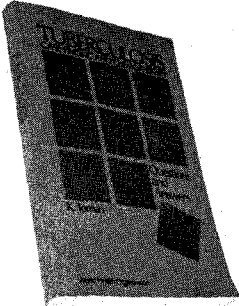




# 결핵의 발견과 화학요법

## 항결핵화학요법 (22)

권 동 원 역 / 분회역학부장 · 결핵전문의를



이것은 WHO가 발행한 토민저 「결핵의 발견과 화학요법」을 번역한 글이다.

### 연구대상 인구 및 대상자 조건

대조시험에 가입되는 기준이 분명히 명시되어야 하므로 가입에 적합한 환자뿐 아니라 제외될 환자의 형태가 분명히 정의 되어야 한다.

예 :

**대상자 :** 도말 및 배양검사상 균양성이며 아이나와 스트렙토마이신에 감수성인 균을 가진 15세 이상의 남·녀로서 치료센터로부터 5km 이내에 거주하는 환자.

**비대상자 :** 과거치료력이 있거나, 체중이 40kg 미만이거나, 당뇨나 황달이 있거나, 임신중이거나, 혹은 그지역에서 2년 이내에 이주하기 쉬운 환

자. 평가를 위해서 다양한 치료를 받는 환자군의 특성(연령, 성, 질병의 심각한 정도등)을 가능한한 균일하게 유지시키는 것이 편리하다. 가끔(비록) 시간은 걸리지만, 환자 개개인을 대조시험에 가입시키거나, 혹은 제외시킬 때, 심사원의 동의를 받도록 하는 것이 필요하다.

대조시험에 가입되는 환자의 수가 중요한 문제다. 그것은 시험의 성격과 목적, 치료군의 수, 관찰될 것으로 기대되는 차이의 크기, 결과의 유효한 비교를 위해 요구되는 정밀도 등에 의하여 주로 결정된다. 가입될 환자수와 치료군의 수 및 크기에 대한 정확한 결정은 반드시 유능한 통계학자의 자문이 있어야 한다.

이는 대조시험이란 많은 수의 환자를 필요로 한다는 것을 반드시 의미하는 것은 아니다. 오히려 만약 철저히 비교할 수 있는 군들이 만들어지면, 통계학자들은 100명이나, 혹은 그보다 더 적은 환자의 군이 충분하다고 할 수도 있다. 만약 평가되어진 군들이 비교성이 없다면, 많은 수 그 자체가 불필요한 것보다 더 못한 경우가 흔히 있다.

더구나, 큰 수는 완전히 잘못된 결과를 잘못 확신하게 만들 수 있다.

그러나 만약 요구되는 환자수가 클 필요가 있어서 환자를 가입시키는 기간이 매우 길어야 하거나, 혹은 환자수가 한 치료센터에서 취급할 수 있는 수 보다 클 경우에는 대조시험은 분산되어야 한다. 이것은 대조시험의 장점의 하나로서 한개 혹은 그이상의 국가나 대륙에 있는 일련의 센터에서 동시에 시험을 할 수 있다. 그렇게 하면, 환자의 가입 기간이 상당히 짧아지고 모든 환자들이 비록 다른 장소에서 치료를 받지만 원안에 의하여 균일하게 다루어 질 수 있다.

### 치료군 배정

환자를 다양한 치료군에 배정하는 것은 시험의 목적이 군들의 통계적 비교성을 보장하는 것이므로 대조시험의 정확한 시행을 위해서 매우 중요하다. 그러므로 치료군은 치료를 제외한 모든면에서 유사해야만 한다. 그래야만 비로소 결과의 차이가 측정될 수 있고, 다양한 치료에 기인되는 효과가 밝혀질 수 있다. 다양한 치료군으로의 배정은 철저히 무작위로 되어져야 한다. 무작위 추출과정은 자격있는 통계학자에 의해 설계되어 원안에 명시되고, 또한 철저히 지켜져야 한다. 무작위 추출이 적절히 이루어지면 얻어지는 결과의 군간 차이가 연구되는 처방의 차이때문이지 환자군의 차이때문인 것이 보장할 수 있을 것이다. 만약 무작위 추출이 부적절하면 전체 대조시험이 무효가 된다. 의학문헌은 무

작위 추출의 원리를 소홀히 여겨서 오류가 많다.

