

교차계획 구간절단 생존자료의 비례위험모형을 이용한 분석

김은영¹⁾ 송혜향²⁾

요약

협심증 치료의 신약에 대한 교차계획 임상시험(crossover clinical trials)에서 신약의 효능을 알아보는 운동테스트(treadmill exercise test) 결과는 중도절단 생존시간(censored survival times)으로 측정된다. 이 논문에서는 교차계획에서 수집된 중도절단 생존자료의 여러 가지 분석법에 대해 설명한다. 중도절단을 감안한 비모수적 방법들과 층화 Cox 비례위험모형(stratified Cox proportional hazards model)에 근거한 분석법이 제시되었다. 한편, 교차계획의 두 시기에 걸쳐 수집된 생존시간의 차(difference)로부터 구간절단 자료(interval censored data)가 생성되며 이에 근거한 분석법으로서 이 논문에서는 구간절단자료에 대한 Cox 비례위험모형(proportional hazards model)의 가능성을 알아보고, 예제 자료로써 여러 방법들의 결과를 비교해 본다.

주요용어: 교차계획, 생존자료, 구간절단, 비례위험모형.

1. 서론

France 등(1991)은 협심증의 치료에 사용되는 신약의 효능을 운동테스트(treadmill exercise test)로써 알아보고자 기존의 약과 비교한 교차계획으로 연구를 계획한 후 환자가 운동하는 동안 ECG(electrocardiogram) 이미지 상에 협심의 증상이 나타나기까지의 시간을 제시하였다. 이 자료의 특징은 중도절단된 생존시간(censored survival times)이라는 점이며, 단순히 중도절단이라 지칭할 때는 우측 중도절단(right-censored)을 뜻한다. France 등(1991)은 각 환자를 층(stratum)으로 둔 층화 Cox 비례위험모형(proportional hazards model)을 중도절단된 교차계획 생존자료의 분석에 적용하였는데, 각 층에 존재하는 단지 두 개 수치의 순위에 의존한 이 분석법은 처리효과의 추정에 편의가 크고, 검정력이 매우 떨어지며 또한 중위수생존시간(median survival time) 추정에도 문제가 있다고 알려져 있다(Feingold와 Gillespie, 1996). 이 논문에서는 ‘치료’ 대신에 일반적인 용어인 ‘처리’를 주로 사용하겠다. 또한 교차계획 생존자료의 분석법에 층화 Cox 모형의 한계를 극복하면서도 Cox 모형의 틀 안에서 보다 민감한 분석법인 Finkelstein(1986)의 구간절단자료(interval censored data)에 대한 Cox 비례위험모형을 제안하게 된다.

2절에서는 교차계획 생존자료에 대한 배경을 설명한다. 3절에서는 Finkelstein(1986)이 제안한 구간절단자료에 대한 Cox 비례위험모형에 근거한 검정통계량을 소개한다. 또한 일

1) (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 석사과정

2) (교신저자)(137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수

E-mail: hhsong@catholic.ac.kr

반적 로그순위 검정(logrank test)을 이용하면서 구간절단자료의 특징을 감안한 방법도 알아본다. 4절에서는 여러 가지 분석법을 Hoel과 Walburg(1972)에 제시된 생존자료와 France 등(1991)에 제시된 교차계획 생존자료에 적용한다. 5절에서는 결론으로 마무리한다.

