**[권고서식 제38호] 연구계획서(인간대상연구 실험연구용) ver4.0**

|  |
| --- |
| ***보건복지부 지정 공용기관생명윤리위원회*** |

**연구계획서**

**(인간대상연구 실험연구용)**

ver1.1

연구제목: 일차 진료환경에 방문하는 인지저하 환자에 침도요법을 포함한 한의치료의 임상경과관찰 및 임상정보수집을 위한 환자등록연구

Patient Registry Study of Cognitive Impairment Patients Receiving Korean Medicine Treatment, Including Acupotomy, in Primary Clinic Settings

연구자 소속기관명 및 연구자명

대명한의원 유명석

대명한의원 구원모

선유재한의원 채효청

선유재한의원 전태영

마포홍익한의원 추홍민

참조은한의원 김동하

정우리한의원 정승우

자양한방병원 홍지영

운정세움한의원 최호성

바른경희한의원 임광환

본큐어한의원 송정현

제민한의원 조시용

대정한의원 이승우

청이담한의원 강준혁

다온한의원 이재확

예산경희한의원 최재훈

고려수재활요양병원 최성운

해나무한의원 김경찬

365옥길한의원 박상준

김학동한의원 김학동

김학동한의원 조민수

온아한의원월배월상점 이홍규

본수호한의원 전정헌

온아한의원금호점 이정훈

온아한의원금호점 이병진

온아한의원서재세천점 정미리

원광대학교 한의과대학 교수 강형원

원광대학교 한의과대학 조교수 임정태

원광대학교 한의과대학 대학원생 전형선

원광대학교 한의과대학 연구원 주성준

원광대학교 한의과대학 연구원 김광호

원광대학교 한의과대학 CRC 왕건혜

**1. 연구 배경**

□ 2025년도 초고령화 사회 진입, 2060년 인구의 43.9%가 노인이 될 것으로 예상

○ 통계청 발표에 따르면 우리나라는 2018년 ‘고령사회’에 진입한 지 7년 만인 2025년 ’초고령사회‘에 진입. 2060년에는 인구의 43.9%가 노인이 될 것으로 예상

○ 생산연령 인구 (15～64세)의 감소로, 100명당 65세 이상 인구를 뜻하는 노년 부양비가 ’20년 21.7명이지만 ‘36년 51.0명, ’60년에는 91.4명에 이를 것으로 전망  
- 75세 이상 노인들 적자를 메우기 위해 기초연금을 포함 정부 지원 규모가 2010년 12조 8340억 원에서 2016년 28조 9600억 원으로 증가

텍스트, 스크린샷, 그래프, 폰트이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

□ 2018년 노인 진료비가 전체 진료비의 40%를 넘어, 2025년 65세 이상 노인 진료비가 60조원에 육박할 것으로 추산

□ 초고령화 시대, 건강하게 늙고 삶의 질을 향상시키기 위한 노화 연구 수행 필요

○ 노화 관련 질환 치료제의 효능이 낮고, 미리 예방하고 관리하여 건강한 상태로 나이가 드는 ‘건강노화’\*에 대한 요구 증대  
\*WHO는 ‘건강노화 2020-2030 계획’을 공표, ‘건강노화’란 낮은 질병 발생률과 높은 인지 및 신체적 기능 그리고 활발한 사회활동 참여가 가능한 노화 상태를 말하는 것으로, 정상노화과정에 노화 관련 질환이 동반되는 ‘일반 노화’와 대조되는 개념

○ 세계적으로 인구 고령화가 진행되면서 노화 연구는 새로운 성장 산업으로 대두되고 있는 상황  
- 세계 항노화 및 서비스 시장이 2017년 625억 달러로 연평균 6.5% 성장해 2022년 886억 달러 (109조) 규모로 커질 것으로 예상

□ 2019년 국내 65세 이상 치매인구 78만 8,000명, 경도 인지장애부터 적극적인 관리의 필요

○ 복지부 중앙치매센터에 따르면 2019년 기준 국내의 65세 이상의 치매인구는 78만 8,000명으로서 점점 증가하고 있음, 이에 따라 치매 관리비용은 10년마다 2배씩 증가하여, 2050년에는 치매로 인한 사회적 비용이 약 78조 원에 이를 것으로 전망하고 있음. 이에 정부는 치매 예방 및 효율적 치료를 위해 2017년에 ‘치매 국가 책임제’를 발표함.

○ 더불어 최근에는 치매 치료제 개발을 세계적인 제약회사들이 순차적으로 포기하면서 치매 이전 단계인 인지장애를 치료하는 것에 더욱 관심이 증가하고 있음. 특히 연구자에 따라 차이를 보이기는 하지만, 경도인지장애로 진단받은 대상자 중 10~41%가 1년 안에 치매로 이환된다는 보고가 있음. 이는 결국 치매 이전 인지장애부터 선제적 관리와 치료가 필요함을 말해줌.

□ 인지장애에 한의치료 효과 입증되었으나 소외

○ 노인의 노화와 관련한 신경질환인 치매와 인지장애의 경우는 인지기능의 점진적 악화를 예방하고, 행동 심리증상 및 정서적 지지와 함께 약물만이 아닌 대체 방안이 필요함.

○ 한의학적 치료는 이러한 인지기능의 개선 및 행동 심리증상과 환자에 대한 지지, 가족적 진료를 통한 노인성 치매 및 인지장애 증상 완화에 대한 일정한 효과를 보이고 있음. 이에 일선 한의사가 치매를 진료하고 관리하는 것은 국민에게 다양한 선택권을 보장하는 것과 더불어 더 많은 인지기능장애 환자 및 위험군에 혜택을 제공할 수 있을 것임.

□ 인지장애치매 환자의 한의약 치료 활성화 필요

○ 2011년 보건복지부 ‘치매 검진사업’ 『치매관리법』제정으로 제11조 제1항에 따라 치매 조기 발견을 위한 검진사업을 시행함에 있어서 치매 진단 후 치료 이용 의료기관으로 한의계 소외.

○ 치매 진단권은 인정하지만, 치료권이 없는 기이한 형태의 치매 보건소 사업. 보건소 검진 후 지정 협약 병, 의원 보장성 강화로 한의원 소외된 채로 거의 10년이 동안 고착됨.

○ 제도적 진입 근거 기반 부족이 이슈가 됨. 한의 의료기술이 인지장애 환자들에게 쉽게 접근할 수 있도록 첩약 급여화 및 보장성 강화를 위해 임상 현장이 반영된 근거 창출 시급함.

○ 2022년 일반국민이 한방의료 이용을 위해 내원한 의료기관 형태로 한의원이 94.4%, 한방병원이 12.4%임. 현재 임상 환경에서는 한의치료가 한의원에서 주로 이루어지고 있지만, 연구 수행은 한방병원에서 주로 이뤄지고 있음. 한방병원과 한의원을 이용하는 인지장애 환자의 특성이 다를뿐만 아니라, 질환의 중증도 또한 다르다고 할 수 있음. 이에 따라, 한방병원에서 시행되어 창출되는 연구 결과를 일차 의료기관에 적용하는 것은 어려운 상황임. 따라서 일차 의료기관에서 인지장애 레지스트리 시스템을 구축하여 제공되는 한의치료의 패턴과 효과를 확인하여, 한의치료의 근거를 창출하는 것이 필수적임. 또한 일차 의료기관을 이용하는 환자들의 특성 및 중증도를 확인할 수 있음.

□ 한의학에서는 건강노화를 위한 다양한 예방, 관리 방안을 제시

○ 한의학에서는 노화를 조절하기 위하여 침, 뜸 한약 등을 통해 인체의 근본 기운을 조절하고 노화 관련 질환 예방 및 치료 효과가 보고 되고 있음.  
- 나이가 듦에 따라서 호르몬 분비, 수면 패턴, 체온유지, 혈압 등의 생체리듬에 변화가 유발. 이는 노인연관 질환을 유발하고 건강노화를 저해하는 요인으로 작용   
- <동의보감> 신형문 (身形門)에는 ‘사시절의 (四時節宣)’, ‘연제법 (煉臍法)’, ‘훈제비방 (熏臍秘方)’, ‘구제법 (灸臍法)’, ‘태식 (胎息)’ 등의 자연과 자신의 생체리듬에 맞게 생활하여 건강하게 늙고 건강노화를 위한 다양한 방안에 대하여 제시

□ 지자체 중심 인지장애 관련 보건소 한의치매사업 진행

○ 2016년 서울시 한의사회는 시예산 5억 원을 확보하여 시범사업을 진행하며 총 146개 한의원이 참여해 4주/8주 프로그램을 진행했음. 그 결과 만족도는 10점 만점의 총 9.02로 나타남. 이는 치매 국가 책임제도와 함께 한의학의 영역을 더 확대할 수 있는 근거를 마련한 것으로 사료됨. 그 외 부산광역시, 경기도 등 지자체 중심의 보건소 한의치매사업 활발히 진행 중임.

