정신과 약물 임상시험시 고려되어야 할 윤리적 문제

이 홍 식
연세대학교 의과대학 정신과학교실

ABSTRACT

Ethical Issues in Psychotropic Drug Trial

Hong Shick Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry, Yonsei University School of Medicine, Seoul, Korea

This paper covered a variety of issues that fall under the general rubric of ethical considerations in clinical psychopharmacologic research. The topics of ethical of subject selection and confidentiality, medication-free research. informed consent for those humans exposed to psychotropic drug research, and possible conflicts of interest in medical researcher/pharmaceutical sponsor were reviewed. Beginning with a brief section on the justifications for engaging in research, this review indentified the conflicts that inevitably arise between society's need for reliable and valid research and our obligation to protect subjects. Also author reviewed the patient consent issues, including the essential elements of informed consent, populations requiring surrogate consent, and confidentiality requirements. The paper continued with a discussion of responsible research practices, including the medication-free research, and conflicts of relationship between researcher and sponsor. In spite of a number of ethical dilemmas in clinical trials, the willingness of the scientist to confront the ambiguities of ethical questions in the pursuit of scientific knowledge reveals a basic truth, that is, the ethical characteristics of the scientist who undertakes such a task. Althouth it would be impossible to assure the general population that all reserchers are ethical, it is incumbent on us to educate future researchers and provide practical guidelines for maintaining the primary ethical values of the individual who performs research with humans. **(Korean J Psychopharmacol 1998;9(2):111-118)**

KEY WORDS : Ethics · Subjects · Informed consent · Confidentiality · Medication-free research.

서 론

바람직한 연구를 위해서는 연구방법의 객관성이 유지되고 편견으로부터 벗어나야 한다. 연구자의 전문적인 판단을 흐리게 하는 어떤 내외적 갈등도 없어야 한다. 또한 결과분석이나 보고에 있어 정확하고 편향되지 않아야 할 것이다. 이와 같이 신뢰도와 타당도가 높은 과학적 연구에 대한 사회적 요구와 인간의 존엄성을 위해 즉, 연구대상자를 보호해야 할 의무가 있는 연구자 사이에 아마도 윤리적 갈등이나 문제는 필연적인지도 모른다.

최근 우리사회에서도 약물임상과 관련하여 자주 윤리적 문제가 제기되고 있다. 그 예로 금년 봄 국내 소아 백신 임상시험의 동의서 취득과 관련하여 사회 전체가 윤리적 논쟁으로 떠들썩한 적이 있다. 임상시험에서

본 논문의 요지는 1998년 9월 4일 개최된 대한생물정신의학회 - 대한정신약물학회 추계합동학술대회에서 발표되었음.
교신저자 : 이홍식, 135 - 270 서울 강남구 도곡동 146 - 92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과
전화 : (02) 3497 - 3340 · 팩스 : (02) 3462 - 4304
E - mail : hslee96@yumc.yonsei.ac.kr

인간의 권리와 안전성에 대한 사회적 관심이 점차 커지고 있다는 증거이다. 1980년대 중반부터 외국제약회사 신약 수입이 급증하기 시작하면서 국내회사의 신약개발이 촉진되기 시작하였다. 이에 보건복지부에서도 임상시험 대상자의 안전과 권리를 보호하고 약물시험의 적정수준을 검증하기 위해 수정 보강된 KGCP(Korean Good Clinical Practice)개정안을 1994년에 발표하였다. 1995년 10월부터 KGCP가 시행됨으로써 약물임상시험의 객관성은 물론 윤리성 문제가 중요하게 대두되기 시작하였다.[1)]

정신과 영역에서도 1990년이후 미국을 비롯하여 서구에서 개발된 새로운 비정형적 항정신병 약물을 비롯하여 새로운 계열의 항우울제가 속속 국내에 수입되거나 발매되고 있다. 이에 보사부 허가용 임상시험을 비롯하여 제4상 수준의 국내 학자들의 정신과 약물 임상연구 건수도 최근 수년사이 급격히 늘어나는 추세이다. KGCP 기준에 따라 서면 연구동의서, 위약(placebo) 사용은 물론 무작위 선정, 약물 비투여 디자인등의 객관적인 방법론이 선택되고 있고, 더우기 최근 다기관 공동 연구시도가 보편화 되면서 연구와 관련된 윤리적 갈등의 노출 가능성이 높아지고 있다.

이와 관련하여 저자는 정신과 약물 임상시험시 고려되어야 할 주요 윤리적 문제를 문헌 고찰과 함께 정리함으로써 향후 임상시험 연구에 참고가 되기를 기대한다. 정신과 임상약물시험과 관련한 현실적인 주요 윤리적 문제를 1) 연구대상자 선정, 2) 고지된 동의(informed consent), 3) 비밀보장(confidentiality), 4) 약물-비투여 연구 medication-free research, 그리고 5) 연구와 관련된 갈등 및 편견으로 나누어 고찰하였으며, 저자의 주관적인 의견이나 합의성이 결여된 기존의 구체적인 지침은 배제하였다.