2. 배경

2.1. 교차계획의 연속형 자료의 선형모형

2×2 교차계획법에서는 A 처리 후에 B 처리를 받은 1군과 B 처리 후에 A 처리를 받은 2군이 있다. 각 군에서 A 와 B 처리 후에 측정된 연속 반응변수 y_{ijk} ($i = 1, 2; j = A, B; k = 1, \dots, n_i$)가 있다. 이 자료를 표 2.1에서와 같이 처리, 시기, 그리고 군으로 모형화하며 Feingold와 Gillespie(1996)가 언급했듯이 여러 가지 모형 중 하나로서 이월효과가 없다는 가정을 근거로 한다. 그리고 \bar{y}_{1A} , \bar{y}_{1B} , \bar{y}_{2B} , \bar{y}_{2A} 는 각 처리와 각 시기의 조합에서 개체들의 평균으로 정의한다. 이 논문에서 제시한 교차계획 구간절단 생존자료의 분석법은 연속형 자료에 대한 교차계획의 분석법을 생존시간의 교차계획 분석법으로 확장한 방법이며, 이는 각 개체의 차(difference)와 합(sum) 수치에 unpaired t -검정을 시행하는 것이다. 장차 설명하게 되는, 가정하는 모형에 의해 적절하게 구성된 차로부터 처리효과와 시기효과를 검정하며, 합으로부터 군효과를 검정한다. 연속형 자료의 경우와 달리 이 논문에서 취급하는 생존자료의 차와 합은 우측 또는 좌측 중도절단(left-censored) 자료가 생성되며 따라서 두 군의 양측 중도절단(doubly censored) 생존시간을 가지고 처리효과, 시기효과, 군효과를 검정하는 것이다. 이러한 과정을 아래에 제시하였다.

표 2.1에서 μ, τ, π 와 ρ 는 각각 전체평균, 처리효과, 시기효과, 군효과를 나타내고, s 와 ε 은 개체에 대한 랜덤효과(random effect)와 랜덤오차(random error)를 나타낸다. 개체 랜덤효과와 랜덤오차는 동일하게 평균이 0이고, 분산이 각각 σ_s^2 과 σ^2 이며 이 둘은 서로 독립이라고 가정한다. 표 2.1에서 제시된 모형에서 볼 수 있듯이 개체 랜덤효과는 한 개체에게서 나오는 두 반응값에 모두 관여하며 따라서 두 반응값은 서로 양의 상관관계를 갖는다.

차로 구성된 세 가지 효과, $\tau_A - \tau_B$, $\pi_1 - \pi_2$, 그리고 $\rho_1 - \rho_2$ 의 검정에 모수적 또는 비모수적 방법을 사용할 수 있다. 모수적 절차는 다음과 같다.

표 2.1: 2×2 교차계획모형

| 군 | 시기 | 처리 | 모형 | 평균 | |
|---|----|----|--|----------------|---------------------|
| 1 | 1 | A | $y_{1Ak} = \mu + \tau_A + \pi_1 + \rho_1 + s_{1k} + \varepsilon_{1Ak}$ | \bar{y}_{1A} | $k = 1, \dots, n_1$ |
| | 2 | B | $y_{1Bk} = \mu + \tau_B + \pi_2 + \rho_1 + s_{1k} + \varepsilon_{1Bk}$ | \bar{y}_{1B} | |
| 2 | 1 | B | $y_{2Bk} = \mu + \tau_B + \pi_1 + \rho_2 + s_{2k} + \varepsilon_{2Bk}$ | \bar{y}_{2B} | $k = 1, \dots, n_2$ |
| | 2 | A | $y_{2Ak} = \mu + \tau_A + \pi_2 + \rho_2 + s_{2k} + \varepsilon_{2Ak}$ | \bar{y}_{2A} | |

처리효과와 시기효과는 각 개체에게서 측정된 두 반응값의 차를 사용하여 검정하며, 1군과 2군 각각에서 차의 기대값은 다음과 같다.

$$E(y_{1Ak} - y_{1Bk}) = (\tau_A - \tau_B) + (\pi_1 - \pi_2),$$

$$E(y_{2Bk} - y_{2Ak}) = (\tau_B - \tau_A) + (\pi_1 - \pi_2).$$

따라서 처리효과와 시기효과 검정은

$$E(y_{1Ak} - y_{1Bk}) - E(y_{2Bk} - y_{2Ak}) = 2(\tau_A - \tau_B), \quad (2.1)$$

$$E(y_{1Ak} - y_{1Bk}) + E(y_{2Bk} - y_{2Ak}) = 2(\pi_1 - \pi_2), \quad (2.2)$$

를 이용하여 검정한다. 한편, 군효과는 각 개체의 두 반응값의 합을 사용하여 검정하며 구체적으로 군효과 검정은

$$E(y_{1Ak} + y_{1Bk}) - E(y_{2Bk} + y_{2Ak}) = 2(\rho_1 - \rho_2), \quad (2.3)$$

을 이용한다.