○ 문재인 정부의 국정운영 5개년 계획 중 정신건강 분야 정책이 포함되어 있음. 이에 따라 정신건강 증진 체계 강화, 치매 국가책임제 내용을 포함한 국정과제 전략에 한의치매 진료 지침의 연계를 강화함 (표 1).

|  |  |
| --- | --- |
| **세부이행체계** | **내용** |
| 정신건강증진  체계 강화 | -정신건강 관련 서비스 전달체계 개편 및 전문인력 충원과 근무 조건 개선  -자살 예방 및 생명 존중 문화 확산 (정신건강서비스 이용률 제고 15% --> 20%) |
| 치매 국가 책임제 | -2017년부터 전국 252개 치매안심센터 확충 및 치매 안심병원 확충 추진  -2018년부터 중증 치매 환자 본인 부담률 인하 및 고비용 진단검사 급여화  -장기요양 치매 수급자 본인 부담 경감 확대 |

□ 인지장애 관련 연구 현황

(1) 양방에서 노인성 치매를 포함 인지장애 관련 코호트 사업 및 병원 코호트 (CREDOS) 현황

○ 현재 노인성 치매 연구에 대한 코호트는 2006년 이후 추적조사를 지속하고 있으며 현재 중앙치매센터에서 제공하는 치매 유병현황자료에 따르면 우리나라의 치매환자수는 약 84만 명으로 추산하고 있으며 2030년과 2050년에는 각각 127만 명, 271만 명까지 증가할 것으로 전망함

○ 건강 보험심사평가원의 2009년부터 2019년까지 총 11년간 전 국민 진료내용을 바탕으로 한 치매 질환 진료 현황 분석에 따르면 치매 질환 수진자 수와 진료 건수는 각각 3.6배, 5.5배 증가했으며, 진료비 증가율은 7.3배로 전체 진료비 증가율 3.4배보다 큰 폭으로 증가함

○ 또한 치매 질환 중 알츠하이머 치매는 2018년 전체 질병 중 요양급여비용 총액 1위를 차지하며 이는 2위 질환인 뇌경색 중 진료비의 약 1.4배에 달하는 수치임. 더불어 건강보험정책연구에 따르면 지역사회에서의 '건강 노화 실현 (Healthy Aging in Place)'을 위한 정책개발의 근거 제공 목적으로 진행 중인 '장기 요양 노인 코호트 구축 연구'의 세 번째 과제를 시작함

(2) 인지장애 관련 한의약 치료기술 및 지식재산권 현황

○ 한의학에서는 신경인지장애에서 나타나는 기억력 저하 및 인지기능장애, 정서행동문제, 인격 변화의 임상 증후를 치매 (癡呆), 매병 (呆病), 건망 (健忘), 전광 (癲狂), 허로 (虛勞) 등의 범주에서 다루고 있음

○ 치매 한의변증평가도구는 현재 객관화와 표준화가 아직 확보되지 않아 임상에서 표준화된 진단도구로써 활용하기에 무리가 있었음. 이에 이고은 등은 문헌 검토 및 전문가 의견 조사를 기초로 인지장애 임상 증후를 기허 (氣虛), 음허 (陰虛), 화열 (火熱), 담음 (痰飮) 등 4개의 변증으로 평가할 수 있는 척도를 마련하고 임상연구를 통해 인지장애 변증평가도구 (Pattern Identifications Tool for Cognitive Disorders, 이하 PIT-C) Ver. 2.1을 만들었고 이지윤 등이 임상연구를 통해 인지장애 변증도구 Ver. 2.1의 신뢰도와 타당도를 확보하였음.

(3) 인지장애 관련 한의약 연구 현황

○ 경도인지장애 환자를 대상으로 침 시술을 진행한 결과 fMRI의 뇌 활성 변화, 임상적인 인지기능 지표 등의 변화를 관찰함. 그 결과 20여 개의 뇌 영역에서 활성의 변화가 측정됨 또한 고령 환자군에서 CDR (Clinical dementia rating scale score), MMSE (Mini-Mental state examination score)는 유의미하게 호전됨.

○ 기억감퇴형 경도인지장애에 대한 침치료 임상연구에 대한 메타분석 결과 578명이 참여한 5개의 임상연구가 분석되었으며, 침치료 군이 뇌혈류순환제의 일종인 nimodipine을 투여받은 군보다 임상적 효과가 높은 것으로 나타남.

○ 침도요법은 일반적으로 침치료와 유사하지만, 날의 끝이 납작하고 조금 더 두꺼운 형태로 일반적으로 근골격계 질환에 활용되고 있으나, 구 등이 경도인지장애 환자에게 침도요법을 적용하여 인지기능을 개선시킨 사례를 보고함.

○ 한약은 경도인지기능장애에 대한 약물치료 중 부작용이 적고 효과가 뛰어난 선택지 중 하나로 알려져 있음.

○ 기억력감퇴형 MCI 환자에 대한 Shenwu 캡슐 임상연구 결과 Donepezil 투여군과 최대 48주간 동등한 수준의 기억력 감퇴 방지 효과를 나타내었으며, 위장관계 및 정신신경계 부작용은 도네페질에 비하여 한약물 투여군이 적게 관찰되었음이 보고됨.

□ 한의학적 치료는 이러한 인지기능의 개선 및 행동 심리증상과 환자에 대한 지지, 가족적 진료를 통한 인지장애 증상 완화에 대한 일정한 효과를 보이고 있음. 이에 한의치료를 위해 가장 많이 방문하는 일차 의료기관에서 인지장애를 진료하고 관리하는 것은 국민에게 다양한 선택권을 보장하는 것과 더불어 더 많은 환자 및 위험군에 혜택을 제공할 수 있을 것임. 그럼에도 불구하고 현재까지 이런 인지장애 질환 관리를 위해 일차 의료기관에서 자료를 수집하고 분석하여 Data를 구축한 실례는 한의에서는 존재하지 않은 상황임.

**2. 연구 목적**

□ 본 연구는 환자등록연구 (레지스트리)로써 연구진의 최소한의 개입으로, 실제 임상진료에 활용하는 환자 정보 수집 방식 및 치료 프로세스의 관찰연구를 진행하고자 한다. 레지스트리 연구는 일반적으로 질병 및 치료의 특성, 치료의 임상적 효과, 안전성, 치료의 질 및 개선사항 측정을 위해 수행하는 관찰연구로, randomized controlled trial과 같이 정형화된 틀 없이 연구진의 목적에 따라 변형 가능하다는 장점이 있다. 따라서, real-world data를 수집하여 일반화 가능성을 높이며 연구진과 환자의 부담을 줄인다. 레지스트리는 다양한 목적 (product registry, health services registry, disease registry 등)으로 시행되며, 특정 목적뿐만 아니라 여러 목적을 결합해 하나의 레지스트리를 구축할 수 있다. 일반적으로 특정 질환의 환자를 모집하는 질환 레지스트리나, 의료기기의 사후 품질 검사를 위한 의료기기 레지스트리로 활용된다. 국가적으로 수행하는 경우가 많지만, 전문 학회 주도로 치료의 질을 개선하고 공개 보고를 목적으로 수행되는 연구도 있다. 본 연구는 한의치료를 이용하는 특정 질환 환자 모집을 목적으로 하며, 이는 health services registry와 disease registry의 목적을 결합한 레지스트리이다. 이를 통해 치료 현황, 치료 효과, 안전성 등을 평가할 수 있다. 본 연구 또한 레지스트리를 구축하여 한의치료라는 health service의 현황, 효과, 안전성 등을 종합적으로 평가하고자 한다.

이에 본 연구는 대한침도의학회 ([https://www.acupotomy.kr/)](https://www.acupotomy.kr/)의)의 주관하에 침도요법 포함 한의치료를 받는 경도신경인지장애 및 주관적 인지저하 레지스트리를 구축하고자 한다.

연구 목적으로

1) 인지개선을 위해 시행되는 **침도요법 포함 한의치료 프로세스**

2) 한의치료를 위해 내원하는 **인지저하 환자의 특성**

3) 단기간 **한의치료 반응율**

4) 한의 중재에 따른 **치료 효과 차이**

5) **안전성**

을 확인하고자 한다.

○ 일차목적: 일차 진료환경에 내원하는 경도신경인지장애 및 주관적 인지저하 환자의 특성, 침도요법 포함 한의치료 프로세스의 질 평가 및 개선방안 (치료 방법, 방문 및 치료 횟수, 치료 기간 등을 고려하여 최적의 치료 과정 탐색) 및 한의치료 후 인지개선 효과를 확인한다.

○ 이차목적: 사용되는 한의치료 중재에 따른 효과 차이, 치료반응자 (responder)의 특성을 확인하며, 부작용 확인을 통한 안전성 평가도 진행하고자 한다.

**3. 연구책임자, 공동연구자, 담당자의 성명과 직명**

□ 연구책임자

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 성명 | 소속 | 직위 | 연락처 | 역할 |
| 유명석 | 대명한의원 | 원장 | 010-3027-4432/ yeonbu16@gmail.com | 연구총괄,  연구대상자 모집, 동의 획득, 자료수집 |
| 채효청 | 선유재한의원 | 원장 | 010-9206-8082/ cogycjd@gmail.com | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 추홍민 | 마포홍익한의원 | 원장 | 010-2262-0554/ hongminchu2@gmail.com | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 김동하 | 참조은한의원 | 원장 | 010-7626-3133 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 정승우 | 정우리한의원 | 원장 | 010-4054-5124 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 홍지영 | 자양한방병원 | 부원장 | 010-9393-7600 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 최호성 | 운정세움한의원 | 원장 | 010-8145-4780 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 임광환 | 바른경희한의원 | 원장 | 010-8626-3678 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 송정현 | 본큐어한의원 | 원장 | 010-6661-6174 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 조시용 | 제민한의원 | 원장 | 010-7228-6829 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 이승우 | 대정한의원 | 원장 | 010-4744-4513 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 강준혁 | 청이담한의원 | 원장 | 010-9148-7992 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 이재확 | 다온한의원 | 원장 | 010-3702-4361 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 최재훈 | 예산경희한의원 | 원장 | 010-8557-5971 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 최성운 | 고려수재활요양병원 | 과장 | 010-9540-0140 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 김경찬 | 해나무한의원 | 원장 | 010-9916-7799 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 박상준 | 365옥길한의원 | 원장 | 010-2265-8298 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 김학동 | 김학동한의원 | 원장 | 010-5463-0125 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 이홍규 | 온아한의원 월배월성점 | 원장 | 010-7137-8927 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 전정헌 | 본수호한의원 | 부원장 | 010-9379-6997 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 이정훈 | 온아한의원 금호점 | 원장 | 010-3055-1177 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 정미리 | 온아한의원 서재세천점 | 원장 | 010-4642-7634 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |

□ 공동연구자

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 성명 | 소속 | 직위 | 연락처 | 역할 |
| 강형원 | 원광대학교 한의과대학 | 교수 | 010-2532-0884 / dskhw@wku.ac.kr | 연구계획, 연구지원, 연구자문 |
| 임정태 | 원광대학교 한의과대학 | 조교수 | 010-9081-9908 / [julcho@naver.com](mailto:julcho@naver.com) | 연구계획, 연구행정 |
| 전형선 | 원광대학교 한의과대학 | 박사과정 연구원 | 010-5548-1423 / hs14231423@naver.com | 연구계획,  연구실무 담당자 |
| 주성준 | 원광대학교 한의과대학 | 연구원 | 010-2017-3695 | 연구계획,  연구실무 담당자 |
| 김광호 | 원광대학교 한의과대학 | 박사 | 010-2715-4144 | 연구계획,  연구실무 담당자 |
| 왕건혜 | 원광대학교 한의과대학 | CRC | 010-5029-6023 | 연구실무 담당자 |
| 구원모 | 대명한의원 | 부원장 | 010-9396-0389 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 조민수 | 김학동한의원 | 부원장 | 010-4016-9929 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 전태영 | 선유재한의원 | 부원장 | 010-6788-7551 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 김시진 | 청이담한의원 | 진료원장 | 010-6626-5379 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |
| 이병진 | 온아한의원 금호점 | 부원장 | 010-9880-7530 | 연구대상자 모집,  동의 획득,  자료수집 |

