

Nonparametric Tests in AB/BA/AA/BB Crossover Design

Jusun Nam¹⁾, Dongjae Kim²⁾

Abstract

Crossover design is often used in clinical trials about chronic diseases like hypertension, asthma and arthritis. In this paper, we suggest nonparametric approaches of Friedman-type rank test based on Bernard-van Elteren test and of aligned method keeping the information of blocks based on the AB/BA/AA/BB crossover design. The simulation results are presented to compare experimental error and power of several methods.

Keywords : Crossover design, Aligned placement, Aligned rank, Weighted rank sum

1. 서론

의약학 분야에서 임상시험을 통한 새로운 약제 또는 치료법의 개발은 매우 중요한 일이다. 특히 제 3상 임상시험(Phase III)에서는 기존의 약제 또는 치료법과 비교연구를 하여야만 한다. 이와 같은 두 가지 처리를 비교하는 방법은 독립인 두 표본의 여러 가지 방법들이 널리 이용된다. 그러나 이 방법은 각 개체의 치료 전 상태가 매우 다를 수 있고 또한 치료에 대한 반응 역시 매우 다를 수 있다는 어려움이 있다. 이를 보완하기 위한 한 방법으로 두 가지 처리를 같은 개체에 교차시켜 적용하는 실험계획법을 교차계획이라 한다.

고혈압, 천식과 같은 만성질환인 경우, 임상시험에서 교차계획법이 자주 이용되고 있다. AB/BA 교차계획법은 가정이 만족될 경우 상당한 이점을 가지고 오지만 그렇지 못한 경우에는 상당한 문제점을 가지고 온다. 더 큰 문제는 그런 문제점을 인식하고 있지만, 현재 AB/BA 교차계획법이 임상학자들에 의해 자주 이용되고 있다는 점이다.

Grizzle(1965)을 비롯한 많은 연구자들은 환자효과가 랜덤인 AB/BA 교차계획법에 초점을 두고 있고, 현재 임상학자들에 의해 널리 쓰여지고 있다. 하지만 두 처리 효과 비교연구에서 AB/BA 교차계획의 유용성에 대한 토의는 계속 되어지고 있다. 교차계획법은 같은 개체에 두 가지 처리를 모두 적용하여 측정된 반응값으로 분석하므로 변이가 비교적 적어 검정의 효율성이 높다는 장점이 있는 반면, 첫 번째 적용한 처리의 효과가 두 번째 적용한 처리에까지 영향을 미칠 수도 있고, 개체의 상태가 두 번째 처리에 적용시기에서 안정되게 유지되지 않을 수 있다는 단점을 가지고 있다.

1) Graduate Student, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul,137-701, Korea
2) Corresponding Author. Associate Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul, 137-701, Korea
E-mail : djkim@catholic.ac.kr

AB/BA 교차계획법은 이월효과가 동일하지 않다면 치료효과의 차이를 검정할 수 없으므로, 치료효과 검정을 하기 전에 이월효과를 검정하는 즉, 이 단계 검정법이 사용되고 있다. 그러나 Grizzle(1965)의 이 단계 검정법 중 첫 단계인 이월효과의 동일성 검정은 이월효과와 교락되어 있는 효과들, 즉 군효과, 시기와 처리의 교호작용이 존재하지 않는 경우라 가정을 하고 있는 것으로, 이월효과만의 검정이 아니며, 또한 검정력이 상당히 낮아 이월효과가 동일하다는 가정 검정에 대해 실질적인 도움을 주지 못하고 있다(Brown, 1980 ; 백운봉, 1992).

그 후, Laska들(1983)은 교차계획법에서의 최적인 방법을 찾는 것에 대해 연구를 했고, 이들은 'AB/BA 교차계획에서는 이월효과가 동일하지 않을 때, 처리간의 차이를 구할 수 없게 된다. 만약 기준 관측치(baseline observation)가 존재한다면, AB/BA 교차계획법에서 처리간의 차이를 구할 수 있겠지만, 이 경우에도 AB/BA/AA/BB 교차계획법이 더 효율적이다. 즉, 기준 관측치가 있든 없든 간에 두 처리 두 시기의 교차계획법에서 AB/BA/AA/BB 계획법이 가장 최적이라는 것을 의미한다.'라고 결론지었다.

본 논문에서는 두 처리 두 시기 교차계획법의 최적인 방법 AB/BA/AA/BB 교차계획법에서, 기존의 분석방법과 자료의 배치를 달리하여 분석법을 제안한 Elswick와 Uthoff(1989) 검정법의 단점을 보완할 수 있는 가중 순위합, 정렬 순위와 정렬 위치를 이용한 방법들을 제안한다. 그리고 모의 시험을 통해 검정법들의 실험 유의수준과 실험 검정력을 비교한다.

2. AB/BA/AA/BB 교차계획의 수리적 모형

Grizzle(1965)의 기호(notation)를 사용한 AB/BA/AA/BB 교차계획의 수리적 모형은 다음과 같다.

$$y_{ijk} = \mu + \xi_{ij} + \delta_i + \pi_k + \psi_m + \lambda_{m'} + \epsilon_{ijk}$$

$$i=1, 2, 3, \dots, k=1, 2, \dots, m, m'=1, 2, \dots, n_i$$

여기서, y_{ijk} 는 k 번째 기간, i 번째 군 안에서 j 번째 개체의 반응값을 말하고, μ 는 전체평균, δ_i 는 i 번째 군효과, π_k 는 k 번째 시기효과, ψ_m 는 m 번째 처리효과, $\lambda_{m'}$ 는 이월효과를 나타낸다. ϵ_{ijk} 과 ξ_{ij} 는 각각 랜덤 오차와 i 번째 군 안에서 j 번째 개체의 효과를 나타내고, 이 항들은 동일하게 평균이 0이고, 분산이 각각 σ_e^2 , σ_s^2 를 가지고 서로 독립이라 가정한다. 그러므로 반응값 y_{ijk} 의 평균은 $\mu + \delta_i + \pi_k + \psi_m + \lambda_{m'}$ 이고 분산은 $\sigma_s^2 + \sigma_e^2$, 그리고 한 개체에게서 얻어진 두 관측치는 공분산 σ_s^2 을 가지게 된다.

