

## Randomization, 방법은 무엇인가?

성균관대학교 의과대학 정형외과학교실

홍진호 · 유재철

### Randomization, What is the Proper Method?

Jin Ho Hong, M.D., Jae Chul Yoo, M.D.

*Shoulder & Sports medicine, Department of Orthopedic Surgery, Samsung Medical Center*

**Purpose:** Among the numerous clinical researches and following articles, there are few cases that apply proper methodology, which guarantees high reliability. By understanding the right concept and randomization of proper methods, research bias could be minimized.

**Materials and Methods:** By reviewing the recently published articles about randomization, the basic concept and the necessity of applying the technique was described. Then proper methodologies for good randomization such as simple randomization, permuted-block randomization, and stratification were briefly introduced with examples.

**Results and Conclusion:** Randomization lowers the possibility of bias and leads to higher reliability in clinical research. To obtain more reliable research results, understanding the right concept and proposition of proper methodologies of randomization is essential for researchers.

**Key Words:** Randomization, Random number, Selection bias, Stratification

## 서 론

많은 의학적 연구와 논문들이 발표되고 있다. 하지만 그 결과는 항상 일치 하지 않으며 서로 상충되는 의견들이 많은 것이 사실이다. 그래서 많은 연구와 논문들의 결과에 대한 어느 정도 신뢰할 수 있는가의 문제는 연구자의 입장에서 뿐만 아니라 다른 일차진료를 하는 의사

들의 입장에서도 중요한 문제이다. 모든 일차적인 연구 중 가장 높은 수준의 신뢰도를 가지는 것이 전향적 무작위 연구라 할 수 있다. 이 전향적 무작위 연구가 가장 높은 신뢰도를 가지는 이유는 선택의 편견을 최소화하였기 때문이며 이런 선택의 편견을 최소화하는 방법이 무작위 추출(randomization)이라 할 수 있겠다.

하지만 Randelli 등<sup>1)</sup>에 의하면 아직까지 정형외과 연

※통신저자: 유 재 철

서울시 강남구 일원로 81

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정형외과

Tel: 02) 3410-3501, Fax: 02) 3410-0061, E-mail: shoulderyoo@gmail.com

접수일: 2013년 5월 20일, 1차 심사완료일: 2013년 6월 7일, 게재 확정일: 2013년 6월 17일

구 논문 중 3~6%정도의 소수만이 전향적 무작위 연구 (Prospective Randomized control study)이며 극소수만이 바른 무작위추출 방법을 적용하고 있다. 한 조사에 따르면 상지와 관련된 전향적 연구 중 43%만이 무작위추출을 거쳤고 이중에서도 23%는 적절하지 못한 무작위추출 방법을 사용하였으며 34%는 사용한 무작위추출 방법에 대해 상세한 기술을 하지 않고 있다.

이에 이렇듯 아직 정립되지 못한 무작위추출에 대한 개념에 대해 다시 정리해보고 바른 무작위추출 방법을 제안하고자 한다.

### 무작위 추출(Randomization)

바른 무작위 추출은 반드시 치료를 받는 대상과 치료를 행하는 연구자 양자 모두가 어떤 치료 방법이 배정될지에 대한 정보를 철저히 알 수 없는 상태에서 각 대상에게 치료방법이 배정된다는 조건하에서만 성립될 수 있다. 적절한 무작위 추출은 간단하게 동전던지기나 짍

수 또는 홀수 생일날짜를 따르는 등을 생각해 볼 수 있으나 연구자의 임의에 의한다거나 주중 요일에 따르는 방법은 바른 무작위 추출 방법이라 할 수 없다.

무작위 추출은 편향이 생길 수 있는 구조적 결함을 방지할 수 있게 해주며 할당 편향의 가능성을 최소화 해준다. 또한 치료 군들의 예후 인자들의 균형을 맞춰주며 치료법들간의 비교를 위해 사용하는 통계 시험의 유효성을 증대시켜주는 장점을 가진다.

### 난수(Random number)

무작위추출은 기본적으로 서로 관련성 없이 생성된 일정한 수인 난수에 기반을 두고 있다. 난수는 기본적으로 서로 동등한 선택 기회가 주어지는 숫자들이며 동전이나 일반적인 상용 컴퓨터 소프트웨어에서도 생성할 수 있다.