**4. 연구실시 기관명 및 주소**

□ 연구 자료 수집

○ 대명한의원 (서울 영등포구 양평로 105 원우빌딩 3층)

○ 선유재한의원 (경기 용인시 수지구 손곡로 95 송란아트프라자 2층)

○ 마포홍익한의원 (서울 마포구 삼개로 16, 1층)

○ 참조은한의원 (경기도 용인시 수지구 풍덕천로 122 4층)

○ 정우리한의원 (서울 동작구 솔밭로 106 1층)

○ 자양한방병원 (인천 연수구 신송로 154 4층)

○ 운정세움한의원 (경기도 파주시 청암로 17번길 53 월드타워2 4층)

○ 바른경희한의원 (서울 서초구 태봉로 70 (우면동, 우면프라자) 404호)

○ 본큐어한의원 (서울 강남구 삼성로 767 3층)

○ 제민한의원 (부산시 동구 범일로 99)

○ 대정한의원 (경기도 평택시 서정역로 12)

○ 청이담한의원 (경기 성남시 분당구 황새울로 342번길 9, 7층)

○ 다온한의원 (충남 천안시 동남구 대흥로 57)

○ 예산경희한의원 (충남 예산군 예산읍 역전로76 2층)

○ 고려수재활요양병원 (부천시 원미구 부일로 504)

○ 해나무한의원 (서울시 서대문구 증가로 150 상가동B 201)

○ 365옥길한의원 (경기 부천시 옥길동 745-1 퀸즈파크 a동 409호)

○ 김학동한의원 (경북 포항시 북구 중흥로 255번길 3 102동 104호)

○ 온아한의원월배월성점 (대구 달서구 조암로 184 201호)

○ 본수호한의원 (전북 덕진구 기지로 78 9층)

○ 온아한의원금호점 (대구 북구 내곡로 38 우정플라자 3층 301호)

○ 온아한의원서재세천점 (대구 달성군 다사읍 서재로7길 23 2층)

□ 자료 분석

○ 원광대학교 한의과대학 신관 503호 (진단학교실)

**5. 연구 지원기관**

○ 한국한의약진흥원 (경상북도 경산시 화랑로 94 (갑제동))

**6. 연구 기간**

○ IRB 승인일~2026.12.31

**7. 연구대상자**

□ 모집 환자수

○ 동의서에 서명하고 스크리닝을 거쳐 선정/제외기준을 만족하여 등록번호가 부여된 참여대상자 500명을 모집할 계획이다.

○ 연구대상자는 연구에 등록되기 위해 선정/제외기준을 모두 충족해야 한다.

□ 선정/제외기준

○ 선정기준

1) 만 55세 이상~85세 이하의 성인 남녀

2) 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 5판 기준에 따라 경도신경인지장애로 진단된 자, 혹은 경도신경인지장애 진단 기준에 해당하지 않으나 주관적으로 인지저하를 호소하는 자.

경도신경인지장애는 하나 또는 그 이상의 인지 영역에서 이전보다 경미한 저하가 있다는 증거를 가지고 있어야 한다. 이는 환자 본인, 환자를 잘 아는 정보 제공자 또는 임상의가 경도 인지 기능 저하에 대해 우려를 표명한 것에 근거하며, 정량적 평가 기준으로 한국판 몬트리올 인지평가 점수가 23점 미만일 경우 입증된다. 단, 인지저하는 일상 활동에서 독립적 능력을 방해하지 않아야 하며, 섬망이 있는 상황에서만 발생하거나 다른 정신질환으로 더 잘 설명될 수 없어야 한다.

3) 연구에 대해 명확한 설명을 듣고 충분히 이해한 후, 자발적으로 참여 의사를 밝히고 동의서에 서명한 자

4) 인지저하 치료를 위해 침도요법을 포함한 한의치료(침, 약침, 한약 등)를 받고자 하는 자

○ 제외기준

1) 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 5판 기준에 따라 주요신경인지장애로 진단된 자

2) 문맹, 실명, 난청, 중증 언어장애 등으로 인하여 검사가 힘든 자

3) 한국어를 이해하지 못하는 자

4) 연구자의 판단에 따라 본 임상연구에 참가가 적합하지 않은 자

**8. 예상 연구대상자 수와 산출 근거**

□ 조사 모집단 및 목표 등록 인원

○ 모집 대상: 만 55세 이상 85세 이하 성인 남녀 중 정신질환의 진단 및 통계 편람 5판 (DSM-5) 기준에 따라 경도신경인지장애로 진단된 자, 주관적으로 인지저하를 호소하는 자

○ 목표 등록 인원: 총 500명, 첫 연구대상자 모집일로부터 6개월까지 22개의 한의원에서 경쟁적 방식으로 총 500명을 모집함. 각 실시기관별 목표 등록 인원은 시설 및 담당 연구진에 관하여 기술한 별첨 파일 참조.

□ 표본 추출 방법

○ 본 연구의 목적은 인지장애에 한의치료를 위해 일차 의료기관을 방문하는 환자의 특성 및 치료 프로세스 개선을 위한 레지스트리 연구로, 미리 정해진 통계적 가설을 검정할 필요가 없으므로 사전 표본 크기 계산이 필요하지 않음. 그러나 연구비와 연구 상황을 고려하여 표본 추출이 현실적으로 가능한 범위내에서 표본수를 정하고자 함.

○ 22개 의료기관에서 인지저하 치료를 위해 내원하는 신규 환자는 1년간 총 1670명 가량이며, 이 중 연구 참여에 동의할 확률을 최대 60%로 산출했을 때 6개월간 약 500명의 데이터가 수집될 것으로 계산되나, 선정기준에 위배되거나 제외기준에 해당, 기타 사유에 따른 레지스트리 손실이 있을 수 있음. 따라서 유지율 최소한 70% 이상을 목표로 함.

○ 본 연구에서는 인지장애에 한의치료를 위해 일차 의료기관을 방문하는 환자의 특성 및 치료 프로세스 탐색 뿐만 아니라, 치료 성공에 영향을 미치는 요인에 대한 통계분석을 수행하고자 함. 인지상태 평가 점수에 대한 연속형 변수의 선형회귀분석을 수행하고자 하며, 치료 성공에 영향을 미치는 공변량은 25개로 사전에 선정함. 공변량으로 성별, 연령, 지역, 흡연력, 음주력, 신체활동 여부, 가족력, 학력, 과거직업, 현재직업, 결혼상태, 우울감 여부 (PHQ-2), 보험급여형태, 고혈압 여부, 당뇨 여부, 이상지질혈증 여부, 뇌졸중 여부, 심혈관질환 여부, 우울증 여부, 불면증 여부, 인지장애 치료 여부, 치료 전 MoCA-K 점수, 치료 전 K-ECog-12 점수, 치료 전 인지저하 NRS 점수, 치료 전 ISI-K 점수임. 선형회귀분석을 위해서 하나의 변수에 일반적으로 20명의 대상자가 필요하므로, 이에 따라 25\*20=500명의 연구대상자를 필요로 함.

**9. 연구대상자 모집**

□ 연구대상자 모집 방법

○ 본 연구에 대한 모집 광고문을 연구대상자 모집 기관의 원내 게시판에 부착하며, 모집 기관의 홈페이지를 통해서도 모집한다 (모집 기관과 모집 기관의 홈페이지는 시설 및 담당 연구진에 관하여 기술한 별첨 파일 참조). 모든 연구대상자 모집은 임정태 공동연구자가 주관하여 진행한다.

○ 본 연구는 환자등록연구로, 연구대상자 모집 과정은 한의원에 내원하는 환자들의 일반적인 진료 과정의 일환이다. 따라서 연구대상자 모집 기관에 내원한 경도신경인지장애 또는 주관적으로 인지저하를 호소하는 환자에게 본 연구에 대해 설명한다. 이 과정에서 자발적으로 연구에 참여하고자 하는 환자들에게는 상세한 연구 설명과 함께 설명문을 제공한다. 최종적으로 연구 참여 의사를 표시한 당일에는 연구진이 동의서에 환자 본인 서명을 받는다.

□ 연구대상자 모집 기간

○ IRB 승인일 이후부터 모집 광고문을 게시할 예정이며, IRB 승인일 이후부터 6개월간 연구대상자를 모집할 예정이다.

**10. 연구대상자 동의**

□ 연구대상자 동의서 형태

○ 참여 동의를 얻기 전, 연구자는 공용기관생명윤리위원회에 승인을 받은 ‘설명문 및 동의서’를 참여를 원하는 대상자에게 충분히 설명한다. 대상자의 서면 동의를 얻은 후 동의서 사본을 대상자에게 제공하며, 동의서 원본은 해당 모집기관에서 시건장치가 달려있어 관련자 이외의 사람의 접근을 막을 수 있는 곳에 보관한다.

□ 동의 획득 방법 및 절차, 장소, 시기, 담당자

○ 연구대상자 모집 기관에 경도신경인지장애 또는 주관적인 인지저하 증상으로 한의치료를 받고자 내원한 환자에게 본 연구에 대해 설명한다. 연구의 목적, 절차, 시행되는 검사 및 연구 일정 등의 연구 방법을 포함한 비밀 유지에 대한 내용, 실시기관에서 수집한 데이터는 분석을 위해 공동연구기관에 이양될 수 있음, 대상자가 원할 경우 언제든지 연구 참여를 철회할 수 있음을 환자에게 충분히 설명하고, 대상자의 질의에 응답한다. 연구 참여는 환자의 자유의지에 따라 이뤄지며, 본 연구에 참여하지 않아도 환자의 진료에 어떠한 영향이 없음을 알린다.

○ 연구대상자가 자발적으로 연구 참여 의사를 표시한 당일에 연구진이 환자의 자발적인 서명 동의를 얻은 후 연구에 참여시킨다. 본 서명은 전체 연구기간의 참여에 대한 동의를 의미한다. 단, 대상자가 재동의 작성을 요청하는 경우 등 추가 동의를 취득하여 진행할 수 있다.