3. 제안하는 AB/BA/AA/BB 교차계획 자료의 검정법

처리효과에만 관심이 있을 경우, 한 개체에게 얻어진 관측치의 차이의 기대치에서 착안해 표 1에서와 같이 가처리(pseudo-treatment)와 가블럭(pseudo-block)을 만들어 교차계획에서 얻어진 자료를 이원배치법에서 얻어진 자료형태로 변환시켜 분석했다(Elswick와 Uthoff, 1989). 처리의 교차여부로 가처리가 할당되고, 어떤 처리를 먼저 받느냐에 따라 가블럭이 할당된다. 즉, 교차된 군

AB, BA는 가처리 1을 그리고 교차되지 않은 군 AA, BB는 가처리 2가 된다. 또 A를 먼저 받는 군은 가블록이 1이 되고, B를 먼저 받는 군은 가블록은 2가 된다. 그러므로 교차되고 A를 먼저 받은 AB군은 가처리 1, 가블록 1로, 또 교차되지 않고 B를 먼저 받은 BB군은 가처리 2, 가블록 2에 재배치된다. 위와 같은 방법으로 재배치된 교차계획법의 자료에서 기존의 교차계획법에서의 처리효과 차이 유무에 대한 검정은 이원배치법으로 변형된 자료의 가처리 효과의 유의성 검정과 동일하게 된다.

<표 1> 이원 배치 자료형태

		가처리	
		1	2
가블록	1	$y_{11} - y_{12}$ $(\pi_1 - \pi_2) - \lambda_1 - (\psi_2 - \psi_1)$	$y_{31} - y_{32}$ $(\pi_1 - \pi_2) - \lambda_1$
	2	$y_{22} - y_{21}$ $(\pi_2 - \pi_1) + \lambda_2 - (\psi_2 - \psi_1)$	$y_{42} - y_{41}$ $(\pi_2 - \pi_1) + \lambda_2$

변형된 자료형태에서의 가처리 효과의 유의성 검정을 위한 수리적 모형은 다음과 같다.

$$x_{bst} = \gamma + \beta_b + \tau_t + \epsilon_{bst}$$

$$b = 1, 2 ; t = 1, 2 ; s = 1, 2, \dots, n_{bt}$$

여기서 x_{bst} 는 b 번째 가블록, t 번째 가처리의 s 번째 개체의 관측치들의 차이이고 γ , β_b 와 τ_t 는 각각 전체평균, 가블록 효과, 가처리 효과를 나타낸다. ϵ_{bst} 는 서로 독립이고 동일한 연속적인 분포를 가지는 오차항을 나타내며, 평균이 0이고 분산은 $2\sigma_e^2$ 가 된다. b 번째 가블록, t 번째 가처리의 개체수 n_{bt} 는 각각 AB, BA, AA, BB 각 군의 개체수와 동일하다. 즉 $n_{11} = n_1$, $n_{12} = n_3$, $n_{21} = n_2$ 그리고 $n_{22} = n_4$ 이다.

Elswick와 Uthoff(1989)는 이원배치법의 형태로 변환시킨 자료로 Friedman 검정법을 일반화시킨 Benard-van Elteren 검정법을 적용시켰다. 이 검정법은 Friedman 검정법과 마찬가지로 각 블록 안에서 순위를 매겨, 블록 안의 정보를 이용하여 처리간의 효과를 검정하는 방법이다. 이 검정법은 Friedman 검정법을 보완한 방법으로 반복이 있는 이원배치자료의 분석이 가능하다. 본 절에서는 Elswick와 Uthoff (1989)가 사용했던 방법을 보완할 수 있는 검정법을 설명한다.

3.1 Friedman형 순위 검정법

이 검정법은 Mack과 Skillings(1980)이 교호작용이 없을 경우 이원배치법 자료의 분석을 위해 제안한 방법으로, 가중 순위합(weighted rank sum)을 사용하므로 블록간 표본수가 다른 경우 Benard-van Elteren 검정법 보다 더 검정력이 높다. 또한 비례도수(proportional frequency)인 경

우, 간단하게 계산될 수 있는 장점을 가지고 있다. 여기서, 비례도수란 $n_{bt} = \frac{n_b \cdot n_{.t}}{N}$ 인 경우를 말한다. T개의 처리 B개의 블록이 있는 경우 검정통계량을 구하기 위해 먼저 각 처리의 수정된 순위합 $R_t = \sum_{b=1}^B \frac{R_{b,t}}{n_b}$ 을 계산한다. 여기서 $R_{b,t} = \sum_{s=1}^{n_b} R_{bst}$ 이다. 랜덤벡터 $R = (R_1 - E_0(R_1), \dots, R_T - E_0(R_T))$ 과 원소 σ_{gh} 를 가지는 공분산 행렬 Σ 을 구한다. 여기서 $E_0(R_t) = \sum_{b=1}^B n_{bt}(n_b + 1)/2n_b$ 이고, σ_{gh} 는 다음과 같다.

$$\text{비대각 원소 : } \sigma_{gh} = - \sum_{b=1}^B n_{bg}n_{bh}(n_b + 1)/12 n_b^2$$

$$\text{대각 원소 : } \sigma_{gg} = \sum_{b=1}^B n_{bg}(n_b - n_{bg})(n_b + 1)/12 n_b^2$$

귀무가설 $H_0 : \tau_1 = \dots = \tau_T$ 을 검정하기 위한 검정통계량은 $T_0 = R \Sigma^{-1} R'$ 이고, 표본수가 커지면 검정통계량 T_0 는 근사적으로 $\chi^2(T-1)$ 를 따른다. 여기서 Σ^{-1} 는 Σ 의 일반화 역행렬(generalized inverse matrix)이다. Σ 의 일반화 역행렬은 $T-1$ 개의 값을 가지게 되지만 검정통계량 T_0 는 일반화 역행렬 값에 영향을 받지 않는다(Mack 과 Skillings, 1980).

