

Review Article

한약에 대한 N-of-1 임상시험의 현황 - 문헌 고찰

정창운, 전선우, 조희근*

청연중앙연구소

Current Status of N-of-1 Trials for Herbal Medicine -Literature Review

Chang-woon Jeung, Sun-woo Jeon, Hee-Geun Jo*

Chung-Yeon Central Institute

Objectives: To overcome the limitations of randomized controlled trials, many other trials design is tested. The n-of-1 trial is a promising research method in the field of Korean medicine because of this methodology can examine the optimal treatment for each patient strictly. Therefore, we reviewed the status of N-of-1 studies on herbal medicine.

Methods: A systematic literature review was conducted based on the pubmed database. The search term were 'N-of-1 Trial', 'Chinese Medicine', 'Herbal Medicine', 'Kampo'. There was no restriction in year.

Results: Four clinical trials have been identified to demonstrate the effectiveness of herbal medicines for Kidney-yin-deficiency syndrome, bronchiectasis and gastric cancer. These studies suggest that the N-of-1 design is a study that encourages patient involvement, demonstrates the effectiveness of herbal medicines and helps reduce unnecessary medication.

Conclusion: The N-of-1 clinical trial may be a rigorous methodology suitable for the clinical setting and may help the development of evidence-based Korean medicine. Attention is also needed in this research method in Korea.

Key Words : N-of-1, Single Case Studies, Clinical Trial, Herbal Medicine, Korean medicine

서론

증거기반의학(Evidence Based Medicine)은 의학 연구를 통해 얻어진 다양한 증거들을 임상현장에 접목시키기 위한 주요한 방법론으로 자리매김하고 있다¹⁾. 몇몇 한계에도 불구하고 높은 연구 내적타당성을 지니는 무작위대조시험(Randomized Controlled Trial)은 임상의학의 불확실성을 해소시켜줄 수 있어 의학연구의 표준(Gold-Standard)이 되고 있다²⁻⁴⁾. 한약과 침구와 같은 한의학적 중재들도 증거기반의학

의 철학을 따라 많은 무작위대조시험을 통해 그 효과와 안전성을 입증하고 있다⁵⁾.

이러한 증거기반의학의 개념을 의학계에 뿌리내리도록 공헌한 연구자로 캐나다 맥마스터(McMaster) 대학의 고든 가얏(Gordon Guyatt)과 데이비드 새킷(David Sackett)이 있는데, 이들은 1980년대 말 N-of-1이라고 하는 설계의 연구를 제안하고, N-of-1 연구가 임상의학에서 상당한 의의가 있다는 것을 주장한 바 있다⁶⁻⁸⁾.

• Received : 16 January 2020 • Revised : 27 February 2020 • Accepted : 28 February 2020

• Correspondence to : Hee-Geun Jo

Chung-Yeon Central Institute, 64 Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju 61949, Korea

Tel : +82-62-371-1075, Fax : +82-62-371-1074, E-mail : jho3366@hanmail.net

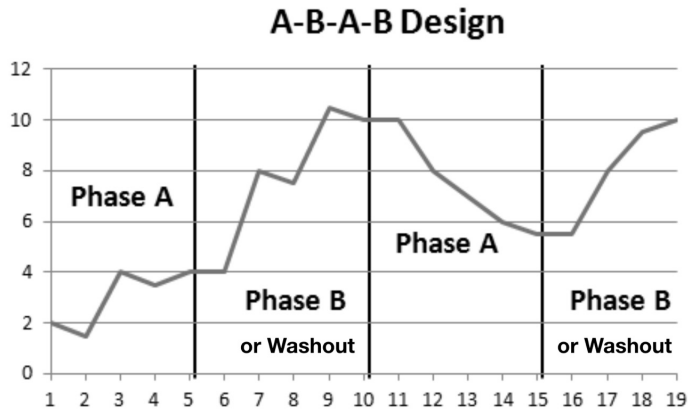


Fig. 1. ABAB design

N-of-1 임상연구는 ‘과학적’ 의학의 확실성을 담보하기 위하여 시도되는 무작위대조시험이 가진 연구 외적타당성의 제한을 극복하고, 실제 임상진료에서 환자 하나하나에 대한 최적의 치료를 시도하기 위한 접근 방식이라고 할 수 있다. 통상적으로 N-of-1 연구는 한 개인에 대해서 ABAB 설계처럼 하나 이상의 가역적 중재와 신뢰할 수 있는 통제를 무작위 순서로, 그리고 효과세척기간(wash-out)을 두어 각 중재에 따른 임상적 경과와의 인과성을 엄격히 평가하게 된다(Fig.1). 이 방법에서도 무작위화, 맹검법과 같은 연구상의 편향을 피하기 위한 다양한 통제가 이뤄지므로, 무작위대조시험과 같은 높은 의학적 증거로 받아들여진다^{9,10}.

