



Introduction of

Clinical Research Question & Hypothesis

Changsu Han, MD, PhD, MHS

Department of Psychiatry, Korea University, Seoul

韓昌秀 의학박사, 정신과 전문의, 보건과학석사



[주요연구분야]

우울증과 건망증
스트레스, 치매

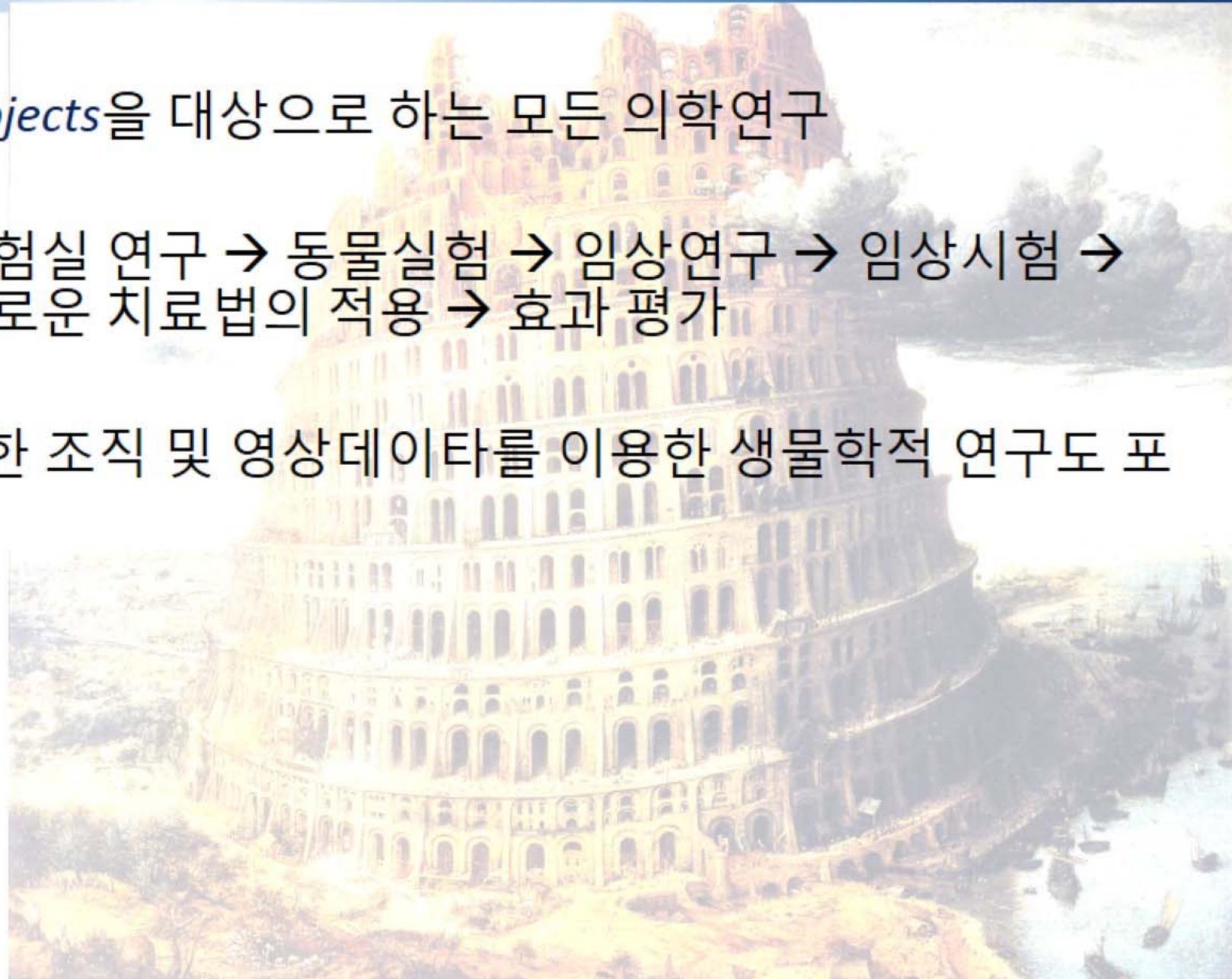
- 고려의대(87학번), 정신과 전문의(1998)
- 고려의대 의학박사, 듀크대학교 보건과학석사(임상연구 디자인)
- 멜버른대학교 의과대학 POST 임상펠로우
- 듀크대학교 노인정신과 연구펠로우
- 국제저널 SCI(E),SSCI급 의학논문 190여 편 및 저(역)서 5편
- 2010년 대한정신약물학회 오츠카 학술상
- 2014년 대한신경정신의학회 GSK 학술상