만약 비례도수(proportional frequency)인 경우, 위의 검정통계량은 다음과 같이 간단하게 정의된다.

$$T_0 = \frac{12}{N(N+B)} \sum_{t=1}^T n_{.t} (R_t^* - \frac{(N+2)}{2})^2$$

여기서, R_t^* 는 각 블록 안의 처리 t의 평균의 합, $R_t^* = \sum_{b=1}^B \frac{R_{b,t}}{n_b}$ 이고, $n_{.t} = \sum_{b=1}^B n_{bt}$, N 은 총 표본수, $N = \sum_{b=1}^B \sum_{t=1}^T n_{bt}$ 이다.

AB/BA/AA/BB 교차계획법에서 재배치된 자료인 경우, 통계량 T_0 는 다음과 같이 정의된다.

$$T_0 = \frac{[\sum_{b=1}^B \frac{1}{n_b} \sum_{s=1}^{n_b} (R_{bs1} - \frac{(n_b + 1)}{2})]^2}{\sum_{b=1}^B (\frac{n_{b1} n_{b2} (n_b + 1)}{12 n_b^2})}$$

$T_0 \geq T_\alpha$ 이면 귀무가설 H_0 를 기각하게 된다. 이때, T_α 는 귀무가설 하에서 T_0 분포 $100(1-\alpha)$ 백분위수를 나타내고, 표본의 수가 충분히 크면 T_0 의 분포는 근사적으로 $\chi^2(T-1)$ 을 따르게 된다. 그러므로 두 처리 두 블록의 경우 표본수가 충분히 크다면, $T_0 \geq \chi_\alpha^2(1)$ 이면 귀무가설 H_0 를 기각하게 된다.

3.2 정렬 순위 검정법 (aligned rank test)

Friedman 검정법은 반복이 없는 이원배치법 자료를 검정하는 검정법으로 널리 알려져 있다. 이 검정법은 블록 안의 순위를 이용하므로 블록 안의 정보만을 사용하고 블록간의 정보를 손실하므로 검정력이 낮은 단점이 있다. Elswick와 Uthoff(1989)가 제안했던 검정법이나 위에서 제안했던 방법 모두 Friedman 검정법을 수정한 방법으로 모두 블록내의 순위로 검정통계량을 만든다. 하지만 정렬방법의 이용으로 블록내의 순위가 아닌 자료 전체의 순위를 이용한 검정이 가능하게 된다. 정렬 방법은 블록의 표본수가 작은 경우 유용한 방법으로 정렬 관측치(aligned observation)를 이용한다. 정렬 관측치란 각 관측치 x_{bst} 에서 각 블록의 위치에 대한 모수 추정치 $\hat{\beta}_b$ 를 뺀 값으로 수식으로 표현을 하면 다음과 같다.

$$x'_{bst} = x_{bst} - \hat{\beta}_b$$

$$E(x'_{bst}) = \gamma + \tau_t$$

보통 블록의 위치에 대한 모수 추정치 $\hat{\beta}_b$ 는 주로 산술평균이나 중앙값 등을 이용하는데 본 논문에서는 산술평균을 사용할 것이다. 정렬방법을 처음 사용했던 Hodges와 Lehmann 또한 예제 분석과 검정통계량 설명시 산술평균을 이용했다. 그러므로 그들을 따라 본 논문에서도 블록의 위치에 대한 모수 추정치로 산술평균을 사용하였다.

정렬 관측치 x'_{bst} 는 모두 동일한 연속적인 분포를 따른다.

$$x_{111}', \dots, x_{1n_{11}}', x_{211}', \dots, x_{2n_{21}}' \sim F(\theta - \tau_1)$$

$$x_{112}', \dots, x_{1n_{12}}', x_{212}', \dots, x_{2n_{22}}' \sim F(\theta - \tau_2)$$

정렬 순위 검정법(aligned rank test)은 Hodges 와 Lehmann(1962)이 제안한 방법으로 정렬 관측치의 혼합표본의 순위를 이용하여 검정하는 방법이다. 혼합 정렬 관측치의 순위를 R'_{bst} , $b = 1, 2$, $s = 1, 2, \dots, n_{bt}$ $t = 1, 2$ 라 할 때 귀무가설 $H_0 : \tau_2 - \tau_1 = 0$ 을 검정하기 위한 정렬 관측치의 순위를 이용한 검정통계량은

$$W_t = \sum_b \sum_s^{n_{bt}} R'_{bst} = R'_{..t}$$

가 된다. 표본수가 충분히 클 때,

$$Z = \left| \frac{W_1 - E(W_1)}{\sqrt{Var(W)}} \right| = \left| \frac{W_2 - E(W_2)}{\sqrt{Var(W)}} \right|$$

$$= \left| \frac{W_t - \sum_{b=1}^2 \frac{n_{bt}}{n_{b.}} \sum_{s=1}^{n_{bt}} \sum_{t=1}^2 R'_{bst}}{\sqrt{\sum_{b=1}^2 \frac{n_{b1} n_{b2}}{n_{b.} (n_{b.} - 1)} \sum_{s=1}^{n_{bt}} \sum_{t=1}^2 (R'_{bst} - \overline{R'_{b..}})^2}} \right|$$

이 되고, 근사적으로 Z 는 표준정규분포를 따르게 되며, $Z \geq z_{\alpha/2}$ 경우 귀무가설을 기각시키게 된다.

