다기관 공동임상시험에서의 자료의 구축, 관리와 분석

이 재 원 · 박 미 라¹⁾

Database Construction, Data Monitoring and Analysis in Multicenter Clinical Trials

Jae Won Lee, Mira Park

Department of Statistics, Korea University, 5-1 Anam-dong Sungbuk-gu, Seoul 136-701

1. 서 론

우리나라에서는 대부분의 임상시험이 단일 의료가관에서 수행되고 있는 실정이다. 이러한 연구는 연구방법이 단순하고 비용이 적게 들며 자료의 수집과 관리가 쉽다는 장점이 있으나 연구의 대상이 되는 질병에 걸린 환자를 단기간내에 충분히 확보하기가 어렵고 연구결과의 객관성이 결여되는 등 많은 문제점을 안고 있다. 그러나 다기관 공동임상시험(Multicenter Clinical Trial)을 수행할 경우에는 연구의 계획, 연구자료의 수집과 관리, 연구의 운영, 중간분석, 연구결과의 최종분석 및 보고에 이르기까지 모든 면에서 단일기관의 임상시험과는 비교할 수 없을 정도로 복잡한 과정을 거치게 된다. 이러한 일련의 과정중에 연구자료의 수집과 관리, 연구의 운영과 결과분석에 관하여 자세히 논의해 보겠다.

다기관 공동임상시험을 수행하기 위해서는 과학적이고 합리적인 자료의 구축 및 관리체계가 필요하다. 국내에서는 다기관 공동 임상시험이 활성화되지 못하여 합리적인 연구자료관리와 연구운영체계가 갖춰지지 못한 실정이다. 미국이나 유럽등 대규모 임상시험연구가 활성화되어 있는 곳에서는 주로 협동기관(cooperative group)을 따로 두어 연구계획의 설계부터 연구결과분석 및 보고까지의 모든 과정을 관리하고

있다. 이러한 협동기관은 미국의 국립보건연구원(National Institutes of Health : NIH)이나 영국의 의료연구원(Medical Research Council : MRC)등으로부터 제도적인 지원을 받고 있다. 본 논문에서는 미국의 대표적인 협동기관의 하나인 Childrens Cancer Group (CCG)을 모델로 하여 자료의 구축과 관리체계를 설명하고자 한다.

제 2 절에서는 Childrens Cancer Group(CCG)의 구성 및 연구관리체계를 살펴봄으로써 협동기관에 대한 일반적인 이해를 돕고, 제 3 절에서는 그 중 급성골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia) 연구팀을 예로 들어 어떻게 자료가 관리되는가를 설명하겠다. 제 4 절에서는 연구의 중간분석 및 운영에 관하여, 제 5 절에서는 연구결과의 최종분석에 대하여 각각 알아보기로 하겠다.

2. 협동기관(Cooperative Group)

미국이나 유럽에서는 대규모의 임상시험을 주로 협동기관에서 수행하고 있는데 이 협동기관은 연구계획의 설립단계에서부터 연구결과의 보고에 이르기까지의 모든 과정을 체계적으로 관리하고 있으며 정부기관에서 대부분의 지원을 받고 있다. 각 협동기관의 중앙본부(Operation Center or Coordinating Center)에는 데이터관리자(Data Manager), 데이터체계

관리자(Database Administrator), 통계학자(Statistician), 의학연구 총괄 책임자(Director of Group Studies), 협동기관장(Group Chair)을 비롯하여 제반사무직 인원까지 총 50여명이 상주하고 있으며, 그중에 50% 이상이 통계센터(Statistics Center)를 구성하여 자료의 수집, 관리와 분석에 관여하고 있다.

