폐결핵의 대조임상시험

대한결핵협회 결핵연구원

홍 영 표

Controlled Clinical Trials of Tuberculosis

Young Pyo Hong

The Korean Notional Tuberculosis Association, Korean Institute of Tuberculosis

오늘날 폐결핵에 대한 화학요법의 치료효과가 확립이 되고 각 처방에 따라 정확한 치료율을 알 수 있게 된 것은 최근 25년간 모두 합리적으로 고안 구성되고 정확한 운용 및 관찰을 거친 대규모 대조임상시험(controlled clinical trial)과 그의 합리적인 분석 및 토론을 통하여 얻은 결론에 의한 것이다. 이러한 과학적인 평가방법이 발견되기 전에는 치료하는 사람이 개인적인 소수의 환자에 의한 치료경험에 바탕을 둔 인상(impression)에 의해서 어떤 치료방법 또는 치료약제가 유효하다 또는 무효하다고들 주장하였고 따라서 어떤 약 또는 치료방법이 실제로 유효 또는 무효하다는 것이 밝혀지기 까지에는 상당한 세월이 경과되어야 하였다. 그래서 어떤 학자의 말에 의하면 결핵치료의 역사는 현재 우리가 사용하고 있는 항결핵화학치료제가 개발되기전까지는 한마디로 말해서 무효한 약 또는 치료방법들이 번성했다가 세월이 지나면서 망해버린 역사라고 해도 과언이 아니라고까지 극언을 하고 있다. 예를 들면 결핵균을 발견한 Robert Koch는 tuberculin을 결핵치료에 사용했었고 그후에 다른 사람들에 의해서 금으로된 여러가지 제제들이 유효하다고 하여 20여년간이나 전세계적으로 널리 사용된 일도 있다. 그외의 한예로 일본의 예를 든다면 streptomycin과isoniazid가 개발된 후에 결핵치료지침에 calcium과 sodium salicylate가 유해무익하다고 발표한 바 있었는데 이때 당시의 의사회와 의사들이 분개하여 한소동이 일어났었다고 한다. 그 이유는 그 시대까지는 calcium과 sodium salicylate의 치료밖에 없었고 그 약들이 유효하다고 당시의 의사들이 실제로 믿고 있었기 때문이다. 실제로는 아무런 효과가 없었는데도 치료효과판정의 방법을 몰랐기 때문이다. 따라서 어떤 치료약제 또는 치료방법의 치료효과를 알기 위해서는 엄격하고 면밀하며 과학적으로 계획, 운용 및 분석이 된 임상시험을 시행하여야 한다. 우선 임상시험에 대한 전

체적인 소개를 하고 그후에 폐결핵화학치료의 대조 임상시험을 논하기로 한다.

임상시험

약제에 대한 임상시험은 대체로 다음과 같은 단계로 나눈다. 그러나 어떤 학자는 더 작게 구분하는 일도 있다.

임상전시험(동물시험)	Pre-clinical
임상시험	Clinical
제 I 상	phase I
제 II 상	phase II
제 III 상	phase III
제 IV 상	phase IV

1) 임상전시험

이것은 동물시험으로서 사전에 사람에게 투약했을때의 유효성 및 안전성을 추측하기 위해서 시행한다. 그리고 또한 가지 장점은 극단적인 조건에서의 관찰이 가능하다. 그래서 사람에게 적용했을 때의 유력한 가설을 얻을 수 있다. 그러나 그 반면 실험동물과 사람 사이에는 심한 단층이 있다. 예를 들면 종(species)에 의한 차이, 상태와 병태와의 차이, 실험적인 질병모형과 사람에서의 질병의 차이, 일부분의 동물조직에서의 병변과 사람전체와의 차이등의 단층이 있기 때문에 동물실험만 가지고는 직접 사람에게 그대로 적용시킬수는 없다. 따라서 실제의 증명은 사람에게 의해서만 이루어지므로 임상시험이 필요하게 된다.

2) 임상시험

㉞ 제 I 상

동물시험후에 처음 시행하는 사람에 대한 시험이다. 이 시험은 소수의 건강한 자발적인 성인지원자에 대하여 시행한다.

