

12. Special Topics

2005. 12. 7.

의료관리학교실 은상준

1. Data set이 환자군과 대조군을 짝짓기(match) 한 것이라면 어떻게 할 것인가?

- 일부 연구 과제는 환자군을 대조군에 짝지음으로써 보다 효율적으로 해답을 얻을 수 있다. 사실, 많은 전통적인 역학은 짝지은 환자-대조군 연구에 기초하고 있다. 환자군과 대조군은 중요 변수에 대해 개별적으로(individually) 짝지어진다(여기서 핵심은 개별적으로 짝지어진다는 점이다. 환자군과 전반적으로 비교가능한 대조군을 선택하는 것은 짝지은 디자인이 아니다).
- 짝짓기의 장점은 무엇인가? 환자군을 잠재적인 혼란 변수에 대해 짝짓기 한 대조군이 있다면 보다 작은 표본수로도 동일한 답을 구할 수 있다. 그 이유는 짝짓기 한 잠재적 혼란 변수에 대해 환자군과 대조군 사이의 차이를 보정할 필요가 없기 때문이다.
- 짝짓기가 왜 다변수 분석에 여전히 필요한 혼란변수의 영향을 제거하는지 의문이 들 수 있다. 한 가지 독립변수만의 결과에 대한 영향을 평가하고자 하고, 관련된 모든 혼란 변수에 대해 짝짓기 하였다면, 다변수 분석을 시행할 필요가 없다. 대신 등간 변수에 대해 paired t test를 또는 이분형 변수에 대해 McNemar's test를 시행할 수 있다. 그러나, 짝짓기가 짝지어진 변수에 대해서 혼란 영향을 제거하지만, 짝지어지지 않은 다른 잠재적 혼란변수가 존재할 수 있다. 또한, 특정 변수에 대해 짝짓기를 하였다면, 이 변수의 결과 변수에 대한 영향은 평가할 수 없다.
- 이 책에서 논의한 세 가지 모형은 환자군과 대조군을 개별적으로 짝짓기 한 연구에 적합하지 않은데, 이는 분석에서 환자군과 대조군이 서로 연결되지 않기 때문이다. 즉, 100명의 환자군을 100명의 대조군과 짝짓기를 하였다면 이상에서 언급된 방법으로 분석되어야 하지만, 컴퓨터는 어떤 case가 control과 함께 분석되어야 하는지 알지 못할 것이다. 이 경우 분석은 개별적으로 짝짓기 되지 못한 것이다.
- 짝지어진 표본에 모형을 적용시키기 위해서 연결된 짝마다 변수를 만들어서 분석에서 이 변수들을 보정하는 방법을 사용할 수 있다. 문제는 이 경우 (짝지어진 짝의 수 - 1) 만큼의 많은 변수가 생긴다는 것이며, 또한 표본수의 크기와 상관없이 변수마다 2개 이하의 대상을 가질 것이기 때문에 효과를 발견해낼 검정력이 충분하지 못하게 된다는 점이다.
- 개별적으로 짝짓기 된 자료를 분석할 때 다변수 모형이 사용가능하다(표 12.1).

Repeated measures analysis of variance와 conditional logistic regression을 사용할 수 있으며 흔히 이용된다. Proportional hazards model의 변형(i.e., marginal approach)이 사용될 수 있으나 보다 복잡하며 생물통계학자의 도움이 필요하다.

표 12.1 Multivariate models for incorporating individually matched data

Interval outcome	Dichotomous outcome	Time to dichotomous outcome
Repeated measures analysis of variance	Conditional logistic regression	Marginal approach (for proportional hazards analysis)

