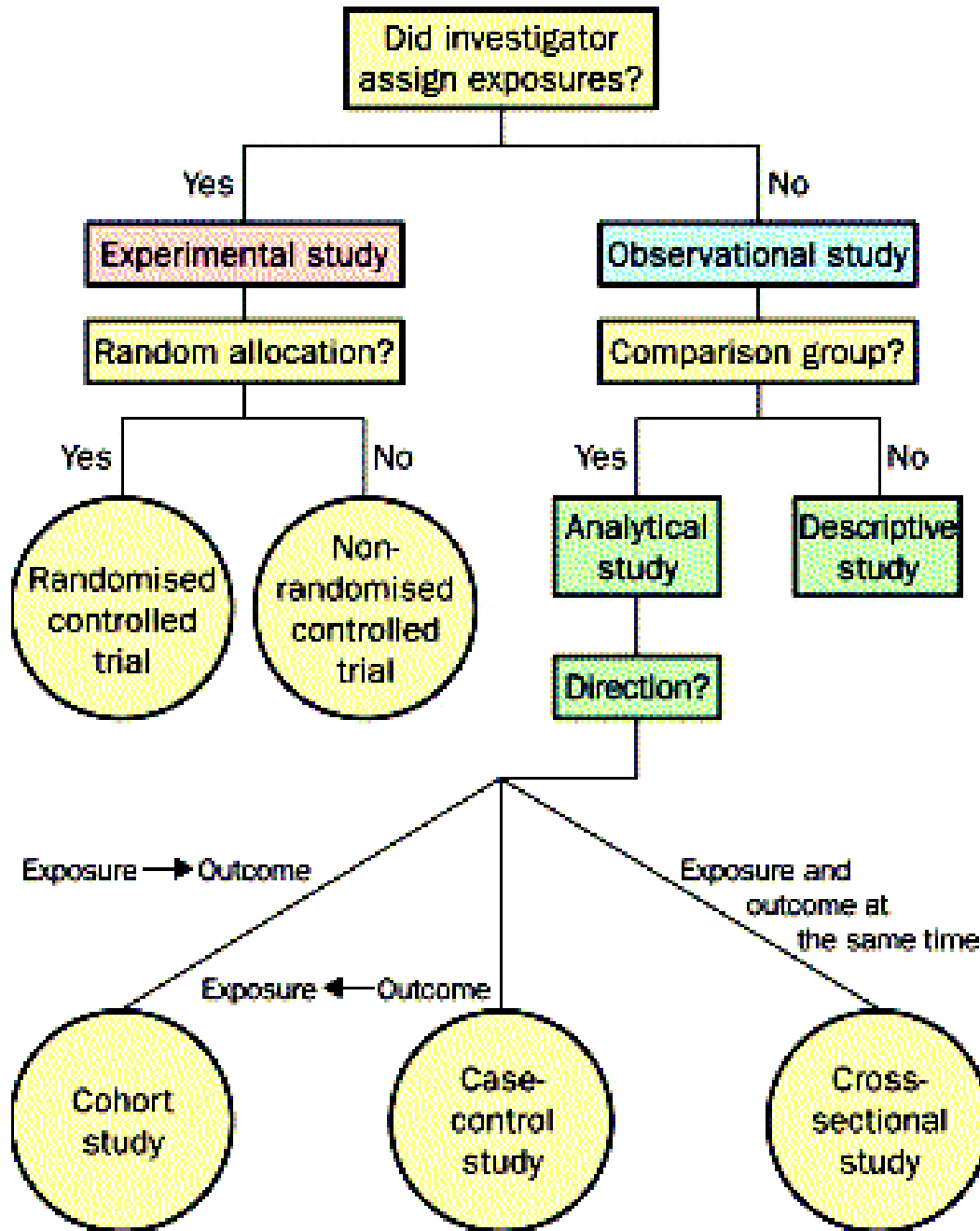


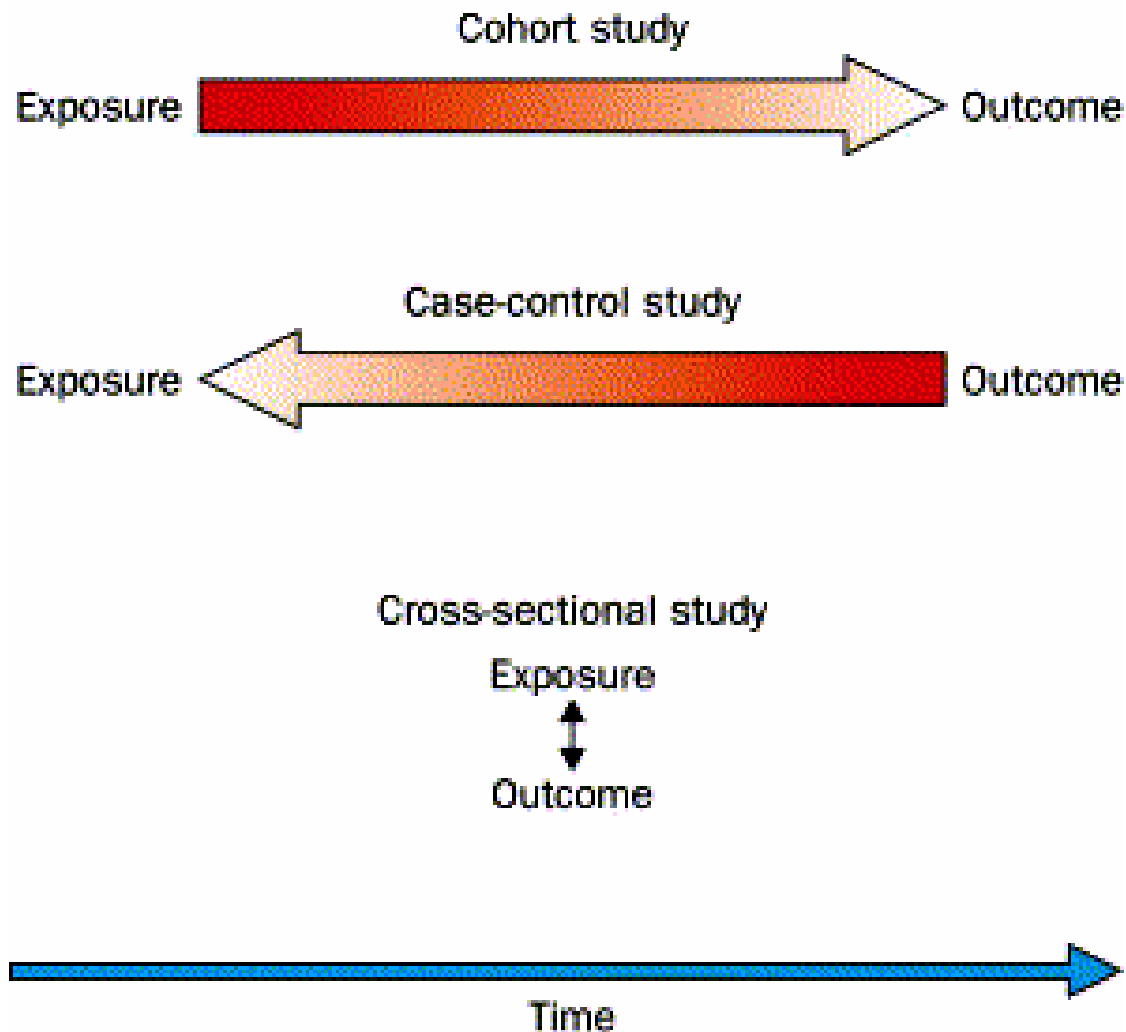
환자-대조군 연구의 설계와 수행

서울의대 신경과학교실
윤병우

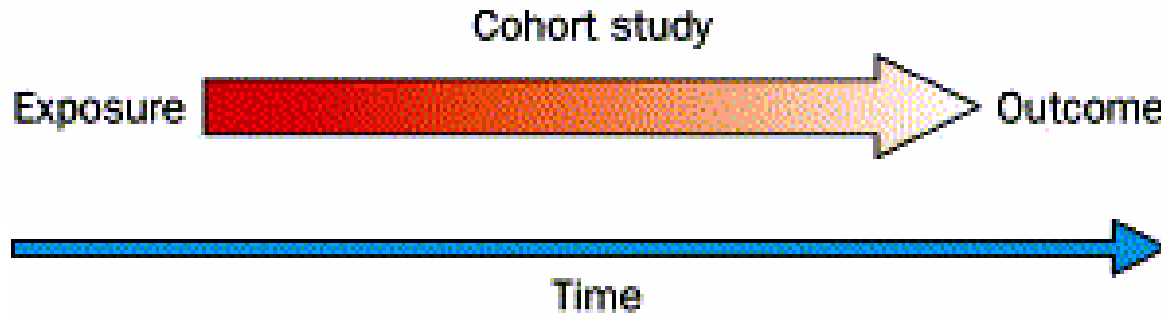


Algorithm for classification of types of clinical research

Diagram showing temporal direction

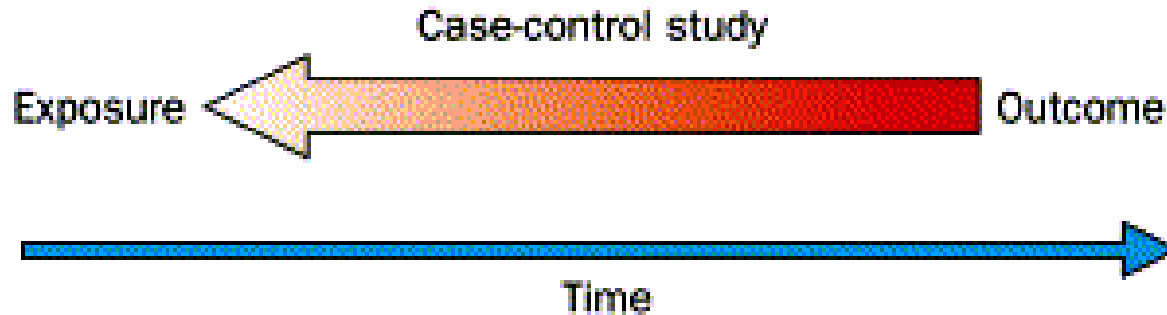