1. 연구 대상자(Subject)

연구 대상자를 보호해야 할 의무가 있는 연구자는 여러 윤리적인 문제에 직면하게된다. 어떤 사람을 연구대상으로 삼고, 어떻게 모집해야 하는가 등과 같은 문제에서부터 신뢰도와 타당도를 높이기 위한 대상자 선정기준까지 다양하다. 미국 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP)에서 발간된 "Ethical Conduct for Neuropsychopharmacologic Research in Human Subjects"보고서의 제5조에서 연구에 따라 누가 적절한 대상자가 되어야 하는지를 기술하고 있다.[2)] 즉, 연구대상자의 형태(type of subject)는 크게 patient, patient volunteer, nonpatient volunteer로 구분하였다. 첫째, 환자를 연구대상으로 할 경우에는 절대적인 목표는 아닐지라도 연구의 목적은 환자의 치료적 효과를 검증하는 경우이다. 정신증상으로 동의능력이 없는 환자(incompetent patients)인 경우에는 약물효과나 예방효과를 검증하는 연구에서는 제외되어야 한다. 그러나 현실적인 위험이 없는 환자에게는 "measurement"와 관련된 연구는 가능하다고 본다. 둘째, patient volunteer인 경우에는 환자의 안전과 치료상태가 방해되지 않을 것으로 예상되는 한, 개인적인 동의에 의해 환자자신의 질병이나 상태와 관련되지 않는 연구에 참여할 수 있다. 마지막으로, nonpatient volunteer이다. 이들은 정신적으로 건강하고 동의능력이 있는 정상적인 성인을 말한다. 이들은 연구의 일차 목적이 과학적 지식을 얻고자 하는 경우에는 언제든지 대상자가 될 수 있다.

연구대상자 선정과 관련하여 윤리적으로 고려되어 할 가장 중요한 사항은 즉, 연구에 따르는 potential benefits이 분명히 연구방법이나 약물 노출에 따르는 예견되는 위험(risk) 보다는 더 가치가 있어야 한다는 것이다. 또한 약물의 치료효과는 물론 나타날 수 있는 부작용을 평가하는 동안에도 대상자를 보호할 수 있어야 한다. 연구결과가 분명히 가치있는 것일 때에는 그 결과를 얻기 위한 과정에서 생기는 불편한 경험을 연구대상자는 받아들여야 한다.

우리사회가 항상 이상적일 수 없다. 더욱이 우리사회는 서구와 달리 연구대상자로서 지원을 매우 꺼리는 경향이 있다. 한편 법이나 사회적 가치관도 강제적인 연구참여를 허용하지 않는다. 이와 관련하여 Gallant와 Krinsky[3)]은 정신약물임상연구에서 흔히 vulnerable population 이라는 사람들이 이용되는 것에 세심한 윤리적 고려가 있어야 한다고 주장하고 있다. 왜냐하면 이들은 연구참여에 제공되는 incentive에 매우 취약하다고 볼 수 있다. 또한 이들은 교육수준이 낮고, 연구 의사의 권위에 순종적이고 연구내용에 대해서도 거의 물어보거나 의문시하지 않는 경향이 있다는 것이다. 또한

이들은 연구에 관한 이해가 적기 때문에 실질적인 서면 동의서의 신뢰도가 약하다고 지적하였다.

또 다른 측면에서 취약한 대상들이 있다. 예를들면, 만성 정신장애자 이다. 환자를 연구자가 손쉽게 접근할 수 있는 대상자라고 해서 장기입원이나 수용중인 환자를 그들과 상관도 없는 연구에 연구대상자로 선정하여서는 안된다. 그러므로 연구대상자 선정을 위한 특별한 진단적 · 증상학적 · 인구학적 기준은 연구계획서에서 필수적이다. 정신장애자와 같이 인지장애자를 연구대상자로 할 때 반드시 적합한 연구대상자라는 충분한 근거가 있어야 하며, 연구문제가 이들 연구대상자의 특별한 문제에 역점을 둔 것이어야 하며, 그리고 최소한 위험 이상의 위험이 없는 경우에만 이들을 연구에 포함시킬 수 있다고 제안되고 있다. 또한 대상자가 약물남용자(substance abusers)의 경우에는 연구자는 이들이 연구참여 동기를 검증해야만 한다. 남용 가능성 있는 물질을 복용하는지 확인해야하며, 구체적인 확신이 있어야만 대상자로서 포함시킬 수 있다.

연구대상자의 포함기준을 결정할 때에는 가능한 잇점과 위험에 관한 상대적 평가가 매우 신중하게 선행되어야 한다. protocol 약물의 negative effect에 대한 유의한 자료나 정보가 없을 때 특히 필수적인 위험(risk)을 평가할 자료가 없다면 그 연구는 연기되어야만 한다.