3.3 정렬 위치 검정법 (aligned placement test)

위치 검정법(placement test)은 Orban과 Wolfe(1982)에 의해 처음 제안된 방법으로 둘 이상의 치료의 효과의 차이가 없다는 가설을 위치(placement)를 이용하여 검정하는 방법이다. 정렬 위치 검정법은 위치 검정법에 정렬 방법을 이용하여 블록의 효과를 없애서 블록간의 정보를 이용하여 검정력을 높인 비모수적 방법이다.

정렬 관측치 $x'_{b11}, \dots, x'_{bn_{b1}}$ 의 위치를 나타내는 확률 변수 $U_{b11}, \dots, U_{bn_{b1}}$ 을 다음과 같이 정의한다.

$$n_{.2} U_{bs1} = [x'_{bs1} \text{ 보다 작거나 같은 } x'_{112}, \dots, x'_{1n_{12}}, x'_{212}, \dots, x'_{2n_{22}} \text{의 개수}]$$

위치를 이용한 두 모집단에서 선형 위치 통계량(Linear placement statistic)은

$$S_{(n.1, n.2)} = \sum_{b=1}^2 \sum_{s=1}^{n_{bt}} \psi(U_{bs1})$$

이며, $\psi(\cdot)$ 는 $[0, 1]$ 에서 정의된 실변수 점수함수(score function)이다. 점수함수 $\psi(\cdot)$ 를 어떤 것을 사용하는가에 따라 검정통계량의 분포가 달라지는데, 만약 균일 점수함수 (uniform score function)를 사용한다면 이 경우 유일하게 Mann-Whitney 검정통계량과 동일해진다 (Orban 와 Wolfe, 1982). 여러 가지 점수함수를 사용할 수 있으나 본 논문에서는 정규 점수함수(normal score function)를 이용할 것이다.

정규 점수함수를 이용한 정렬 위치 검정통계량은

$$S_{(n.1, n.2)}^{MS} = \sum_{b=1}^2 \sum_{s=1}^{n_{bt}} \Phi^{-1} \left(\frac{n_{.2} U_{bs1} + 1}{n_{.2} + 2} \right)$$

이며, 여기서 $\Phi(t) = \int_{-\infty}^t (2\pi)^{-\frac{1}{2}} \exp(-\frac{u^2}{2}) du$ 이다. 그러므로 $S_{(n.1, n.2)}^{MS} \geq S^{MS}(n_{.1}, n_{.2}; \alpha)$ 일

경우, 귀무가설 $H_0; \tau_2 - \tau_1 = 0$ 기각시키고, 여기서 $S^{NS}(n_1, n_2; \alpha)$ 는 귀무가설 하에 $S^{NS}_{(n_1, n_2)}$ 분포의 $100(1 - \alpha)$ 백분위수이다.

표본수가 충분히 클 경우, 근사적으로

$$Z = \frac{S^{NS}_{(n_1, n_2)}}{\sqrt{Var_0(S^{NS}_{(n_1, n_2)})}} \approx N(0, 1)$$

가 되고, $Z \geq z_{\alpha/2}$ 경우 귀무가설을 기각시키게 된다(Kim, 1999).

이때 위치를 나타내는 확률변수 $U_{b11}, \dots, U_{bn_{11}}$ 과 검정통계량 $S^{NS}_{(n_1, n_2)}$ 는 처리 2의 자료를 기준으로 처리 1의 자료 위치를 이용하여 구한 것이다. 두 처리의 표본수가 동일하다면 어떤 처리를 기준으로 택하든 상관없이 없지만, 만약 두 처리의 표본수가 동일하지 않다면 표본수가 많은 처리를 기준으로 하는 것이 더 효율적이다. 예를 들어, 임상에서 치료의 비용이 많이 드는 경우, 혹은 정상군과 혼하지 않은 질병을 가진 사람의 임상시험의 경우 대조군(정상군)보다 치료군의 수가 작아지게 되는데, 이 경우 대조군을 기준으로 치료군의 위치를 이용하여 분석한다면 더 효율적이다.

4. 모의시험 및 결론

논문에 제시된 4가지의 비모수 검정법을 비교하기 위하여 모의시험을 시행했다. AB/BA/AA/BB 교차계획법에서 재배치된 자료형태인 이원배치법 자료의 검정법의 대표적인 모수적인 방법은 분산분석법이다. 이에 따라 대표적인 모수적인 방법을 추가하여 각 방법들의 실험 유의수준과 실험 검정력을 비교하기 위한 모의시험을 계획했다. 총 표본수 N 은 16, 32, 64, 128로 고정하되, 검정법들의 특징을 고려하여 각 군의 표본수는 크게 4가지 경우로 결정했다.

