
Graham 1990	?	?	+	+	?	+
Itoh 1980	?	+	+	+	?	+
Katsu 1993	?	?	+	?	?	+
Nagaoka 1980	?	+	+	+	?	+
Ryan 1987	+	+	+	+	?	+
Sperber 1989	?	?	+	+	?	+
Sperber 1992	?	?	+	+	?	+
Winther 2001	?	?	+	+	?	?

Caption

Methodological quality summary: review authors' judgements about each methodological quality item for each included study.

# 비무작위 연구

---



# 비무작위 연구 평가 영역

비뚤림 종류	무작위 대조 연구	비무작위 연구
선택 비뚤림.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 순서 생성</li> <li>▪ 배정 은폐</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 대상군 선정</li> <li>▪ 교란변수 *비교가능성</li> </ul>
실행 비뚤림	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 참여자, 연구자, 결과 평가자에 대한 눈가림</li> <li>▪ 기타</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 노출에 대한 측정</li> </ul>
탈락 비뚤림.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 불완전한 결과 자료</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 불완전한 결과 자료</li> </ul>
결과 확인 비뚤림	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 참여자, 연구자, 결과 평가자에 대한 눈가림</li> <li>▪ 기타</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 평가의 눈가림</li> <li>*결과평가</li> </ul>
보고 비뚤림	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 선택적 결과 보고</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 선택적 결과 보고</li> </ul>



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

# 주요 개념

---

- 비교가능성
- 대상군 선정
- 교란변수
- 노출측정
- 평가자의 눈가림
- 결과측정
- 불완전한 결과 자료

# 비교가능성

---

- 주로 배정의 이유 : 의사 요인, 환자 요인
- 다음 가능성의 고려
  - Confounding by indication
  - Confounding by severity

# 비교 가능성은 연구 주제에 따라 다를 수 있다

---

- 태아 감시는 제왕절개 위험을 줄인다
- 당뇨병에서 아스피린 사용은 허혈성 뇌졸중 위험을 낮춘다.
- 홍역 예방접종은 홍역 위험을 낮춘다.
- 유방암 조기 수술은 환자 결과 호전을 가져온다.

# 비교가능성은 연구에 따라 다소 다르다

---

- 코호트 연구 : 질병의 중등도나 적응증 차이
- 환자-대조군 : 결과 상태의 차이에 따른 노출 가능성
- 단면 : 연구 특성에 따라 코호트 혹은 환자-대조군과 유사
- 전후 연구 : 동일한 대상자에게 전후 연구