요약해서 누가 연구대상자가 되어야 하는가 하는 문제에서 최소한 두 가지 기준이 참고되어야 할 것이다. 첫째, 법적 윤리적 필요조건이다. 즉, 연구대상자에게 주어진 연구 동의서에 동의할 수 있느냐는 것이다. 동의서 없이는 어느 누구도 연구의 대상자가 될 수는 없다. 둘째, 연구목적에 따라 결정되어야 한다. 즉, 연구목적이 치료적인 것이면, 연구자나 다른 치료자의 환자를 연구대상으로 포함시킬 수 있을 것이다. 또한 patient volunteer나 nonpatient volunteer도 대상이 될 수 있다. 그러나 연구가 치료 효과를 평가하는 것 이외 다른 목적이라면 patient volunteer와 nonpatient volunteer만이 연구 대상이 되어야 한다.

2. 고지된 동의(Informed Consent)

1) 고지된 동의서의 기본요소

이제 서면 동의서는 모든 의학적 연구와 치료에서 윤리적인 선행 요구사항 되었다. 고지된 동의(informed consent)는 비록 공식적이지는 않더라도 연구목적 이외의 치료시에도 필수적이다.

의료에서 고지된 동의의 법률적, 윤리적 근거는 환자가 환자 자신의 건강에 대해 모든 결정의 중심이 되어야 한다는 점에서 출발한다. 그러므로 환자는 검사와 모든 진단에 대해 알고 제안된 모든 치료법에 대해 동의할 권리가 있다는 것이다. 즉, 모든 연구나 치료는 risk와 benefit이 있기 때문에 환자들은 이에 대한 설명을 듣고 자신의 치료에 대해 동의 할 권리를 갖는다는 것이다.

동의능력이라는 것은 제공된 정보를 이해하는 능력, 참여 유무에 따른 결과를 스스로 이해할 수 있는 능력, 합리적 선택을 내릴 수 있는 능력이 있음을 의미한다. 이러한 능력을 평가하기 위해 비공식적인 질문이나 필기 테스트를 이용하기도 하나 통일된 기준 또는 구체적인 과정은 없다. 이런 점에서 고지된 동의는 문서(document)로서의 결과적인 의미보다는 과정(process)의 의미가 더 중요하다고 하겠다.

Infornet Consent에는 4가지 기본적인 내용이 포함되어야 한다. 즉, 1) 자발성 또는 자유 선택의 상태(a state of voluntariness or free choice), 2) 동의에 대한 법적 수용력(legal capacity to give consent), 3) 대상자의 이해도(Comprehensibilit/of the subject), 4) 주요 잇점과 위험에 대한 적절한 정보(Adequate information on major benefits and risks) 이상 4가지 요소는 Nuremberg Code에서 유래된다. 이론적으로는 이러한 4가지 요구사항이 만족되고 지정된 IRB가 이러한 요소들을 보장하는 방법을 승인한다면 연구 노력의 윤리적 면과 개인 존중의 원칙이 유지되는 것으로 볼 수 있다.[4)]

인지장애자를 대상으로 하는 연구에서 특히 동의문제는 신중하게 고려되어져야 한다. 일반적으로 진단이나 상태와 관계없이 모든 성인은 추론능력이나 판단 능력에 장애가 있는 심각한 정신장애가 없는 한 동의할 수 있는 능력이 있는 것으로 보고 있다. 정신장애자로 진단받은 사람들조차도 연구참여자가 되는 문제를 완전히 이해할 수 있으면 연구참여를 거부하거나 또는 이에 동의할 수 있다.[5)] 정신장애라는 사실만으로 연구참

Table 1. 의약품 임상시험 관리기준 개정안 제6장(보건복지부 1995. 10. 1 시행)

제6장 피험자의 보호
제15조(피험자의 선정) :
담당자는 임상시험의 목적에 따라 성별, 연령, 건강, 상태, 기왕력, 가족력등을 기초로 하여 피험자를 신중하게 검토, 신정하여야 한다. 비교임상시험에 있어서 대조군은 무작위로 선정하여야 한다.
제16조(피험자의 동의) :
시행 규칙 제29조 제2항 제17호에서 정한 피험자 동의서 양식에 의하여 문서로 받아야 한다. 이 경우 시행규칙 제28조 제4호 전단의 규정에 의한 다음 각호의 사항을 피험자가 이해할 수 있는 언어로 충분히 설명하여야 한다.
1. 임상시험의 목적 및 방법
2. 예측 효능 · 효과, 부작용 및 위험성
3. 환자를 피험자로 할 경우에는 해당 질환에 대한 여타 치료방법 및 그 내용
4. 피험자가 시험의 참가에 동의하지 않았을 경우에도 불이익을 받지 않는다는 것
5. 피험자가 시험의 참가를 동의한 경우라도 자유의사에 의하여 이를 철회할 수 있다는 것
6. 피해발생시 보상 및 치료대책
7. 신분의 비밀보장에 관한 것
8. 기타 피험자의 인권보호에 관하여 필요한 사항

여에 대한 동의 의사표현 능력이 없어지는 것은 아니다. 따라서 그들이 동의할 수 있는 능력이 없는 것으로 간주하기 이전에 이해 능력과 판단, 선택능력이 없다는 명백한 증거가 있어야 한다.