과학적 유용성에도 불구하고 N-of-1 연구는 무작위대조시험과 같은 지속적인 주목을 받지 못했다. 그러나 근래에 들어 개인맞춤의학(Personalized medicine)에 대한 관심이 늘어나고 여러 기술적인 장벽들이 제거됨에 따라 다시 N-of-1이라는 연구설계에 대한 관심이 증가하게 되었다¹⁰⁻¹².

20세기 후반, 한의학 분야에서도 증거기반의학이 중요시되었으나, 증거기반의학에서 가장 중요한 증거

가 되는 무작위대조시험을 통한 접근은 한의학의 개별화된 치료에 적합하지 않다는 견해들로 인하여, 상대적으로 ‘증(證)과 같은 독자적 개념을 반영한 N-of-1 시험에 대한 관심이 생겨났다^{13,14}. 임상에서도 흔히 경험하지만, 이전 치료에서 전혀 반응이 없던 환자에서 처방의 변경만으로 급속한 임상적 개선이 발생할 수 있음이 다수 보고되어 있다^{15,16}. 이와 같은 한약의 독특한 효과의 발현은 통상적인 무작위대조시험을 통해 입증하기가 까다로운 반면, N-of-1 시험과 같은 방법론을 통한 연구는 한의학적 접근의 우수한 효과를 엄밀하게 보여줄 수 있게 된다.

N-of-1 연구 개념에 주목한 저자들은 한의학적 치료에 따라 환자의 임상적 증상에 즉각적인 변화가 나타나는 것을 보고한 한 증례에 대한 검토에서 해당 증례가 유사 AB설계 N-of-1 시험의 특성을 가질 수 있음을 발견하게 되었다¹⁷. 이에 한의학 분야에서 더 많은 N-of-1 시험이 존재하는지를 확인하려고 하였으나, 아직까지 국내 학계에는 N-of-1 시험에 대한 보고가 드물다는 것을 확인하게 되었다. 이에 저자들은 한의학의 증거기반의학적 발전을 위하여 현재까지 발표된 한의학적 중재 중 특히 한약에 대한 N-of-1 시험들의 현황을 검토하고, 이를 바탕으로 향후의 한

의학 연구에서의 시사점을 논의하기로 하였다.

방 법

저자들은 모든 질환을 대상으로 한 한약 치료의 효과와 안전성을 보고한 N-of-1 임상시험을 분석하기 위하여, 별도의 기간 제한 없이 영문으로 발표된 문헌의 검색을 수행하였다. 문헌의 검색은 Pubmed 데이터베이스를 활용하였으며, 2020년 1월 2일에 수행되었다. 검색에 사용한 키워드는 “n-of-1”[All Fields] AND (“chinese medicine”[All Fields] OR “herbal medicine”[All Fields] OR “Kampo”[All Fields])였다. 연구목적에 맞게 문헌의 선별은 일차적으로 초록을 검토하여 임상시험의 결과를 보고한 것인지를 평가하였으며, 임상시험에 대한 일차문헌이 아닌 경우 연구대상에서 배제하였다. 또한 이들 연구들의 원문이 입수가능한 경우만을 분석대상으로 하였다. 연구결과는 대상 질환, 피험자 수, 연구 설계, 중재 방법, 대조군, 사용한 평가도구, 임상적 결과를 바탕으로 분석하였다(Fig. 2).

결 과

저자들은 총 14건의 검색결과를 바탕으로 연구의

제목과 초록을 검토하였다. 이를 통해 4건의 잠정적 문헌이 선별되었으며, 이들 문헌의 전문(full-text)검토를 통해 모두가 한약에 대한 N-of-1 시험임을 확인할 수 있었다¹⁸⁻²¹⁾. 본 연구의 대상이 되지는 않았으나, 1건의 한약의 N-of-1 시험에 대한 총설¹⁴⁾, 1건의 중국 중의사들의 N-of-1 시험에 대한 인식 조사²²⁾, 1건의 N-of-1 방법론 소개²³⁾, 1건의 보고방법 문헌(CONSORT)²⁴⁾이 보고되었음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 확인할 수 있었던 N-of-1 임상시험 4건은 모두 2013년 이후 발표된 것이지만, 2013년 발표된 총설에서는 2000년대 초반부터 중국 내에서 N-of-1 시험이 보고된 것을 확인할 수 있었다¹⁴⁾.