- 연구대상자에게 대한 위험을 최소화하기 위한 절차: 연구 참여에 대한 동의 능력을 반복적으로 평가하고, 언제든지 연구의 지속과 중단을 결정할 수 있다는 사항, 연구 참여 중단으로 인한 불이익이 없다는 사항을 반복적으로 알린다.

- 연구대상자의 동의 능력 평가에 대한 계획: 1) 연구대상자가 연구와 관련된 정보를 이해하는지 여부, 2) 연구에 대한 정보를 논리적으로 다룰 수 있는지 여부, 3) 연구에 참여하고 싶어하는지 아닌지에 관한 자신의 선택을 명확하게 의사표현하는 능력이 있는지 여부 등을 종합적으로 판단한다.

- 적절한 경우에 연구대상자의 동의를 위한 계획: 위 동의 능력 평가에 근거하여 충분한 동의 능력이 있다고 판단되는 경우 연구대상자 본인의 동의를 받는다.

- 대리인의 동의를 포함할 계획: 위 평가에 근거하여 연구참여에 대한 동의가 어렵다고 판단되면, 연구대상자 본인의 서면 승낙 및 법정대리인의 동의를 받는다.

○ 연구 설명 및 동의서를 취득하는 장소는 연구대상자 모집 기관 내의 안정적이고 조용한 공간으로 연구진과 연구대상자가 의사소통을 원활히 할 수 있는 장소에서 이루어진다. 참여 환자의 이름은 연구진만 접근할 수 있다.

○ 수집된 연구정보는 생명윤리법 제18조에 따라 제3자에게 제공되거나 2차 연구에 사용될 수 있다. 따라서, 제3자 제공 및 2차 연구 이용에 대한 설명서 및 동의서를 별도로 배부하여, 환자가 별도로 동의한 경우에만 해당 정보를 이용한다. 안내문을 충분히 읽고 동의할 경우, 국가 공공기관 (건강보험심사평가원, 통계청, 국민건강보험공단, 질병관리본부, 국립암센터 등)의 데이터베이스와 연계 및 결합되어 향후 연구에 활용될 수 있다. 만약 ‘제3자 제공 및 2차 연구 이용 동의서’에 동의하지 않더라도, ‘연구대상자용 설명문 및 동의서’에 동의할 경우 환자등록연구 참여가 가능하며, 단지 연구정보의 제3자 제공 및 2차 연구 이용에 대한 동의가 이루어지지 않아서 한의약진흥원에 해당 환자의 정보는 제공되지 않는다.

○ 환자등록연구에 참여하기 위해서는 ‘연구대상자용 설명문 및 동의서’를 반드시 받아야 하며, ‘제3자 제공 및 2차 연구 이용에 대한 설명문 및 동의서’는 별도로 받는다. 다만, 연구대상자가 ‘제3자 제공 및 2차 연구 이용에 대한 동의서’에 동의하지 않더라도, 환자등록연구에 참여가 가능하다.

**11. 연구 방법**

□ 연구 설계

○ 레지스트리 연구는 특정 질병 또는 특정 인자에 노출된 모집단의 결과를 평가하기 위해 균일한 데이터를 지속적으로 수집하고 의미있는 결과를 도출할 수 있도록 조직화된 시스템을 통해 데이터를 수집하는 관찰연구이다.

○ 본 연구는 일차 의료기관에 내원하는 경도신경인지장애 또는 주관적 인지저하 환자를 대상으로 레지스트리를 구축하여, 한의치료 프로세스 및 환자의 특성을 수집하며 임상 적용 평가를 통해 반응율과 치료반응자를 탐색하고자 한다.

○ 환자 자의로 임상연구 동의서에 서명한 연구대상자에게 선정 및 제외기준을 검토하여 임상연구에 적합하다고 판단이 되면 레지스트리 등록을 실시한다. 22개의 연구실시기관에서 각각 경쟁적으로 환자등록을 시행할 것이다.

□ 표준치료

○ 경미한 인지 장애가 있을 경우 일반적으로 다음과 같은 치료 및 생활습관 개선이 시행된다.

- cholinesterase inhibitor

- 항산화제

- N-methyl-D-aspartate 수용체 길항제

- 치매로의 진행 여부를 확인하기 위한 주기적인 인지 기능 검사

- 규칙적인 운동

- 금연

- 지속적인 사회 활동 유지

- 지속적인 대뇌 활용 활동 (신문, 잡지, 책 읽기, 배우기, 일기 쓰기, 퍼즐 맞추기)

- 적당한 음주 (하루 1-2잔, 주 3회 이하)

- 과일, 야채 매일 섭취

○ 연구에 참여하는 대상자는 위와 같은 의학적 표준치료를 받는 데 제한이 없다. 다만, 3개월에 한 번씩 치료 후 경과를 평가할 때 “병력 및 약물투여력 변화”를 확인하여 기록할 예정이며, 의학적 표준치료 및 약물 변화에 대해서는 본 연구에서 제한하지 않는다. 또한, 3개월마다 주기적으로 시행되는 인지 기능 검사에서 급격한 악화가 발견될 경우 추가 병원 방문을 권유할 계획이다.

□ 한의치료 프로토콜

○ 일차 의료기관에 한의치료를 위해 내원하는 경도신경인지장애 또는 주관적 인지저하 환자에게 시행되는 다음의 한의치료 프로토콜에 기반하여 전반적인 치료 과정, 방문 및 치료 횟수, 치료 기간, 치료 효과, 부작용을 관찰한다.

○ 환자는 실제 임상진료 과정과 동일하게 담당의의 치료계획에 따라 주기적으로 해당 기관에 내원하며, 3개월에 한번 정기적으로 인지상태 (MoCA-K, K-ECog-12, NRS), 수면상태 (ISI-K)를 평가한다. 이때 행해지는 침도요법 포함 한의치료 및 평가도구는 대한침도의학회의 인지장애 진료 프로토콜로, 소속 한의사들이 근무하는 의료기관이자 해당 연구실시기관에서 수행되는 실제 임상진료 과정과 동일하다.

○ 방문 프로토콜

- 인지장애는 완전한 증상 소실이 어려운 질환으로, 환자의 치료 종료 시점의 기준 없이 꾸준한 치료와 경과관찰을 수행한다.

- 시행하는 연구실시기관에 따라 내원 일정에 차이가 있을 수 있으나, 일반적으로 치료 초반에는 주에 3회 이상, 치료 후반에는 주에 1-2회 치료를 위한 내원을 권장한다.

○ 한의치료 프로토콜

- 다음은 인지저하 환자에게 일반적으로 시행되는 호침, 침도요법의 치료 프로세스이다. 이외의 한약, 추나, 뜸 등은 담당의의 판단에 따라 처방 및 치료 횟수를 자유롭게 수행할 예정이다.

- 내원 시마다 동일한 치료점에 침도요법과 호침요법 치료 프로세스 중 한 가지로 1일 1회 시행한다. 단, 침도요법은 호침요법보다 자극이 강하여 1주에 1회 이내로만 시행한다.

텍스트, 스크린샷, 디자인, 템플릿이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

- 치료점

① 후두부 8혈 (C2 횡돌기, 두판상근, 소후두, 대후두직근)

② C4 횡돌기

③ 예풍혈

④ 환추근막 3혈 (환추근막중앙, C1~3 facet)

⑤ C6~7 두판상근 부착부

⑥ T2~4 facet

⑦ 견갑거근 (승모근) 부위

⑧ 도출정맥 (Emissary Vein) 출구점

텍스트, 살, 사람이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명실내, 텍스트, 사람, 피부이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

- 침도요법 (Acupotomy)

텍스트, 공구, 압정, 문구용품이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

① 복와위 상태에서 치료점에 의료용 마커펜으로 표시한다.

② 치료점에 포비돈으로 도포한 후 알코올로 소독한다.

③ 치료점에 0.40mmx40mm 침도로 자침 및 발침하여 침도요법을 시행한다.

④ 모든 치료점에 부항을 실시하며 출혈 내용을 확인하면서 제거한다.

(치료점의 출혈 확인 및 출혈 있을 경우 출혈을 배액하기 위함)

⑤ 이후 치료가 완료된 치료점에 포비돈으로 도포한 후 알코올로 소독한다.

⑥ 모든 치료점에는 감염방지를 위하여 치료점에 원형밴드를 부착한다.

* 호침요법 (Acupuncture)

① 복와위 상태에서 경항부에 수건으로 감싼 80℃의 hot pack으로 10분 내외로 열자극을 가하는 경피경근온열요법을 시행한다.

② 치료점 중 환추근막 3혈, 경추 및 흉추 facet, C4 횡돌기에는 0.30mm×40mm 호침으로 자침하고, 그 외 횡돌기에는 0.25mm×30mm 호침으로 자침하여 호침요법을 시행한다.

③ C1-3 facet 부위 양쪽에 각 1개씩 부항을 부착한 후 약 1분정도 습식부항요법을 시행한다.

④ 좌우 환축추관절에 자침된 침에 100Hz 강도로 전기자극을 10-15분 내외로 가하는 전침요법을 시행한다.

⑤ 발침한 후 경항부에 간섭파자극을 15분 동안 가하는 경근간섭파요법 (ICT)을 시행한다.

○ 치료 후 경과관찰 평가 프로토콜

- 환자 경과관찰 평가를 위해 치료 동안 3개월 간격으로 객관적 및 주관적 인지상태 평가, 수면상태 평가를 수행한다.

○ 한의치료 프로토콜 이외에 연구 참여에 따른 추가 절차

- 모든 연구대상자는 연구 기관의 한의치료 프로토콜에 따라 진료를 받으나, 일반적인 한의원 진료와 마찬가지로 환자의 상태와 진료 의사의 판단에 따라 침도, 호침, 추나, 약침, 한약, 뜸, 부항 등의 치료를 받을 수도 있고 받지 않을 수도 있다. 본 연구는 실제 임상 환경에서 침도요법을 수행하는 한의원에서 인지 개선을 위해 수행되는 한의치료 프로세스를 수집하는 것을 목적으로 하므로, 일반적인 진료 이외에는 연구 참여로 인해 추가로 받게 되는 치료는 없다. 다만, 연구 참여를 위한 동의서 취득과 선정/제외기준 확인은 연구에 참여함에 따라 추가적으로 수행하는 절차이다. 개인정보, 사회인구학적 조사, 약물투여력, 원내 키, 체중, 활력징후 측정, 환자 상태 평가를 위한 설문지 (MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K), 병력 및 약물투여력 변화, 이상반응 확인은 연구 기관에서 일반적인 진료 과정에서 환자의 치료 효과판정 및 경과관찰을 위해 통상적으로 수행하는 내용이다.