[현재]

- 고려대학교 의과대학 교수(2003- 현재)
- 고려의대 홍보 및 안산병원 부학장
- 대한신경정신의학회 홍보기획이사
- 대한정신약물학회 임상연구-윤리이사
- 국민건강영양조사 우울증 자문위원
- 질병관리센터 검진기준 및 질 관리 전문위원
- 보건산업진흥원 PM 전문위원
- 중앙약사위원회 신약-임상평가 위원
- 한국보건의료연구원 신의료기술 평가위원
- 식약청 약물부작용피해구제위원회 전문위원

임상연구의 정의

- 인간 *human subjects*을 대상으로 하는 모든 의학연구
- 역학연구 → 실험실 연구 → 동물실험 → 임상연구 → 임상시험 → 메타분석 → 새로운 치료법의 적용 → 효과 평가
- 인체에서 유래한 조직 및 영상데이터를 이용한 생물학적 연구도 포함



임상연구를 하는 목적

- *For appointment & promotion?*



- **To change clinical practice pattern** (eg)
 - Phlebotomy for febrile disease
 - Insulin therapy vs ECT for schizophrenia
 - Amyloid PET & A β vaccine & for Alzheimer disease
 - Routine cognitive test for depression?

- **의학 보건연구의 궁극적 목적**
= 현행 임상진료 관행과 치료법을
보다 합리적인 방향으로 변화



Hierarchy of Strength



Single case reports

Case series without controls

Case series with literature controls

Analyses using computer databases

Case-control observational studies

Series based on historical control groups

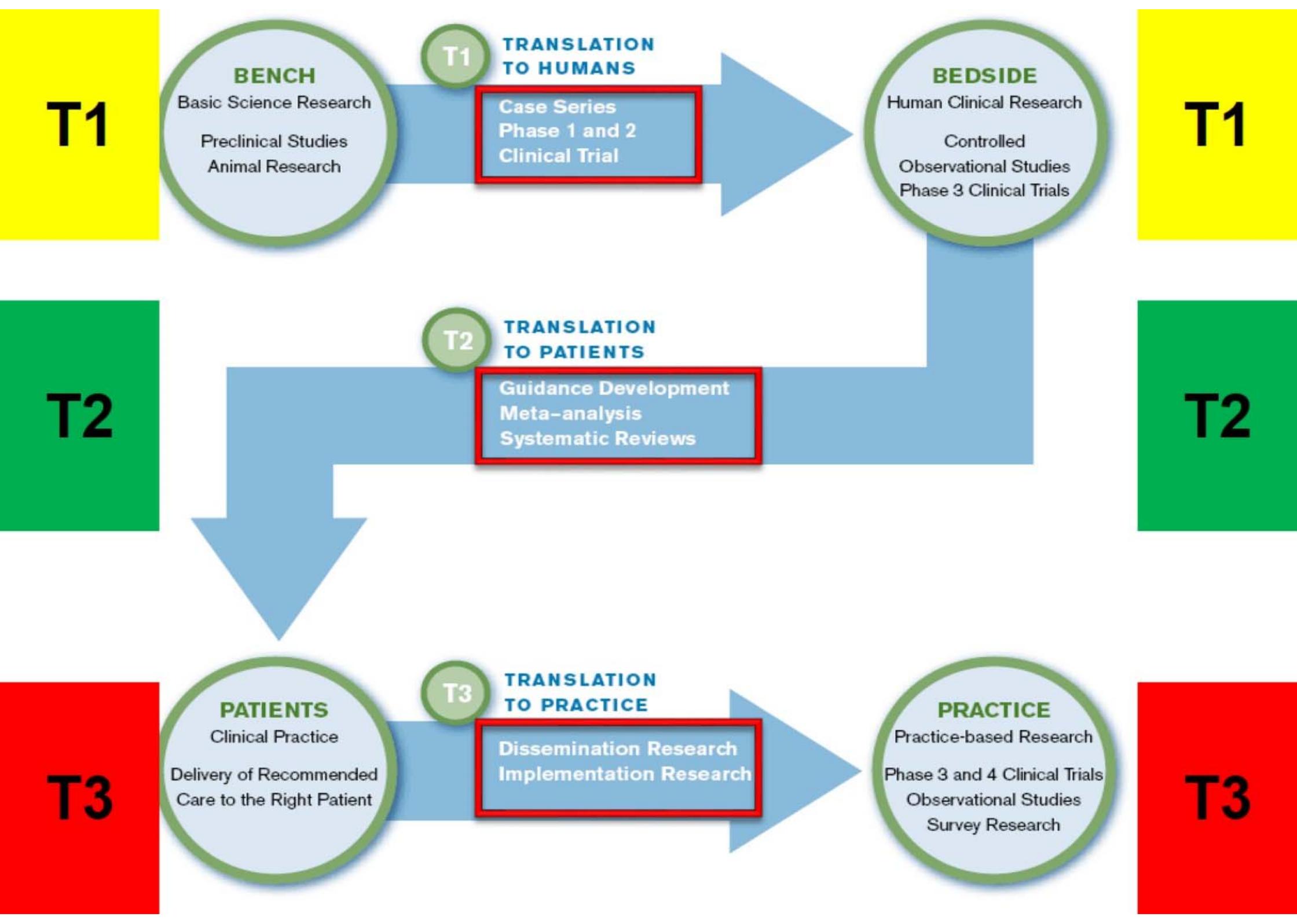
Single Randomized Controlled Trials

8. **Confirmed Randomized Controlled Trials**

9. **Meta-analysis**

Green & Byar, Statistics in Medicine, Vol. 3, 1984





T1

BENCH

Basic Science Research

Preclinical Studies

Animal Research

T1

TRANSLATION TO HUMANS

Case Series

Phase 1 and 2

Clinical Trial

BEDSIDE

Human Clinical Research

Controlled

Observational Studies