### 무작위추출의 방법

#### 1. 단순 무작위추출(Simple randomization)

가장 간단한 무작위추출 방법은 연구 대상이 되는 치료 방법 가지와 짍을 이루는 수를 정하여 그 숫자들로 이루어진 난수표를 생성하여 대상이 되는 군의 환자 명단과 짍을 지워주는 방법이다. 예를 들어 치료법A와 B가 있을 경우 A는 0과 B는 1과 짍을 지운 후 연구대상으로 모집된 환자수 만큼 0과 1로 이루어진 난수표를 만들어 환자 명단과 순서대로 짍을 지워 환자의 치료 방침을 결정하여 준다.

난수표를 생성하기 위해서는 현재 상용화 되어있는 컴퓨터 프로그램을 이용할 수 있고 Random.org 인터넷 사이트를 방문하면 필요한 난수의 수만큼의 동전을 선택하여 동전 뒤집기를 시행하는 간단한 과정(Fig. 1)을 통해 얻을 수 있다. 이외에도 SNOSE (Sequentially Numbered, Opaque Sealed Envelops)라는 방법은 미리 겉에서 비춰지지 않도록 검은 종이나 foil 등으로 속지 처리한 후 난수가 쓰여진 종이를 넣어놓은 봉투를 만들어서 치료 시 현장에서 개봉하여 무작위로 치료방침을 결정하는 방법도 있다(Fig. 2).

이런 단순 무작위추출의 방법은 100명 이상이 되는 환자 군에 대해 적용할 때 가장 이상적인 방법이다. 하지만 환자 군의 수가 줄어들 경우 각 치료방법에 따른 집단간 배정되는 환자수의 차이 비율이 커질 가능성이 높아진다(Fig. 3). 이를 보정하기 위해 블록 무작위추출



Fig. 1. Coin flipper from Random.org.

방법이 해결법이 될 수 있다.

2. 순열화 블록 무작위추출  
(Permuted block randomization)

환자 군의 수가 적어 단순 무작위추출 적용 시 각 군 간 모집된 환자의 수 차이가 늘어나는 경우 적용 대상이

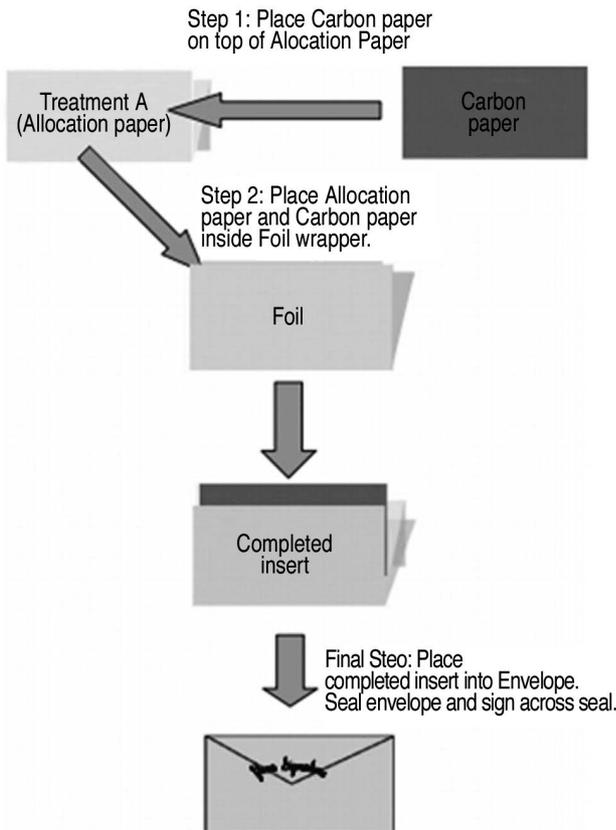


Fig. 2. SNOSE method, Doig 등<sup>2)</sup>.