모수의 합이 0이라는 조건하에서 구해진 모수들 간의 조건 $\tau_B = -\tau_A$, $\pi_2 = -\pi_1$, 그리고 $\rho_2 = -\rho_1$ 와 식 (2.1) - (2.3)를 이용하여 최소제곱법에 의한 모수의 추정량은

$$\begin{pmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{\tau}_A \\ \hat{\pi}_1 \\ \hat{\rho}_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (\bar{y}_{1A} + \bar{y}_{1B} + \bar{y}_{2B} + \bar{y}_{2A})/4 \\ (\bar{y}_{1A} - \bar{y}_{1B} - \bar{y}_{2B} + \bar{y}_{2A})/4 \\ (\bar{y}_{1A} - \bar{y}_{1B} + \bar{y}_{2B} - \bar{y}_{2A})/4 \\ (\bar{y}_{1A} + \bar{y}_{1B} - \bar{y}_{2B} - \bar{y}_{2A})/4 \end{pmatrix},$$

이며 따라서, 처리효과, 시기효과, 군효과에 대한 추정량은 다음과 같다.

$$\begin{pmatrix} \hat{\tau}_A - \hat{\tau}_B \\ \hat{\pi}_1 - \hat{\pi}_2 \\ \hat{\rho}_1 - \hat{\rho}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2\hat{\tau}_A \\ 2\hat{\pi}_1 \\ 2\hat{\rho}_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (\bar{y}_{1A} - \bar{y}_{1B} - \bar{y}_{2B} + \bar{y}_{2A})/2 \\ (\bar{y}_{1A} - \bar{y}_{1B} + \bar{y}_{2B} - \bar{y}_{2A})/2 \\ (\bar{y}_{1A} + \bar{y}_{1B} - \bar{y}_{2B} - \bar{y}_{2A})/2 \end{pmatrix}. \quad (2.4)$$

그러므로 세 가지 효과의 검정에 해당하는 대비행렬(contrast matrix)의 계수는 표 2.2와 같다.

표 2.2: 표 2.1의 2×2 교차계획모형의 대비행렬

| 효과 | 1군 | | 2군 | |
|----|----------|----------|----------|----------|
| | 시기1, 처리A | 시기2, 처리B | 시기1, 처리B | 시기2, 처리A |
| 처리 | 1/2 | -1/2 | -1/2 | 1/2 |
| 시기 | 1/2 | -1/2 | 1/2 | -1/2 |
| 군 | 1/2 | 1/2 | -1/2 | -1/2 |

2.2. 교차계획 생존자료의 차와 합

2×2 교차계획 생존자료는 생존시간을 나타내는 연속형 반응변수 y_{ijk} ($i = 1, 2; j = A, B; k = 1, \dots, n_i$)와 우측 중도절단 여부를 나타내는 이산형 반응변수 δ_{ijk} ($\delta_{ijk} = 1$, 사건이 일어남; $\delta_{ijk} = 0$, 절단됨)로 표현되며 표 2.1에 제시된 처리, 시기, 군효과의 선형모형(linear model)에 근거한 검정통계량으로 처리효과를 추정한다. 즉, 표 2.1에 제시된 선형조합의 계수의 부호에 따라서 각 개체에게서 나온 한 쌍의 생존자료는 하나의 값으로 요약되는데, 생존자료의 중도절단 여부에 따라서 정확한(exact) 생존시간 또는 우측 또는 좌측 중도절단자료가 생성된다. 두 시기의 자료 중 하나가 우측 중도절단되었다면 두 시기의 합이 우측 중도절단이 되지만 두 시기 모두 정확한 생존시간이라면 합도 역시 정확한 생존시간이 된다. 그러나 두 시기 생존시간의 차는 여러 가지 형태로서 이중 중도절단 생존시간이 되며 이를 표 2.3에 요약하였다. 특히 두 시기의 생존시간이 모두 우측 중도절단인 경우 차는 우측 또는 좌측 중도절단일 수도 있어 미결정(undetermined)이다. 이러한 개체의 자료를 제외시키거나 모두 우측 중도절단 또는 모두 좌측 중도절단으로 간주하여 분석할 수도 있는데 우측 또는 좌측 중도절단으로 취급함에 따라서 생존율이 과대추정(over-estimated) 또는 과소추정(under-estimated)된다. 만약 두 시기 생존시간의 차가 간혹 음수일 경우에는 전체 자료에 임의의 상수를 더한 생존시간으로 다루는 것이 편리할 것이다.