- 식욕억제제가 원발성 폐고혈압을 유발하는지에 관한 연구는 짝지은 다변수 모형에 대한 좋은 예이다. 원발성 폐고혈압은 많은 위험추정요인에 의한 드문 질환이다. 따라서, 원발성 폐고혈압 환자 95명을 대조군 335명과 연령(5세 단위), 성별, 연간 의사 방문횟수에 따라 짝짓기하였다.
- Conditional logistic regression을 시행하여 진신성 고혈압, cocaine 사용, 흡연 상태와 같은 잠재적 위험요인을 보정한 후 식욕억제제 사용은 원발성 폐고혈압의 위험 증가와 연관되었다(OR=6.3; 95%CI=3.0-13.2). 또한 용량-반응 관계를 보였는데, 식욕억제제를 3개월 이상 복용한 경우 복용하지 않은 사람보다 고혈압 발생 위험이 23배 높았다(OR=23.1; 95%CI=6.9-77.7).

2. Data set이 동일 대상에 대한 결과의 반복적 관찰인 경우 어떻게 할 것인가?

- 지금까지 논의한 다변수 분석방법은 결과를 한 번만 관찰하였다고 가정한 것이다. 그러나, 다변수 모형은 동일 대상에 대한 결과의 반복적 관찰인 경우도 분석 가능하다(표 12.2).

표 12.2 Methods of analyzing data with repeated observations of outcome for the same individuals

Interval outcome	Dichotomous outcome	Time to dichotomous outcome
Repeated measures analysis of variance	Conditional logistic regression	Counting process Marginal approach
Change scores Slope	Generalized estimation equations	

- 동일 대상에 대한 반복 관찰 연구에서, 각 case는 그 자체로 control이다. 따라서, 짝짓기 모형처럼 각 case를 그 자신에 대해 개별적으로 연결할 필요가 있다. 이 것이 표

12.2에 나열된 방법이 표 12.1의 방법들과 유사한 이유이다.

- Repeated measures analysis of variance는 반복적 관찰과 등간 척도의 결과로 구성된 자료를 분석할 수 있다. 때로는 다른 대상에 대하여 다른 횟수의 반복 관찰이 될 수 있다. 이 경우도 unbalance repeated measures 모형을 통해 다른 횟수의 반복 관찰을 분석할 수 있다.
- 등간 척도의 결과에 대한 반복 관찰 자료를 분석하는 다른 방법은 change score를 만드는 것이다. Change score는 연구기간 중 결과변수의 절대적 혹은 상대적 변화이다.
- 6개월 간격으로 2번 측정된 혈압의 경우를 생각해보자. 절대적 변화는 이들 값을 빼주면 된다. 이(혈압 변화)를 새로운 결과변수로 사용할 수 있다. 이러한 방식으로 고혈압 약물치료와 같은 독립변수가 결과에 어떻게 영향을 미치는지를 동일 대상에 대한 반복 관찰을 분석하는 방법을 사용하지 않고서도 파악할 수 있다.
- Change score는 절대적 변화보다 상대적 변화를 평가하는데도 적용될 수 있다. 이는 baseline score로 change score를 나누어주면 된다. 예를 들어 CD4 lymphocyte 숫자에서 6개월 간 100 cell 수의 변화는 질환의 진행과 관련되어 있는데, 만약 200개에서 100개로 감소한 경우와 1,200개에서 1,100개로 감소한 경우, 절대적 변화는 100개로 같지만, 전자의 상대적 변화($100/200=.5$)가 후자($100/1,200=.08$)보다 더 크다.
- Change score는 2회 이상의 관찰에서는 사용할 수 없다. 하지만, 연구기간 동안 변화 양상을 측정할 수 있다. 즉 시간경과에 따라 각 case의 관찰값을 plotting하여 각 case의 기울기(slope)를 결정하는 것이다. 이 기울기를 종속 혹은 독립변수로 사용할 수 있다. 이는 시간에 따라 직선형으로 증가 혹은 감소하는 변수에 적합하다.
- Baseline score로 change score를 나누는 것과 유사하게 절편으로 기울기를 나누어줄 수 있다. 이렇게 함으로써 낮은 값에서 발생한 종속변수의 변화는 높은 값에서의 변화보다 더 가중된다.
- 기울기를 사용하는 방법의 장점은 한 번의 측정이 결측되었거나 계획되지 않는 시점에 측정된 case를 잃지 않는다는 것이다. 기울기를 구하기 위해서는 어떠한 시점에서든 2개의 값만 있으면 된다. 그러나, 연구자들은 보통 타당한 기울기를 구하기 위한 최소한의 횟수를 정할 것이다. 최소 측정 횟수에 미치지 못하는 경우는 결측으로 처리한다.
- 시간 경과에 따른 이분형 결과변수의 반복 측정 자료의 종적 연구에서는 generalized estimating equations라는 방법을 사용할 수 있다. 이는 여러 번 방문한 결과에 대한 자료에 특히 적합하다. 예를 들어, HIV에 감염된 혈액을 수혈받은 사람 중 구강 캔디다증 존재 유무에 관한 연구에서 6개월마다 구강검사와 CD4 세포수 검사를 실시했다. Logistic 함수를 모형화하기 위해 generalized estimation equation을 사용하여 최근 방문시 CD4 수가 낮은 경우와 지난 방문에서 구강 캔디다증이 있었던 경우는 최근 방문에서 구강 캔디다증 존재와 연관되어 있었다.
- Change score와 달리 generalized estimation equation은 각 참여자에 대한 다중 결과를 분석하게끔 한다. 동일 대상에서 반복 발생 또는 무발생은 독립적이지 않다. 일반적으로, 결과가 한 번 발생한 경우 동일 결과가 다시 발생할 가능성이 더 높으며, 반대로