미국의 경우 암연구분야에서는 10여개 정도의 대규모 협동기관이 있는데, 그 중 성인암(adult cancer) 연구에서는 East Coast Oncology Group(ECOG)과 South West Oncology Group(SWOG)등이 대표적인 협동기관이며 아동암(pediatric cancer)연구에서의 협동기관으로는 Childrens Cancer Group(CCG)과 Pediatric Oncology Group(POG)이 대표적인 기관이다. 이 절에서는 Childrens Cancer Group(CCG)을 예로 들어 협동기관의 일반적인 구성 및 연구관리체계를 설명하고자 한다. Childrens Cancer Group(CCG)은 1993년 현재 미국, 캐나다, 호주의 112개 큰 병원에서 약 3000명 정도의 의학연구자로부터 자료를 수집하고 있다. 구성원중에는 종양학자(Pediatric Oncologists), 외과의사(Surgeons), 병리학자(Pathologists), 간호사(Oncology Nurses)들이 많은 비율을 차지하고 있으며 통계학자를 포함한 150명 정도(Clinical Research Associates; 약 5%)의 인원이 자료의 수집, 관리 및 분석에 관여하고 있다. 그림 1은 인원의 구성표를 나타낸 것이다.

1993년 현재 15세 이하의 미국 전체 아동암 환자 중의 약 50% 정도가 Childrens Cancer Group(CCG) 연구에, 약 45% 정도가 Pediatric Oncology Group

그림 1. Childrens Cancer Group의 인원 구성비율.

(POG) 연구에 참여하고 있다. 다시 말해서 전체 환자 중의 약 95% 정도가 두 협동기관이 주관하는 다기관 공동임상시험에 참여하고 있는 것이다. 이 결과만 보아도 의학연구에 있어서 얼마나 다기관 공동임상시험이 일반화되었는가를 짐작할 수 있다.

Childrens Cancer Group(CCG)의 구조를 살펴보면 다음과 같다. 연구의 대상이 되는 질병에 따라 8개의 질병전략그룹(Disease Strategy Group)이 있어서 그 질병에 관한 모든 연구를 총괄하여 관리하고 있다. 또한 연구분야별로 10개의 위원회(Scientific Commit-

표 1. 질병전략그룹(Disease Strategy Groups)

- ALL(Acute Lymphoblastic Leukemia)
- AML(Acute Myeloid Leukemia)
- Lymphoma
- CNS(Central Nervous System)
- Neuroblastoma
- Bone Tumor
- Soft Tissue Tumor
- Wilms' Tumor

표 2. 연구분야별 위원회(Scientific Committees)

- Biology Research
- Cytogenetics
- Genetic Epidemiology
- Clinical Epidemiology
- New Agents
- Bone Marrow Transplant
- Local Tumor Control
- Long Term Follow-up
- Cancer Control Research
- Supportive Care

표 3. 직종별 위원회(Discipline Committees)

- Surgery, General
- Neurosurgery
- Orthopedic Surgery
- Radiation Oncology
- Pathology
- Tumor Imaging
- Nursing
- Clinical Research Associates
- Neurology
- Psychology

tee)와 직종별로 10개의 위원회(Discipline Committee)가 있는데 이들 위원회는 각 연구별로 구성되는 위원회(Study Committee)와 서로 협조하여 체계적으로 연구를 관리하고 있다. Childrens Cancer Group(CCG)에서는 1993년 현재 162개의 다기관 공동임상시험이 진행중에 있다. 표 1에서 표 3은 각 위원회의 명칭을, 그림 2는 각 위원회들간의 연계를 보여준다.

3. 자료체계의 구축 및 관리

앞절에서는 미국의 대표적인 협동기관의 하나인 Childrens Cancer Group(CCG)의 구조와 연구관리 체계에 관하여 알아보았다. 이 절에서는 자료의 수집과 관리과정에 대하여 알아보겠다. 각 연구마다 의학연구자, 통계학자와 자료관리에 관여하는 인원으로 하나의 팀(Disease Area Team)을 구성한다. 그림 3은 이의 구조를 보여준다. 통계학자는 중앙본부에 상주하고 있으면서 통계센터내에서 자료체계가 구축되고 관리되는 일련의 과정에 대해 총괄적인 책임을 지는 한편 질병전략그룹(Disease Strategy Group)과 연구위원회(Study Committee)위원들과 상호협조하여 각 연구를 관리하게 된다. 일련의 과정을 요약하면, 각 일선 의료기관에서 보내진 자료를 데이터관리자(Data Manager)가 일차로 검토하여 잘못된 자료는 다시 원래의 병원으로 보내고 제대로 된 자료는 컴퓨터에 입력한다. 데이터체계관리자(Database Administrator)는 입력된 자료를 컴퓨터 프로그램을 이용하여 재검토한 후에 자료체계를 구축한다. 통계학자는 이 자료를 받아 환자의 적격기준(eligibility criteria)과 연구약정의 위배(protocol violation)여부등 연구자의 입장에서 검토해야 할 사항들을 확인한다. 한편 자료양식의 원본은 자료실에 보관되고 사본은 분야별로