Phase 3 Clinical Trials

T1

T2

T2

TRANSLATION TO PATIENTS

Guidance Development

Meta-analysis

Systematic Reviews

T2

T3

PATIENTS

Clinical Practice

Delivery of Recommended

Care to the Right Patient

T3

TRANSLATION TO PRACTICE

Dissemination Research

Implementation Research

PRACTICE

Practice-based Research

Phase 3 and 4 Clinical Trials

Observational Studies

Survey Research

T3

우리가 흔히 하는 임상연구들

- **Diagnostic test** – *reliability, validity, standardization*
- **Risk Factor, Correlation study** – *longitudinal, observational*
- **Risk adjustment** – *coffee consumption and diabetes*
- **Predictive Rules** – *e.g. prognostic index developing by regression*
- **Propensity Scores** – RCT like derivation from cohort study using sampling selection using propensity score
- **Subgroup, secondary analysis**
- **Open label, one-arm, non-blinded trial**
- **Randomized Controlled Trials**

- 
- 메타 및 리뷰 **Meta-Analysis** and systematic review
 - Handling Incomplete Data in Trials
 - **Noninferiority Trials**
 - 약물 보건 경제학 **Health Economic Studies**

 - Reliability of Surrogate markers
 - Health marker sensing & improving using IT, smart technologies

Preparation for Clinical Researcher

- 어떤 것들을 미리 알면 좋을까?
 - 의학논문 잘 찾기
 - 의학논문 제대로 읽기 (*critical appraisal, finding bias*)
 - 임상시험, 코호트 연구 디자인 및 비평...
 - 영어로 글쓰기....