표 2.3: 두 시기의 생존시간의 차(difference)와 합(sum)

| y_{iAk} | y_{iBk} | <i>difference</i> | <i>sum</i> |
|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| exact | exact | exact | exact |
| right-censored | exact | right-censored | right-censored |
| exact | right-censored | left-censored | right-censored |
| right-censored | right-censored | undetermined | right-censored |

3. 분석법

3.1. Finkelstein(1986)의 스코아 검정

구간절단자료에 대한 Cox 비례위험모형에 근거한 스코아 검정은 이중절단자료를 구간절단자료의 형태로 바꾼 것으로 출발한다. 총 N 명의 구간절단 자료는 $(A_i, \mathbf{X}_i), i = 1, \dots, N$ 로 나타내는데, 여기서 N 은 2절에서 제시한 $n_1 + n_2$ 명에 해당하며, $A_i = (L_i, R_i]$ 는 구간, \mathbf{X}_i 는 r 차원 공변량을 나타낸다. 우측 중도절단자료이면 $R_i = +\infty$ 이 되고, 좌측 중도절단자료이면 $L_i = 0$ 이 되며, 중도절단되지 않았다면 $L_i = R_i$ 이다. 절단은 생존시간 T_i 의 분포와 공변량 \mathbf{X}_i 에 독립이라고 가정한다. 이러한 가정 하에서 우도함수는

$$L = \prod_{i=1}^N [S(L_i | \mathbf{x}_i) - S(R_i | \mathbf{x}_i)], \quad (3.1)$$

이며, 여기서 $S(t|\mathbf{x}) = Pr(T > t | \mathbf{X} = \mathbf{x})$ 이다. 이제 L_i 과 R_i 로부터 각각의 구간을 나타낼 수 있는 겹쳐지지 않는 구간 $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_m = \infty$ 을 정하면 위 식은 다음과 같다.

$$L = \prod_{i=1}^N \sum_{j=1}^m \alpha_{ij} [S(t_{j-1}|\mathbf{x}_i) - S(t_j|\mathbf{x}_i)]. \quad (3.2)$$

여기서

$$\alpha_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{if } (t_{j-1}, t_j] \subset A_i \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

이며, Cox 비례위험모형의 적용으로

$$S(t_j|\mathbf{x}_i) = [S(t_j)]^{\exp(\mathbf{x}_i\boldsymbol{\beta})},$$

으로 대치할 수 있다. 여기서 $\boldsymbol{\beta}$ 는 $r \times 1$ 모수 벡터이며 $S(t_j)$ 는 $Pr(T > t_j | \mathbf{X}_i = \mathbf{0})$ 이다. 모수의 범위에 대한 제한을 없애기 위해 Finkelstein(1986)은 다음을 가정하였다.

$$S(t_j|\mathbf{x}_i) = \exp(-\exp(\mathbf{x}_i\boldsymbol{\beta} + \gamma_j)).$$

여기서 $\gamma_j = \log[-\log S(t_j)]$ 이다. 따라서 식 (3.1)의 로그우도함수는 다음과 같다.

$$L = \sum_{i=1}^N \log \left(\sum_{j=1}^m \alpha_{ij} \exp[-\exp(\mathbf{x}_i\boldsymbol{\beta} + \gamma_{j-1})] - \exp[-\exp(\mathbf{x}_i\boldsymbol{\beta} + \gamma_j)] \right). \quad (3.3)$$

이로부터 그룹의 생존 경험 비교를 위한 가설 검정에 대한 스코아 통계량(score statistic)을 구할 수 있다. 유효 스코아 통계량(efficient score statistic) $\mathbf{U} = (\partial L / \partial \boldsymbol{\gamma}^T, \partial L / \partial \boldsymbol{\beta}^T)$ 의 각 성분은 다음과 같으며, 위 첨자 T 는 각각 $(m-1) \times 1$ 벡터와 $r \times 1$ 벡터의 전치(transpose)를 뜻한다.