연구 대상자가 동의 수용력이 손상되어 있을 때 연구자로서는 특별한 의무사항이 요구된다. 먼저 이 대상자의 연구참여가 연구 목적에 필수적인가를 검증해야 한다. 만약 그렇다면 부가적인 보호대책을 세우고 제공되어야 할 것이다.

1995년 10월부터 국내에서 시행되는 개정된 KGCP에서도 피험자 보호를 위해 피험자의 서면 동의를 강조하고 있으며 동의서에 포함되어야 할 기본 내용을 규정하고 있다(Table 참조). 그러나 미국신경정신약물학회(American College of Neuropsychopharmacology : ACNP)에서 제안된 서면 동의서의 세부적 지침(Table 2)과 비교하면 완화되어 있는 경향이다.

2) 대리인의 동의

Competent patients(동의 능력이 있는 환자)라는 것은 윤리적, 법적으로 자신의 행동에 대한 적절한 결정(appropriate decision)을 하기 어려운 환자라는 것을 입증할 수 없는 한 그 사람(성인)은 competent 하다고 가정한다. 이를 입증하지 못하는 경우, 전달되는 정보에 대해 자율적인 선택 능력이 유보되는 사람이다. 예를 들면 신체 혹은 정신질환으로 일시적이거나 영구히 무능력한 사람들이 이에 해당된다. 그러므로 동의능력이 없을 때 대리인 동의는 매우 중요한 윤리적 의미를 갖는다.

앞서 기술한 서면 동의서의 기본 요소를 만족시키지 못하는 윤리적 딜레마를 갖는 연구대상자들이 있다.[3] 즉 소아는 법적 수용력을 갖고 있지 않고 정보를 이해할 만한 지적 능력을 갖고 있지 않다. 죄수는 자발성이 결여되어 있다. 그리고 정신 지체 환자, 알츠하이머형 원발성 치매와 같은 기질성 정신 장애 환자 및 정신분열증 환자는 이해력이 감소되어 있다.

그러므로 이들의 권리를 보호하기 위해서 법적 후견인 또는 환자 대리인이 필요하다. 이때 환자의 대리인은 환자가 동의 수용력이 있을 때 표현했을 태도와 적절한 결정을 입증하기 위한 근거로써 대상자의 문화적, 종교적, 그리고 심리적 측면의 과거력에 분명한 이해를 드러낼 수 있어야 한다.

대리인이 연구동의를 고려 승락할때 진행될 연구가 환자에게 효과적일 것인가 하는 치료적인 문제를 검토하기보다는 환자에게 어떤 유의한 위험 가능성이 있는지에 더 관심을 두어야 한다. 또한 만약 제안된 연구과정이 정신적으로 건강한 사람에게 이익가 있을 만한 것이라면 이것을 제한된 정신 능력을 보이는 사람에게 이용되어서도 안 된다. 비록 정신능력이 제한되어 있더라도 연구 동의서의 기본 요소를 이해할 능력이 있다고 추정되면 그들의 동의를 얻어야 한다. 정신장애(mentally impaired) 대상자가 연구 제안을 반대하거나 동의를 철회할 경우에는 이들의 결정이 대리인의 동의보다 우선적이여야 한다.[6] 선진국에서 정신 질환 대상자에게 동의에 관한 새로운 접근으로서 durable power of

Table 2. 서면동의서의 세부내용(American College of Neuropsychopharmacology : 1985)

1. 향후 진행될 연구과정 설명(연구 목적 포함)
2. 합리적으로 예상되는 참가자의 불편과 위험에 대한 기술 및 연구 과정의 고유한 성질에 기인하는 예측 위험의 확실성에 대한 언급
3. 기대되는 잇점에 대한 기술
4. 연구 대상자에게 유리할 수 있는 적절하고 유용한 대체 과정에 대한 정보 제공
5. 연구 과정에 대한 어떠한 질문에 대하여서도 답변해 준다는 제안
6. 완전한 정보 노출이 대상자에게 해롭거나 연구 설계에 치명적이라고 믿어지는 경우에는 정보 제공이 대상자에게 보류될 수 있음을 언급(단 IRB가 그러한 정보의 차단을 미리 승인한 경우를 조건으로 함)
7. 위약이 연구에 이용되는 경우 대상자에게 연구의 어떤 시점에서 위약이 제공될 수 있음을 설명
8. 연구 설계에서 무작위화가 필요한 경우 대상자는 어느 한 군 또는 다른 처치군에 들어갈 수 있음을 설명하고, 이 확률에 대해서 일반 용어로 명확한 설명
9. 언제라도 동의가 철회될 수 있고 연구 참가가 중단될 수 있음을 설명해 줌
10. 일단 연구 과제가 시작된 이후에 연구에 불참하거나 철회하는 것에 대한 불이익이 없음을 설명
11. 연구자는 환자에게 현재의 연구나 관련있는 진행중인 다른 연구에서 얻어지는 새로운 중요한 정보는 제공할 것이며, 그와 관련하여 환자의 선택이 남아 있음을 언급
12. 연구자는 대상자가 요청할 경우, 연구의 성격과 결과에 대한 설명을 할 수 있음을 언급