그림 3. 자료관리팀(Disease Area Team)의 구조.

표 4. 급성골수성백혈병에 관한 CCG 임상시험

CCG-251	1979-1983 (n=508)
↓	
CCG-213P	1983-1985 (n=195)
↓	
CCG-213	1985-1989 (n=591)
↓	
CCG-2861	1986-1989 (n=143)
↓	
CCG-2891	1989-1994 (n=842 as of 01/94)
↓	
CCG-2004	1994-1998 (Protocol)

나뉘어 담당연구자에게 넘겨져 다시 확인하는 절차를 거치게 된다.

보조통계학자(Assistant Statistician)는 통계학 석사 출신으로 전산관련분야의 석사출신인 데이터체계관리자(Database Administrator : DBA)와 협조하여 자료를 관리하게 되며, 데이터체계관리자와는 별도로 독자적인 통계프로그램을 이용하여 데이터의 정확성을 재확인한다. 다시 말해서 5명(일선의료기관의 자료관리자, 자료체계관리자, 보조통계학자, 통계학자)이 서로 독립적으로 자료를 확인하는 절차를 거치게 된다.

이 절에서는 Childrens Cancer Group(CCG)의 8개 질병전략그룹중의 하나인 급성골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia : AML) 전략그룹을 예로 들어 어떻게 자료가 관리되는가를 설명해 보겠다. 급성골수성 백혈병(AML) 전략그룹은 1970년대초부터 여러

그림 2. 위원회들간의 연계.

연구를 체계적으로 수행해왔는데, 1979년 이후 가장 주축이 되었던 제 3 상 임상시험(Phase III trial)은 표 4와 같다.

그 중 하나의 연구인 CCG-2891을 예로 들어 설명하겠다. 자료체계관리자(Database Administrator)는 자료관리자(Data Manager)로부터 받은 자료를 검토한 후에 자료체계를 구축하고 정규보고서(Routine Reports)를 작성하여, 통계학자에게 넘겨준다. CCG-2891 연구의 경우, DBA(Michael Goay)가 통계학자(이재원)에게 넘겨준 자료의 한 예가 표 5에 실려있다. 예를 들어 환자가 연구에 들어올 당시 작성한 자료양식(On-study Form)에 대한 화일(A : /2891/

표 5. CCG-2891 연구에서의 자료화일의 예

DATE : August 15, 1991

TO : Jae Won Lee, Statistician

FROM : Michael Goay, Database Administrator

SUBJECT : Database Dumps(for CCG-2891)

Name	Output File
Summary	A : \2891\SUM.FLT
Toxicity	A : \2891\TOX.FLT
Old Induction	A : \2891\REC3.FLT
New Induction	A : \2891\REC11.FLT
Patient Registration	A : \2891\REG1.FLT
On-Study	A : \2891\REG2.FLT
Eligibility	A : \2891\REG10.FLT
Pre-Transplant	A : \2891\REC12.FLT
BM Transplant	A : \2891\REC13.FLT
Infection Report	A : \2891\REC15.FLT
BMT Follow-up	A : \2891\REC16.FLT
Conventional Chemo	A : \2891\REC21.FLT
Relapse	A : \2891\REC20.FLT
Relapse Follow-up	A : \2891\REC25.FLT
Death Registration	A : \2891\REC27.FLT

표 6. CCG-2891 연구에서의 정규보고서
(Routine Reports)

- Data delinquency report
- Patient registration list
- Eligibility review
- Toxicity summary
- Patient status and outcomes
- On study summary report
- Infection summary

REG2. FLT)의 경우 1993년 7월 현재 약 700여명의 환자의 자료가 각 환자마다 12줄에 걸쳐 수록되어 있다. 이 예만 보아도 각 연구마다 얼마나 방대한 자료체계가 구축되고 관리되는가를 쉽게 짐작할 수 있겠다. 표 6은 자료체계관리자가 작성한 정규보고서(Routine Reports)들을 보여주고 있다.