- 1) 모든 군의 표본수 동일 ($n_1 = n_2 = n_3 = n_4; n_{1.} = n_{2.}$ 그리고 $n_{1.} \neq n_{2.}$)
- 2) 가블력의 주변 표본수 동일 ($n_1 + n_3 = n_2 + n_4; n_{1.} = n_{2.}$)
- 3) 가처리의 주변 표본수 동일 ($n_1 + n_2 = n_3 + n_4; n_{1.} = n_{2.}$)
- 4) 일정한 패턴 없음 ($n_1 + n_2 + n_3 + n_4 = N$)

처리효과 차이는 효과 차이가 없는 경우부터 효과차이가 $2\sigma_e$ 경우까지 여섯 가지 경우를 고려하고, $\sigma_e = \sigma_e = 1$ 경우로 국한시켜 모의시험하였다. 본 논문에서 사용하는 AB/BA/AA/BB 교차계획법은 이월효과나 시기효과의 존재와 크기에 영향을 받지 않지만 일반화를 위하여 이월효과와 시기효과의 존재여부와 크기를 고려하여 모의시험하였다. 이월효과 차이는 이월효과의 차이가 없을 때, 처리효과 차이의 0.5배인 경우, 처리효과 차이와 동일한 경우, 시기효과 차이는 0, $0.5\sigma_e$ 로 각각 세 가지 경우를 고려했다.

SAS의 RANNOR과 RANUNI를 이용하여 정규난수와 균일난수를 생성시켰으며, RANUNI의 균

일난수를 이용하여 역변환법을 사용해서 이중지수난수를 발생시켜, 정규분포, 균일분포, 이중지수 분포 이렇게 세 가지 분포를 이용하여 모의시험하였다.

앞에서 Elwick와 Uthoff(1989)가 제안했던 자료의 변환을 통해서 분석하는 방법을 소개하고, 비모수적 검정법 3가지를 제안했다. 본 논문에서는 비모수적인 검정법들의 검정력을 크게 4가지의 표본수의 경우로 구분하여 비교해 보았고, 실험 유의수준과 실험 검정력은 표로 제시하였다. 총 16가지의 표본수의 조합, 여섯 가지 경우의 처리효과, 세 가지 경우의 이월효과차이, 세 가지 경우의 시기효과차이의 조합으로 세 가지 분포가정 하에 모의시험 해보았으나 본 논문에는 표 2,3,4로 요약하여 제시하였다. 모의시험 결과 정규분포와 균일분포의 경우는 거의 비슷한 결과를 보이므로 정규분포와 이중지수분포의 경우만 제시하였다.

전체적으로 총 표본수 N 이 동일할 경우, 모든 군에 동일 표본수를 할당한 경우와 가처리 주변합의 표본수가 동일한 경우, 즉 교차된 군과 교차되지 않은 군의 표본수가 동일할 경우, 다른 표본수 조합에 비해 더 검정력이 높다. 정규분포와 균일분포에서는 분산분석법과 정렬 위치 검정법이 상대적으로 높은 검정력을 보였지만, 이중지수분포인 경우 모수적인 방법인 분산분석법보다는 비모수적인 방법의 검정력이 높은 경향을 보였고, 그 중 특히 정렬 순위 검정법과 정렬 위치 검정법이 상대적으로 높은 검정력을 보였다. 모수적 검정법인 분산분석법은 자료의 아무런 패턴이 없는 경우에는 다른 비모수적 검정법보다 더 높은 검정력을 보이고 있지만, 비모수적 방법에 강세를 가지게 하는 표본수의 형태인 가처리, 가블럭 주변 표본수의 불균형이 있을 경우에는 비모수적 방법들 보다 다소 낮은 검정력을 보이고 있다. 앞에서 설명했던 것과 같이 블럭의 주변 표본수로 가중치를 준 Friedman형 순위 검정법은 블럭의 주변 표본수가 동일할 경우 Benard-van Elteren 검정법과 동일한 검정력을 보였으나, 동일하지 않을 경우에는 Benard-van Elteren 검정법보다 높은 검정력을 보였으며, 불균형이 심할수록 그 검정력의 차이는 커졌으며, 또한 처리 주변 표본수의 불균형이 심할수록 정렬 위치 검정법이 다른 검정법보다 더 검정력이 높았다. 즉, AB/BA/AA/BB 교차계획법에서 교차된 군 AB와 BA의 표본수의 합과 교차되지 않은 군 AA와 BB의 표본수의 합의 불균형이 심할 경우, 자료의 배치를 달리한 분석에서 정렬 위치 검정법을 사용하는 것이 더 검정력이 높았고, 또는 A를 먼저 받은 군 AB과 AA의 표본수의 합과 B를 먼저 받은 군 BA와 BB군의 표본수의 합의 불균형이 심할 경우 Benard-van Elteren 검정법을 사용하는 것보다 Friedman형 순위 검정법을 사용하는 것이 더 낫다는 것을 알 수 있었다.

본 논문에서 제시한 비모수적인 방법 중 어떤 것이 좋고 나쁘다라고 말하기는 어렵다. 하지만, 분석법들의 특징을 고려하고, 모의시험 결과를 참고했을 때, A를 먼저 받은 군과 B를 먼저 받은 군의 표본수의 불균형이 심할 경우, Benard-van Elteren 검정법보다는 Friedman 형 순위 검정법을 사용하는 것이, 그리고 교차된 군과 교차되지 않은 군의 불균형이 심할 경우는 정렬 위치 검정법을 사용하는 것이 낫다.