attorney(DPA)제도가 이용되고 있다.[7] 미국 NIH(National Institutes of Health)의 임상 센터에서 1986년에 수립된 정책으로서 현재는 능력이 있지만 훗날 알츠하이머형 치매와 같은 지적 손상되었을 때 그 사람에게는 DPA가 부여된 대리인을 지명할 수 있게끔 허가하였다. DPA는 훗날 그 사람이 치매가 생겨 연구 참여에 동의가 필요할 때 환자의 가장 중요한 관심의 입장에서 행동할 수 있는 대리인을 선정할 수 있는 권한을 부여받고 있다.

개인이 동의 능력이 없다고 선고되고 DPA와 같은 선행 지시가 없는 곳에서는 법률적 권위가 있는 대리인에 의해서 동의가 이루어져야 한다. 미국에서는 참고로 결정 대리인의 순서에 관한 미국 일리노이 주 법에 의하면 대리인의 1 순위가 환자의 법적 대리인(legal guardian) 그 다음이 환자의 배우자, 성인 아들이나 딸, 부모, 남자형제나 여자형제, 성인 손주, 가까운 친구 순으로 내려온다.[8] 미국의사협회에서는 대리인의 동의는 치료적 연구든지 또는 비치료적 연구든지 간에 관계없이 대상자에게 피해 위험이 최소하다고 판단되는 연구에만 허용되어야 한다고 제안하고 있다.

정신분열증이나 알츠하이머형 치매와 같은 심한 질병은 치료와 관련된 연구의 잇점이 신경증 집단에서 얻어진 잇점보다는 크다고 볼 수 있다. 그러므로 전자에 대한 연구의 잠재적 잇점이 연구의 잠재적 위험을 정당화할 수 있다고 하겠다. 과거에는 정신분열증환자들은 연구참여에 대한 결정에서, 보호자의 동의를 받아야 하는 취약한 사람들이라는 의견이 제시되어 왔었다. 이런 편견 때문에 정신분열증 환자들은 연구참여에 대한 정보와 설명을 들을 필요가 없다고 생각하기 쉽다. 단지 진단명에 근거하여 동의 자격을 결정하는 것은 낙인을 찍는 것이나 마찬가지이며, 이들의 권리를 빼는 것이 된다. 그러나 최근 연구에 의하면 약 75%의 환자들이 서면동의 과정에서 정보를 받아들이고 다른 사람들과 유사한 결정을 내렸다고 보고하고 있다.[9] 물론 환자가 informed consent에 참여할 수 없는 특수한 상황이 있을 수 있다. 이런 경우, 연구자는 환자에게 informed consent를 받으려고 할 필요는 없지만 그러나 최소한으로 환자는 어디에 참여하고 있는지 설명해 주어야 하고, 환자로 하여금 연구의 benefit과 risk에 대해 이해시키며 어떻게 연구에서 빠져나올 수 있는지도 알려주어야 한다.

3. 비밀보장(Confidentiality)

비밀보장에 관한 윤리학적 배경은 개개인의 삶에 대한 선택(choice)이나 결정(decision)은 개인이 주체로서 존중되어야 한다는 것이다. 비밀보장은 여러 어려운 입장(vulnerable state)에서 대상자를 보호하는 것이며, 대상자나 환자의 의료정보는 개인의 프라이버시(privacy)문제로서 법률적인 보호를 받고 있다. 그러므로 연구 대상자의 기록에 관한 비밀보장 및 유지는 항상 연구자의 매우 중요한 책임의 하나이다. 특히 물질 남용자의 경우에서는 더욱 중요하다. 개인이 물질 남용자로 확인되는 것은 당사자에게 상당한 위험을 가져다 줄 수도 있기 때문이다. 대상자 모집, 약물 사용력의 증명

및 대상자 기록의 취급에 대한 비밀보장은 매우 조심스럽게 이루어져야 한다. 그러나 환자의 양해, 특수한 질병, 상해 또는 치료, 자해의 위험이 있는 경우, 제3자가 위험에 빠졌을 경우, 미성년자, 법원의 명령일 경우는 비밀보장의 윤리적, 법적 예외조항에 적용될 수 있다.