이때 약에 대한 사람의 안전성, 투약 용량에 따른 안전범위 그리고 사람에 있어서의 흡수 과정 및 정도, 대사과정 그리고 배설경로등에 대한 조사를 실시한다.

㉓ 제Ⅱ상

제Ⅰ상에서 건강한 사람에서의 안전성이 증명이 되면 다음으로는 소수에 환자에 대하여 제Ⅱ상의 임상시험을 실시한다. 그 주목적은 다음과 같다. 환자에 있어서의 임상효과, 부작용의 종류 및 발생율, 적정용량의 정립, 그리고 정상건강인이 아닌 환자에 있어서의 더 자세한 약리학적인 자료를 조사 수집한다.

㉔ 제Ⅲ상

이것은 대조임상시험이다. 엄밀한 시험계획을 터전으로 하여 대조군과 치료조사군으로 나누어서 관찰한다. 이 시험에 의해서 약제 또는 치료방법의 안전성, 효과, 적응의 범위, 적절한 용량의 결정을 하게 된다. 대조시험을 하는 첫번째 이유는 질병에 따라 서로 그 경과가 각기 다르고 같은 질병이라도 그 경과가 개인에 따라 다르며 거기에 더해서 자연치유경과도 있기 때문이다. 둘째로는 개체의 특성 및 병태가 서로 다르기 때문이다. 셋째로는 위약효과(placebo effect)가 있기 때문이다. 따라서 대조군 및 치료군은 치료방법만 다르고 다른 배경인자들은 모두 동일하여야 한다. 그리고 시험자와 피시험자가 서로 무슨치료를 하고 있는지를 모르고 시행하는 이중맹검법(double blind trial)이 바람직하다.

㉕ 제Ⅳ상

이것은 약의 광범위한 시판후의 장기적인 조사이다. 여기에서는 장기간 사용에 의한 영향, 장기적인 임상효과 비교, 무반응자에 대한 조사관찰, 새로운 적응증의 발견 및 조사관찰, 과다한 용량복용 또는 잘못 복용에 의한 영향, 그리고 다른 약제와의 관계등에 대하여 조사 관찰한다.

대조임상시험

모든 다른 질병에 있어서도 임상시험에서 대조군이 필요한 것과 마찬가지로 폐결핵화학치료의 임상시험에서도 대조군(control)이 필요하다. 그 이유는 간단히 전술한 바 있으나 다시 요약한다면 다음과 같다.

첫째로는 개체간에 자연치유 경향에 차이가 있기 때문이다. 개체에 따라서 폐결핵은 자연경과의 정도가 다

르며 또한 상당수의 환자가 자연치유가 되기도 한다. 가령 어떤 시기를 기준으로 해서 결핵환자의 약 30%가 자연 개선되는 경우에 「갑」이라고 하는 어떤 치료법을 시행해서 약 30%가 개선됐다고 한다면 그런 치료법은 아무런 효과가 없었다는 결론을 얻을 수가 있다. 그러나 이때 대조군을 두지 않고 결핵의 자연개선 또는 치유경향 및 그 정도를 모른다고 하면 「갑」이라고 하는 치료방법은 적어도 30%의 치료효과가 있다고 잘못 평가가 되는 것이다.

결핵치료의 가장 첫번째의 임상대조시험은 영국에서 시행한 「안정요법군」과 「SM투여군」과의 비교이었다. 이때에는 투여군에서 시험초기부터 월등히 성적이 좋았기 때문에 시험을 중도에서 종결지었는데 그 시기까지의 결과를 보면 투여군은 69%가 개선되었고 대조군은 33%가 개선되었다. 그 후에는 「SM」을 대조군으로 하여 다른 화학치료군과의 대조임상시험이 시행됐고 여러단계를 거쳐서 「INH+PAS+SM」의 표준화학치료가 정립이 된 후에는 이 표준화학치료를 대조군으로 하여 새로운 치료방법을 비교 연구하게 되었다.

둘째로는 폐결핵의 경과 및 정도가 시대에 따라 달라질 수 있기 때문에 같은 시기에 대조군을 두어야 한다.