□ 연구대상자 모집 및 등록 방법

○ 동의를 받는 순서에 따라 다음의 번호를 부여한다. 연구대상자 번호는 다음 방법에 따라 기록한다.

- 실시기관 코드: 대명한의원 (DMC), 선유재한의원 (SYJ), 마포홍익한의원 (MHC), 참조은한의원 (CJE), 정우리한의원 (JWR), 자양한방병원 (JYH), 운정세움한의원 (YSC), 바른경희한의원 (BKC), 본큐어한의원 (BCR), 제민한의원 (JMC), 대정한의원 (DJC), 청이담한의원 (CID), 다온한의원 (DOC), 예산경희한의원 (YKC), 고려수재활요양병원 (KRS), 해나무한의원 (HNM), 365옥길한의원 (OKC), 김학동한의원 (KHD), 온아한의원월배월성점 (OAW), 본수호한의원 (BSH), 온아한의원금호점 (OAK), 온아한의원서재세천점 (OAS)

실시기관 코드-실시년도-등록된 순서

(예, DMC-2024-015: 대명한의원 2024년도 15번째 연구 참여 환자)

○ 대상자의 이름은 이니셜로 표기한다.

|  |  |
| --- | --- |
| **대상자 식별코드** | **대상자 이니셜** |
| □□□**– 202\_ -**□□□ | |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  |  | |
| □ NA (Screening Fail) |

□ 연구대상자 측정 방법 및 항목

○ 연구에 참여함으로써 연구대상자가 참여해야 하는 일정은 다음과 같다. 연구 기간은 1년으로, 최소 1회 이상의 진료에 참여해야 하며, 일반적으로 1회 진료당 약 30분의 치료 시간이 소요된다. 추가적으로, 3개월에 한 번씩 경과관찰을 목적으로 수행하는 설문 검사를 위해 약 30분의 시간이 필요하다. 경도신경인지장애 및 주관적 인지저하 질환의 특성상 증상이 호전과 악화를 반복하며 장기간 지속되므로, 최종 진료 종료 시점은 환자마다 달라 예측할 수 없다. 따라서 연구 기간을 1년으로 설정했으며, 환자의 상태와 진료 의사의 판단에 따라 1년이 되기 전에 진료를 종료할 수 있다. 또한, 한의원을 내원하는 것은 환자의 자율로, 연구 일정은 다음과 같지만 반드시 참여해야하는 것은 아니다.

- 연구 일정

① 연구 참여 의지를 밝히면 대상자 동의서 취득 및 선정/제외기준 확인, 대상자 번호 부여, 개인정보 (성명, 생년월일, 연령, 성별), 사회인구학적 조사 (한의원에 내원한 주소증 (KCD 질병코드 및 초진일), 사회인구학적 정보 (흡연력, 음주력, 신체활동력, 가족력, 학력, 과거 직업 및 현재 직업, 결혼 상태, 우울감 여부 [PHQ-2], 보험급여형태), 약물투여력, 원내 키, 체중, 활력징후 측정 실시

② 치료 전 환자 상태 평가를 위한 설문 검사 (MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K) 실시

③ 3개월간 한의치료

④ 치료 후 환자 상태 평가를 위한 설문 검사 (MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K) 실시

⑤ 환자의 치료가 종료되기 전까지 3개월 주기로 ③, ④은 반복됨

통상적인 일정은 위와 같다. 다만, 치료 일정은 연구 참여와 무관하게 임상의의 판단에 따라 진행되며, 본 연구로 인해 추가적으로 치료나 평가를 위해 방문하는 일정은 없다. 따라서, 연구에 참여하지 않는 환자들의 경우에도 동일하게 진료 과정이 진행되지만, 해당 환자들은 연구에 동의하지 않았으므로 데이터에 포함되지 않는다.

○ 측정 검사지인 MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K는 해당 연구실시기관에서 실제 임상진료 과정에서 환자 경과관찰을 위해 통상적으로 사용하는 도구이다. 즉, 연구 목적으로 추가 방문이나 별도의 치료 또는 검사를 위해 환자를 내원시키지 않는다. 따라서 측정 검사지 수집은 환자가 치료를 위해 방문한 날 중에서 특정일에 해당하며, 주기는 일반적으로 3개월에 한 번씩 이루어지게 된다.

○ 방문1, 2, 3, 4...는 치료를 위해 내원하는 일정을 의미하며, 본 연구에서 방문 횟수와 상관없이 측정1-5의 자료만 수집한다. 치료 방문은 환자의 상태 및 임상의의 판단에 따라 횟수와 간격이 달라질 수 있으며, 이에 측정2-5가 각 치료 방문 몇 회차에 해당하는지도 달라질 수 있다. 따라서 치료 방문 일정과 측정 일정은 분리되어 진행한다.

○ 연구수행 일정표 (한의치료 프로토콜): 임상적 평가 총 5회

기저시점 (0일, 스크리닝 및 등록, 측정1)

측정2 (치료 시작 후 3개월 시점)

측정3 (치료 시작 후 6개월 시점)

측정4 (치료 시작 후 9개월 시점)

측정5 (치료 시작 후 12개월 시점)

○ 증례기록지 데이터 수집은 한의약진흥원 myTrial 프로그램을 사용하여, 모아폼 (스크리닝 <https://moaform.com/q/73tMeA>; 측정1 <https://moaform.com/q/5YcoU5>; 측정2-5 <https://moaform.com/q/9Y5ASI>; 이상반응 보고 <https://moaform.com/q/tCEwzn>; 임상연구 중단 보고 <https://moaform.com/q/9Zxkgi>)에 수집하는 것과 동일한 항목으로 구성하여 eCRF를 구축하여 수집한다.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **스크리닝** | 연구 참여 동의 | \*연구대상자 동의서 |
| 스크리닝 조사 | \*개인정보  \*사회인구학적 조사, 약물투여력 조사  \*활력징후 및 신장, 몸무게 |
| **측정1** | 기저조사 | \*환자 설문 평가 |
| **측정2-5** | 추적조사 | \*활력징후  \*병력, 약물투여력 변화 확인  \*환자 설문 평가  \*한의치료  \*이상반응 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **측정**1) | | **Screening**  **(Visit1)** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| Months | | **0** | **0**  **(+14일)** | **3**  **(±30일)** | **6**  **(±30일)** | **9**  **(±30일)** | **12**  **(±30일)** |
| 대상자 동의서 취득 | | ○ |  |  |  |  |  |
| 선정/제외기준 확인 | | ○ |  |  |  |  |  |
| 대상자 번호 부여 | | ○ |  |  |  |  |  |
| 개인정보2) | | ○ |  |  |  |  |  |
| 사회인구학적 조사3) | | ○ |  |  |  |  |  |
| 약물투여력 조사4) | | ○ |  |  |  |  |  |
| 원내 키, 체중 | | ○ |  |  |  |  |  |
| 활력징후5) | | ○ |  | ● | ● | ● | ● |
| 환자 상태 | MoCA-K |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| K-ECog-12 |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| NRS6) |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| ISI-K |  | ● | ● | ● | ● | ● |
| 한의치료7) | |  |  | ● | ● | ● | ● |
| 병력, 약물투여력 변화 확인 | |  |  | ● | ● | ● | ● |
| 이상반응 | |  |  | ● | ● | ● | ● |

● 선정/제외기준을 통과한 대상자에 한하여 측정한다.

1) 선정기준에 부합할 경우 1차 측정을 수행할 수 있으며, 측정은 3개월 간격으로 시행하기로 한다.

2) 개인정보: 성명, 생년월일, 연령, 성별

3) 사회인구학적 조사: 한의원에 내원한 주소증 (KCD 질병코드 및 초진일), 사회인구학적 정보 (흡연력, 음주력, 신체활동력, 가족력, 학력, 과거 직업 및 현재 직업, 결혼 상태, 우울감 여부 [PHQ-2], 보험급여형태)를 조사한다.

4) 약물투여력 조사: 3년 이내 약물투여력으로, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 뇌졸중, 심장병, 우울증, 불면, 인지저하 치료제 등과 관련된 약물투여력을 조사하고, 현재까지도 복용중인지 확인한다.

5) 활력징후: 체온, 혈압 (수축기/이완기)과 맥박수를 측정한다.

6) NRS: 환자가 주관적으로 느끼는 인지저하 증상의 정도를 수집한다.

7) 한의치료: 이전 측정과 해당 측정 사이 3달 동안 시행한 치료 중재와 치료 기간 및 횟수를 조사한다.

□ 측정 항목 수집방법

○ 환자 상태 평가를 위한 설문지

연구데이터 획득을 위해 MoCA-K는 해당 연구실시기관의 연구진 혹은 해당 연구실시기관의 진료 프로세스에 따라 연구진에게 위임을 받은 자가 시행하며, K-ECog-12, NRS 및 ISI-K는 설문지를 배부하여 환자가 직접 평가한다. 인지상태 평가를 위해 MoCA-K, 인지저하의 주관적 평가를 위한 K-ECog-12 및 NRS, 수면상태 평가를 위해 ISI-K를 활용하여 치료 시작 전 (측정1) 및 치료 시작 후 3개월 간격으로 (측정2-5), 치료 시작부터 1년동안 수집한다.

측정 장소는 해당 연구실시기관 내의 안정적이고 조용한 공간으로 연구진과 연구대상자가 의사소통을 원활히 할 수 있는 장소에서 이루어진다. 설문지는 1회 측정 시 총 31문항으로 약 30분 정도 소요된다.

○ 한의치료에 대한 정보

일반적인 진료 과정과 동일하게 한의치료 시행 후 한의원 내에 구축되어 있는 전자의무기록 시스템 속에 치료 정보를 기재하며, 치료 시작 후부터 3개월 간격으로 (측정2-5) 한의치료에 대한 정보를 모아폼 (https://moaform.com/q/9Y5ASI) 및 eCRF에 보고한다. 이때 보고하는 항목으로 3개월 동안 환자에게 시행한 한의치료 중재, 치료 횟수, 한약 처방명, 복용기간을 수집한다. 단, 연구진의 판단 하에 추가 정보 확인이 필요할 경우 해당 연구실시기관 내의 전자의무기록 시스템 속 기재된 자료를 확인할 예정이다.