미국 HHS/PHS(Department of Health and Human Services/Public Health Service)에서는 알코올 또는 약물 남용 환자 기록을 위한 특별한 비밀 프로토콜을 시행하고 있다. 이 규칙에 의하면 연구자들이 비밀 자격증(confidentiality certificate)을 취득하도록 하여 사법기관이나 기타 관청의 소환장으로부터 보호를 받을 수 있도록 하고 있다.[10]

비밀보장의 위험 가능성에 대한 설명은 서면 동의서 과정의 한 부분으로 꼭 포함되어야 한다. 남용 가능한 물질을 투여하는 연구에 참가하는 약물 남용 대상자에게는 그들의 약물 남용 상태에 관한 정보유출이 요구되는 의학적 환경에 관해서도 이해시켜야 할 것이다.

4. 약물 비투여 연구(Medication-free research)

약물 비투여 연구(Medication - free protocol)는 새로운 지식을 얻을 수 있는 반면에 기존에 알려져 있는 효과적인 치료법을 보류하고 있다는 관점에서 논란의 쟁점이 되고 있다. 특히 정신분열증환자에 대한 항정신병 약물시험이 대표적인 예가될 수 있다.

만성 정신분열증 환자에서 지속적인 약물유지 치료가 가장 중요한 것으로 알려져 있는데, 연구목적으로 약물치료가 지연되거나 중단되는 것이 어떻게 정당화 될 수 있는가? 이러한 문제는 연구자, 윤리학자, 그리고 환자 및 보호자 모두의 관심사이다.

지난 1994년 New York Times(March 10)에서 정신분열증 환자 임상연구에서 약물 비투여연구 디자인으로 일정기간 약물을 투여하지 않은 것을 당뇨병환자에서 insulin을 중단하거나 혹은 장기이식 환자에서 면역억제제를 placebo로 대치한 것과 비교하여 미국사회가 시끄러웠다. 결국은 National Institutes of Health Office of Protection from Research Risk의 조사결과 UCLA 연구방법이 윤리성과 임상 기준에 적합했던 것으로 판명되었다. 그러나 참여하는 환자들에게 위험요인을 보다 이해할 수 있도록 설명하고 동의를 받는 과정에 있어 수정이 요구된다고 하였다.[11] 위의 사례가 폭넓은 관심을 받으면서 미국 사회에서 정신병 환자의 권리와 안정성에 관한 대중의 관심이 더욱 커지게 되었다.

약물 비투여기(drug - free period)가 필요한 임상연구는 크게 두가지 경우를 들 수 있다. 즉, 새로운 치료방법을 개발할 경우와 약물효과에 의해 혼동될 수 있는 변수가 있는 경우이다. 후자는 원인과 병태생리에 관한 연구에서 특히 중요하며, 완치나 예방법을 발견하는데 중요한 과정이다.

특히 신약임상에서 medication - free research가 필요한 이유는 1) adverse drug - drug interaction을 최소화하기 위해, 2) clinical response에 미치는 이전 약의 영향을 줄이기 위해, 3) medication - free baseline을 확립하기 위해, 그리고 4) 효과를 알아보기 위해 신약과 placebo를 비교하기 위해서이다.

최근 보다 효과가 우수한 향정신성약물 개발 노력이 전례 없이 이루어지고 있다. 환자, 가족, 연구자, 사회 모두가 보다 효과적이면서 안전한 중추신경계 약물을 기대하고 있다는 것도 약물 비투여 연구 디자인의 윤리적 문제에 의견을 일치하게 하는 주요 요인이 될 것이다.

현재 이루어지고 있는 약물비투여 방법에 참여하고 있는 환자들은 적절히 보호받고 있는가? 이 질문에 대한 한가지 해답은 그 동안 그런 연구에 참여했던 수천명의 환자들을 관찰함으로써 얻을 수 있으며 이제까지 연구참여와 관련된 주장된 사례는 거의 없었다고 한다. 환자의 보호와 안전은 효과적인 약물투여와 유지이며 환자 상태가 악화되었을 때에는 재빠른 치료적 개입이 있어야 한다는 것이 공통된 견해이다.[11] 일부 정신약물 연구자들은 정신병 환자에서 보통 protocol에 약물비투여기가 포함되어 있더라도 그 기간은 짧으며, 평상시보다 더 세심한 평가와 관찰을 받게 된다고 주장하고 있다. 환자들은 간혹 위험에도 불구하고 약물 복용을 스스로 중단하며, 중단 치료도중 noncompliance를 보이기도 한다는 것이다. 모든 치료가 어느 정도 위험성을 내포하고 있듯이 지속적인 항정신병약물투여도 정신병을 감소시키고 재발을 방지하지만, TD나 추체외로 부작용 같은 증상을 야기시킨다. 이들은 정신분열증 치료에서 항정신병약물이 가장 중요하지만 이것이 유일하게 안전하고 효과적이라는 대안은 아니라고 주장하

면서 약물 비투여 연구를 옹호하고 있다.[12)]

그러나 Carpenter 등[11)]은 약물 비투여 연구의 윤리성은 옹호하면서도 이 방법은 사용할 때에는 연구목적이 장점이 많아야 하고, risk를 줄이기 위해 효과적인 intervention이 있어야 한다고 주장하고 있다. 또한 연구대상 환자는 환자의 위험에 대해 이해하고 어떻게 연구참여를 그만 둘 수 있는지 알고 있어야 하며 psychosocial treatment와 clinical monitoring등을 향상시켜 약물중단으로 인한 부정적 효과를 최대한 상쇄시키는 노력이 함께 있어야 된다는 환자의 보호책을 제시하고 있다.