총 50명의 신음허증환자에서 육미지황원의 효과를 평가한 연구는 환자의 치료 완수율, 응답률, 연구 종료 후 환자의 결정을 일차평가변수로 둔 것이었다. 연구 설계는 ABABAB형식으로, 8주 치료기간을 3회 진행하였으며, 각 기간은 무작위로 4주 육미지황원 투여 및 4주 위약투여로 진행하였다. 연구참여자들은 모두 맹검을 통해 통제되었다. 본 연구에서는 모든 환자들이 신음허증환자들 이었으나, 명확한 반응자는 3명이었고, 적절히 반응한 환자는 16명이었다. 연구 종료후, 약물에 뚜렷한 반응을 보인 환자 3

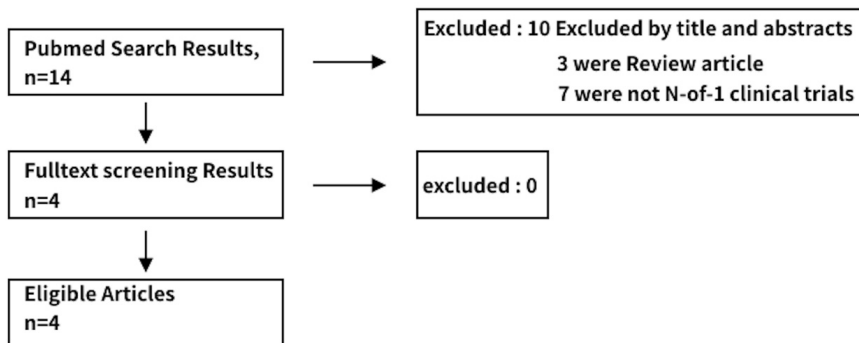


Fig. 2. Flowchart of review

명은 지속적으로 육미지황원을 복용하기로 하였으며, 부분적으로 반응한 환자에서는 16명중 9명이 육미지황원을 지속적으로 복용하기로 하였다. 반응이 없었던 28명에서는 아무도 육미지황원을 계속 복용하고자 하지 않았다. 신음허증 리커트 척도 및 SF-36을 통한 평가에서는 육미지황원 투여와 위약 투여에 따른 차이가 발견되지 않았다. 그러나 소수의 명확한 반응자들에서는 육미지황원과 위약 투여에 따른 뚜렷한 임상 반응의 차이가 나타났으며, 육미지황원 투여에 따른 건강수준의 개선을 나타냈다. 이 결과를 바탕으로 저자들은 신음허증환자들에 대해 무차별적인 육미지황원 투여를 권장하지 않았다¹⁸⁾.

다음으로 기관지확장증 환자 3인에 대한 연구가 있었다. 이 연구는 폐비허증, 기음허증, 담열옹폐증환자에 대해 ABABAB형식의 연구였다. 여기서는 변증에 따른 맞춤처방과 통치방의 효과를 비교하는 연구가 진행되었으며, 의사와 환자 모두에게 맹검을 통한 통제가 이뤄졌다. 연구 결과 변증치료와 통치방 투여 사이에 유의미한 객담양, 증상개선의 차이는 없는 것으로 드러났다. 저자들은 N-of-1은 임상실제와 가깝고 환자 순응도가 높다고 평가하였으나, 변증에 따른 치료가 통치방과의 효과에서 차이가 나지 않은 것은 연구방법상의 문제에 기인한 것으로 생각하고 이를 개선할 필요가 있다고 분석하였다¹⁹⁾.

또, 앞선 연구¹⁹⁾의 후속으로, 기관지확장증 환자 17인에 대한 연구가 진행되었다. 이들중 최종적으로 분석이 된 환자는 14명의 환자로, 기음양허증 환자 10인, 폐비허증환자 4인이었다. 연구는 ABABAB형식의 연구가 진행되었고, 맞춤처방과 통치방의 효과를 비교하는 연구가 진행되었다. 이중맹검을 통해 적절한 통제가 이루어졌다. 연구결과 적절한 변증처방의 투여는 통치방에 비해서 증상, 객담양에서 통계적으로 의미있는 차이를 나타냈다. 다만 임상적으로 유의한 수준의 개선을 나타내지는 못했다. 환자들은 어느 처방이 더 적절한지를 판단하기 어려웠다. 증상기

준에 따른 평가에서 14명의 피험자 중 5명에서 유의미한 차이가 발견되었으나, 이들 각각의 경우는 평균 차이 또는 신뢰구간에 바탕을 둔 임상적 유의성을 달성하지 못했고, 14명 중 2명만이 임상 기준에 따라 효과를 보인 것으로 간주되었다²⁰⁾.