셋째로는 개체간에 변동(fluctuation)이 많기 때문에 대조군을 두어야 한다. 성별, 연령별, 병의 정도, 성격, 병력, 특이 및 비특이성 저항력, 약제에 대한 반응, 약제의 흡수, 분포, 대사, 배설등에 있어서 개체간에 많은 차이가 있게 마련이다. 따라서 어떤 특징들이 한치유군 또는 대조군에 몰리지 않고 골고루 배당이 되도록 배분하는 것이 중요하다.

넷째로는 시험을 시행하는 사람과 시험을 당하는 피시험자의 주관적인 편향(bias)이 있기 때문에 이런 편향을 제거하는 노력이 필요하다. 여기에는 위약효과가 문제가 되는바 따라서 전술한 이중맹검법의 적용이 필요하기도 하다.

Factorial design

환자수를 더 증가시키지 않고서 여러 인자들을 서로 비교할 수 있는 임상시험방법이다. 이 시험에서는 같

Factorial design의 예

비교군	환자수	비 교
AC	50	A와 B의 비교 (AC+AD와 BC+BD)
AD	50	100명 대 100명
BC	50	C와 D의 비교 (AC+BC와 AD+BD)
BD	50	100명 대 100명

은 환자를 가지고 두개이상의 인자들에 대해서 연구 관찰할 수 있다. 가령 A와 B의 두치료군으로 나누고 이 투여군안에서 또다시 C와 D로 나누어서 무작위배 분해서 관찰하면 같은 환자에 의해서 A와 B의 비교 및 C와 D의 비교가 가능하다.

폐결핵치료에 있어서의 대조임상시험

폐결핵환자의 치료에 있어서의 대조임상시험은 주로 화학치료의 임상면을 중심으로 해서 진행이 되어 왔었다. 구체적으로 지적한다면 각약제 자체 및 용량에 따른 효과 및 부작용과 각치료 처방군의 임상효과와 부작용 및 치료종결후의 재발을 등을 알아내기 위한 시험들이 시행되었다. 그외에 결핵환자의 일반치료방법과 치료정책결정을 위한 임상시험을 시행하였다. 예를 들면 각기 자기가정에 거주하면서 통원치료하는 방법과 요양원에 입원하여 치료하는 방법의 비교, 통원환자에 대한 가정방문의 효과, 치료개시전의 내성검사의 의의 및 치료기간의 비교등이 광범위하게 시행되었다. 결핵의 화학치료 또는 관리방법, 정책결정에 결정적인 영향을 끼친 훌륭한 대조임상시험성적 또는 대조임상 시험방법의 모형적인 예에 대해서 W. Fox (1971)의 훌륭한 논문이 있으므로 여기에 그줄거리를 초역하여 소개하고자한다.

가장 초보적이고 전형적인 시험에는 전술한 바 있는 1946년 영국(MRC 1948)에서 시행된 「안정요법」과 「S M투여법」의 비교이었다. 즉 약을 투여하지 않는 군을 대조로 하고 약을 투여하는 군을 실험군으로 하여 비교하는 방법이다. 본예와 같이 차이가 현저한 사례 이외

안정과 SM투여		
	환자수	흉부 엑스선사진상의 개선율
SM투여군	53명	69%
안정군	52명	33%

의 다른 시험예에서 조심할 것은 시험자 또는 피시험자의 주관적편향이 개입되지 않도록 시험계획을 세우고 그대로 실천하도록 해야 한다는 것이다. 만약 대조군과 치료군사이의 차이가 현저하지 않을 경우에는 주관적인 편향이 개입되면 잘못된 결론을 얻게 된다. 따라서 이때는 위약을 사용하면서 시험자와 피시험자의 양자가 모두 무슨 치료를 하고 있는지 모르게 이중맹검법을 이용하는 것이 타당할 것이다. 그러나 이경우 반드시 의학윤리상 정당하여야 한다. 그러나 결핵임상

시험에서 근래에 와서는 비치료군을 대조군으로 할 필요성은 없어졌으며 표준치료방법(처방)을 대조로 하고 알고저 하는 치료방법 또는 처방을 시험군으로 해서 비교하게 된다.