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial \gamma_j} &= \sum_{i=1}^N \mu_{ij} h_{ij}, \quad j = 1, \dots, m-1, \\ \frac{\partial L}{\partial \beta_k} &= \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^m \alpha_{ij} [h_{i,j-1} - h_{ij}] x_{ik} / \sum_u \alpha_{iu} g_{iu}, \quad k = 1, \dots, r. \end{aligned} \quad (3.4)$$

여기서, $g_{ij} = [S(t_{j-1}|\mathbf{x}_i) - S(t_j|\mathbf{x}_i)]$, $\mu_{ij} = (\alpha_{ij+1} - \alpha_{ij}) / \sum_u \alpha_{iu} g_{iu}$, 그리고 $h_{ij} = [S(t_j|\mathbf{x}_i) \log S(t_j|\mathbf{x}_i)]$; $h_{i0} = h_{im} = 0$ 이다. 한 번 더 미분해서 피셔의 정보(Fisher information)를 얻을 수 있으며 이로부터 \mathbf{U} 의 분산을 계산한다. 자세한 내용은 Finkelstein(1986)에 제시되어 있다.

곧 설명하게 되는 스코아 통계량은 $\boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$ 에서 계산하므로 이 제한된 경우에 해당하는 최대우도 추정량 \hat{S} 을 EM algorithm으로 구한다. 이는 승법극한 추정량(product limit estimate)과 비슷한 형태로 제시되며 따라서 Finkelstein와 Wolfe(1985)는 이 생존율 \hat{S} 을 Kaplan-Meier 누적 생존율이라 한다. Turnbull(1976)은 최대우도 추정량 \hat{S} 이 자기일치성 추정량(self-consistent estimate)임을 보여주었다. 이제 공변량 \mathbf{x}_i 를 감안한 경우의 \hat{g}_{ij} 와 구분하여 \hat{g}_j 로 표기하며, 구체적으로 \hat{p}_j 와 \hat{g}_j 를 구하는 과정은 다음과 같다.

절차 1: 구간에서 사건이 발생할 확률 $\hat{g}_j = \hat{S}(t_{j-1}) - \hat{S}(t_j)$ 의 초기 추정치를 구한다. 간단한 초기 추정치로서 모든 j 에 대해 $\hat{g}_j = 1/m$ 을 사용할 수 있다.

절차 2:

$$d'_j = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\alpha_{ij} \hat{g}_j}{\sum_u \alpha_{iu} \hat{g}_u} \right), \quad n'_j = \sum_{i=1}^N \sum_{k=j}^m \left(\frac{\alpha_{ik} \hat{g}_k}{\sum_u \alpha_{iu} \hat{g}_u} \right)$$

을 구한다. n'_j 와 d'_j 는 각 구간 $(t_{j-1}, t_j]$ 에서의 기대위험자수(expected number at risk)와 기대반응자수(expected number of responses)이다.

절차 3:

$$\hat{p}_j = \frac{(n'_j - d'_j)}{n'_j}, \quad \hat{S}_j = \hat{p}_j \hat{S}_{j-1}, \quad \hat{S}_0 = 1$$

을 구한다.

절차 4: 개선된 추정치 \hat{g}_j 를 얻어 절차 2로 가서 반복과정을 거친다. 원하는 정확도를 얻게 되면 계산을 끝낸다. 이와 같이 구한 \hat{p}_j 와 \hat{g}_j 를 Finkelstein(1986)의 스코아 검정에서 사용한다.