위 두 연구들은 동일한 연구진들에 의해 진행된 것으로, 한의학의 주요한 치료적 특징으로 생각되는 변증론치가 적절한 규모의 연구를 통해 통계적으로 효과를 가질 수 있음을 보여주는 결과이다. 그러나 개선도의 차이가 임상적으로 의의가 없는 미미한 수준이었다는 점은 이 연구에서 사용한 변증 분류와 그에 따른 처방 조성에 의해 나타난 한계일 수 있다.

마지막으로 위암 환자에서 항암화학요법에 의한 백혈구감소증에 대한 6명의 환자를 대상으로 한 연구가 식별되었다. 이 연구는 표준적인 한약처방을 대조군으로 두고, 여기에 황기와 토사자를 가미하였을 때 효과를 검토하였으며, 환자들 중 4명은 ABABAB설계에 따른 결과를, 2명은 ABAB설계에 따른 결과를 나타냈다. 연구에 참가한 환자들의 일부에서 황기와 토사자의 투여가 백혈구의 증가와 삶의 질(Quality of Life) 개선효과를 나타낼 수 있음이 드러났다. 이 연구의 저자들은 N-of-1시험이 환자들의 참여를 촉진할 수 있고, 한약의 장기적 효과를 입증하는데 유용한 방법이 될 수 있다고 결론내렸다.²¹⁾ 이 연구의 제한점은 적은 피험자들을 대상으로 한 연구이므로 연구결과를 일반화하는데 있어 한계가 존재한다는 것이다. 추가적인 연구들을 통해 이 연구의 결과가 재현되어야 할 것이다.

이들 연구의 결과를 정리하면 다음 표와 같다 (Table 1).

고 찰

증거기반의학에 대한 관심이 높아지면서, 한의학

Table 1. Characteristics of N-of-1 Trials for Herbal Medicine

Citations	Target disease	Number of subjects	Research design	Inverventions	Controls	Evaluation Items	Outcome	Remarks
Yuhong H (2013) 18	Kidney-yin-deficiency syndrome	N=50	ABAB (24week)	Liuweidihuang-wan	Placebo	Medication persistence, Kidney-yin-deficiency score, SF-36	There is no significant difference between Liuweidihuang-wan and placebo in patients with Kidney-yin-deficiency syndrome. Patients who responded clearly to Liuweidihuang-wan wanted to keep the medication.	This study shows Liuweidihuang-wan, a representative treatment for Kidney-yin-deficiency, has not been shown to be effective for all Kidney-yin-deficiency patients. However, this results may be due to the limitation of diagnosis through Kidney-yin-deficiency score.
Huang H (2014) 19	Bronchiectasis	N=3	ABAB (12-18week)	In addition to the controls Lung-Spleen-Qi-Deficiency(肺脾氣虛): <i>Codonopsis pilosula</i> (黨參), Pericarpium Citri Reticulatae(陳皮), Rhizoma Atractylodis Macrocephalae(北 Qi-yin-deficiency(氣陰虛證): Radix Adenophorae(南沙參), Radix Glehniae(北沙參), Rehmanniae Recens(生地黃)	Radix Lithospermi(紫草) 15 g, Rhizoma Fagopyri Cymosi(金蕎麥) 30 g, Radix Ophiopogonis(麥門冬) 15 g, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15 g, Radix Astragali(黃芪) 20 g, Rhizoma Bleilliae(白芨) 10 g, <i>Platyodon grandiflorum</i> (結廩) 10 g, Semen Coicis(薏苡仁) 30 g	Symptom score, expectoration volume.	Syndrome-differentiation based administration did not show any significant difference in patients with bronchiectasis.	This study shows that syndrome-differentiation based administration has statistically significant effects.
Huang H (2018) 20	Bronchiectasis	N=17	ABAB Or ABAB (24week)	Qi-yin-deficiency(氣陰虛證): Radix Adenophorae(南沙參), Radix Glehniae(北沙參), Rehmanniae Recens(生地黃)	Rhizoma Atractylodis Macrocephalae(北 Qi-yin-deficiency(氣陰虛證): Radix Adenophorae(南沙參), Radix Glehniae(北沙參), Rehmanniae Recens(生地黃)	Symptom score, expectoration volume, COPD Assessment score(CAT)	In patients with bronchiectasis, syndrome-differentiation based administration showed a statistically significant but clinically insignificant effect compared to the controls. There was a clear statistical difference compared to the prior small study.	These results may be due to the limitation of the syndrome-differentiation approach used in this study.
Li J (2019) 21	Gastric Cancer	N=6	ABABAB or ABAB (20-30weeks)	In addition to the controls Astragalus mongholicus(黃芪) 120 g, Semen Cuscutae(菟絲子) 60 g	Radix Pseudostellariae(太子參) 45 g, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae(北) 45 g, Rhizoma Zingiberis(乾薑) 45 g, Radix Glycyrrhizae Preparata(炙甘草) 45 g, Rhizoma Pinelliae Praeparata(法半夏) 15 g, Fructus Amomi(砂仁) 15 g, Rhizoma Dioscoreae(山藥) 60 g, Lignum Millettiae(續血藤) 60 g	WBC count, Quality of Life	Astragalus and Semen Cuscutae were able to improve white blood cell reduction by chemotherapy in gastric cancer.	These study shows that addition of Astragalus and Semen Cuscutae is effective on white blood cell reduction.