CCG-2891 연구위원회(Study Committee)는 13명의 의학연구자로 구성되었는데 각 위원들은 각자 맡은 분야에 해당하는 자료양식(Data Forms)과 정규보고서(Routine Reports)를 중앙본부로부터 정기적으로 받아서 검토를 하게 된다. 통상 자료양식은 2개월마다, 정규보고서는 6개월마다 받는 것이 관례이다.

통계학자는 질병전략그룹(Disease Strategy Group)과 연구위원회(Study Committee)에 동시에 속해 있으면서 다른 연구위원들과 자주 접촉을 하는데, 특히 연구약정(protocol)의 위배(violation) 및 수정(amen-dment) 여부를 연구팀의 좌장(Study Chair) 및 전략그룹의 책임자(Strategy Group Chair)와 논의하여 판단하는 것이 중요한 임무중의 하나이다. 또한 자료체계관리자로부터 받은 방대한 자료를 정기적으로 분석하여 현재까지 자료로부터 얻은 결과가 계획했던 연구의 방향과 일치하는지를 점검한다. 통계학자의 분석결과는 연구팀좌장에게만 보고되고 중간점검위원회(Data Monitoring Committee)가 정식으로 소집 되면 선정된 중간점검위원회 위원들에게만 일부분 공개된다. 중간점검위원회의 구성과 활동에 관해서는 다음절에서 자세히 설명하기로 하겠다.

4. 중간점검(Interim Monitoring)

임상시험을 행하는데 있어 미리 계획된 적절한 시기에 단 한번의 분석을 함으로써 치료법의 효과등을 검정하는 것은 통계적 측면에서 볼 때 비교적 간단한 일이다. 그러나 실제로는 연구의 합리적인 운용과 환자의 안전을 위하여 정기적인 중간점검(interim monitoring)이 필요하게 된다. 예컨대 제 2 상 실험에서 새로운 치료약의 치명적인 독성이 여러 환자들에게서 발견되면 임상시험 중간에 투약의 감량을 고려하는 것이 바람직할 것이다. 또한 제 3 상 실험에서 중간분석을 행한 결과 어떤 처리가 다른 처리에 비해서 월등히 효과적인 것으로 드러났다면 실험을 일찍 종료하여 환자들에게 효과가 적은 약을 처방하지 않

도록 하는 것이 필요하다. 따라서 연구자는 연구설계 단계에서부터 이러한 중간점검을 고려하여 적절한 통계적 방법을 채택하여야 한다. 이러한 중간점검과 관련한 임상적, 통계적 문제점들이 다양하게 논의된 바 있다(cf. DeMets, 1984). 올바른 분석을 위해서는 중간분석의 각 단계에서 사용되는 유의수준이 조정되어야 하는데 이를 위한 통계적 기법으로 임상시험중 몇 차례 정해진 수의 계획된 분석을 실시하는 집단축차검정법(group sequential test)이 많이 개발되어 왔다(cf. Lee, 1994).

일단 연구의 점검에 대한 통계적인 기준이 결정되고 난 후에 해결해야 할 중요한 문제중의 하나는 누가 자료를 점검하고 여러가지 결정에 대한 책임을 지느냐하는 것이다. 미국 및 유럽에서는 임상시험을 행하는데 있어 중간점검위원회(Data Monitoring Committee)의 운영이 보편화되어 있으며, 이 위원회는 중간분석결과가 과학적으로 타당한 것인지를 점검하고 환자와 공공의 이익이 최대한 보장될 수 있는 결정을 내려야 한다. 위원회의 역할 및 운영원칙에 대해 많은 논의가 있어왔다(cf. Green et al., 1987 ; Geller, 1987).