여전히 사용되고 있는 무작위 추출 방법중 어떤 것은 보장될 점이 많다. 예를 들면, 교차에 의한 무작위 추출(randomization by alternation)을 할 경우, 즉 매번 두번째 혹은 세번째 환자를 어떤 특정 처방에 배정하거나, 혹은 출생년도가 짝수 혹은 홀수에 따라 배정하는 경우는 배정된 치료가 쉽게 확인되고, 조사자나 평가자가 의식적으로나, 무의식적으로 편견을 갖지 않을 수 없기 때문에 불만족스럽다. 더구나, 이 방법은 조작을 유도한다. 예를 들면 만약 몇몇 환자가 우연히 동시에 대조시험에 가입되면 어떤 환자에게 담당자가 선호하는 치료에 배정될 수 있도록 가입 순서가 정해 질 수 있다. 많은 대조시험에서 소위 봉투 씨스템(envelope system)이라는 것이 사용된다. 즉 일련번호가 매겨진 봉합된 봉투 몇개를 조사자에게 주는데 그 속에는 각각 시험에 가입되는 환자에게 주어질 치료가 표시되어 있다. 그러나 가입시 대응하는 봉투가 개봉되기 전에 각 환자에게 주어질 일련번호가 정해져야 한다.

그렇지 않으면 몇몇 환자가 동시에 배정될 때, 봉투가 먼저 개봉되고나서 치료가 조사자의 편견에 따라 배정될 수 있다. 봉투 씨스템은 눈가림 실험(blind trial) - 즉, 약제가 그들의 모양, 맛 및 냄새에 의해서 확인될 수 없고 약제의 실제적 성격이 비밀로 유지되는 실험 - 에서도 또한 만족스럽게 작용한다. 그러한 경우에 봉투는 대응

하는 환자에 대한 약제를 포함하고 있는 용기의 번호와 일치하는 코드번호를 포함하고 있다.

빈번히 사용되는 만족스러운 확률 추출법은 일련번호들의 비밀명부가 그대로 시험에 귀속된 이해관계가 없는 중립적인 단위나 사람에게만 손에 닿게 하는 것이다. 명부에 있는 각각의 일련번호는 어떤 특정한 치료에 해당하며, 치료의 순서는 통계학자들에 의해서 보통 사용되는 임의 확률추출표에 의하여 배열된다. 조사자가 환자를 대조시험에 가입시키면, 그는 환자의 인적사항을 중립단위에 연락하고 거기로부터 그 환자에게 부여할 치료에 관한 정보를 받는다.

그러한 배열에는 실제적으로 어떠한 편견도 개입될 수 없다.

요약하면, 확률추출은 편견있는 선택을 피하고 대등한 균을 얻기 위해서 필수적이다. 정확한 무작위 배정을 하면 연구에 가입되는 각 사람이 어떤 시험군에 배정될 수 있는 동등한 기회를 가질 수 있도록 보장한다. 따라서 유사한 것이 유사한 것과 비교될 수 있다.

### 치료관리

요구되는 치료전 검사가 원안대로 시행되고 필요한 양식(예를들면 치료카드)에 기입한 후, 치료를 시작하고 원안에 명시된 대로 정확히 투여한다. 환자가 출석해야만 하는 날짜는 개인 약속 일정에 따라 치료카드에 미리 기록한다. 만약 환자가 적절한 날짜에 출석하지 않으면, 즉시 인지되어 원안대로 필요한 조치를 지체없이 취한다.

---

“ 어떤 특정한 경우에만 요구되는 특별한 검사 뿐 아니라 모든 일상적 검사는 자세히 기술되어야 한다. ”

---

만약 부작용이 발생하면, 다른 관찰결과와 함께 기록하고 원안대로 취급하고 보고해야만 한다.

만약 환자가 치료를 변경, 중단, 혹은 중지해야만 하면, 가능한한 조정센타의 허락을 얻어 시행해야 한다. 그 센타는 또한 그러한 환자들이 대조 시험의 추구조사와 평가에서 제외시킬 것인가, 지속시킬 것인가를 결정한다.