참고문헌

- [1] 백운봉(1992). Grizzle의 두 시기 교차계획법에 대한 고찰. 「응용통계」 Vol. 7, 13-26
- [2] Elswick, R.K. and Uthoff, V.A.(1989). A nonparametric approach to the analysis of the two-treatment, two-period, four-sequence crossover model. *Biometrics*, Vol. 45, 663-667

- [3] Grizzle, J.R.(1965). The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics*, Vol. 21, 467-480
- [4] Hodges, J.E. and Lehmann, E.L.(1962). Rank methods for combination of independent experiments in analysis of variance. *Annals of Mathematical Statistics*, Vol. 23, 482-497
- [5] Kim, D.(1999). Distribution-free tests for crossover design data. *The Korean communications in statistics*, Vol. 6, 151-157
- [6] Laska, E., Meisner, M. and Kushner, H.B.(1983). Optimal crossover designs in the presence of carryover effects. *Biometrics*, Vol. 39, 1087-1091
- [7] Mack, G.A. and Skillings, J.H.(1980). A friedman-type rank test for main effects in a two factor ANOVA. *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 75, 947-951
- [8] Orban, J. and Wolfe, D.A.(1982). A class of distribution-free two-sample tests based on placement. *Journal of the American Statistical Association* Vol. 77, 666-671

[2002년 9월 접수, 2002년 11월 채택]

<표 2> 처리효과 검정의 실험 유의수준과 검정력에 대한 모의시험 결과 ; 총 표본수 N = 32

	효과			정규 분포					이중 지수 분포				
	처리	이월	시기	APT	ART	FRT	BET	ANOVA	APT	ART	FRT	BET	ANOVA
각 군의 표본수 동일 (8 8 8 8)	0	0	0	.0508	.0516	.0488	.0488	.0497	.0512	.0483	.0513	.0513	.0501
		0	0.5	.0518	.0507	.0498	.0498	.0496	.0486	.0471	.0499	.0499	.0492
	0.8	0	0	.3269	.3264	.3112	.3112	.3363	.3528	.3571	.3612	.3612	.3489
		0	0.5	.3293	.3253	.3105	.3105	.3411	.3524	.3581	.3604	.3604	.3453
		0.4	0	.3362	.3363	.3171	.3171	.3464	.3543	.3555	.3622	.3622	.3449
		0.4	0.5	.3166	.3164	.2995	.2995	.3276	.3616	.3644	.3680	.3680	.3551
	1.6	0	0	.8565	.8531	.8378	.8378	.8675	.8771	.8843	.8808	.8808	.8695
		0	0.5	.8564	.8546	.8368	.8368	.8694	.8755	.8875	.8858	.8858	.8694
		0.8	0	.8560	.8553	.8398	.8398	.8719	.8757	.8807	.8776	.8776	.8643
		0.8	0.5	.8591	.8577	.8409	.8409	.8768	.8839	.8900	.8857	.8857	.8720
가블록 주변 표본수 동일 (12 4 12 4)	0	0	0	.0514	.0484	.0505	.0505	.0497	.0519	.0485	.0512	.0512	.0475
		0	0.5	.0505	.0468	.0514	.0514	.0472	.0499	.0474	.0506	.0506	.0499
	0.8	0	0	.2677	.2605	.2575	.2575	.2712	.2909	.2940	.2963	.2963	.2794
		0	0.5	.2664	.2576	.2590	.2590	.2671	.2985	.3004	.3034	.3034	.2778
		0.4	0	.2611	.2532	.2552	.2552	.2621	.2876	.2904	.2979	.2979	.2685
		0.4	0.5	.2563	.2492	.2479	.2479	.2552	.2891	.2944	.2991	.2991	.2700
	1.6	0	0	.7535	.7378	.7292	.7292	.7647	.7874	.7905	.7866	.7866	.7720
		0	0.5	.7595	.7415	.7317	.7317	.7672	.7822	.7831	.7787	.7787	.7631
		0.8	0	.7547	.7380	.7315	.7315	.7678	.7852	.7860	.7791	.7791	.7696
		0.8	0.5	.7502	.7383	.7291	.7291	.7614	.7888	.7884	.7879	.7879	.7720
가처리 주변 표본수 동일 (12 12 4 4)	0	0	0	.0511	.0499	.0496	.0505	.0510	.0482	.0482	.0493	.0499	.0475
		0	0.5	.0507	.0501	.0508	.0500	.0501	.0492	.0507	.0489	.0516	.0501
	0.8	0	0	.3309	.3249	.3168	.2971	.3395	.3625	.3790	.3758	.3455	.3565
		0	0.5	.3230	.3188	.3126	.2877	.3306	.3601	.3772	.3684	.3392	.3547
		0.4	0	.3290	.3238	.3141	.2951	.3378	.3506	.3725	.3670	.3354	.3483
		0.4	0.5	.3359	.3286	.3220	.2951	.3432	.3592	.3779	.3704	.3403	.3501
	1.6	0	0	.8529	.8503	.8380	.8032	.8644	.8663	.8852	.8792	.8464	.8597
		0	0.5	.8499	.8462	.8381	.8013	.8676	.8749	.8897	.8820	.8488	.8660
		0.8	0	.8534	.8496	.8380	.7992	.8653	.8658	.8808	.8718	.8417	.8630
		0.8	0.5	.8597	.8521	.8393	.8016	.8723	.8719	.8858	.8772	.8442	.8637
임의의 표본수 조합 (17 10 2 3)	0	0	0	.0515	.0477	.0482	.0516	.0541	.0508	.0487	.0495	.0522	.0515
		0	0.5	.0508	.0476	.0471	.0511	.0480	.0501	.0493	.0492	.0537	.0512
	0.8	0	0	.1863	.1737	.1728	.1772	.1951	.2049	.2039	.2021	.2079	.1971
		0	0.5	.1964	.1861	.1809	.1843	.2034	.2095	.2030	.1990	.2051	.2033
		0.4	0	.1950	.1813	.1759	.1812	.2002	.2105	.2078	.2074	.2115	.2012
		0.4	0.5	.1903	.1777	.1714	.1789	.1920	.2129	.2116	.2059	.2095	.2047
	1.6	0	0	.5831	.5548	.5437	.5445	.6033	.6153	.6087	.5953	.5962	.6049
		0	0.5	.5819	.5519	.5386	.5402	.5948	.6239	.6108	.6007	.6055	.6142
		0.8	0	.5763	.5535	.5378	.5383	.5948	.6234	.6127	.5994	.6045	.6129
		0.8	0.5	.5835	.5521	.5408	.5445	.6013	.6273	.6156	.6017	.6065	.6189