- 임상연구의 기본 원칙
- 통계 원리 및 필요한 몇 가지 프로그램 작동법

Clinical Research Training Program

- NIH education fund to Duke Bioinformatics & Medicine
- **CRTP** in Duke *vs* **TPCR** in NIH & Arizona NIH.
- 4 year on-site, academic training in the Quantitative and Methodological principles of Clinical Research
- Courses in Research Design, Research Management, Medical Genomics, and Biostatistical analysis

Keys to High Quality Research

- 연구 질문은 적절하게 만들어졌는가?
Is the question appropriately framed?



- 연구 자료는 적절하게 수집, 분석, 정리되었는가?
Is the evidence appropriately collected, analyzed and summarized?

Anatomy of Research



- 연구배경 Background
- 연구질문 Research Question
- 연구대상 Population: control, patients
- 결과 측정, 분석 Outcome measure
- 연구 디자인 Study Design
- 연구 자료 Data

 **outcome**

1. Background



- Summary of information leading to the research question
- Justification for pursuing question
- First in field, prior studies are old/small, not yet studied this population
- 흔한 마지막 문장: *“Using an xx design, we will address the following questions...”*

2. Research Question 미리 확인할 것

- 해당 영역의 문헌들을 충분히 파악하고 있는가?
- 요즘 내 연구분야의 중요하게 다루는 주제는 무엇인가?
- 아직 충분히 연구가 안된 부분은 어디인가?
- 내가 하는 연구가 이런 독자들의 흥미를 채워줄 수 있을까?
- 내가 하려는 부분의 연구가 이미 많이 이루어진 건 아닌지?
- 내가 하려는 연구가 이미 시행된 건 아닌지?
- 내가 하려는 주제가 연구비를 받을 만 한 건지?
- 의료서비스 시스템 개선에 대한 연구라면 정책 결정자나 해당 사회에 관심은 있는지?
- **가장 중요:** 이 연구결과가 나오면 상당한 임팩트가 있을 것인지?

2. Research Question 좋은 가설의 조건

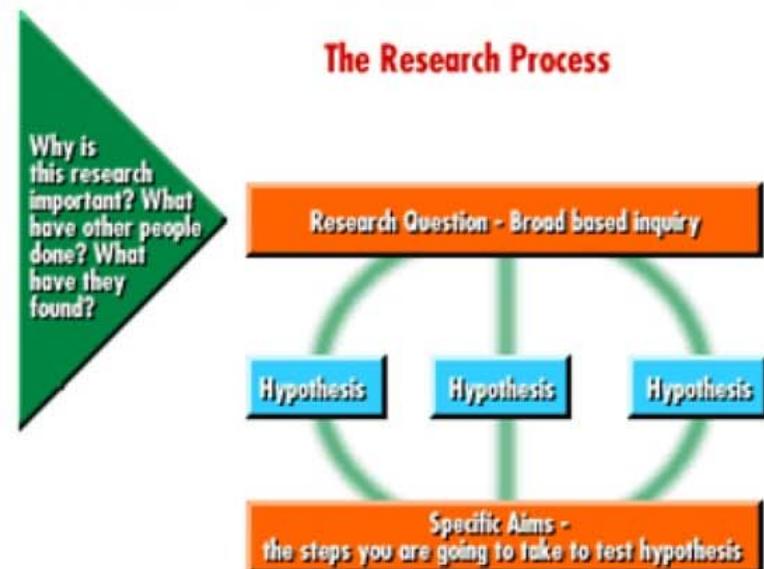
We should develop a **FINER** question

- **Feasible** 실현 가능성
- **Interesting** 흥미
- **Novel** 창의적
- **Ethical** 윤리적
- **Relevant** 연관성, 합리성, 논리성



2. Research Question

- 맥도널드보다 버거킹에서 햄버거를 더 잘 만드는가?
- c 의대병원 응급실은 s 병원 응급실보다 환자는 더 잘 치료하는가?
- 애인의 유무가 의대생 학업성적에 영향을 미치는가?



2. Research Question

- 연구 질문은 너무 광범위하지 않아야 한다

- **RQ1:** 응급실을 내원한 보호자의 과도한 폭력행위를 예방하려면 어떻게 하는 것이 좋은가?
- **RQ2:** 응급실내 청원경찰의 수와 보호자 폭력행위의 빈도는 연관이 있는가?
- **RQ3:** 응급실에 온 조울병 환자를 보다 효율적으로 관리하는 방법이 있을까?
- **RQ4:** 응급실내 야간 정신과 응급병상 설치 이후 환자의 입원까지의 시간에 변화가 있는가?