두번째에는 치료처방과 처방내의 약제의 용량을 비교한 보고를 인용해 보기로 한다. 1963년 동부아프리카(East African/BMRC, 1963)에서 연구보고된 것이다. INH200mg+PAS 10gm치료군을 대조군으로 하고 INH 200mg 내지 300mg와 thiacetazone(Tb₁) 100mg 내지 150mg의 효과를 알기 위한 것이었다. 즉 INH+PAS와 INH+Tb₁의 처방비교와 INH 및 Tb₁의 작용량별 치료효과를 비교한 것이다. 그 결과 INH 300mg+Tb₁ 150mg치료군이 가장 우수하여 1년내의 균음

치료처방	환자수	균음전율
대조군		
INH200mg+PAS10gm	68	78%
시험군		
INH200mg+Tb ₁ 150mg	73	62%
INH300mg+Tb ₁ 150mg	64	83%
INH300mg+Tb ₁ 100mg	61	48%

전율이 83%이었고 다음이 INH200mg+PAS10gm로 균음전율이 78%, INH200mg+Tb₁150mg가 62%, INH 300mg+Tb₁100mg가 가장 나빠서 48%이었다. 이 결과에 따라 현재 아프리카의 표준초치료처방에서의 약 용량은 INH 300mg 그리고 Tb₁은 150mg가 되어있다.

다음으로는 폐결핵화학치료소의 초기강력치료기에 SM을 얼마동안 투여하는 것이 타당한가를 알기 위한 시험을 예시한다. 1966년에 동부아프리카시험에 의해서 INH+Tb₁에 SM1gm 매일투여를 2개월간 실시하면 균음전율이 훨씬 향상한다는 것이 알려졌다. 그런데 개발도상국가에 있어서 SM매일 투여방법은 시행상 여러가지 난점들이 많기 때문에 SM투여기간을 단축할 수 있지 않을까 생각해서 초기강력 SM투여기간을 2주일, 4주일, 8주일로 나누어서 비교해보았다 (East African/BMRC, 1970). 이 시험에서는 INH+Tb₁처방과 INH+Tb₁+SM(8주투여)의 두처방이 대조군이 된다.

	환자수	1년내균음전율
INH+Tb ₁	147	88%
INH+Tb ₁ +SM 매일 2주일	161	90%
INH+Tb ₁ +SM 매일 4주일	159	94%
INH+Tb ₁ +SM 매일 8주일	162	96%

시험결과 INH+Tb₁군은 88%가 균음전에 성공하였다. SM 2주투여군은 90%, SM 4주투여군은 94%, 그리고 SM 8주투여군은 96%가 균음전을 이루어서 결국 SM 초기강력투여기간이 길수록 효과가 좋은것이 판명되어 이 처방이 현재 아프리카의 표준처방이 되어 있다.

항결핵약제를 돈복하는 것이 좋은가 분복하는 것이 좋은가 하는 것을 밝혀낸 성적이 있다. 1960년 인도의 마드라스에 있는 결핵화학치료센터(Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras, 1960)의 보고로서 다음과 같다. INH단독 치료시행시의 돈복 및 분복별 균음전율을 본 것이다. INH 200mg 2분복+PAS를 대조군으로 하고 INH단독치료를 시험군으로 하였다. 그

처방, 용량	환자수	1년내균음전율
PAS+INH 200mg 2분복	86	86%
INH 200mg 2분복	86	44%
INH 400mg 2분복	66	56%
INH 400mg 돈복	64	67%

결과 대조군인 INH+PAS의 균음전율이 가장 높아서 86%이었고 INH 단독치료군에서는 400mg돈복군이 67%로 가장 높았으며 다음이 INH 400mg 2분복으로 56%, INH 200mg 2분복은 가장 나빠서 44%이었다. 이 결과 INH의 돈복이 우수하며 치료효과에 있어서 INH의 유효능도가 장시간 유지되어야만 하는 것은 아니라는 것이 밝혀졌다.