○ 이상반응에 대한 정보

연구대상자가 진료를 위해 내원할 때마다 환자의 보고 및 질문에 의해 이상사례 확인을 실시한다. 연구자가 대상자에게 임상적으로 유의한 증상 및 변화가 있다고 판단되는 경우, 그리고 연구대상자가 자발적으로 보고한 경우, 이상사례에 대해 발생, 평가, 조치 등을 표준화된 의학용어를 사용하여 연구자가 모아폼 (https://moaform.com/q/tCEwzn) 및 eCRF에 기록한다. 부작용이 없을 경우 ‘no adverse effets since the last assessment’ 문구를 전자의무기록 차트에 기록하며, 만약 침도요법 후 부작용 발생할 경우 개발된 ACUPOCHECK (ACUPOtomy-related adverse event CHECKlist)를 활용하여 보고한다.

연구대상자에게 이상반응이 발생하였을 때, 연구진의 판단 하에 추가로 정보 확인이 필요할 경우 해당 연구실시기관 내에 구축되어 있는 전자의무기록 시스템 속 기재된 자료를 확인할 예정이다.

**12. 관찰 항목**

본 연구의 관찰 항목은 인구학적 정보, 약물투여력 조사, 측정 항목 (신장, 체중, 활력징후, 환자 상태 평가 [MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K]), 한의치료, 이상반응으로 구성된다. 해당 변인에 따른 관찰 항목의 세부 내용은 다음과 같다.

단, 모든 설문지에서 ‘이름’의 경우 익명 코드화하여 분석에 사용된다. 이름은 의무기록 식별 용도로만 쓰인 뒤, 연구진은 환자의 개인정보를 식별할 수 없는 형태의 데이터를 받게 된다.

○ 개인정보

- 성명, 생년월일, 연령, 성별

- 법적으로 주민등록번호는 결합키로 사용이 불가능하며, 향후 2차 자료 결합을 위해 결합키로 사용될 수 있는 성명, 생년월일, 성별이 수집되어야 함. 본 연구는 한국한의약진흥원 과제의 일환으로 ‘선정 과제는 사업단이 실시하는 “한의약 임상연구 데이터의 공익적 목적의 활용을 위한 시스템 구축 및 운영”에 적극적으로 협조하여야 하며, 연구데이터의 제3자 제공 및 2차 연구 이용에 대한 사항을 연구대상자용 설명문 및 동의서에 포함해야 한다’고 명시되어 있음. 또한, 경도신경인지장애 및 주관적 인지저하 질환의 특성상 치매로의 전환율이 높기 때문에 장기간의 추적 관찰이 필요함. 하지만, 본 연구는 1년간의 연구 기간으로 상대적으로 짧아 장기 추적 관찰이 불가능하다는 한계가 있어, 국가 공공기관 (건강보험심사평가원, 통계청, 국민건강보험공단, 질병관리본부, 국립암센터 등)의 데이터베이스와 연계 및 결합을 통해 이를 해결하고자 함. 따라서, 결합키로 성명, 생년월일, 성별이 수집되어야 하며, 이는 환자가 연구 참여와 무관하게 진료 과정에서 필수적으로 수집되는 자료이기도 함. 개인정보가 포함된 연구자료는 연구책임자 및 공동연구자만이 열람할 수 있으며, 관련 자료는 허가받은 사람만이 접근할 수 있도록 시건장치를 달아 관련자 이외의 사람의 접근을 막을 수 있는 곳 (연구진 진료실 시건장치가 달린 캐비닛과 암호로 접근이 제한되는 컴퓨터, 분석자 및 평가자의 연구실에 암호로 접근이 제한되는 컴퓨터)에 안전하게 보관됨.

○ 사회인구학적 정보

- 주 진단 정보, 진료 조사: 병원 내원의 주소증과 초진일을 적음. 만약 인지장애 외의 질환이 주소증일 경우 해당 질환의 KCD 질병코드, 초진일을 작성함.

- 흡연력, 음주력, 신체활동 여부, 가족력, 학력, 과거 직업, 현재 직업, 결혼 상태, 우울감 여부 (PHQ-2), 보험급여형태

○ 약물투여력 조사

- 약물투여력: 현재 복용중인 약물 및 3년 이내 복용한 과거 약물 확인. 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 뇌졸중, 심장병, 우울증, 불면, 인지저하 치료제, 기타 약물투여력 여부를 수집함.

○ 측정 항목

- 신장, 체중, 활력징후 (혈압, 맥박, 체온) 측정: 소요시간 총 5분

- 환자 상태 평가: 소요시간 30분

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 인지상태 평가 | 객관적 | MoCA-K |
| 주관적 | K-ECog-12 |
| NRS |
| 수면상태 평가 | | ISI-K |

① 한국판 몬트리올 인지평가 (Montreal Cognitive Assessment-Korean, MoCA-K) ( [별첨1] 참고 )

MoCA-K는 MMSE 검사로 정상 소견을 보이는 경도인지장애를 선별하기 위하여 개발된 방법이다. 단기기억, 시공간 능력, 수행기능, 집중-작업기억, 언어, 지남력으로 구성되어 총 30점 만점으로 되어있다. 실행시간은 10분가량 소요되며 23점 이상이면 정상으로 간주하며 글을 읽거나 쓰는 능력이 없거나 서툰 경우에는 MoCA-K는 권장되지 않는다.

② Short form of Korean-Everyday Cognition (K-ECog-12) ( [별첨2] 참고 )

ECog는 Farias 등이 개발한 인지와 관련된 일상 능력 평가에 대한 설문지로, 송 등이 한국어판을 개발하며 신뢰도 및 타당도 검증을 마쳤다. 최근에는 한국 고령자에게 특화하여 12문항으로 구성된 short form 설문지를 개발하였다. 기억력, 언어 능력, 시공간 능력과 지각 능력, 집행 기능 (계획, 조직화, 분할주의) 항목으로 나누어 일상 능력을 평가하며, 응답은 변화 정도를 5가지 중 하나로 평가한다. 1) 변화가 없거나 10년 전보다 실제로 더 좋아졌다. 2) 가끔 10년 전보다 못할 때도 있지만, 항상 그런 것은 아니다. 3) 거의 모든 경우에 10년 전보다 약간 나빠졌다. 4) 거의 모든 경우에 10년 전보다 많이 나빠졌다. 5) 모르겠다 (또는 해당 없음). 경도신경인지장애와 치매 환자의 cutoff 값으로 각각 1.42 (민감도 72.4%, 특이도 73.4%), 1.71 (민감도 85.7%, 특이도 86.9%)를 제안했다.

③ Numeric Rating Scale (NRS) ( [별첨3] 참고 )

환자가 주관적으로 느끼는 인지저하 증상의 정도를 평가하도록 한다.

④ 한국판 수면 심각도 척도 (Korean version of Insomnia Severity Index, ISI-K) ( [별첨4] 참고 )

수면장애와 인지장애 사이에 유의한 상관관계가 있음이 보고되고 있다. 따라서 본 연구에서는 주관적으로 인지저하를 호소하는 환자들의 수면 상태를 추가로 평가함으로써 인지장애와의 연관성 및 치료 후 반응을 평가하고자 한다.

Bastien과 Morin이 개발하고, 조 등이 한국판으로 번안 및 타당화한 ISI-K는 최근 2주간 불면증 각 증상 (입면, 유지, 이른 기상)의 심각도, 수면에 대한 만족도, 불면으로 인한 일상생활에의 어려움 정도, 걱정 정도 등을 평가하도록 되어있다. 0-4점 리커트 척도 (0점=전혀 없다 ~ 4점=매우 심하다)의 7문항으로 총점의 범위는 0-28점이며, 점수가 높을수록 불면증이 중증임을 의미한다. 불면증을 판단하는 기준은 8점 이상이며, 15점 이상이면 임상적 불면 수준으로 판단한다.

○ 한의치료

지난 3달간 인지저하에 한의치료 패턴을 확인하기 위해, 주되게 사용한 호침 및 침도의 규격, 월별로 호침 및 침도요법 시행 횟수, 사용한 한약 처방명, 복용기간, 뜸, 부항, 추나, 약침, 기타 중재 사용 여부를 평가한다.

○ 이상반응

- 침도요법 시술 후 이상반응 체크리스트 (ACUPOtomy-related adverse event CHECKlist, ACUPOCHECK) ( [별첨5] 참고 )

침도요법 후 이상반응이 발생할 경우, ACUPOCHECK를 활용하여 보고한다. ACUPOCHECK는 본 연구팀이 2018년 전문가 대상 델파이 연구를 통해 개발한 체크리스트이다. 이후 임상에서 침도를 활용하고 있는 73명의 한의사들을 대상으로 개발한 체크리스트의 실제 활용 가능성을 최종적으로 확인하였다. 체크리스트는 현재 SCIE (Journal of Integrative Medicine)에 투고하여 심의 중이다.

체크리스트에서 이상반응 발생한 날짜와 치료 차수, 중대한 이상반응 여부, 발생한 국소 및 전신 이상반응 종류, 발현 시간, 이상반응 발생 후 결과, 이상반응의 중증도 및 인과관계 평가를 수집한다. 다기관 연구에서 표준화된 체크리스트를 활용하여 침도 시술 후 발생한 이상반응을 수집함으로써, 더욱 체계적으로 수집할 수 있다.

**13. 효과 평가 기준 및 방법**

본 연구는 환자등록연구로 한의원을 방문하는 경도신경인지장애 및 주관적 인지저하 환자의 특성과 최적의 한의치료 프로세스 탐색, 인지개선 효과 평가를 주목적으로 한다. 이에, 효과 평가 기준으로 다음과 같이 제시한다.

□ Primary outcome

○ 본 연구는 대조군이 없는 단일군 관찰연구로서 인지저하 환자에게 시행한 침도요법을 포함한 한의치료 패턴과 인지상태 호전 효과를 탐색하기 위해 치료 전후의 MoCA-K 점수를 비교하고자 한다.

- Baseline (측정1) 대비 치료종료 시점 (측정5)의 MoCA-K 점수 변화량

귀무가설 (H0): Baseline (측정1) 대비 치료 종료 시점 (측정5)의 MoCA-K 점수 변화가 없이 동일하다.