† APT : 정렬 위치 검정법, ART : 정렬 순위 검정법, FRT : Friedman형 순위 검정법
 BET : Benard-van Elteren 검정법, ANOVA : 분산분석법

<표 3> 처리효과 검정의 실험 유의수준과 검정력에 대한 모의시험 결과 ; 총 표본수 N = 64

	효과			정규 분포					이중 지수 분포				
	처리	이월	시기	APT	ART	FRT	BET	ANOVA	APT	ART	FRT	BET	ANOVA
각 군의 표본수 동일 (16 16 16 16)	0	0	0	.0508	.0516	.0488	.0488	.0497	.0512	.0483	.0513	.0513	.0501
		0	0.5	.0518	.0507	.0498	.0498	.0496	.0486	.0471	.0499	.0499	.0492
	0.8	0	0	.3269	.3264	.3112	.3112	.3363	.3528	.3571	.3612	.3612	.3489
		0	0.5	.3293	.3253	.3105	.3105	.3411	.3524	.3581	.3604	.3604	.3453
		0.4	0	.3362	.3363	.3171	.3171	.3464	.3543	.3555	.3622	.3622	.3449
		0.4	0.5	.3166	.3164	.2995	.2995	.3276	.3616	.3644	.3680	.3680	.3551
	1.6	0	0	.8565	.8531	.8378	.8378	.8675	.8771	.8843	.8808	.8808	.8695
		0	0.5	.8564	.8546	.8368	.8368	.8694	.8755	.8875	.8858	.8858	.8694
		0.8	0	.8560	.8553	.8398	.8398	.8719	.8757	.8807	.8776	.8776	.8643
		0.8	0.5	.8591	.8577	.8409	.8409	.8768	.8839	.8900	.8857	.8857	.8720
가블록 주변 표본수 동일 (24 8 24 8)	0	0	0	.0514	.0484	.0505	.0505	.0497	.0519	.0485	.0512	.0512	.0475
		0	0.5	.0505	.0468	.0514	.0514	.0472	.0499	.0474	.0506	.0506	.0499
	0.8	0	0	.2677	.2605	.2575	.2575	.2712	.2909	.2940	.2963	.2963	.2794
		0	0.5	.2664	.2576	.2590	.2590	.2671	.2985	.3004	.3034	.3034	.2778
		0.4	0	.2611	.2532	.2552	.2552	.2621	.2876	.2904	.2979	.2979	.2685
		0.4	0.5	.2563	.2492	.2479	.2479	.2552	.2891	.2944	.2991	.2991	.2700
	1.6	0	0	.7535	.7378	.7292	.7292	.7647	.7874	.7905	.7866	.7866	.7720
		0	0.5	.7595	.7415	.7317	.7317	.7672	.7822	.7831	.7787	.7787	.7631
		0.8	0	.7547	.7380	.7315	.7315	.7678	.7852	.7860	.7791	.7791	.7696
		0.8	0.5	.7502	.7383	.7291	.7291	.7614	.7888	.7884	.7879	.7879	.7720
가처리 주변 표본수 동일 (24 24 8 8)	0	0	0	.0511	.0499	.0496	.0505	.0510	.0482	.0482	.0493	.0499	.0475
		0	0.5	.0507	.0501	.0508	.0500	.0501	.0492	.0507	.0489	.0516	.0501
	0.8	0	0	.3309	.3249	.3168	.2971	.3395	.3625	.3790	.3758	.3455	.3565
		0	0.5	.3230	.3188	.3126	.2877	.3306	.3601	.3772	.3684	.3392	.3547
		0.4	0	.3290	.3238	.3141	.2951	.3378	.3506	.3725	.3670	.3354	.3483
		0.4	0.5	.3359	.3286	.3220	.2951	.3432	.3592	.3779	.3704	.3403	.3501
	1.6	0	0	.8529	.8503	.8380	.8032	.8644	.8663	.8852	.8792	.8464	.8597
		0	0.5	.8499	.8462	.8381	.8013	.8676	.8749	.8897	.8820	.8488	.8660
		0.8	0	.8534	.8496	.8380	.7992	.8653	.8658	.8808	.8718	.8417	.8630
		0.8	0.5	.8597	.8521	.8393	.8016	.8723	.8719	.8858	.8772	.8442	.8637
임의의 표본수 조합 (24 20 12 8)	0	0	0	.0515	.0477	.0482	.0516	.0541	.0508	.0487	.0495	.0522	.0515
		0	0.5	.0508	.0476	.0471	.0511	.0480	.0501	.0493	.0492	.0537	.0512
	0.8	0	0	.1863	.1737	.1728	.1772	.1951	.2049	.2039	.2021	.2079	.1971
		0	0.5	.1964	.1861	.1809	.1843	.2034	.2095	.2030	.1990	.2051	.2033
		0.4	0	.1950	.1813	.1759	.1812	.2002	.2105	.2078	.2074	.2115	.2012
		0.4	0.5	.1903	.1777	.1714	.1789	.1920	.2129	.2116	.2059	.2095	.2047
	1.6	0	0	.5831	.5548	.5437	.5445	.6033	.6153	.6087	.5953	.5962	.6049
		0	0.5	.5819	.5519	.5386	.5402	.5948	.6239	.6108	.6007	.6055	.6142
		0.8	0	.5763	.5535	.5378	.5383	.5948	.6234	.6127	.5994	.6045	.6129
		0.8	0.5	.5835	.5521	.5408	.5445	.6013	.6273	.6156	.6017	.6065	.6189