통원치료에 있어서 매일 치료하는 것은 환자가 자발적으로 열심히 복약해야 하는데 실제로는 잊어버리기도 하고 귀찮기도 하고 사소한 부작용때문에 복용치 않게 되기도 하는등 여러가지 원인에 의하여 복약이 소홀해지는 예가 특히 개발도상국에서 많다. 이런 결점을 보완하기 위해서 일주일에 두번 또는 한번 직접 환자가 의료기관에 잠깐 들러서 치료(복약 및 주사)를 받고 가는 방법 즉 간헐요법의 효과를 알기 위한 시험이 있었다. 이 치료방법의 장점은 투약 또는 주사를 의료요원이 직접 시행해줌으로 진료소에 태소하지 않을 경우는 틀림없이 복약하지 않은 것이기 때문에 가정방문을 포함한 여러가지 방법에 의해서 투약을 받도록 지도제동하므로써 투약을 충실히 감독할 수 있는 것이다. 그 첫번째 시도가 1964년 인도의 마드라스 연구팀(Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras 1964)에 의해서 발표되었다. 대조군은 INH 및 PAS를 매일 투여하였고 시험군은 INH(대량)+SM을 일주 2회 의료요원의 감독하에 투약하였다. 그 결과 INH+PAS 매일 투여군은 85%가 균음전되었고 주 2회투여군은 94%가 음전되었다. 그후 1주 1회의 시도도 있었

치료방법	환자수	1년내균음전율
INH+PAS 매일	66	85%
INH+SM 주 2회	72	94%

으나 1주 2회에 비하여 성적이 불량하였고 실용되지 못하였다. 1주 2회의 간헐치료법은 현재 동남아의 여러지역에서 표준화학치료처방으로 채택되어 시행되고 있다.

최근에 rifampicin(RMP)이 개발된 후에 이 약은 ethambutol(EMB)과 병용하여 재치료에 사용되었었다. 그후 동부아프리카에서의 단기치료시험(East African/BMRC, 1972)이 성공한 이래 많은 단기치료의 임상시험들이 보고되었다. 동부아프리카의 표준처방

치료처방	치료기간	치료종결시 균음전율	치료종결 후재발율
INH+SM+RMP	6개월	100%	3%
INH+SM+PZA	6개월	100%	8%
INH+SM+Tb ₁	6개월	100%	22%

INH+SM(2개월)+Tb₁ 18개월 97% 2%

인 INH+SM+Tb₁을 대조군으로 하고 INH+SM+RMP, INH+SM+PZA, INH+SM+Tb₁ 그리고 INH+SM의 6개월 단기치료를 시험군으로 하였다. 그 결과 RMP포함 6개월단기치료군은 100%가 음전하였고 치료종결후에 3%가 재발하였다. 이 보고 이후 전세계적으로 단기화학치료에 대한 대조임상시험이 전개되어 현재 많은 새로운 지견들이 발표되어 환자치료에 공헌하고 있다. 이상 항결핵화학치료방법에 있어서의 이정표적인 업적을 예시하여 대조임상시험을 소개 하였다.

부 작 용

부작용에 의한 치료탈락율을 조사한 것으로는 13개국의 21개 진료기관이 참여한 thiacetazone에 대한 조사(Miller et al., 1966)가 있었다. INH+SM+Tb₁와 INH+SM 치료군에서의 치료초 8주간의 탈락율을 비교한 것이다. Tb₁ 포함군에서 6%가 탈락하였고 Tb₁

치료처방	환자수	탈락율
INH+SM+Tb ₁	1,002	6.0%
INH+SM	987	1.4%

비포함군에서 1.4%가 조기토록하였다. Tb₁포함군이 높기는 하였으나 6%라면 허용할 수 있는 범위라고 인정되어 계속 표준처방으로 사용되고 있다.

입원치료와 통원치료

다음으로 치료처방 및 부작용 평가 외에도 결핵의 일반치료 및 관리방법에 이리한 대조임상시험방법이 도입되어 결핵관리개선에 획기적인 공헌을 한 것이었다.