However, results from fewer subjects are a limitation in generalizing results. It is necessary to identify which patients respond by this treatment.

적 증재들의 무작위대조시험도 크게 증가하고 있다²⁵⁾. 그러나 이 방법은 한의학적인 특성을 반영하기 어렵다는 비판이 있어, 이를 극복하기 위한 여러 노력들이 진행되고 있다¹³⁾. 이는 서양의학의 분야에서도 다르지 않아, 한가지 대안으로 N-of-1 시험이 최근 주목받고 있다^{11,12)}.

이 문헌고찰에서는 총 4개의 문헌을 식별하였으며, 이들은 임상에서 접하게 되는 한의학적 개념과 현실세계에서의 불확실성을 현실적으로 보여주는 결과를 나타냈다. 신음허로 진단된 환자에서 육미지황원은 소수례에서만 뚜렷한 효과를 나타냈으며, 변증에 따른 치료와 통치방을 통한 접근이 특정 개인에서만 의미있는 임상적 차이를 낳을 수 있다는 점을 확인할 수 있었다. 이 점은 모든 환자들이 같지 않으며, 어떤 환자들은 다른 환자에 비해 치료에 더 잘 반응할 수 있음을 보여준다. 환자의 반응을 미리 예측하고, 각 환자에게 가장 적합한 처방을 내릴 수 있다면, 더 이상 증례로 보고되는 저명한 임상적 개선 사례들은 일상적인 진료에서 흔히 볼 수 있는 경과가 될 것이다. 따라서, 이러한 현상을 규명하기 위한 방법으로 N-of-1 시험은 한의학의 발전에서 상당한 역할을 하게 될 것이라고 예상할 수 있다.

한편 N-of-1 접근을 통한 맞춤형 만성 근골격계질환에 대한 관리가 통상적인 치료방법에 비해서 환자의 통증 개선에 유의미한 결과를 가져오지 못했다는 결과가 논란을 불러 일으켰다²⁶⁻²⁸⁾. 이 점에 대해 본 문헌고찰을 통해 확인된 4개의 문헌들에서도 이와 유사한 물음이 제기될 수 있다. 테라사와 카츠토시(Terasawa Katsutoshi)는 ‘증’의 특성은 심지어 매 시간에 따라서도 바뀔 수 있다고 지적하며, 무작위대조시험의 한계를 지적한바 있는데, 이 점은 이번 문헌고찰에서 확인된 통상적인 ABAB설계의 N-of-1 시험에서도 동일하게 나타날 수 있는 문제라고 할 수 있다^{13,29)}.