2. Research Question

- 연구의 목적에 대해 분명하게 기술한다
- Carries an implied “who, what, when”
- **연구가설은 귀무가설 *Null Hypothesis*로 해석된다**
 - Generally the statement we want to reject
 - Cannot disprove a hypothesis, only supply evidence against it

Hence, we set out to compare the effectiveness and tolerability of venlafaxine versus mirtazapine in this setting, using the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15),^[37]

2-2. Research Hypothesis



- **좋은 연구가설은**
 - 연구질문을 이해할 수 있도록 해 줌
 - 제안한 연구방법으로 테스트 및 측정이 가능할 것 *testable and measurable by the proposed experiments*
 - 임상연구자들의 경험에서 합리적으로 도출
- 대개 한 연구에서 연구가설은 3개 미만인 것이 좋다

2-2. Research Hypothesis

- 연구가설에서 확인할 사항
 - 가설의 논리적 타당성 rationale
 - 다른 가설의 가능성 검토 - 과학적, 이전 연구 참조
- **연구질문과 가설 설정 마무리 시 확인사항**
 1. 연구의 Objectives 가 measurable, highly focused 인지
 2. 각 가설은 각각의 목적을 가지는지
 3. 연구목적은 장소, 시간, 연구비, 연구인력, 법적 문제 등을 고려할 때 할만한지?

Feasibility

2. Research Question (Examples)

- 각자의 연구질문과 이에 따른 가설을 설정해 보세요

2. Research Question (Examples)

- 호르몬 치료가 hot flush를 예방하는데 효과적인가?

[Ho] 호르몬 치료를 받는 여성에서 심장질환 발생이 더 많이 생기지 않는다. Heart disease is no more likely among women taking HRT than those who don't.

- Venlafaxine과 Mirtazapine중 하나는 신체화증상 치료에 더 효과적인가?

[Ho] Venlafaxine과 Mirtazapine은 신체화 증상 치료 효과에 있어서 차이가 없다

3. Population



- 연구 대상 설정을 잘 해야 한다
- 대표성 Representativeness
 - inclusion/exclusion criteria
 - 실제 연구 가능성 eligibility고려
- **Narrowly defined** → maximizes internal validity, but limits generalizability
- **Broadly defined** → generalizability, but more difficult to demonstrate an effect
 - Wide spectrum of likelihood of events
 - More patient-patient variability

Outcomes

● Clinical Events

- 사망 Mortality
- Non-fatal outcome (e.g., stroke)
- 시술 빈도 (e.g., CABG)
- Composite outcome

● Functional Status/QOL

- General Measures: SF36
- Disease Specific: HRDS
- 건강비용, 재입원율, 방문횟수 etc.

Effectiveness

Primary Endpoint

The primary effectiveness measure was the mean change in PHQ-15^[37] total scores from baseline to the end of treatment.

Secondary Endpoints

Secondary effectiveness measures were the mean changes in total scores on the Beck Depression Inventory (BDI)^[39] and the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12)^[40] from baseline to the end of treatment.

Research Setting - Design



- **Efficacy** - under ideal conditions
 - Experimental settings, limited population, optimal care, most clinical trials.
- **Effectiveness** - in the general setting
 - Clinical practice, broad range of patients, community, Observational data

This was a randomized, 12-week, open-label, parallel-group trial comparing the effectiveness and tolerability of venlafaxine and mirtazapine in out-patients with USD.