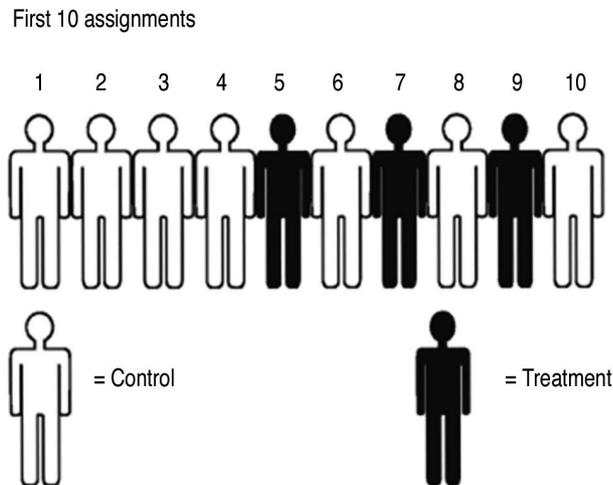


Fig. 3. Imbalance of simple randomization, Kang 등<sup>3)</sup>.

되는 방법이다. 이는 각 잠재적 연구 대상이 되는 환자 들을 동일한 크기의 몇 개의 군으로 나누고 그 각 군내 에서 무작위추출을 시행한다. 이런 블록 무작위추출 방 법은 적은 대상의 환자를 대상으로 각 치료법을 일정한 비율로 배치할 수 있다는 장점이 있다. 만일 X개의 치료 법에 대해 aX의 길이를 가진 블록에는 X개의 치료법에 대해 a명씩의 환자들을 할당하는 것이다. 예를 들어 24 명의 환자를 대상으로 A와 B 두 가지 치료법에 대한 연 구를 블록 무작위추출을 시행하는 경우 환자 군을 4명 으로 구성된 군으로 나눈다면 각 군당 2가지 치료법에 각 2명씩의 환자가 할당되며 총 6개의 군이 형성되며 반 복순열논리를 이용하여 무작위로 두 치료법을 각각의 번호를 받은 블록에 배정한다. 이 과정을 거친 후 미리 나눠놓은 환자군 블록과 치료법으로 만든 블록을 단순 무작위추출 방식으로 짝을 지워 군내의 순서대로 치료 블록 내 순서에 따라 치료 방법을 결정한다(Fig. 4).

이러한 블록 무작위추출 방법에서 블록의 크기는 치 료법의 수에 따라 다양해질 수 있고 블록의 크기가 커질 수록 연구자들이 다음 치료법을 예상하기 어려워 지는 장점이 있다. 반대로 크기가 작을 수록 이러한 예상이 용이해진다는 단점이 있으며 치료방법의 배치는 연구자 들에게 알려져서는 안 된다. 이런 블록 무작위추출 명단

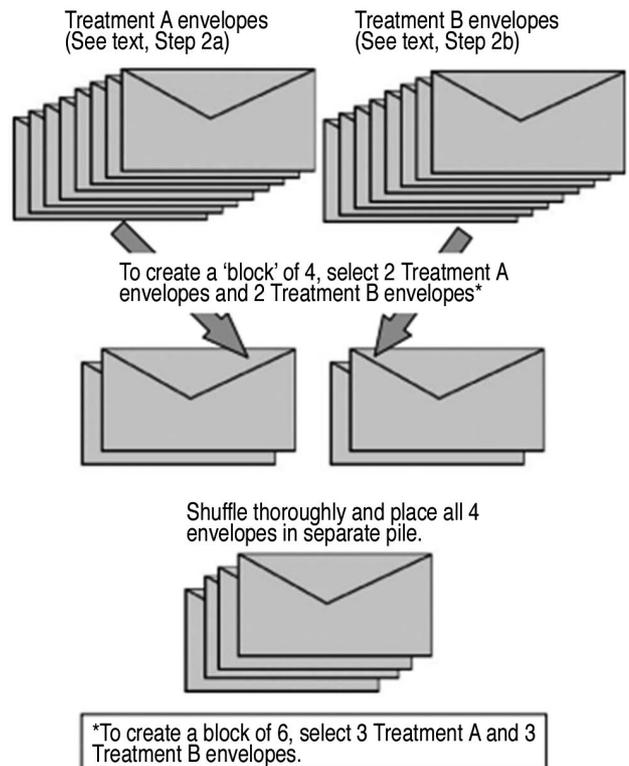


Fig. 4. Example of permuted block randomization, Doig 등<sup>2)</sup>.