중간점검위원회는 대체로 연구개발자(연구의 좌장, 통계학자등) 및 관련 분야의 외부인사로 구성되어 있는데 외부인사를 참여시키는 이유는 연구개발자는 어느 정도 연구결과에 대해 이해관계를 갖고 있기 때문에 연구의 계속여부를 결정하는 문제에 있어서 완전한 객관성을 유지하지 못할 우려가 있기 때문이다. 예를 들어 프랑스에서는 연구의 좌장, 담당통계학자, 변호사, 스폰서 및 신부가 참여한다. 한편 Childrens Cancer Group(CCG)에서는 통상 연구의 좌장, 담당통계학자, 그룹회장의외에 미국국립보건연구원

(National Institutes of Health : NIH)을 대표해서 연구관련 전문의학과 통계학자, 윤리학자가 위원회에 참여하고 있다. CCG-2891 연구의 경우 중간점검위원회(Data Monitoring Committee)의 구성원은 표 7과 같다.

임상시험에 참여한 임상외가 중간분석결과를 알게 되면 연구수행에 영향을 미치게 되기 때문에 대규모 다기관 임상시험(multicenter clinical trial)에서는 위원회 외부의 참여자들에게는 그동안 참여한 환자의 수, 관찰된 독성 및 합병증에 대한 정보등의 극히 제한된 정보만을 제공하고 있다. 또한 중간결과를 알려줄 필요가 있을 때에도 치료법을 x, y등의 부호형식으로 표기하여 특정치료에 대한 개인적인 편견을 제거해야 하는데 이러한 방법이 완벽한 해결책이 되지는 못하므로 세심한 주의가 필요하다.

Childrens Cancer Group(CCG)을 비롯한 대부분의 협동기관(cooperative group)들은 6개월에 한번씩 전체모임(group meeting)을 소집하여 각 연구위원회별로 연구위원들이 한자리에 모여 토의를 하고 있는데 통상적으로 중간점검위원회도 이 일정에 맞추어 소집되고 있다. CCG-2891의 경우, 1992년 11월부터 공식적으로 중간점검위원회가 소집되었는데 1993년 11월에 소집된 세번째 모임결과에 따라 초기유도치료법(induction regimen)의 확률화가 중단되는 큰 변화가 있었다.

5. 자료의 최종분석

이러한 과정을 통하여 구축된 자료의 분석방법은 임상시험을 계획하는 단계에서부터 미리 고려되어 표본수의 결정 및 연구설계의 수립등에 반영되어야 한다. 여기서는 Childrens Cancer Group(CCG)에서 최근에 수행되었던 급성 골수성 백혈병 연구 CCG-2891을 예로 들어 설명할 것이다. 이 연구의 주목적은 새로운 유도치료법(induction regimen)이 반응비율(remission rate) 및 생존비율(event-free survival)을 향상시키는가를 연구하는 데에 있다. 또한 화학적치료법과 두가지 형태의 골수이식수술(자기골수이식, 골수기증자로부터의 이식)의 치료효과를 비교하는데 있다. 일반적으로 카이제곱검정법(χ^2 -test), 카플란-마이어(Kaplan-Meier)방법 및 로그-순위 검정법(log-rank test)등의 통계적 분석방법이 자주 사용되는데,

표 7. CCG-2891 중간점검위원회
(Data Monitoring Committee)

William Woods : 연구팀의 좌장(Study Chair)
Beverly Lange : 전략그룹책임자 (Strategy Group Chair)
Archie Bleyer : CCG의 회장(CCG Chair)
Jae Won Lee : 통계학자(Study Statistician)
Richard Simon : 국립암연구소 통계학자 (NCI Statistician)
Outside Physician : 관련분야의 의학자

그림 4. CCG-2891의 구조표(Schema).

그림 5. 두가지 유도치료법의 생존분포곡선

이러한 방법들이 CCG-2891 연구에서 실제로 어떻게 적용되었는가를 살펴보기로 한다.