Design



- **Randomized-controlled study**
 - Generally gold standard
 - True experiment—limits bias
- **Observational study**
 - Various designs
 - Prospective vs. retrospective
- Study question limits design
 - Provider quality, disparities, health service researches- rarely RCTs
- Design also determines analysis
 - Paired data, case-control, cohort



- **Cross-sectional**
 - subjects not selected on basis of study variables
- **Longitudinal, Cohort study**
 - populations selected on the basis of risk factor
- **Case-control (질병-대조군)**
 - populations selected on basis of an outcome



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires



Aripiprazole augmentation, antidepressant combination or switching therapy in patients with major depressive disorder who are partial- or non-responsive to current antidepressants: A multi-center, naturalistic study

Changsu Han^{a,1}, Sheng-Min Wang^{b,1}, Ho-Jun Seo^b, Boung Chul Lee^c, Hong Jin Jeon^d, Won Kim^e, Kyung-Phil Kwak^f, Chi-Un Pae^{b,g,*}



Review Criteria



- 분석 Were all patients in the study accounted for?
- 결과
 - Was follow-up complete (or possibly biased)?
- 연구대상 배정
 - If patients were randomized, were they analyzed as randomized (ITT)?
- How were outcomes assessed?
 - 맹검은 어떻게? – Blinding allocation, concealment
 - Standardization? – rater training, standardized scale?

Review Criteria



- 대조군
 - Were comparison groups similar with respect to other characteristics?
- 치료법 Were the groups treated equally?

Biases 연구계획/ 리뷰시 중요

● Selection Bias

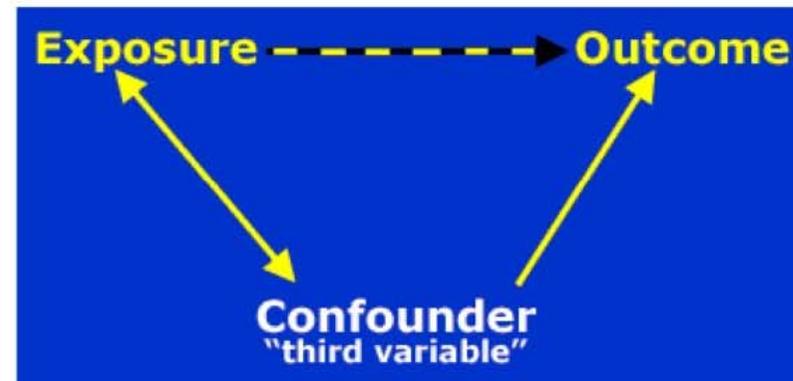
- Prevalence-Incidence
- Admission Rate
- Unmasking
- Non-Response
- Membership bias