| Stratified randomization       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Random numbers; stratum male   | 6                      5                      2   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Male blocks                    | <table border="1"><tr><td>B</td><td>A</td><td>B</td><td>A</td></tr></table> <table border="1"><tr><td>B</td><td>A</td><td>A</td><td>B</td></tr></table> <table border="1"><tr><td>A</td><td>B</td><td>B</td><td>A</td></tr></table> | B | A | B | A | B | A | A | B | A | B | B | A |
| B                              | A   | B | A |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| B                              | A   | A | B |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| A                              | B   | B | A |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Random numbers; stratum female | 3                      2                      4   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Female blocks                  | <table border="1"><tr><td>A</td><td>A</td><td>B</td><td>B</td></tr></table> <table border="1"><tr><td>A</td><td>B</td><td>B</td><td>A</td></tr></table> <table border="1"><tr><td>B</td><td>B</td><td>A</td><td>A</td></tr></table> | A | A | B | B | A | B | B | A | B | B | A | A |
| A                              | A   | B | B |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| A                              | B   | B | A |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| B                              | B   | A | A |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Chronological patient N.       | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Gender of patients             | M F F M F M M M F F F F M M F M M F F M M M F F   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Treatments of males            | B                      A                      B A B                      A A                      B A                      B B A  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Treatments of females          | A A                      B                      B A B B                      A                      B B                      A A  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

Fig. 5. Example of Stratification procedure, Randelli 등<sup>1)</sup>.

역시 컴퓨터 소프트웨어로 생성할 수 있다.

## 결 론

### 계층화(Stratification)

대부분의 연구에는 연구결과에 지대한 영향을 미칠 수 있는 몇몇의 요소들이 있어 연구자들은 각 연구군마다 이들 요소가 균등하게 배치되기를 바랄 수 밖에 없다. 블록 무작위추출 방법이 전반적인 수적 편중을 해결해주는 방법이 될 수는 있으나 각 치료군내 배치된 환자들이 같은 결과를 나타낼 것이라고 보장해주지는 못한다. 이런 표본의 편중을 최소화하기 위해 블록 배정 구조는 계층화라는 과정을 거쳐 연장될 수 있다.

계층화 과정은 환자를 포함기준과 배제기준에 의거하여 계층으로 나누게 되고 각 계층별로 별도로 생성한 무작위 명단과 짝 지운다. 특히 이런 계층화는 대상 환자 100명 이하의 소수 집단을 대상으로 한 연구에서 표본 편중의 문제를 해결하는데 중요하다.

예를 들어 “첫 번째 견관절 탈구 환자에게 가장 좋은 결과를 가져오는 치료법은 무엇인가?”라는 주제의 연구에 있어 성별은 치료 결과에 큰 영향을 미치는 요소이므로 계층화 과정을 거쳐 각 치료군마다 같은 비율의 성비가 배치되도록 할 수 있는 것이다.

하지만 너무 많은 포함조건과 배제조건이나 고려해야 할 요소가 너무 많아질 경우 계층을 구성하기에 필요한 대상환자의 수를 넘어서 버릴 가능성이 있다. 예로 성별과 나이를 기준으로 세 군으로 나누어 계층화를 한다면 계층군은 이미 6개가 되고 24명이 대상인 경우 각 블록 별로 4명의 환자밖에 배치할 수 없게 되어 이미 그 이상의 요소를 고려하여 추가 계층화를 하는 것은 불가능해진다.

무작위추출은 임상 연구에서 편향을 줄이고 통계적 검사를 이용한 자료 분석의 보장된 유효성을 제공한다. 무작위 추출을 위해서는 난수표가 필요하며 단순 무작위 추출은 다수의 시험 군을 대상으로 한 임상시험에 적절하고 블록 무작위 추출은 대상이 되는 시험 군의 개체수가 작을 경우 각 군의 수의 균형을 보정해 줄 수 있다는 장점을 가진 방법이다. 계층화는 시험 결과에 중요한 영향을 줄 수 있는 인자의 분포를 조절함으로써 표본의 편중을 최소화 하여 무작위 추출을 통한 임상시험의 결과의 유효성을 더 강화시켜 준다.

이렇듯 보다 신뢰도 높은 연구 결과를 도출해 낼 수 있는 방법인 무작위추출에 대한 개념 재정립 및 바른 무작위추출 방법의 제안은 연구자들에게 꼭 필요한 과정이라 할 수 있겠다.