5. 연구와 관련된 갈등과 편견

연구와 관련하여 여러 잠재적인 갈등이 있을 수 있다. 대표적으로 연구자와 환자와의 관계, 연구자의 스폰서와의 관계, 혹은 가설을 증명하고 성공적인 연구결과를 발표하려는 연구자의 인간적인 욕구가 대표적인 갈등이다. 연구자와 환자의 관계갈등의 정도는 어느 정도 약화시키거나 최소화시킬수는 있겠지만 근본적으로 연구자와 연구대상자간의 갈등을 완전히 없애는 것은 불가능할지 모른다.

이런 갈등은 의사가 환자와 특별한 신뢰관계를 유지하고 있기 때문에 생긴다. 연구에 참여하라는 연구자의 권유에 환자는 더욱 긍정적으로 반응하려고 하며, 연구과정에 대한 질문도 적게 하게 된다. 갑자기 의사는 환자와의 과거 관계의 속성을 바꾸게 되고 연구자로서 의사의 행동은 연구 계획서에 의해 제한을 받게 된다. 연구자의 관심은 어떻게 하면 적절히 환자 문제를 해결하느냐에서부터 연구중인 약물이 어느 정도 효과적인지를 검증하는 것으로 달라진다. 만일 환자가 이런 변화를 이해하지 못하고 원래의 관계가 여전히 지속된다고 믿고 있다면 연구자의 언급이나 행위를 오해할 지도 모른다. 그러므로 관계의 가능한 변화의 속성을 알려주어 무슨 일이 벌어지고 있는지를 환자가 이해하도록 하는 것도 연구자의 윤리적 책임일 것이다.

또 다른 갈등은 스폰서 제약회사와 연구자의 관계이다. 윤리적 갈등의 잠재력은 연구자가 가지고 있을지도 모를 재정적인 관심때문에 발생한다. American Frderation for clinical Research에서는 연구자가 연구결과로 인해(긍정적 결과이던 부정적 결과이던 상관없이) 직접적으로 재정적인 이익을 받게 되는 경우에는 그 연구는 갈등의 잠재력이 존재한다고 정의하고 있다.

스폰서의 선물, 즉 재정적인 혜택은 연구하는 대학으로 연구지원비, 연구자가 연구에 투자한 시간에 대한 재정적 보상 형태, 혹은 여행 등과 같은 서비스나 선물의 형태로 제공될 수 있을 것이다. 미국의학회(AAMC) 지침[12)]에 의하면 그러한 재정적인 관심은 연구자의 객관성이나 통합성을 흐리게 할 뿐 아니라 물론 연구 수행이나 결과발표에 타협의 빌미를 제공할 수 있다는 사실을 지적하고 있다.

의사나 연구자가 제약회사로부터 선물을 받는 것은 그 도덕적 내용과 관계없이 적어도 다음의 세 가지 영향을 받을 수 있다고 본다. 첫째, 선물은 돈이 들며 이 돈은 궁극적으로 그들도 모르는 사이에 환자들에게 부담된다. 둘째, 연구자나 의사가 선물을 받는 것은 의사가 환자만을 생각한다는 일반적 생각에 흠집을 내게될 것이다. 셋째, 선물을 받는 것은 공여자인 제약회사와 수여자인 의사 사이에 막연하지만 실제적인 의무감의 관계를 만들 수 있다는 것이다.

이상 기술된 윤리적 측면의 갈등은 연구자와 대상자의 관계를 완전히 노출시키거나 연구자에게 적정 보수를 정함으로써 조절되어 질 수 있다고 본다. 그러나 그이외의 것은 허용되어서는 안된다. 1990년 JAMA지(Journal of American Medical Association)의 Council Report[13)]에서 연구자는 연구하고 있는 회사와의 모든 관계를 노출시켜 주어야 한다고 지적하고 있다. 또한 연구비 출처와 연구 결과가 발표된 잡지사간의 모든 의혹의 가능성을 밝혀 주어야 한다고 제안하고 있다.

이러한 사실을 발표토록 하는 기본취지는 연구와 관련하여 스폰서와 관계를 있는 그대로 알려줌으로써 독자들이 연구와 관련하여 생길 수 있는 갈등이 연구에 영향을 줄 것인지 아닌지를 스스로 판단하도록 도와주기 위함이다.