● Information Bias

- Dx Suspicion
- Exposure suspicion
- Recall Bias

● Confounding factor

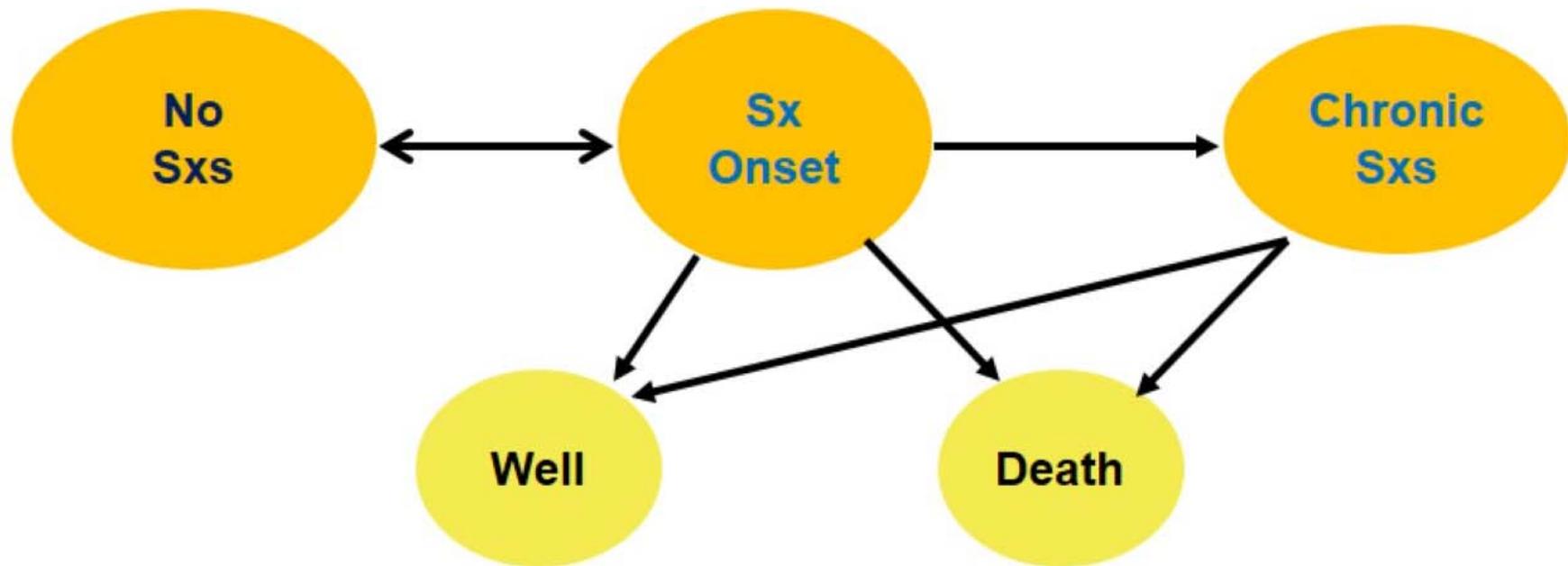
- 혼란요인 Confounder



Prevalence-Incidence Bias



- 질병 진행과정의 어느 시점에 평가하는가에 따라 *silent, mild cases*나 *fatal, short episodes*를 놓친다



Admission Rate Bias

- 일반인구와 병원, 의원, 지역별 특성이 다르다
- 병원 중심 연구는 일반인구의 유병율, 질병경과, 상대 위험도 *relative odds*를 왜곡할 수 있다



Non-respondent Bias

- 비반응군 (혹은 늦은 반응)은 반응군과 exposure와 outcome이 다를 수 있다.
- **Volunteer bias:** same issue in reverse



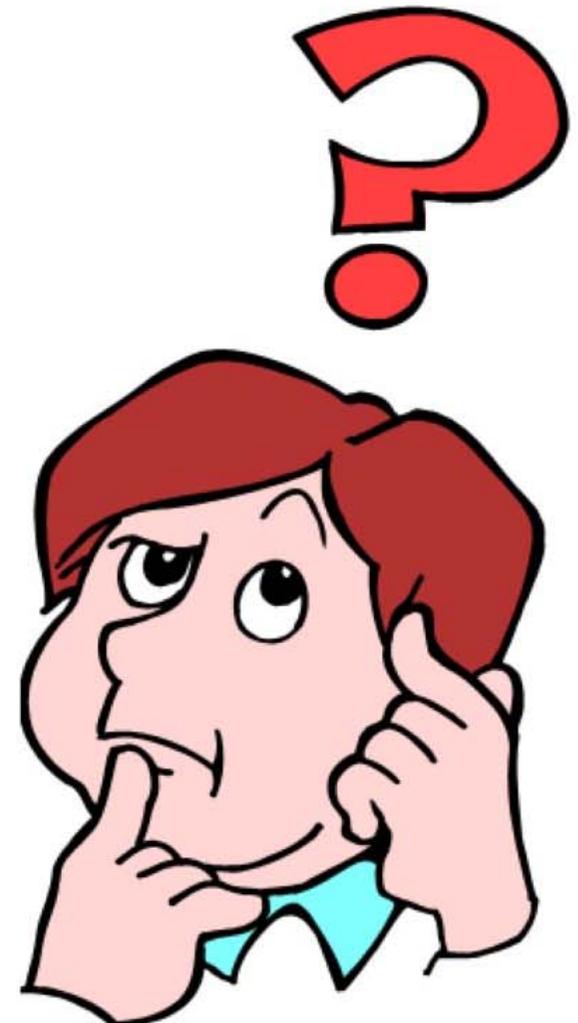
Diagnostic Suspicion Bias

- Knowledge of the subjects exposure to a putative cause may influence both the intensity and outcome of the diagnostic process
- 원인을 알고 조사하면 원하는 진단이 나올 때까지....