코호트 연구



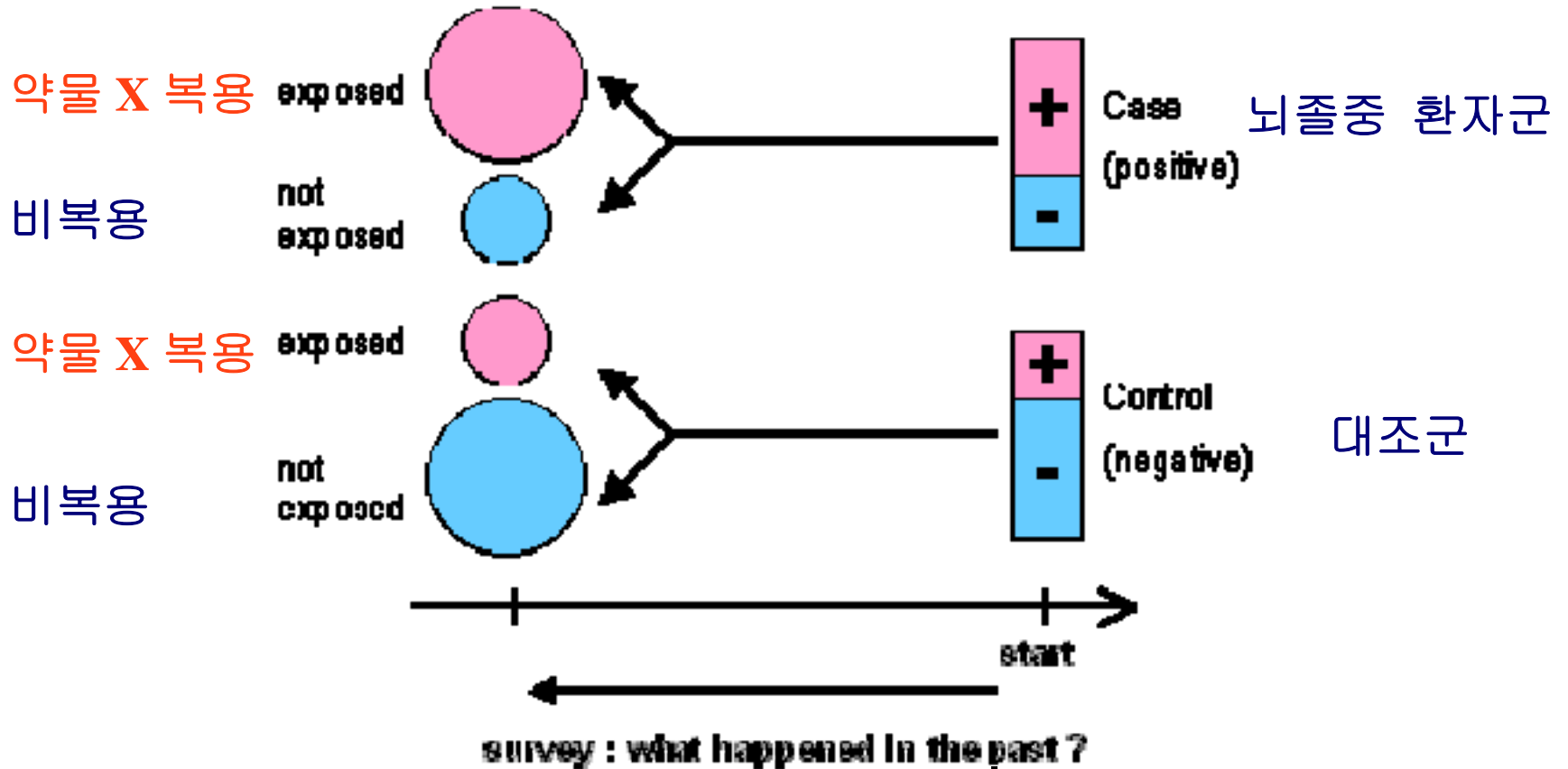
- 전향적 접근 방식
- 질병 위험요인에 대한 폭로 여부에 따른 대상군 분류
 - 폭로군
 - 비폭로군
- 추적 후 발병률 조사

환자-대조군 연구



1. 결과(질병)를 관찰하여 두 군으로 나눔
 - 환자군(case): 특정 질병을 가진 경우
 - 대조군(control): 그 질병을 가지지 않은 경우
2. 결과를 야기시켰던 가능한 원인 (위험 요인)을 탐구
3. 가능한 위험 요인의 경험 정도를 환자군과 대조군간 비교 분석

환자-대조군 연구



환자-대조군 연구의 예

폭로	결과(질병)
Statins for lipid lowering	Dementia
Male condom use	Genital warts
Large dose of folate and iron in pregnancy	Microcephaly
Pickled vegetable consumption	Esophageal cancer
Paracetamol use	Ovarian cancer

AIDS에 대한 환자-대조군 연구

1. 위험군 확인

- 동성애 남자, 정맥주사 약물 중독자, 수혈

2. 위험 인자 확인

- 다수의 성교 대상자, 항문 성교, 콘돔 미사용

3. 조치

- 정상적 성행위 및 콘돔 사용 권장
- 위험인자 가진 사람 헌혈 금지

4. 성과

- AIDS virus 발견 전 질병 전파 억제

환자-대조군 연구의 장점

1. 비교적 적은 연구대상자, 단기간 → 비용절감
2. 단일 질병에 대한 여러 위험 인자를 동시에
검정 가능
3. 희귀하거나 잠복기가 긴 질병도 적용 가능
4. 연구를 위해 피연구자가 새로운 위험에 노출
되는 일이 없음 → 윤리적 문제 회피