† APT : 정렬 위치 검정법, ART : 정렬 순위 검정법, FRT : Friedman형 순위 검정법

BET : Benard-van Elteren 검정법, ANOVA : 분산분석법

<표 4> 처리효과 검정의 실험 유의수준과 검정력에 대한 모의시험 결과 ; 총 표본수 N = 128

	효과			정규 분포					이중 지수 분포					
	처리	이월	시기	APT	ART	FRT	BET	ANOVA	APT	ART	FRT	BET	ANOVA	
각 군의 표본수 동일 (32 32 32 32)	0	0	0	.0487	.0503	.0512	.0512	.0504	.0500	.0509	.0522	.0522	.0491	
		0	0.5	.0475	.0503	.0511	.0511	.0514	.0528	.0537	.0528	.0528	.0521	
	0.8	0	0	.8781	.8736	.8451	.8451	.8906	.9069	.9247	.9225	.9225	.8880	
		0	0.5	.8778	.8716	.8483	.8483	.8892	.9061	.9250	.9233	.9233	.8862	
		0.4	0	.8795	.8748	.8487	.8487	.8932	.9041	.9231	.9217	.9217	.8868	
		0.4	0.5	.8811	.8779	.8545	.8545	.8954	.9051	.9252	.9239	.9239	.8885	
	1.2	0	0	.9956	.9944	.9938	.9938	.9980	.9975	.9982	.9984	.9984	.9969	
		0	0.5	.9955	.9953	.9944	.9944	.9974	.9979	.9984	.9984	.9984	.9965	
		0.6	0	.9968	.9961	.9930	.9930	.9977	.9975	.9985	.9986	.9986	.9961	
		0.6	0.5	.9974	.9965	.9947	.9947	.9984	.9983	.9992	.9990	.9990	.9971	
	가블록 주변 표본수 동일 (48 16 48 16)	0	0	0	.0474	.0480	.0488	.0488	.0482	.0471	.0476	.0479	.0479	.0493
			0	0.5	.0495	.0493	.0500	.0500	.0500	.0513	.0507	.0519	.0519	.0511
0.8		0	0	.7781	.7619	.7620	.7620	.7848	.8179	.8378	.8371	.8371	.7920	
		0	0.5	.7838	.7678	.7644	.7644	.7883	.8106	.8315	.8287	.8287	.7830	
		0.4	0	.7759	.7664	.7625	.7625	.7865	.8159	.8375	.8388	.8388	.7904	
		0.4	0.5	.7770	.7640	.7600	.7600	.7840	.8111	.8328	.8298	.8298	.7801	
1.2		0	0	.9828	.9794	.9788	.9788	.9851	.9889	.9912	.9909	.9909	.9845	
		0	0.5	.9819	.9769	.9771	.9771	.9827	.9891	.9911	.9910	.9910	.9831	
		0.6	0	.9842	.9814	.9808	.9808	.9848	.9886	.9909	.9898	.9898	.9842	
		0.6	0.5	.9840	.9811	.9798	.9798	.9853	.9865	.9902	.9908	.9908	.9834	
가처리 주변 표본수 동일 (48 48 16 16)		0	0	0	.0496	.0491	.0499	.0504	.0490	.0470	.0464	.0479	.0502	.0486
			0	0.5	.0501	.0482	.0489	.0496	.0490	.0486	.0472	.0479	.0509	.0478
	0.8	0	0	.8787	.8720	.8677	.8293	.8845	.9090	.9229	.9208	.8905	.8886	
		0	0.5	.8825	.8738	.8724	.8338	.8870	.9047	.9207	.9198	.8898	.8856	
		0.4	0	.8818	.8711	.8678	.8301	.8893	.9099	.9258	.9245	.8948	.8908	
		0.4	0.5	.8812	.8707	.8680	.8295	.8878	.9075	.9218	.9216	.8921	.8862	
	1.2	0	0	.9975	.9971	.9969	.9935	.9976	.9979	.9984	.9984	.9965	.9967	
		0	0.5	.9977	.9968	.9970	.9926	.9984	.9984	.9991	.9992	.9972	.9978	
		0.6	0	.9966	.9964	.9952	.9916	.9973	.9976	.9986	.9988	.9966	.9969	
		0.6	0.5	.9970	.9965	.9960	.9924	.9972	.9988	.9993	.9991	.9973	.9972	
	임의의 표본수 조합 (92 20 9 7)	0	0	0	.0504	.0465	.0480	.0483	.0500	.0501	.0491	.0479	.0482	.0511
			0	0.5	.0477	.0466	.0469	.0472	.0476	.0530	.0486	.0483	.0513	.0513
0.8		0	0	.5485	.5186	.5129	.4328	.5508	.5729	.5836	.5817	.4951	.5408	
		0	0.5	.5376	.5135	.5070	.4238	.5366	.5761	.5878	.5838	.5002	.5422	
		0.4	0	.5400	.5171	.5117	.4197	.5414	.5715	.5874	.5836	.4963	.5352	
		0.4	0.5	.5343	.5078	.5013	.4263	.5353	.5718	.5846	.5869	.4963	.5441	
1.2		0	0	.8735	.8514	.8459	.7637	.8726	.8947	.8971	.8949	.8205	.8764	
		0	0.5	.8681	.8505	.8435	.7613	.8725	.8917	.8945	.8904	.8192	.8668	
		0.6	0	.8711	.8493	.8462	.7663	.8728	.8899	.8942	.8906	.8180	.8711	
		0.6	0.5	.8700	.8520	.8456	.7655	.8714	.8903	.8952	.8916	.8235	.8685	

† APT : 정렬 위치 검정법, ART : 정렬 순위 검정법, FRT : Friedman형 순위 검정법

BET : Benard-van Elteren 검정법, ANOVA : 분산분석법