회상 오류 Recall Bias

- Recall about exposures may differ both in amount and in accuracy between cases and controls
 - Cases may ruminate about possible causes
 - 어젯밤에 무얼, 얼마나 먹었는지?
 - 지난 달에 우울증 환자 몇 명을 진료했는지?
 - Retrospective CGI rating?



혼란요인 Confounding Variable

- Confounding distorts the magnitude of effect when we are unable to (or don't think to) separate the effects of the variable of interest from variables extraneous to the question
- **Confounding may occur when:**
 - A factor is causally associated with the outcome &
 - Distributed unequally among the exposed and unexposed.

Biases 연구오류



- Selection Bias
 - Prevalence-Incidence
 - Admission Rate
 - Unmasking
 - Non-Response
 - Membership bias
- Information Bias
 - Dx Suspicion
 - Exposure suspicion
 - Recall Bias
- Confounding factor
 - 혼란요인 Confounder

You can find biases anytime, from any papers !

Phase of Clinical Trials



- Phase I - safety and dosing (healthy normal, terminal patients)
- Phase II - limited efficacy (further safety information)
- Phase III - typical efficacy trial
 - **IIIa**: for FDA indication
 - **IIIb**: for expansion of indication
- Phase IV - post marketing surveillance (PMS)

- Novel trial - n of 1 trials (multi-arm design)

Quality measuring tools



	Clinical research	Issued year
CONSORT	randomized clinical trials (RCTs) (www.consort-statement.org)	1996
STROBE	cohort studies, case-control studies, cross sectional studies (www.strobe-statement.org)	2007
TREND	quasi-experimental designs, nonrandomized trials, natural experiments	2004
QUOROM	meta-analyses of clinical RCTs	2000
MOOSE	meta-analysis of observational studies in epidemiology	2000

논문 리뷰의 도구이지만, 연구 및 논문작성을 위한 가이드라인으로 활용하는 것도 좋다

Useful programs



- **G power 3.05** : *free download, sample size calculator*
- **PASS** (Power Analysis and Sample Size)
- **STATA 10.0** : *less expensive (\$600 ~ \$950)*
- MedCalc – *specific for ROC curve*
- GraphPad InStat
- **SAS 9.2 & Enterprise guide 4.1**
- SPSS

- **DBMSCopy**, Stat-Transfer (*\$174*)

Useful Web resources



- **GraphPad QuickCalc** (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>)
- **Statistical Computing** (<http://www.ats.ucla.edu/stat/>)
- **Research Method Knowledge Base** (<http://www.socialresearchmethods.net/kb/index.php#what>)
- **User's guide to evidence-based practice**
(<http://www.cche.net/usersguides/main.asp>)

Click to **LOOK INSIDE!**



Designing Clinical Research

| 제 4 판 |

한 손에 잡히는 임상연구

: 설계와 실행의 모든 것



역자 STEPHEN B. HULLEY
STEVEN R. CUMMINGS
WARREN S. BROWNER
DEBORAH G. GRADY
THOMAS B. NEWMAN

출판 임상시험리뷰연구회(CRRG)



Lippincott
Williams & Wilkins

USERS' GUIDES TO THE MEDICAL LITERATURE

A Manual for
Evidence-Based
Clinical Practice



The Evidence-Based
Medicine Working Group

Edited by
Gordon Guyatt, MD
Drummond Rennie, MD

JAMA
&
ARCHIVES
JOURNALS
American Medical Association

Need of Clinical Research Network

- Appropriate education on clinical research
[e.g., CRTP Duke, NIH Medical Research Scholars Program, IOP fellowship]
 - Continuous, sometimes generous funding researchers
 - Building global (Asian) networks to make any trials and health service researches more powerful
[e.g., Clinical Research Review Group(CRRG) in Korea]
- “Genuine, reliable human relationship”***

How to Write

- 연구의 기본 목적 이해 → 기존 clinical practice의 개선
- 좋은 임상의 / 임상 연구가로서의 미래 준비
- 좋은 선행 연구들 읽는 습관 - **연구 멘토 구하기**
- 매일 짧게라도 쓰는 습관 - “30min Writing”
- ❖ **큰 거 한방 기다리기보다 지금 바로 시작하는 것이 중요합니다!**