연구기간 동안 결과가 발생하지 않은 경우 향후 그 결과가 발생할 가능성이 낮다. 이 책에서 논의한 세 가지 방법(다중선행회귀분석, 로지스틱 회귀분석, 비례위험모형)은 독립적 관찰을 가정한다. Generalized estimation equation의 강점은 관찰의 독립성 결여를 고려할 유의 수준을 보정하여 관찰의 비독립성을 고려할 수 있게 한다는 것이다.

- 이 기법은 매우 유연하다. 모든 대상자는 동일 방문횟수일 필요가 없다. 또한 여러 번 측정된 변수(CD4 수)뿐만 아니라 한 번만 측정된 변수(성별)도 분석에 포함시킬 수 있다. 이를 통해 연구대상자 수는 적지만 관찰횟수가 많은 연구에서 효과를 발견할 검정력을 높여준다.
- 이분형의 반복적 결과 발생까지의 시간에 관한 연구에 대해, 비례위험모형을 일반화하는 것이 가능한데 counting process formulation과 modeling marginal distribution이 사용된다. 이는 반복 결과가 명백히 새로운 사건(episode)이고 첫 사건의 재발이 아닌 경우에 사용된다. 재발이 아님을 강조하는 이유는 질환의 재발과 관련된 요인들이 대개 그 질환과 연관된 요인과 다르기 때문이다. 예를 들어, 유방암 발생에 대한 모형에서, 이미 유방암이 있는 여성을 포함시키지 않을 것이다. 가족력과 늦은 임신 연령은 유방암 발생과 가장 강한 연관성이 있는 반면, 질환의 병기, 호르몬 수용체, 조직학적 분화도는 유방암 재발의 가장 강력한 위험 요인이다.
- 두 번째 사건의 위험 요인이 첫 번째 사건의 위험 요인과 유사할 수 있는 경우, 비례위험분석의 counting process adaptation이 적합할 수 있다. 예를 들어, 젊은 여성에서의 요로감염에 관한 연구에서, “완치된” 첫 사건 후 두 번째 또는 세 번째 사건이 발생할 수 있다. 이 경우 반복적인 사건을 분석에 포함시켜 검정력을 높였다.
- 두 번째 요로감염이 완치된 사건 후에 발생할 수 있지만, 동일 인물에서 반복적 사건은 독립적 관찰이 아니다. 요로감염의 원인은 다른 사람에서 별도의 사건보다는 동일 인물에서 반복적 사건과 유사할 가능성이 더 많기 때문이다. 그래서, 반복적 사건을 포함시키기 위해서는, 동일 인물에서 반복 사건의 부분적 의존성을 고려해야 한다.