그림 4는 CCG-2891 연구의 구조표(Schema)이다. 구조표에서 보듯이 연구에 참여한 환자는 2종류의 유도치료법(induction regimen) 중 하나에 확률화과정을 통하여 할당된다. 두가지 모두 5가지 약(Dexamethasone, Cytarabine, Thioguanine, Etoposide and Rubidomycin : DCTER)을 4일동안 투여하는 것인데, 하나는 10일간격(intensive timing)으로 다른 하나는 14일간격(standard timing)으로 투여하는 것이다. 4주기(cycle)의 유도치료후에 반응(remission)상태에 있는 환자는 다음의 세가지 치료법 중 하나를 받게

된다. 즉, 골수기증자가 있으면 골수기증자로부터 골수이식수술(allogeneic bone marrow transplant)을 받고 골수기증자가 없으면 화학치료법(chemotherapy)과 자기골수이식수술.autologous bone marrow transplant)중의 하나로 확률화과정을 거쳐 할당된다.

1993년 1월 현재 63명의 환자중에서 두가지 유도 치료법은 1일간격(intensive timing)에서 76%, 14일간격(standard timing)에서 74%로 비슷한 반응율(remission rate)을 보이고 있다. 카이제곱검정결과 p 값은 0.622로 반응율의 차이는 통계적으로 유의하지 않다고 할 수 있다. 하지만, 10일간격(intensive timing) 치료법은 생존함수 추정치(event-free survival)를 크게 향상시키고 있다. 그림 5는 두가지 유도치료법(induction regimen)의 생존함수 추정치를 나타내고 있다.

그룹간에 생존분포를 비교할 때 가장 많이 적용하는 방법 중의 하나는 어느 한 시점을 택해서 그 시점에서의 생존함수 추정치를 비교하는 것인데, 이런 경우에는 카플란-마이어 추정치를 비교한다(cf. Kaplan and Meier, 1958). 이때에 Greenwood(1926)의 공식을 이용하여 구한 카플란-마이어 추정치의 분산을 사용하게 된다. CCG-2891 연구의 경우, 3년 시점에서의 카플란-마이어추정치는 10일간격(intensive timing)과 14일간격(standard timing)에서 각각 45%와 28%이며, p 값은 0.0001로 된다.

또 다른 방법으로 어느 한 시점을 선택하지 않고 전체적으로 생존분포를 비교하는 방법이 있는데, 그

률간에 순간위험율의 비(hazard rate ratio)가 일정하다고 가정하면 로그-순위검정(log-rank test)이 가장 효율적인 검정법이 된다(cf. Peto and Peto, 1972). CCG-2891연구의 경우 로그-순위 검정결과 p 값은 0.023이 된다. 두가지 중 어느 방식을 선택하더라도 생존분포는 유의한 차이를 보이고 있으며, 따라서 10일간격(intensive timing)치료법이 생존함수추정치(event-free survival)를 향상시킨다고 결론내릴 수 있다.

References

- 1) DeMets D : *Can early stopping procedures impact significantly on the efficiency of clinical trials without serious loss of information ?* *Statistics in Medicine* 1984 ; 3 : 445-451
- 2) Geller N : *Planned interim analysis and its role in cancer clinical trials*, *Journal of Clinical Oncology* 1987 ; 5 : 1485-1490
- 3) Green S, Fleming T, and O'Fallon J : *Policies for study monitoring and interim reporting of results*, *Journal of Clinical Oncology* 1987 ; 5 : 1477-1484
- 4) Kaplan EL, and Meier P : *Nonparametric estimator from incomplete observations*, *Journal of the American Statistical Association* 1958 ; 53 : 457-481
- 5) Lee JW : *Group sequential testing in clinical trials with multivariate observations : A review*, *Statistics in Medicine* 1994 ; 13 : 101-111
- 6) Peto R and Peto J : *Asymptotically efficient rank invariant test procedures(with discussion)*, *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. A* 1972 ; 135 : 185-206