한편으로 통상의 무작위대조시험이 기반하고 있는 기존의 빈도주의적(Frequentism) 접근보다는 기존 데이터에 기반해 각각의 새로운 환자로부터 얻어진 데이터들을 바탕으로 수정해 나가는 베이즈주의적(Bayesianism) 접근을 통해 독립적으로 시행된 데이터들에서 의미있는 결과를 도출하기 위한 방법에 대한 관심이 증가하고 있다. 이는 N-of-1 임상시험에서 크로스오버(Crossover)의 횟수가 제한적이라는 점에서 환자 자신의 N-of-1 연구 결과로부터 추정된 효과에서 나타날 수 있는 통계적 정밀도를 향상시키기 위해 유사한 연구에 참여한 다른 환자로부터 얻은 자료를 결합하는데 베이즈주의적 방법론이 도움을 줄 수 있기 때문이다³⁰⁾. 비록 이 접근법이 현재는 많은 연구자들에게 낯설고²²⁾, 이를 임상연구에서 능숙히 다루는데에는 더 많은 노력이 필요하겠지만, 이러한 방법론의 확산을 통해 N-of-1 시험이 더 성숙할 여지가 있음이 시사된다^{10,11,31)}.

또한 N-of-1 시험은 개인을 대상으로 데이터의 측정이 연속적으로 이뤄지는데 따른 측정 시점간의 강한 상관성, 이월효과(Carryover effects)가 존재하며 이 효과는 연구의 내적타당성을 확보하는데 있어 큰 장애물이 된다. 이에 N-of-1 시험은 안정된 치료 반응, 빠른 치료 효과 개시기간을 가지며, 가볍거나 무시할 수 있는 이월효과를 갖는 증재의 만성질환에 대한 장기적인 치료효과를 평가하는데 적합한 것으로 알려져 있다³⁰⁾. 본 연구의 대상이 된 4개의 연구들 중 3건에서는 기존의 인식과 달리 변증에 따른 치료의 효과가 유의성이 없는 결과를 보고하였거나 통계적으로 유의하더라도 임상적으로는 미미한 개선을 보이는 등 나타내었는데, 이 점은 특정 임상적 상태에서 변증론치적 접근의 한계를 반영할 수도 있으나 이월효과에 따라 적절히 한의학적 증재들의 효과가 반영되지 않아 나타난 결과일 수도 있다. 혹은 동일 주제의 두 연구^{19,20)}에서 드러난 바와 같이 연구대상자의 수가 적어 적절한 검정력(Statistical power)

을 확보하기에 어려웠을 가능성이 있다. 또한, N-of-1 연구의 특성상 크로스오버의 횟수도 영향을 미쳤을 가능성이 있다¹¹⁾. 이에 대해서 본 문헌고찰에 포함된 네 연구의 저자들도 효과세척기간의 설정과 평가지표의 선정에 대해서 더 많은 고려가 있어야 한다는 점을 지적한바 있다. 이 역시 향후 시험설계가 더 개선될 여지가 있으며, 이를 통해 한의학적 증재의 효과를 더 정확히 반영할 수 있게 될 것임을 보여준다. 이를 위해서는 한약의 약동/약력학적인 이해와 한의학적 증재들의 장기지속효과에 대한 이해 등 관련 연구의 진척이 필요할 것이다.

한편으로, 감초에 의한 위알도스테론증 위험이 높은 환자의 바이오마커(Biomarkers)를 찾아내는 것과 같이 분자수준의 의학적 접근법은 한의학 임상에 유용한 정보를 제공할 수 있음이 알려져 있다.³²⁾ 시스템생물학적 접근들을 통한 단백질(Proteomics), 유전자(Genomics) 대사체(Metabolomics) 등에 대한 연구는 과학적인 한의학 연구의 한 분야가 되고 있으며, 이들 -OMICs적 접근법은 최근 한의학의 발전에서 중요한 역할을 담당하고 있다. 이 기법들은 N-of-1 시험에서도 피험자의 선정과 증재의 결정, 치료결과 해석 등에서 중요한 역할을 하게 될 것으로 볼 수 있다^{12,33)}. 몇몇 증례들에서 확인할 수 있는 바와 같이, 상당히 단기간의 치료에서도 주목할만한 임상적 경과를 관찰하게 되는 경우들이 있다. 현재의 증상-표현형 기반의 접근을 넘어 다양한 -OMICs적 접근법을 바탕으로 N-of-1 시험을 설계하고, 해석하며, 연구 결과를 외삽하여 확장시켜나가는 것은 한의학의 정밀의학으로의 전환에 큰 도움을 주게 될 것이다.