대립가설 (HA): Baseline (측정1) 대비 치료 종료 시점 (측정5)의 MoCA-K 점수가 같지 않다.

□ Secondary outcome

○ Baseline (측정1) 대비 측정2, 측정3, 측정4의 MoCA-K 변화량

○ Baseline (측정1) 대비 측정2, 측정3, 측정4 및 치료 종료 시점 (측정5) MoCA-K의 시공간/실행력, 어휘력, 주의력, 문장력, 추상력, 지연 회상력, 지남력별 점수 변화량

○ Baseline (측정1) 대비 측정2, 측정3, 측정4 및 치료 종료 시점 (측정5)의 K-ECog-12, NRS, ISI-K 점수 변화량

○ Baseline (측정1) 대비 측정2, 측정3, 측정4 및 치료 종료 시점 (측정5) K-ECog-12의 기억력, 언어 능력, 시공간 능력과 지각 능력, 집행 기능 (계획, 조직화, 분할주의)별 점수 변화량

○ 경도신경인지장애 vs 주관적 인지저하 환자의 baseline (측정1) 대비 측정2, 측정3, 측정4 및 치료종료 시점 (측정5) MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K 점수 변화량 차이

○ 침도요법 고용량군 vs 저용량군의 baseline (측정1) 대비 치료종료 시점 (측정5) MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K 점수 변화량 차이

- 침도요법 고용량군/저용량군의 정의는 침도 치료 횟수의 중앙값 (median)을 기준으로 분류할 예정이다.

○ 주관적 및 객관적 인지저하 평가 불일치 그룹의 특성을 파악하기 위한 로지스틱 회귀분석

○ 반응군의 비율

○ 치료 효과에 영향을 미치는 요인에 대한 회귀분석

- 치료 효과에 영향을 미치는 요인에 대해서 이분형 (반응군, 비반응군) 로지스틱 회귀분석 혹은 연속형 선형 회귀분석을 통해 치료 효과에 영향을 미치는 요인에 대해서 탐색한다.

□ 효과 평가 기준

○ 본 연구의 통계분석은 연속형 변수들의 호전 정도를 기술통계를 통해 제시하고자 한다. primary outcome의 효과 판정 기준은 Baseline (측정1) 대비 치료 종료 시점 (측정5)의 MoCA-K 점수 변화량 차이를 paired t-test (혹은 Wilcoxon signed-rank test)를 수행하고자 한다.

○ Secondary outcome의 통계분석 방법은 다음과 같다. K-ECog-12, NRS, ISI-K 점수가 baseline (측정1) 대비 측정2, 측정3, 측정4, 치료 종료 시점 (측정5)에서 점수 변화량 차이를 paired t-test (혹은 Wilcoxon signed-rank test)를 수행하고자 한다. MoCA-K의 경우 측정1부터 측정4까지에 대해서 분석한다. 단, 대조군이 없는 환자등록연구이므로 효과 판정에 제한이 있다.

○ 치료반응군 분석: 호전된 군을 치료 효과가 있는 것으로 판정하고 그 비율을 제시한다. 아울러 각 평가척도의 MCID (Minimum clinically important difference)를 활용하여 MCID 이상 호전된 사람을 반응군으로 정의한다. 탐색적 분석을 통해 특정한 하위그룹이 있는 경우에는 하위그룹별로 호전된 비율을 제시한다.

○ 일상 진료 프로토콜에서의 관찰연구이기 때문에, 인지상태에 영향을 줄 수 있는 추가적인 요인에 대해 다음과 같이 자료를 수집하고 통계분석 과정에서 변인을 통제하고자 한다.

- 인지장애 치료 약물 복용 여부에 대해서 수집한다.

- 인지장애 치료 약물을 복용하고 있다면 약물의 용법, 용량에 변화가 생겼을 경우 연구자에게 알리도록 안내한다.

이에 대해 인구학적 정보에서 인지상태에 영향을 줄 수 있는 성별, 나이, 흡연력, 음주력, 신체활동 여부, 치매 가족력, 학력, 직업, 결혼상태, 우울감 여부 (PHQ-2), 인지저하 치료제 복용 여부 등을 보정한 로지스틱 회귀분석을 시행한다.

**14. 예측 부작용 및 주의 사항과 조치**

□ 관찰연구 참여로 인해 추가적으로 발생하는 부작용

○ 본 관찰연구는 표준적인 진료과정에서와 동일하게 한의치료, 설문검사를 시행하고, 모아폼 (스크리닝 <https://moaform.com/q/73tMeA>; 측정1 <https://moaform.com/q/5YcoU5>; 측정2-5 <https://moaform.com/q/9Y5ASI>; 이상반응 보고 <https://moaform.com/q/tCEwzn>; 임상연구 중단 보고 <https://moaform.com/q/9Zxkgi>) 및 eCRF에 수집한다. 따라서 표준적 진료과정에서 생길 수 있는 부작용 이외에, 연구목적의 검사나 중재가 추가되지 않으므로, 연구로 인해 추가 발생될 것으로 예상되는 부작용은 거의 없다.

□ 일상 진료과정에서 연구 중재 (침도요법을 포함한 한의치료)로 인해 예측되는 부작용

○ 일차 의료기관에서 인지장애 치료 목적으로 시행하는 한의치료는 호침, 침도, 약침, 한약, 추나, 뜸, 부항 등 일반적인 진료에서 시행되는 치료와 동일하며, 최소침습치료이므로 부작용 및 내성 등의 위험성은 낮다. 침도는 호침보다 두꺼우나 치료 과정에서 유침을 하지 않는다는 것을 제외하고는 동일하며, 부작용 발생률 및 종류가 일반 호침과 유사하여 일상적인 진료 과정에서 관찰되는 부작용 정도로 보고되고 있다. 호침 및 침도요법 후 일시적인 자율신경계 증상 (어지러움, 땀 과다, 빠른맥, 두근거림), 시술 부위의 국소적인 출혈, 멍듦, 통증, 가려움 등의 부작용이 나타날 수 있다. 그러나 해당 위험은 일상생활에서 경험하는 일반적인 위험 수준과 동일한 수준이며, 검사항목인 설문검사 또한 측정으로 인해서 발생하는 부작용은 없다.

○ 치료 목적으로 시행되는 일반적인 한의치료 외에, 연구 참여로 추가적으로 발생되는 잠재적 위험성이나 부작용은 없거나 미미할 것으로 예측된다.

○ 연구대상자는 표준치료 여부와 관계 없이 위와 같은 한의치료를 받는 경도신경인지장애 및 주관적 인지저하자를 대상으로 한다. 따라서 환자들에게는 표준치료에 대한 제약이 없으나, 3개월마다 주기적으로 시행되는 치료 후 경과를 평가할 때 “병력 및 약물 투여력 변화”를 확인할 예정이다. 또한, 인지 기능 검사에서 급격한 악화가 발견될 경우 추가 처치를 위한 병원 방문을 권유할 계획이다.

□ 부작용 교육

○ 연구책임자, 공동연구자는 연구대상자에게 연구참여기간 동안 발생가능한 이상사례에 대해 설명하고, 실제 진료과정 외에 추가되는 중재나 검사가 없기 때문에 연구 참여로 인해 추가적으로 발생될 것으로 예상되는 이상사례는 거의 없을 것으로 예상된다는 것을 설명한다. 다만, 이상사례 발생 시 연구진에게 바로 연락을 취할 수 있도록 교육한다.

□ 부작용의 수집 및 보고

○ 연구대상자가 해당 연구실시기관에 방문마다 활력징후 측정, 관찰항목 측정을 위한 검진 및 설문, 또는 모니터링을 통해 부작용 발생 여부를 모니터링한다. 연구자가 대상자에게 임상적으로 유의한 증상 및 변화가 있다고 판단되는 경우, 그리고 연구대상자가 자발적으로 보고한 경우, 이상사례에 대해 발생, 평가 (필요 시 실험실적인 검사를 추가), 조치 등을 표준화된 의학용어를 사용하여 연구자가 증례기록서에 기록한다. 침도요법 후 발생한 부작용일 경우 ACUPOCHECK를 활용하여 부작용 평가를 시행 후 증례기록서에 기록한다.

○ 혹여나 본 연구에 참여하는 동안 중대한 이상사례가 발생한 경우에는 공용기관생명윤리위원회의 표준운영지침서 제4장 제25조 규정에 따라 해당 SAE에 대하여 e-IRB시스템을 통하여 신속하게 보고한다. 중대한 이상사례의 정의는 공용기관생명윤리위원회의 표준운영지침서에 준한다.

□ 부작용의 처치

○ 일상적인 진료상에서 한의치료와 관련하여 직접적인 상해가 발생한 경우에는 일상적인 진료과정에 기반하여 진료진에 의해 적절한 의학적 조치를 받을 수 있다.

○ 본 연구는 한의치료를 위해 일차 의료기관에 내원하는 인지저하 환자를 등록하는 연구로서, 한의치료 이외의 중재가 없으며 연구 참여로 인해 추가되는 검사도 없다. 그럼에도 불구하고, 부작용 발생시에는 연구실시기관의 일반적인 진료 프로토콜에 따라 인과관계가 의심되는 중재를 중지하고 회복될 때까지 경과관찰과 적절한 조치 및 치료를 한다.

○ 예상되는 부작용이 심하지 않기 때문에 환자의 안전성에는 큰 무리가 없을 것으로 사료되며 안전성 모니터링을 하고 부작용 발생 시 연구책임자와 공동연구자에게 문제 발생을 알리고 부작용 발생 시에는 회복이 될 때까지 적절한 의학적 조치를 취하는 것을 원칙으로 한다.

□ 안전성 항목의 평가

○ 안전성 평가는 연구 기간 중 발생한 모든 부작용에 대하여 시행한다. 부작용의 발현율, 중도탈락의 원인이 된 부작용 발현율, 중대한 이상사례 발현율을 보고한다. 부작용 발현율은 모든 부작용에 대한 발현율 및 한의진료 중재와 관련 있는 부작용의 발현율을 제시한다.

○ 부작용은 환자의 증상 보고, 매 방문 시 진료의의 관찰, 방문 시의 활력징후 등을 통해 수집하며, 진료의에 의해 임상적으로 유의하다고 판단된 항목에 한하여 필요에 따라 통계적 검정을 할 수 있다.