## REFERENCES

- 1) **Randelli P, Arrigoni P, Lubowitz JH, Cabitza P, Denti M.** *Randomization procedures in orthopaedic trials.* *Arthroscopy.* 2008;24:834-8.
- 2) **Doig GS, Simpson F.** *Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers.* *J Crit Care.* 2005;20:187-91.
- 3) **Kang M, Ragan BG, Park JH.** *Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials.* *J Athl Train.* 2008;43:215-21.
- 4) **Bhandari M, Richards RR, Sprague S, Schemitsch EH.** *The quality of reporting of randomized trials in the Journal of Bone and Joint Surgery from 1988 through 2000.* *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84:388-96.
- 5) **Bridgman S, Engebretsen L, Dainty K, Kirkley A, Maffulli N, Committee IS.** *Practical aspects of ran-*

- domization and blinding in randomized clinical trials. *Arthroscopy*. 2003;19:1000-6.
- 6) **Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C.** *The quality of reporting and outcome measures in randomized clinical trials related to upper-extremity disorders. J Hand Surg Am.* 2004;29:727-34.
- 7) **Haines SJ.** *Randomized clinical trials in the evaluation of surgical innovation. J Neurosurg.* 1979;51:5-11.
- 8) **Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, Brass LM, Horwitz RI.** *Stratified randomization for clinical trials. J Clin Epidemiol.* 1999;52:19-26.
- 9) **Kirkley A, Griffin S, Richards C, Miniaci A, Mohtadi N.** *Prospective randomized clinical trial comparing the effectiveness of immediate arthroscopic stabilization versus immobilization and rehabilitation in first traumatic anterior dislocations of the shoulder. Arthroscopy.* 1999;15:507-14.
- 10) **Kirkley A, Werstine R, Ratjek A, Griffin S.** *Prospective randomized clinical trial comparing the effectiveness of immediate arthroscopic stabilization versus immobilization and rehabilitation in first traumatic anterior dislocations of the shoulder: long-term evaluation. Arthroscopy.* 2005;21:55-63.
- 11) **Pocock SJ.** *Allocation of patients to treatment in clinical trials. Biometrics.* 1979;35:183-97.
- 12) **Roberts C, Torgerson D.** *Randomisation methods in controlled trials. BMJ.* 1998;317:1301.
- 13) **Solomon MJ, Laxamana A, Devore L, McLeod RS.** *Randomized controlled trials in surgery. Surgery.* 1994;115:707-12.
- 14) **Solomon MJ, McLeod RS.** *Clinical studies in surgical journals--have we improved? Dis Colon Rectum.* 1993;36:43-8.
- 15) **Tan CK, Guisasola I, Machani B, et al.** *Arthroscopic stabilization of the shoulder: a prospective randomized study of absorbable versus nonabsorbable suture anchors. Arthroscopy.* 2006;22:716-20.
- 16) **Zelen M.** *The randomization and stratification of patients to clinical trials. J Chronic Dis.* 1974;27:365-75.

## 초 록

**서론:** 최근 임상 연구와 논문의 활성화 속에 높은 신뢰도를 보장하는 방법을 따르는 예들은 아직 많지 않다. 이에 연구의 편향을 최소화하는 무작위 추출의 개념과 바른 방법에 대해 알아보하고자 한다.

**대상 및 방법:** 최근까지 발표된 무작위 추출에 대한 문헌 고찰을 통해 무작위 추출의 기본 개념 및 필요성을 정리하고 바른 무작위 추출을 위한 조건 및 무작위 추출의 종류별 방법들(단순 무작위 추출, 순열화 블록 무작위추출, 계층화)에 대해 살펴 보았다.

**결과 및 결론:** 무작위 추출은 임상 연구에서 편향을 줄이고 통계적 검사를 이용한 자료 분석의 보장된 유효성을 제공한다. 이렇듯 보다 신뢰도 높은 연구 결과를 도출해 낼 수 있는 방법인 무작위 추출에 대한 개념 재정립 및 바른 무작위 추출 방법의 제안은 연구자들에게 꼭 필요한 과정이라 할 수 있겠다.

**색인 단어:** 무작위 추출, 난수, 편향, 계층화