환자-대조군 연구의 단점

- 대조군 선정의 어려움 → **선택 비뚤림**
- 과거 폭로력에 대한 정확한 정보수집의 어려움 → **정보 비뚤림**
- 원인과 결과 발생의 시간적 선후 관계를 확립하기 어려울 수 있음
- 원인에 대한 폭로 정도가 매우 낮은 경우 적용 어려움

환자 및 대조군의 선정

- 환자-대조군 연구의 출발
 - 결과가 일어난 ‘환자군’을 어떻게 정의하고, 어떻게 선정하는가?
 - 결과(질병)을 일으킨 요인은 무엇인가?
- 환자군의 정의
 - 임상증상, 검사 결과, 진단 방법
 - 연령, 성별, 대상 집단 (clinic, hospital, population)
 - 포함 기준 및 제외 기준

환자군의 조건

- 환자군의 정의에 입각하여 명백한 환자
- 새로이 발생된 환자
- 반드시 잠정적 연구대상을 대표
- 정보의 수집 과정이 대조군과 동일

대조군의 조건

- 대상 질병이 최소한 연구시점에는 없어야
- 질병을 가지지 않은 대상을 대표
- 질병이 없는 것 외에는 환자군과 차이 없어야
- 위험요인의 폭로 측정 조건이 환자군과 동일

대조군 선정 예

- 심근 경색 발생에 대한 약물 A의 영향 조사
- 환자군
 - 대도시 3차 병원에 입원한 심근 경색 환자
- 대조군
 - 동일 병원 응급실에 내원한 심근 경색이 없는 환자
- 심근경색 vs. 응급실 내원 환자
 - 지역적 차이
 - 처방약물 차이

대조군 선정 예

- 심근 경색 발생에 대한 약물 A의 영향 조사
- 환자군
 - 대도시 3차 병원의 심근 경색 환자
- 대조군
 - 동일 병원 응급실에 내원한 심근 경색이 없는 환자
- 심근경색 vs. 응급실 내원 환자
 - 지역적 차이
 - 처방약물 차이

(선택 비뿔림)

대조군 선정 예 (선택비뚫림)

- NSAID 복용이 직장암 발생에 미치는 영향
- 환자군: 직장암으로 입원한 환자
- 대조군
 - 류마티스 내과 입원 환자: NSAID 복용 가능성 높음
 - 소화기 내과 입원 환자: NSAID 복용 가능성 낮음
 - Odds ratio 영향

대조군 선정 예 (선택비뚤림)

- NSAID 복용이 직장암 발생에 미치는 영향
- 환자군: 직장암으로 입원한 환자
- 대조군
 - 류마티스 내과 입원 환자: NSAID 복용 가능성 높음
 - 소화기 내과 입원 환자: NSAID 복용 가능성 낮음
 - Odds ratio 영향
- 대조군이 연구대상 위험인자의 폭로율에 영향을 끼칠 수 있는 요소가 있는지 검토

짝짓기 (Matching)

- 목적
 - 교란변수의 영향을 자료 수집 단계에서 통제
- 대부분 1:1 짝짓기이나 1명 이상도 가능
 - 대조군의 폭로 정도가 매우 낮을 것으로 예상
 - 충분한 수의 환자를 확보하기 어려운 경우
- 짝짓기 변수
 - 대개 2-3가지
 - 연령, 성별
 - 교란변수 통제 용이성 vs. 대조군 선정의 어려움
- 개별 짝짓기 (individual matching)
- 빈도 짝짓기 (frequency matching)

연구자료의 수집

- 원칙

1. 정보 수집 방법이 환자군과 대조군이 동일하여야 한다.
2. 면접 조사자가 설문 대상이 환자군인지 대조군인지 모르게 한다.
3. 가능한 확진이 내려지기 전에 폭로에 대한 정보를 얻는 것이 좋다.