“행방불명” 및 치료 혹은 중요한 검사의 거부를 포함해서 어떠한 이유이든지 제외시킬 때는 반드시 신중히 고려해야 한다. 왜냐하면 시험의 결과가 평가로 부터 제외됨으로써 상당히 왜곡 될 수 있기 때문이다.

### 경과 관찰

원안의 특정 부분에는 여러 관찰방법과 시기가 기록될 부분이 있어야 한다. 어떤 특정한 경우에만 요구되는 특별한 검사 뿐 아니라 모든 일상적 검사는 자세히 기술되어야 한다.

예 :

세균학적 검사는 치료전과 치료후 3, 6, 11 및 12개월에 실시한다.

두개의 객담 가검물(즉석 및 이른 아침)을 수집하여 Ziehl-Neelsen 방법

으로 염색하여 검경한다. 두번째(이른 아침) 가검물로 Löwenstein-Jensen 배지가 든 세계의 배양검사 튜브에 접종한다.

약제감수성검사는 원안에 지시된 실험 요령대로 0, 6 및 12개월의 양성 배양으로부터 실시한다.

모든 관찰방법의 동일성이 보장되어야 한다. 중앙실험실에서 수행되는 전문가의 기술과 정확성을 필요로 하는 검사를 하는 것이 유용할 수 있다. 전문기관에서 수행되는 기능검사(예를들면 간, 신장 및 눈의 기능검사)와 신경학적검사(예를들면 전정<vestibular>기능)도, 유용하다.

시행될 검사 및 검사일자를 치료개시때 각 환자에게 발급하는 분석카드에 미리 기록한다. 검사 및 관찰결과를 동일한 카드에 기입한다. 이 카드에 의해서 어떤 검사를 받아야 하는가 또는 어떤 검사를 받지 않았는가를 즉시 알 수 있어서 약속 일정을 어기는 것을 극소화 할 수 있다. 너무 많이 일정을 어기면 대조시험을 망칠 수 있다. 또 다른 분석카드의 장점은 정기적으로 조정센터에 보고하기 위해서 그곳에 기입된 자료를 쉽게 발체할 수 있다는 것이다.

## 기록 및 보고

양식의 도안 및 정보의 발송을 위한 효율적 시스템의 중요성은 너무 흔히 과소 평가 된다. 양식(기록 또는 보고)은 길어서는 안되고 가능한 한 자명해야 한다. 분명한 답을 요구하는 질문만이 제시되어야 한다. 만약 답이 분

명치않고 일률적으로 되지 않으면 그것들이 어떻게 분석되고 도표화 될 수 있겠는가?

양식의 도안이 완성되기 전에 그것이 관계 직원에 의해서 잘 이해되고 또한 쉽게 기입되는지 시험해 볼 필요가 가끔 있다. 단지 X표나 O표만을 필요로 하는 미리 작성된 답을 가진 양식도 마찬가지다. 가끔 어떤 기록된 자료의 정확성을 크로스체크하기 위해서 '합정' 질문을 포함 시키는 것이 바람직하다. 그러나 대조시험의 운영과 평가에 무관한 정보를 수집하기 위해서 기록을 사용해서는 안된다.

만약 기록양식이나 카드가 잘 설계되면, 모든 요구되는 자료를 조정센터에 정기적으로 보내는 정기보고서(예를들면 주보나 월보)로 옮겨 적는 것이 용이하다. 여기에서 이러한 보고서가 확인되고, 예비 및 최종분석을 위해 필요한 자료들이 주 분석카드에 옮겨지고, 보고서가 저장된다.

보는 바와 같이, 긴 관찰기간을 갖는 결핵대조시험들은 많은 양의 자료 수집과 처리 즉, 잘 짜여진 행정 및 사무조직을 필요로 한다. 자료와 보고의 완전성 및 정확성을 계속적으로 확인해야만 하며 만일 필요하다면 즉시 보고센터에 시정요구서를 발송해야 한다. 그러므로 대규모의 많은 센터를 가진 대조시험을 하는 연구센터는 전자자료 처리 장치를 사용하여 자료개정, 확인 및 단순한 사무일에 드는 많은 시간을 절약할 수 있고 나가서는 어떠한 연구 단계에서도 빠른 분석을 할 수 있어야 한다. †