N-of-1 시험은 1인을 대상으로도 진행이 가능한 임상연구의 한 방법으로 적정한 피험자수를 필요로 하는 무작위대조시험에 비해 상대적으로 간편하며, 피험자 모집이 어렵지 않으며, 실제 임상현장의 진료와 유사하므로 한의학 분야의 임상시험으로서 무작

위대조시험의 대안이 될 수 있다. 모바일 장치(Mobile device)등을 통한 광범위한 건강데이터의 수집과 간편한 모니터링은 N-of-1 시험의 장벽을 낮추는데 일조하고 있다. 이미 해외에서 몇몇 보고들이 존재하고 있으며, 이에 대한 표준화 보고양식이 마련되었다²⁴⁾. 그리고 이 기법은, 한의학의 전통적인 임상을 체계화 한것에 가까운 면모가 있으므로 임상진료의 모습을 변화시킬 가능성이 있다¹²⁾. 이는 발전중인 본 연구방법과 이에 적용 가능한 다양한 정밀의학적 접근에 대해서도 국내 한의학 연구자들의 관심이 필요하다는 것을 보여준다.

이 연구의 한계점으로는 영문 데이터베이스 중 PubMed만을 사용하였다는 점과, 연구 검색 전략에서 제한된 키워드만을 사용하였다는 점이 있다. 본 연구는 N-of-1연구에 대한 간단한 소개와 제한된 검토결과만을 제시하고 있으므로 향후 후속 연구에서는 더 많은 데이터베이스를 포함한 광범위한 문헌검토가 필요할 것이다.

결론

본 연구를 통해 현재 진행된 한의학 분야의 N-of-1 연구들은 주로 변증론치 개념의 임상적 적용이 효과적인지를 검토하는 것과, 가미가 임상적으로 의미를 가지는지를 확인하는 것이 있었음을 알 수 있었다. 이들 연구들은 대표적인 신음허증의 개선 처방인 육미지황원이 실제로는 소수의 신음허증 환자들에서만 효과적일 수 있음을 시사하는 것, 한의학의 주요한 치료적 특징으로 생각되는 변증론치가 통계적으로 효과를 가질 수 있으나 그 차이가 임상적인 효과면에서 두드러지지 않을 수 있다는 것, 본초의 가미가 임상적으로 추가적인 효과를 나타낼 수 있다는 것을 보여주었다. 그러나 추가적인 연구들을 통해 이들 연구의 결과가 재현되어야 할 것이다.

N-of-1 시험은 엄격한 방법론인 동시에 임상환경에 쉽게 적용 가능한 임상연구의 한 형태이다. 한의학이 가진 정밀의학적 성격을 고려할때, 이 연구방법은 무작위대조시험과는 다른 형태로 한의학적 중재의 효과를 평가하는데 양호한 도구가 될 수 있다. 본 연구에서는 현재까지 발표된 소수의 연구들을 확인할 수 있었으며, 이 연구방법은 한의학의 증거중심의 학적 발전에 도움을 주는 방법이 될 것으로 보인다. 본 방법은 향후 -Omics 등 다양한 연구기법과 결합하여 데 매우 중요한 도구가 될 가능성이 있다. 이에 저자들은 국내에서도 본 연구 설계에 대한 관심이 필요함을 제안한다.

참고문헌

1. Akobeng AK. Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*. 2005; 90: 8. 840-844.
2. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlinn K, Siepmann T., Randomized controlled trials - a matter of design., *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12. 1341-9.
3. Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2011; 4: 1. 8-11.
4. Jones DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard. *Lancet*. 2015; 385: 9977. 1502-3.
5. Chao J, Dai Y, Verpoorte R, Lam W, Cheng YC, Pao LH, et al. Major achievements of evidence-based traditional Chinese medicine in treating major diseases. *Biochemical Pharmacology*. 2017; 139. 94-104.
6. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 7023. 71-2.
7. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. *The New England Journal of Medicine*. 1986; 314: 14.889-92.
8. Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT., The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 112 : 4. 293-9.
9. Shaffer JA, Kronish IM, Falzon L, Cheung YK, Davidson KW. N-of-1 Randomized Intervention Trials in Health Psychology: A Systematic Review and Methodology Critique. *Annals of Behavioral Medicine*. 2018; 52: 9. 731-742.
10. Mirza RD, Punja S, Vohra S, Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017; 110 : 8. 330-340.
11. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Personalized Medicine*. 2011; 8: 2. 161-173.
12. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015; 520: 7549. 609-11.
13. Terasawa K. Evidence-based Reconstruction of Kampo Medicine: Part-III-How Should Kampo be Evaluated? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2004; 1 :3. 219-222.
14. Li J, Tian J, Ma B, Yang K. N-of-1 trials in China. *Complementary Therapies in Medicine*. 2013; 21: 3. 190-4.