자료 수집 방법

1. 기존의 자료 이용

- 의무 기록
- 의료보험 자료
- 인사기록 카드 등

2. 직접 자료 수집

- 직접 면접조사 → 정보 수집자에 의한 비뚤림
 - 연구대상자의 군별 분류 눈가림
 - 연구 가설 눈가림, 면접조사자 훈련
- 우편 설문조사
- 전화 설문조사

회상 비뚤림 (recall bias, information bias)

- 대조군보다 환자군에서 위험 인자에 폭로된 기억을 더 잘함.
- 약제 칼라 사진첩

자료분석 및 해석

- 대응 위험도 (odds ratio)

$$= \frac{\text{환자군에서의 위험요인 폭로/비폭로}}{\text{대조군에서의 위험요인 폭로/비폭로}}$$

	환자군	대조군
위험요인(+)	a	b
위험요인(-)	c	d
	a+c	b+d

$$\frac{a/c}{b/d} = ad/bc$$

약물 X 사용과 출혈성 뇌졸중
발생 간의 관련성 규명을 위한
환자-대조군 연구

Study Objective

- 한국인을 대상으로 약물 X 사용과 출혈성 뇌졸중 발생에 대한 인과적 관련성을 평가한다

배경

- Case-control study to investigate the risk of hemorrhagic stroke associated with drug X use (a USA study, 2000)

Sample Size Calculation

- Exposure rate in Control
 - No data in Korea
 - 2.3% in USA Study
 - Assumed as 2.0% in this study conservatively
- 1:2 Matching
- $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, OR = 2.0

Case: 875 Control: 1,750

Inclusion Criteria – Case

- Diagnosed as SAH or ICH
- Age: 30 ~ 74
- Able to communicate and complete the interview within 30 days after stroke
- No history of a brain lesion that would increase the risk of hemorrhage (i.e., AVM, aneurysm, or tumor)
- No history of stroke