# 대상군 선정

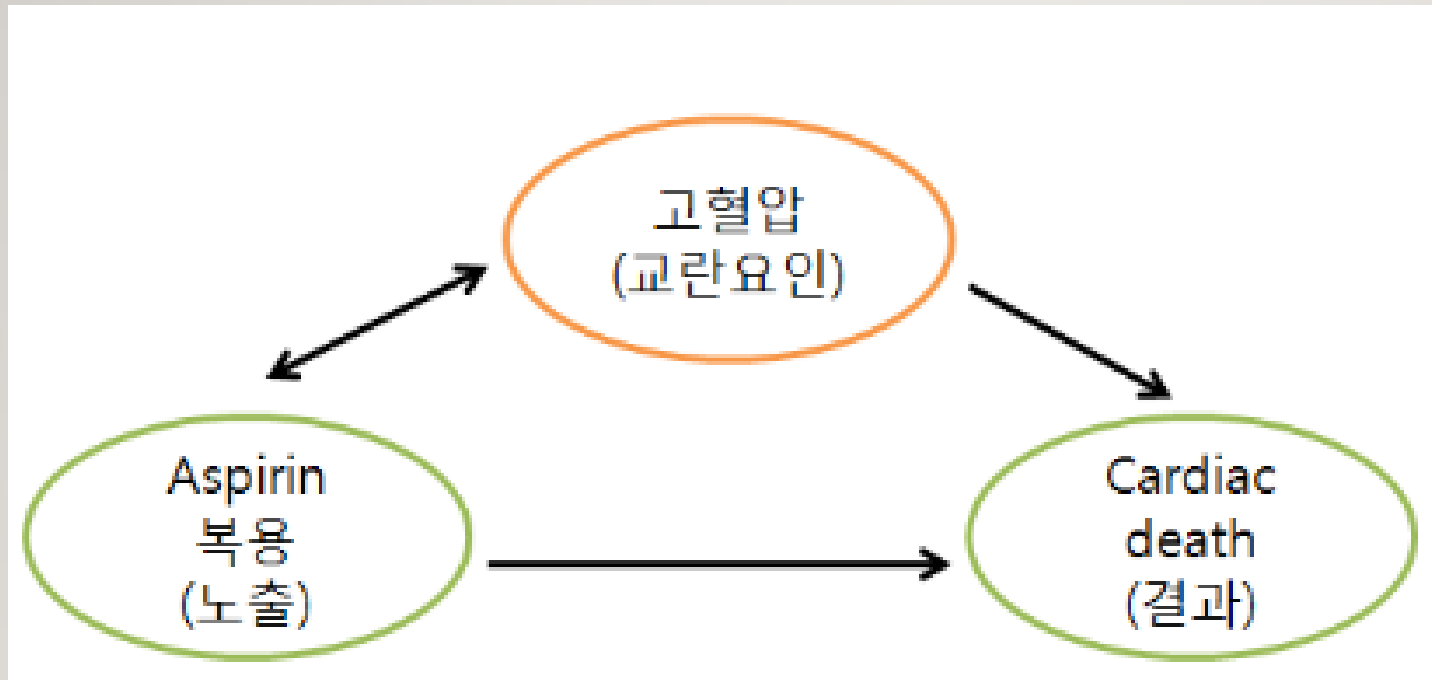
---

- 연구 시점에서 결과 없음 확인
- 모집단에 대한 대표성 등
- 두 군에 포함/배제 기준의 동일한 적용

# 교란변수

---

- 결과변수에 대한 독립적 위험요인이며, 노출요인과 관련성을 가지는 요인



# 보정 대상 교란요인의 선정

---

- 노출 및 결과 변수와의 관련성
- 보정한 추정치와 보정하지 않은 추정치 비교
- 추정치 변화 검토

# 효과변경인자 (EFFECT MODIFIER)

---

- 중재요인이 결과에 미치는 요인이 제 3요인에 의해 변경 (제 3의 변수 없으면  $OR=1$ , 있으면 3.0)
- 층화 후 효과의 이질성
- 통계적으로 **interaction** 검정
- **Bias**가 아니고 현상이므로 보정하지 않고 층화한 결과로 제시
- 동시에 교란변수 가능

	Lung cancer	No lung cancer
Drinker	50	50
Non-drinker	50	150
	100	200

$$OR = \frac{50 \times 150}{50 \times 50} = 3.0$$

### Confounding: example

	Smokers	
	Lung cancer	No lung cancer
Drinker	45	15
Non-drinker	30	10
	75	25

$$OR_s = \frac{45 \times 10}{15 \times 30} = 1.0$$

	Non-smokers	
	Lung cancer	No lung cancer
Drinker	5	35
Non-drinker	20	140
	25	175

$$OR_{ns} = \frac{5 \times 140}{35 \times 20} = 1.0$$

	Smokers	
	Lung cancer	No lung cancer
Drinker	45	15
Non-drinker	15	10
	60	25

$$OR_s = \frac{45 \times 10}{15 \times 15} = 2.0$$

	Non-smokers	
	Lung cancer	No lung cancer
Drinker	5	35
Non-drinker	35	140
	40	175

$$OR_{ns} = \frac{5 \times 140}{35 \times 35} = 0.57$$



# 교란변수

---

- 설계 측면
  - 제한
  - 매칭
- 분석 측면
  - 층화
  - 보정
  - 성향점수

# 성공적인 교란변수 통제

---

- 어떠한 변수를 고려해야 하는지에 대한 지식 필요
- 이들 변수를 모든 대상자에게 측정
- 이들 변수로 효과적으로 보정

# 교란변수 평가 방법

---

- 잠재적 교란 요인을 나열
- 연구자가 고려한 교란변수, 생략한 교란변수, 측정 방법 등 확인(측정요인의 정밀도)
- 주요 교란변수에 대해 기저 상태에서 차이가 나는지 확인
- 통제 방법(짜짓기, 제한, 층화, 회귀모형, 성향점수 등) 확인

# 요약

---

- 문헌의 질 평가는 EBM의 핵심적인 도구이며, 연구의 표준적인 수행과 관련이 있다.
- 문헌의 질 평가는 연구 디자인에 따라 이루어지며, 주로 도구를 활용한다.
- 문헌의 질 평가의 가장 핵심적인 개념은 비교성이다.



Any question?