1992년 12월 1일 현재

1. 원고의 종류는 원저, 임상 및 증례보고, 종설, 논평 등으로 한다.
2. 타지(誌)에 이미 게재된 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 임의로 타지에 게재할 수 없다.
3. 원저 또는 임상 및 증례보고에 있어서 국문 원고에는 영문 초록을 첨부하며 국문을 원칙으로 하나 외국어 원고인 경우에는 국문초록을 첨부하여야 한다.
4. 원고는 컴퓨터 디스켓으로 제출하는 것을 원칙으로 하며 원고제출시 컴퓨터 디스켓 1개와 행간을 두줄 간격으로 인쇄하여 2부를 첨부한다. 컴퓨터 디스켓은 원고심의 종료후 제출한다. 원고지로 제출할 경우는 200자 원고용지에 형서하여 원본과 복사본 1부를 첨부하여 제출한다.
5. 학술용어는 대한의학협회 발행 의학용어집에 준하여 국문으로 쓰고 번역이 곤란할 때에만 외국어로 쓰도록 한다.
6. 약물의 명칭으로 code명은 가급적 피하고 일반명(USAN, BAN, INN 기준)이나 화학명을 사용하며 상품명은 괄호안에 포함시킬 수 있다.
7. 인명, 지명, 그밖에 고유명사는 그 원자(原子)를, 숫자는 아라비아 숫자를, 도량형은 미터법을 사용하고, 검사실 성적의 단위는 가급적 SI단위를 사용한다.
8. 원저의 경우 작성요령은 다음과 같다.
  - 1) 논문순서는 1) 제목(요약된 제목 포함), 2) 영문초록 및 중심단어, 3) 본문(서론, 연구대상 및 방법, 결과, 고안, 요약), 4) 감사의 글, 5) 인용문헌, 6) 표, 7) 그림으로 한다.
  - 2) 초록은 연구배경, 방법, 결과, 결론(Background, Methods, Results, Conclusion)의 4항목으로 나눈 규정된 형식을 사용한다.
  - 3) 본문의 고안 다음에 요약은 초록과 같은 형식인 연구배경, 방법, 결과, 결론의 4가지 항목으로 작성한다.
  - 4) 제목 페이지에는 교신저자(correspondence)를 소속, 주소, FAX 및 전화번호와 함께 표기하고 제목부터 각장에 페이지 번호를 부여한다.

9. 그림은 흑색으로 정밀하게, 표는 간단하게 그리며 그림에는 설명을, 표에는 제목을 각각 붙여야 하며 사진은 선명한 것이어야 한다.
10. 원고의 내용상 중요한 중심단어(Key Word)를 2~5개 정하여 초록에 첨부한다.
11. 참고문헌은 원고말미에 인용 순서대로 기재하고 본문에는 "어깨번호"를 붙이되 다음 양식으로 기재하여야 한다.

1) 잡지: 저자. 제목. 잡지명 발행년도; 권수: 면수(시작~끝)(공저인 경우에는 모든 공저자를 기입하고 영문 성명은 last name을 앞으로 내고 기타는 initial만 표시한다).

예)

국문: 이웅구, 윤정환, 조승연, 심원흠, 김성순, 정남식. 고지혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 임상적 효과. 순환기 1991; 21: 567-572

영문: Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. Ann Intern Med 1979; 90: 85-91

2) 단행본: 저자명. 도서명. 판. 발생, 발행지, 면수(시작~끝), 발행년도

예) Snedecor, GW, Cochran, WG. Statistical Methods. 6th ed. Iowa State University Press, Ames, IA, 342-343, 1967

12. 원저 또는 임상 및 증례보고에 있어서는 소정의 논문게재심사료를 받는다. 도안료 및 재판비와 그밖의 특수 인쇄를 필요로 할 때에는 그 실비를 저자가 부담하여야 한다.
13. 원고 중 필요할 때에는 원문에 영향을 미치지 않는 범위내에서 자구와 체제를 편집방침에 따라 편집위원이 이를 고칠 수 있으며 꼭 필요한 학술용어를 제외하고는 한글로 고칠 수 있다.
14. 원고의 게재여부는 원고심사 후 편집위원회에서 결정하며, 본 규정에 맞지 않는 원고는 개정을 권유하거나 게재를 보류할 수 있다.