3. 결과가 동일 인물의 여러 신체 부위에서 발생할 수 있다면 어떻게 할 것인가?

- 안과, 정형외과, 치과 영역의 임상 연구자들은 심장내과, 신경과, 간내과 의사들보다 이점이 있다. 심장, 뇌, 간은 1개이지만, 눈은 2개, 대부분의 관절은 2개이며, 치아는 23개 이상이기 때문이다. Duplicate organ에 대한 영역에서, 한 명의 연구대상에서 여러 번의 관찰이 가능하다. 하지만, 이 경우 특별한 분석방법이 사용되어야 한다. 이 역시 관찰이 독립적이지 않기 때문이다. 동일 인물의 2개의 슬관절은 다른 사람의 것보다 동일한 결과가 나타날 가능성이 높다. 동일 인물의 하나 이상의 신체 부위에서 발생하는 결과에 대한 자료를 분석하는 다변수 분석방법은 다음과 같다(표 12.3).

표 12.3 Methods of analyzing data for outcomes that can occur in more than one body part in the same person

Interval outcome	Dichotomous outcome	Time to dichotomous outcome
Repeated measures analysis of variance	Generalized estimating equations	Marginal approach

- Vitamin D와 슬관절의 골관절염 발생과의 관계에 대한 연구에서, 연구참여자의 무릎이 2개라는 것이 강점으로 작용했다. 5,000명 이상의 연구대상으로 구성된 연구에서, 556명만이 슬관절 X-ray 촬영과 vitamin D 섭취 및 serum level을 측정했다. 따라서, 연구자들은 통계적 검정력을 최대화시킬 필요가 있어 양쪽 슬관절을 관찰하였다. 이에 따라 동일 인물에서 슬관절 사이의 상관관계를 보정하기 위해 generalized estimation equation을 시행하였다.
- 그 결과 vitamin D는 골관절염의 진행과 연관되어 있음을 발견하였다. 여기에서 두 개의 슬관절 사이의 의존성에 대한 보정이 한 쪽 슬관절에서의 골관절염이 걸음걸이에 따라 다른 쪽의 골관절염을 야기할 수 있다는 bias를 제거하였는가라는 의문이 발생하였지만, 그렇지 않았다. 보정은 vitamin D가 다른 사람들의 2개의 슬관절보다는 동일 인물의 슬관절들에 보다 유사하게 영향을 미칠 것이라는 가능성을 다룰 뿐이다. 안 좋은 슬관절에 의해 유발된 걸음걸이의 변화에 의한 bias를 제거하기 위해 연구자들은 무엇을 해야 할 것인가? 관절염이 발생한 시점에서 그렇지 않은 슬관절을 censor하는 것이다.
- 비례위험모형의 marginal approach도 사용될 수 있다. 예를 들어, 유방 성형술 후 합병증에 대한 연구에서 대부분의 여성은 양측에 성형물을 삽입한다. 일부는 한 쪽 유방에 여러 개의 성형물을 삽입한다. 따라서 연구자들은 합병증이 발생하거나 성형물을 제거하거나 추적관찰이 종료될 때까지 각 유방 성형물을 추적관찰하였다. 그러나, 합병증 발생까지의 시간이 동일 여성의 성형물과 상관관계가 있었기 때문에 marginal approach를 사용하였다. 동일 인물에서 반복적 결과를 분석하기 위해서, 이러한 결과 사이의 상관관계를 고려하는 방법을 사용해야 한다.
- 동일 인물에서 여러 회의 결과를 분석하는 것은 가능하다.
- 동일 인물의 여러 회의 결과를 분석할 때, 결과의 독립성 결여를 보정하는 방법을 사용해야 한다.
- 독립성 결여를 보정하는 방법은 복잡하며, 생물통계학자의 자문을 구해야 한다.