제약회사에서 연구비를 지원하여 시행된 임상시험, 특히 제4상수준의 연구에서 얻어지는 정보의 기본적인 목표는 약물판매와 밀접한 관련이 있다고 본다. 그러므로 이런 연구에 참여한 연구자는 과학적 정보가 한쪽으로 치우칠 수도 있다는 오차를 인정할 윤리적 의무가

있다. 연구자나 의사들은 임상적 판단의 객관성에 영향을 미칠 어떤 선물이나 호의도 받아서는 안될 것이다.

미국의사회(American College of Psychicians, 1990)에서 발표된 제약회사로부터 받을 수 있는 선물은 윤리지침서에 의하면[14] 1) 연필이나 달력과 같은 작은 선물, 2) 책과 같은 교육적 성격의 비싸지 않은 선물, 3) 명백히 교육적 목적과 관련된 적당한 호의(저녁, 다른 음식과 음료, 연회), 4) 연구나 토론회 참석을 위한 호의, 5) 교육적 목적의 여행(오락목적이나 다른 교육과 관계없는 목적이 아닌)으로 제한시키고 있음을 음미해 볼만한 내용이다.

마지막으로 연구자들이 어쩔 수 없이 갖게되는 갈등도 있을 수 있다. 이것은 직접적인 재정적인 관심이 아닌 연구자의 개인적인 학문적 욕망과 성취감이다. 이는 연구 과정 중에서 생길 수 있는 자연적인 것이나, 임상연구의 결과해석에 영향을 미칠 수도 있다. 물론 연구에서 positive result가 negative result보다 값진 것이다. 그러나 연구가설이 부정되는 것도 중요한 정보임에 틀림없다.

결 론

모든 연구가 윤리적 문제가 없도록 하기에는 불가능할지 모른다. 그러나 최소화는 시킬 수 있다고 본다. 이를 위해 임상 연구에서 인간의 기본적인 윤리 가치관을 유지하기 위한 실제적인 지침이 제공되고, 연구자에게 문제 제기를 계속하는 것은 의미 있다고 본다. 과학적 지식을 추구하는데 있어 야기되는 모호한 윤리적 문제를 외면하지 않는 연구자의 양심과 의지적인 태도 또한 중요하다고 본다. 연구자들은 대상자(환자)에게는 물론 우리 사회 모두에게 유익하다는 것을 입증할 수 있는 과학적 지식과 정보를 얻는데 방해받지 않는 범위 내에서 윤리적 가치를 유지해야 할 사명감을 잊어서는 안될 것이다. 마지막으로 저자는 우리사회에서도 이제 대상자는 물론 연구자 보호를 위한 윤리적 장치가 구체적으로 필요한 시기가 되었다고 생각하며 빠른시간내 전문학회 차원에서 윤리적 문제에 대한 제안과 지침을 위한 논의가 활발해지기를 기대한다.

중심 단어 : 윤리 · 연구대상자 · 동의서 · 비밀보장 · 약물비투여연구.

참고문헌

1) 신상구(1998) : 의약품 임상시험. 대한의사협회지 *41:806-9.*
2) American College of Neuropsychopharmacology(1990) : *Code of ethics. February.*
3) Gallant DM, Eichelman B(1987) : *Ethical dilemmas in neuropsychopharmacologic research. In: Meizer Hy, ed. Psychopharmacology. The third generation of progress. New York Raven Press 1-16.*
4) Barber B(1976) : *The ethics of experimentation with human subjects. Sci Am 234:35-41.*
5) American College of Physician(1989) : *Cognitively impaired subjects. Ann Intern Med 3:843-8.*
6) McCormick RA(1976) : *Experimental subjects. JAMA 235: 2197.*
7) Fletcher J, Wichman A(1987) : *A new consent policy for research with impaired juman subjects. Psychopharmacol Bull 23:382-5.*
8) Appelbaum P, Roth L(1982) : *Competency to research a psychiatric overview. Arch Gen Psychiatry 39:951-8.*
9) Grisso T, Appledbaum PS(1995) : *The Treatment Competence Study III; Abilities of Patients to consent to Psychatric and mental treatments. Law Human behav 19:149-74.*
10) US Office for Protection of Research Risks(1989) : *Additional protection pertaining to biomedical and behavioral research involving prisoners as subjects. Federal Register. Jul 31:45 CFR 46.*
11) Carpenter WT, Schooler NR, Kane JM(1997) : *The rationale of ethics of medication-free research in schizophrenia. Arch Gen Pyschiatry 54:401-7.*
12) Association of American Medical Colleges(1990) : *Guidelines for dealing with faculty conficts of commitment and conflicts of interest in research. February 22.*
13) Council Report(1990) : *Conflicts of interest in medical cen-ter/industry research relationships. JAMA 263:2790-3.*
14) American College of Physicians(1990) : *Physicians and Pharmaceutical Industry. Ann Int Med 112 (8):624-6.*
15) Kalman TP, Talon NS, Frances A, Kocsis JH(1982) : *A controlled study of satisfaction among psychobiology research patients. Am J Psychiatry 139:344-7.*