15. Yoshinaga R, Goto Y, Inoue H, Yano H, Nabeshima S, Tahara E. A Case of Lower Back with Extremity Pain Successfully Treated with Kanzobushito. *Kampo Medicine*. 2019; 70: 2. 146-150.
16. Tsubo T, Unita A, Furuta T, Suzuki M, Ueno T, Suzuki T, et al. A Patient with Diffuse Panbronchiolitis Treated with a Combination of Keishikyoshakuyakukasokyo and Acupuncture. *Kampo Medicine* 2019; 70: 2. 99-105.
17. Jeung CW, Jeon SW, Kim HK. Reduction of Adverse Effects from Jayeumganghwa-tang for Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin in Recurrent Ovarian Cancer. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2019; 40: 6. 1278-1287.
18. Yuhong H, Qian L, Yu L, Yingqiang Z, Yanfen L, Shujing Y, et al. An n-of-1 Trial Service in Clinical Practice: Testing the Effectiveness of Liuwei Dihuang Decoction for Kidney-Yin Deficiency Syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 2013. 827915.
19. Huang H, Yang P, Xue J, Tang J, Ding L, Ma Y, et al. Evaluating the Individualized Treatment of Traditional Chinese Medicine: A Pilot Study of N-of-1 Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014; 2014. 148730.
20. Huang H, Yang P, Wang J, Wu Y, Zi S, Tang J, et al. Investigation into the Individualized Treatment of Traditional Chinese Medicine through a Series of N-of-1 Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018; 2018. 5813767.
21. Li J, Niu J, Yang M, Ye P, Zhai J, Yuan W, et al. Using single-patient (n-of-1) trials to determine effectiveness of traditional Chinese medicine on chemotherapy-induced leukopenia in gastric cancer: a feasibility study. *Annals of Translational Medicine*. 2019; 7: 6. 124.
22. Li J, Wei D, Niu J, Yang M, Ge L, Wang X, et al. Potential Facilitators and Barriers to Awareness of N-of-1 Trials for Physicians in Traditional Chinese Medicine. *Alternative Therapies In Health And Medicine*. 2018; 24: 2. 44-49.
23. Xie T, Yu Z. N-of-1 Design and Its Applications to Personalized Treatment Studies. *Statistics in Biosciences*. 2017; 9: 2. 662-675.
24. Li J, Hu JY, Zhai JB, Niu JQ, Kwong JSW, Ge L, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials for traditional Chinese medicine (CENT for TCM) : Recommendations, explanation and elaboration. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019; 46. 180-188.
25. Chen J, Huang J, Li JV, Lv Y, He Y, Zheng Q. The Characteristics of TCM Clinical Trials: A Systematic Review of ClinicalTrials.gov. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 2017. 9461415
26. Kravitz RL, Schmid CH, Marois M, Wilsey B, Ward D, Hays RD, et al. Effect of Mobile Device-Supported Single-Patient Multi-crossover Trials on Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2018; 178: 10. 1368-1377.
27. Mirza RD, Guyatt GH. A Randomized Clinical Trial of n-of-1 Trials-Tribulations of a Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2018; 178: 10. 1378-1379.
28. Kravitz RL, Sim I, Duan N. A Case for n-of-1 Trials-Reply. *JAMA Internal Medicine*.

- 2019; 179: 3. 453.
29. Terasawa K. Evidence-based Reconstruction of Kampo Medicine: Part II-The Concept of Sho. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2004; 1: 2. 119-123.
30. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. Journal of Clinical Epidemiology. 2013; 66: 8 Suppl. S21-8.
31. Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations. Journal of Clinical Epidemiology 2010; 63: 12. 1312-1323.
32. Takahashi K, Yoshino T, Maki Y, Ishiuchi K, Namiki T, Ogawa-Ochiai K, et al. Identification of glycyrrhizin metabolites in humans and of a potential biomarker of liquorice-induced pseudoaldosteronism: a multi-centre cross-sectional study. Archives of Toxicology. 2019; 93: 11. 3111-3119.
33. Sánchez-Vidaña DI, Rajwani R, Wong MS. The Use of Omic Technologies Applied to Traditional Chinese Medicine Research. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2017; 2017. 6359730.

ORCID

정창운 <https://orcid.org/0000-0001-5329-0521>

전선우 <https://orcid.org/0000-0001-8832-0006>

조희근 <https://orcid.org/0000-0002-1805-4387>