가장 대표적인 것이 인도 마드라스의 결핵화학치료 센터에서 연구되어 1959년에 발표된 가정에서의 통원치료와 요양원입원치료의 대조시험(Tuberculosis Chemotherapy Centre, 1959)이다. 요양원 입원환자는 그당시 인도에서 훌륭한 시설을 갖춘 요양원에 입원시켜서 치료한 것이다. 즉 가족으로부터 격리시키고 영양가 있는 음식을 먹고 안정하면서 치료받았다. 한편 가정에서 지내면서 통원치료한 환자들은 생계를 유지하면서 음식도 부족하거나 영양가 있는 것을 섭취하지 못하고 안정도 하지 못하면서 지냈으나 항결핵화학치료만은 규칙적으로 시행하였다. 임상시험결과 양

	환자수	1년내균음전율
가정치료	82명	90%
요양원입원치료	81명	92%

치료군사이에 치료효과에는 아무런 차이가 없다는 것이 밝혀졌다. 즉 입원치료나 통원치료나 치료효과가 같았으며 영양가 있는 음식물이나 안정이 치료에 도움이 되지 않았고 가족에 대한 전염성에도 차이가 없었다는 것이 밝혀졌다. 이 업적에 의해서 전세계적으로 통원치료가 시작하게 된 것이다. 결핵치료에서는 가장 중요한 업적이다.

그외에 가장방문의 의의와 치료전 내성검사의 의의를 알기 위한 임상시험등이 있었으나 생략하기로 한다.

시험 계획수립 및 방법

다른 질환에 대한 대조임상시험과 마찬가지로 폐결핵화학치료의 비교시험도 다음과 같이 구분하여 계획을 수립해서 시행한다.

1. 대상환자의 정의
2. 대상환자의 선정 및 제외자의 규정
3. 환자배분
4. 추구검사(1)
 - 세균학적검사
 - 흉부엑스선사진

5. 추구검사(2)

부작용조사
기 타

6. 효과비교

7. 발 표

1. 환자의 정의

임상시험에 있어서 가장 먼저 문제가 되는 것은 어떤 기준에 의해서 환자를 정의하는가 하는 것이다. 즉 폐결핵의 임상시험에 있어서는 어떤 환자를 폐결핵환자라고 정의하는가 하는 것이다. 폐결핵환자의 정의는 기관지분비물에서 인형결핵균 또는 항산균이 증명되면 결핵환자라고 할 수 있고 대체로 그렇게 시행하고 있다. 만일 그렇지 않고 폐결핵의 진단을 흉부엑스선사진에 의해서 정의한다면 비활동성폐결핵환자나 치유된 폐결핵환자 또는 비결핵성호흡기질환 환자가 혼입이 된다. 따라서 특수목적에 위한 임상시험을 제외하고는 폐결핵환자는 세균학적인 정의에 의해서만 정의되어야 한다. 세균학적인 검사에서 결핵은 배양에 의한 인형결핵균의 증명으로 확신이 되지만 배양결과는 보통 수 주일이 지나야 알 수 있고 또한 결핵관리상 도말양성 환자가 중요하므로 폐결핵환자의 정의는 일차적으로는 객담검사에 의한 도말양성으로서 할 수 있고 또 그렇게 시행하고 있다.

2. 환자선정과 제외

상술한 바와 같이 세균학적으로 증명이 된 결핵환자 중 장차 시행할 임상시험의 대상이 되는 기준에 해당하는 환자를 선정해야 한다. 예를 들면 15세이상의 환자로서 초치료시험에서는 과거치료력이 없었던 환자를 대상으로 해야겠고, 재치료시험에서는 일정기간 이상 화학치료를 받고도 균음전에 실패한 환자를 대상으로 해야할 것이다.

그 다음으로는 제외될 환자의 기준을 설정해야 한다. 예를 들면 임신부, 합병증이 있는 환자, 위독한 환자 같이 폐결핵치료경과에 영향을 줄 수 있는 요인을 가진 환자, 및 매우 비협조적인 환자들은 제외될 부류에 속한다. 또한 가장방문이 불가능한 환자도 제외되는 것이 상례이다.

3. 환자배분(allocation)

임상시험에서 가장 잘못하기 쉽기도 하고 가장 중요한 대목이기도 하다. 각치료군에 골고루 편향되지 않게 배분하는 것이 가장 중요하다. 만일 한쪽에 심한 환자가 몰리고 다른쪽에는 경한 환자가 몰리게 된다면

그 시험은 가치가 없어지는 것이고 잘못된 결론에 도달하게 된다. 실제로 이와같은 잘못된 사례들이 선진국의 여러 곳에서의 임상시험에서 나중에 밝혀진 일이 있다.