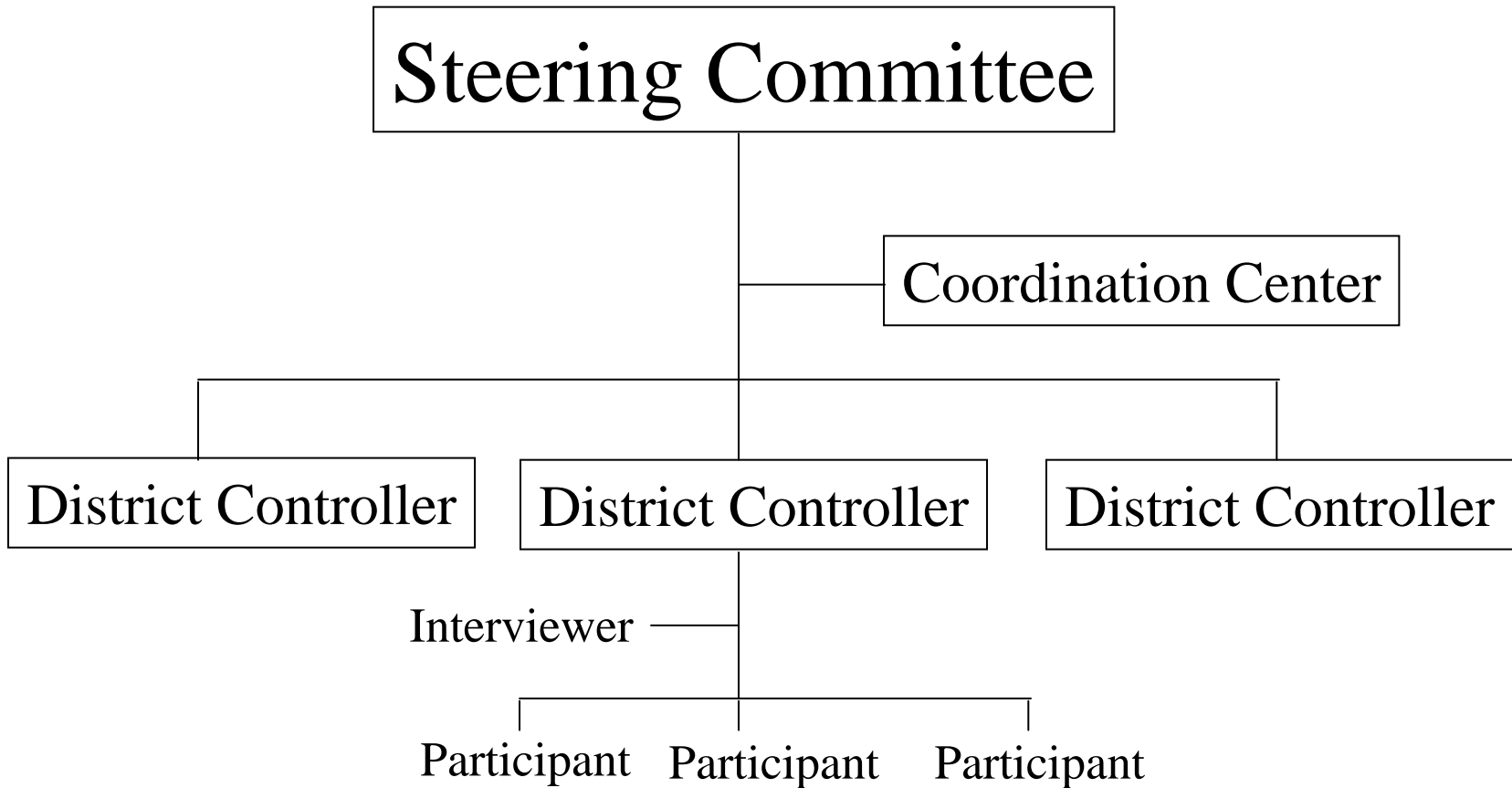
Inclusion Criteria – Control

- 1 Case vs. 1 Hospital & 1 Community control
- Same sex, Age \pm 3 yr
- No history of a brain lesion that would increase the risk of hemorrhage (i.e., AVM, aneurysm, or tumor)
- No history of stroke
- No disease to disturb the communication and complete interview
- Hospital control
- Community control: Above criteria + Brothers or sisters / Friends / Neighbors

Study Duration

- Protocol & questionnaire development and pilot study: 3 months
- Enrollment of cases and controls, data acquisition, and data input: 19 months
- Statistical analysis and preparation of reports: 2 months

Operating Systems



Data Acquisition I

- Interview survey by questionnaire
 - Recruitment and training of interviewer
 - Development of structured questionnaire
 - “ Pilot Study”
 - Production of **drug sample set**

Data Acquisition II

- Study subjects and interviewers should be blind to the objective of the study.
- All drug history within 1 month prior to disease onset in case
- Potential confounders
- Clinical characteristics of hemorrhagic stroke

연구제목 (면접조사원용)

출혈성 뇌졸중의 발생에 생활습관과
약물복용이 미치는 영향을 조사하기 위한
환자-대조군 연구

Acute Brain Bleeding Analysis (ABBA) study

연구 진행

- 다기관 공동연구
 - 기관간 표준화
 - 선정기준, 면접 방법
 - 경쟁적 연구대상자 확보
- 기관과 **협연센터**와의 원활한 의사소통
- Data verification
- 연구자/면접조사원 Workshop
 - 면접조사원 훈련 및 상호간 사기 진작
- 정기적 운영위원회
 - 문제점 논의 및 해결 방안 결정
 - 연구 진행 점검