**15. 자료 분석과 통계적 방법**

추가적인 필요에 대해 적절한 통계분석을 계획하며, 모든 분석은 R Version 4.3.3 (The R Foundation, www.r-project.org)을 사용한다. 별도 정의하지 않은 모든 통계 검정은 양측 검정, 유의수준 5%에서 검정한다.

유효성 평가에 대한 자료는 FAS를 주 분석으로 하며, 안전성 평가에 대한 자료는 safety set에서 평가한다. 유효성 평가 시 FAS에 대해 결측값이 발생한 경우, LOCF (Last Observation Carried Forward) 방법을 적용하여 통계분석을 하고, 그 외에는 원래 자료대로 통계분석을 한다.

Full Analysis Set (FAS): ITT 원칙에 따르며, 한의치료 후 주요 유효성 평가변수에 대한 측정이 1회 이상 이루어진 집단

Safety Set (SS): 한의치료 1회 이상 시행한 연구대상자 중, 안전성 관련 추적 관찰이 한번이라도 시행된 대상자 집단

□ 연구대상자 특성에 대한 기술통계

○ 인구학적 조사 및 baseline에 대한 정보는 범주형 자료는 n (%), 연속형 자료는 mean ± SD로 기술한다.

□ 유효성 및 안전성 평가

○ 유효성 평가변수에 대해서는 연속형 변수는 정규성 만족 여부에 따라 paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 수행하고, 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 수행한다.

○ 안전성 변수에 대한 분석은 이상반응, 중대한 이상반응에 대해 n (%)로 제시하고 치료중재간 발현율 차이는 chi-square test 또는 Fisher’s exact test로 검정한다.

○ 하위그룹 분석으로, 침도요법 용량 (고용량군/저용량군), 인지장애 중증도 (경도신경인지장애/주관적 인지저하자)로 그룹화하여 효과 차이를 보고자 한다. 비율 비교일 경우 chi-square test (혹은 Fisher’s exact test), 평균 비교일 경우 independent t-test (혹은 Wilcoxon signed-rank test)를 통해 제시하고자 한다.

- 침도요법 고용량군/저용량군의 정의는 침도 치료 횟수의 중앙값 (median)을 기준으로 분류할 예정이다.

□ 치료 효과에 영향을 미치는 요인

○ 이분형 종속변수의 경우에는 로지스틱 회귀분석, 연속형 종속변수의 경우에는 선형회귀분석을 활용하여 치료 효과에 영향을 미치는 공변량에 대해서 통계적 분석을 수행한다. 치료 효과에 영향을 미치는 공변량으로 성별, 연령, 키, 체중, 흡연력, 음주력, 신체활동 여부, 가족력, 학력, 과거직업, 현재직업, 결혼상태, 우울감 여부 (PHQ-2) 등의 변수가 있다.

**16. 동의 철회 및 중도 탈락**

□ 중도탈락 기준

○ 아래와 같은 경우 탈락할 수 있다.

- 연구대상자가 연구 과정 중 참가 동의를 철회한 경우

- 선정기준에 위배되거나, 제외기준에 해당하는 경우

- 연구대상자에게 중대한 이상사례 (serious adverse events)가 발생한 경우, 혹은 이상사례 (adverse events)로 인하여 임상연구 지속이 어려운 경우

- 기타 담당자의 판단에 의해 연구의 진행이 적합하지 못한다고 판단되는 경우

○ 연구 중도탈락 시 그 전에 수집된 연구자료는 연구에 사용한다. 하지만 만약 연구대상자가 연구 동의서에 서명할 때나 연구 도중 그리고 중도탈락 이후에도 자신의 연구 데이터를 활용하는 것에 동의하지 않는다고 동의 철회할 경우, 해당 연구대상자의 데이터는 제외한다.

○ 본 연구에서 중도탈락된 연구대상자는 이후에 다시 참여시키지 않는다.

□ 연구중지 기준

○ 치료와 인과성이 있는 것으로 의심되는 심각한 부작용이 발생 시 연구책임자는 공용기관생명윤리위원회에 24시간 이내에 보고하고 연구를 중지한다.

○ 다음의 경우에는 본 연구를 조기에 중단할 수 있다.

- 연구가 연구대상자들의 안전과 복지에 위험이 되는 경우

□ 동의 철회

○ 연구대상자는 자발적으로 연구 참여에 동의하였더라도, 연구 참여 중 언제라도 동의를 철회할 수 있으며 동의 철회로 인한 어떠한 불이익도 받지 않을 것이다.

**17. 연구대상자의 위험과 이익**

□ 연구의 잠재적 위험

○ 연구디자인은 대조군이 없으며, 일상적인 진료의 중재와 검사를 반영하므로 연구참여 자체로 인한 추가적인 위험성은 없다. 일상 진료에서의 한의치료는 최소침습치료이므로 부작용 및 내성 등의 위험성은 낮으나 호침 또는 침도요법 후 나타나는 일반적인 국소 출혈, 멍, 통증, 어지러움, 피로감 등이 드물게 발생할 수 있는 잠재적인 위험이 있다. 그러나 해당 위험은 일상생활에서 경험하는 일반적인 위험 수준과 동일한 수준이며, 연구의 모든 과정에서 연구자는 지속적인 모니터링을 통해 연구대상자의 위험 상황을 사전에 예방할 것이다.

○ 본 환자등록연구와 관련하여 추가적인 중재나 검사가 없기 때문에 연구 참여로 인해 발생되는 추가적인 직접적인 상해는 예상되지 않으나, 발생할 경우 임상연구 책임 보험 규약에 따라 보상을 받을 수 있다.

□ 연구의 잠재적 이익

○ 연구대상자로 등록되어 한의치료를 받는 경우, 의료기관의 일반적인 진료 프로토콜을 따르기 때문에 연구 참여로 인한 직접적 이익은 없다.

○ 연구 참여로 인하여 인지저하에 한의치료를 통한 지속적인 관리로 개선 효과에 대한 정보 및 경과를 관찰하여 향후 인지저하에 한의치료 프로세스 개발에 기여할 수 있다.

□ 위험/이익 분석결과

○ 위험 및 잠재적 위험과 잠재적 이익을 고려하였을 때 부작용의 발현 위험성은 낮고 치료에 추가적인 이익을 기대할 수는 없으나, 연구참여로 인한 추가적인 위험이 없으므로 위험/이익 분석결과 연구참여자에게 미치는 위험은 minimal risk 이하로 판단된다.

**18. 연구 참여에 따른 보상**

본 연구로 인해 진료 과정에서 추가적으로 시행되는 검사나 중재는 없으므로 연구참여자가 얻는 보상은 없음.

**19. 연구대상자 안전대책 및 개인 정보 보호 대책**

□ 일상적인 진료 및 일상적인 환자관리 목적으로 수집되는 정보

○ 연구대상자의 진료를 위한 개인정보 (이름, 성별, 생년월일과 같은 진료를 위해 필요한 정보), 사회인구학적 정보 (질병코드 (KCD), 흡연력, 음주력, 신체활동 여부, 가족력, 학력, 과거직업, 현재직업, 결혼상태, 우울감 여부 (PHQ-2), 보험급여형태), 약물치료력, 키, 체중, 활력징후, 환자 상태 평가 (MoCA-K, K-ECog-12, NRS, ISI-K)를 수집하게 되며, 일반적으로 인지상태 평가를 위해 한의진료에서 수집하는 관찰항목을 수집하게 됨. 이는 전부 일상적인 진료과정에서 수집하게 되는 정보의 범위를 벗어나지 않음.

○ 본 연구는 한국한의약진흥원에서 발주한 국가 연구 개발사업을 통해 진행되는 연구이며, 따라서 연구의 공고문에 의거하여 수집한 연구정보는 한국한의약진흥원에서 구축한 eCRF (Mytrial)을 통해서 기록 및 저장하고, 한국한의약진흥원에 제공된다. 제3자 제공 및 2차 연구 이용에 대한 설명서 및 동의서를 별도로 환자에게 배부하여 별도로 동의한 경우에만 제3자 제공 및 2차 연구에 이용한다.

□ 개인정보 비밀유지

○ 대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록은 비밀로 보장될 것이며, 관찰연구의 결과가 출판될 경우에도 대상자의 신원을 비밀상태로 유지한다. 구체적인 내용은 다음과 같다.

○ 수집된 환자의 개인정보가 포함된 모든 연구자료는 연구책임자 및 공동연구자만이 이를 열람할 수 있다.

○ 연구자는 본 관찰연구의 계약이 체결됨으로써 연구의뢰자 또는 점검자가 연구대상자의 차트와 증례기록서를 검증하기 위하여 해당 문서를 검토하거나 복사할 수도 있음을 숙지하여야 한다.

□ 연구자료의 보관방법 및 보관장소

○ 관련 자료는 허가받은 사람만이 접근할 수 있도록 시건장치를 달아서 관련자 이외의 사람의 접근을 막을 수 있는 곳 (연구진 진료실 시건장치가 달린 캐비닛과 암호로 접근이 제한되는 컴퓨터, 분석자 및 평가자의 연구실에 암호로 접근이 제한되는 컴퓨터)에 보관한다. 연구책임자, 공동연구자만 접근이 가능하다.

□ 보관기간

○ 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 제15조에 따라 연구자료 (기관위원회 심의결과, 동의서, 개인정보수집/이용.제공현황, 연구종료보고서)는 연구종료 후 최소 3년간 보관한다. 분석자 및 평가자에게 전달된 데이터 또한 연구가 종료된 시점부터 최소 3년간 보관한다.

□ 폐기방법

○ 전자문서를 포함한 연구와 관련된 기록 (기관위원회의 심의결과통지서, 연구계획서, 연구종료결과보고서 등)은 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 제15조에 따라 연구가 종료된 시점부터 최소 3년간 보관 후 문서파쇄기에 파쇄하는 방법으로 영구 삭제 및 폐기한다.

○ 분석자 및 평가자에게 전달된 데이터 또한 연구가 종료된 시점부터 최소 3년간 보관 후 전자파일은 삭제, 종이형태의 문서는 문서파쇄기에 파쇄하는 방법으로 영구 삭제 및 폐기할 것이다.

○ myTrial을 통해 한의약진흥원에 제공된 정보는 연구종료 10년 후까지 보관한다.

**20. 참고문헌**