배분하는 방법은 교대배분법(alternating), 계통적 추출법(systematic), 료렛트(roultte) 및 주사위법, 그리고 난수표법이 있다. 가장 흔히 쓰이는 것은 난수표에 의해서 확률화한 번호를 봉투에 넣어서 배분하는 방법이다. 이 방법도 결점이 없는 것은 아니다 현재로서는 가장 보편 화되어 있다.

배분하기전에 환자의 인자별로 대충 크게 층별(stratification)하기도 한다. 즉 정도가 비슷한 증예끼리 묶어서 그 안에 난수표에 의해 무작위 배분하는 방법이다.

4. 추구검사(1)

치료효과를 알기 위한 정기적인 추구검사를 시행한다. 가장 객관적인 것을 세균학적인 검사이다. 도말 및 배양이 이용된다. 배양양성환자에게 대해서는 약제내성 검사도 시행한다. 흉부엑스선사진 촬영도 정기적으로 실시한다. 그런데 이 필립판독은 반드시 시험에는 직접 관제가 없는 사람이 보아야 한다는 원칙이 있다. 즉 환자를 직접 치료하는 사람이 필독하거나 직접 환자를 진료하지 않더라도 시험에 직접 종사하는 사람이 판독하면 좋은 쪽이건 나쁜쪽이건간에 편향되기 쉬우므로 제 3자에게 의뢰하는 것이 옳다. 근래에 와서는 아주 흉부엑스선사진소견의 변화는 제외하고 보고하는 사례들이 증가되고 있다.

5. 추구검사(2)

부작용을 알기 위한 여러가지 설문 또는 검사를 실시한다. 그외의 사항에 대해서도 여러가지로 조사할 수 있다.

6. 효과비교검정

세균학적성적, 엑스선사진소견의 변화, 부작용의 종류 및 발생빈도등 각 부문별로 비교하는데 이들에 대한 통계학적 유의차를 검정하여 결론을 얻는다.

7. 발 표

위의 모든 것을 순서에 따라 정리해서 발표한다.

참 고 문 헌

East African/British Medical Research Council
Second Thiacetazone Investigation: Isoniazid

with the [thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa—Second investigation.

Tubercle. 1963, 44:301:

East African/British Medical Research Council
Fifth Thiacetazone Investigation: Isoniazid with thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa—Fifth investigation.

Tubercle, 1970, 51:123.

East African/British Medical Research Councils:
Controlled clinical Trial of Short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis.

Lancet. 1972, i:1079.

Medical Research Council Investigation; Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis
Brit med J, 1948, ii:769.

Miller, A.B., Fox, W., & Tall, R., : An international co-operative investigation into thiacetazone side-effects.

Tubercle, 1966, 47:33.

Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India.

Bull Wld Hlth Org., 1959. 21:51.

Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in India.

Bull Hlth Wld Org., 1960, 23:535.

Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis.

Bull Wld Hlth Org., 1964, 31:247.

Wallace Fox: The scope of the controlled clinical Trial, illustrated by studies of pulmonary tuberculosis.

Bull Wld Hlth Org., 1971, 45:559.

일반 참고서적

Barry, V.C. ed.

Chemotherapy of Tuberculosis, 1964, Butterworths, London

Good, C.S. ed.

The Principles and Practice of Clinical Trials
1976, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Heaf, F. ed.

Recent Advances in Respiratory Tuberculosis,
1968, J & A, Churchill Ltd, London.

Johnson, F.N. & Johnson S. ed.

Clinical Trials, 1977, Blackwell Scientific Publications, London.

砂原茂一

臨床醫學의 論理와 倫理.

1978. 東京大學出版會, 東京.

鈴木哲哉 編

最新臨床藥理學,

1978 Medical Research Centre, 東京.

Toman, K.

Tuberculosis, Case-Finding and Chemotherapy

1979. World Health Organization. Geneva.

Witts, L.J. ed.

Medical Surveys and Clinical Trials.

1964, Oxford University Press, London.