이제 Finkelstein(1986)의 스코아 검정을 알아본다. 여러 개의 생존곡선을 비교하는 스코아 검정은 r 개의 군에 대한 지시변수 벡터 (X_1, \dots, X_r) 을 포함하는 모형에서 $(\beta_1, \dots, \beta_r) = \mathbf{0}$ 의 검정, 즉 $r+1$ 개의 생존곡선의 동일성을 검정하게 된다. 스코아 통계량은 $\partial L / \partial \beta$ 에 근거하는데 이 때 $\beta = \mathbf{0}$ 과 $\gamma = \hat{\gamma}(0)$ 을 $\partial L / \partial \beta$ 에 대입하여 계산한다. 구해진 스코아 통계량은 다음과 같다.

$$U = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^m \left\{ \frac{x_i \log \hat{p}_j \sum_{l=j}^m \alpha_{il} \hat{g}_l}{\sum_u \alpha_{iu} \hat{g}_u} - x_i \left[\frac{\log \hat{p}_j}{1 - \hat{p}_j} \right] \left[\frac{\alpha_{ij} \hat{g}_j}{\sum_u \alpha_{iu} \hat{g}_u} \right] \right\}. \quad (3.5)$$

여기서, $\hat{p}_j = \hat{S}(t_j) / \hat{S}(t_{j-1})$ 이고 $\hat{g}_j = \hat{S}(t_{j-1}) - \hat{S}(t_j)$ 이다. U 의 분산 V 에서도 $S(t_j)$ 를 $\hat{S}(t_j)$ 로 대체하여 추정한다. 가설 $\beta = \mathbf{0}$ 의 검정은 $U^T V^{-1} U \sim \chi(r)$ 을 이용한다.

Finkelstein(1986)의 스코아 검정통계량을 이용하지 않고 절차 1-4에서 구해진 각 구간 $(t_{j-1}, t_j]$ 에서의 기대위험자수와 기대반응자수 n'_j 와 d'_j 에 근거하여 로그순위 검정을 할 수도 있다. 여기서 각 개체의 정확한 생존시간이 제시되지 않고 구간에 대한 정보만이 있는 상황에서 각 구간의 기대위험자수와 기대반응자수를 구한 것이다. 이 논문에서는 Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정을 채택하여 $\chi^2 = \sum_{k=1}^2 (O_k - E_k)^2 / E_k$ 을 이용하였으며, 이는 교차계획에서의 두 군 비교에 해당한다. 여기서 E_k 와 O_k 는 각각 k 번째 군에서 모든 구간에 대해 구한 기대사망자수와 관측사망자수의 합이 된다. 이를 Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정법이라 하겠다.

앞에서 제시된 방법들에서 요구되는 EM algorithm의 반복 계산이 요구되지 않는 단순한 로그순위 검정법이 최근에 Kim 등(2006)에 의해 제시되었다. 이 방법은 귀무가설 하에서 각

개체의 생존시간이 포함하는 여러 소구간에서 사건 발생이 균일분포하게 발생한다고 가정하며, 구체적으로 U 에 근거한 로그순위 검정법이다. Finkelstein(1986)의 스코아 검정통계량에서 사용된 기호와 구분하여 Kim 등(2006)의 기호를 별표로 제시하면 Kim 등(2006)의 검정법은 다음과 같다.

$$d_j^* = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\alpha_{ij}}{\sum_u \alpha_{iu}} \right), \quad n_j^* = \sum_{i=1}^N \sum_{k=j}^m \left(\frac{\delta_i \alpha_{ik}}{\sum_u \alpha_{iu}} \right).$$

여기서, i 번째 개체의 δ_i 는 각 개체의 우측 중도절단 여부를 나타낸다. $U^* = (U_1^*, \dots, U_r^*)^T$ 라 하며, 전체 구간에 걸쳐 구한 각 k 군에서의 관측값과 기대값의 차이의 합이 U_k^* 이며 구체적으로 다음과 같다.

$$U_k^* = \sum_{j=1}^m \left(d_{jk}^* - d_j^* n_{jk}^* / n_j^* \right) \quad k = 1, \dots, r.$$

여기서, d_{jk}^* 와 n_{jk}^* 는 각 군에서 기대반응자수와 기대위험자수이다. 따라서 로그순위 검정은

$$P = U^{*T} \hat{\Sigma}^{-1} U^*$$

로 주어지며 $\hat{\Sigma}$ 는 U^* 의 추정된 분산으로 Kim 등(2006)에 제시된 $\hat{\Sigma}_{na}^{-1}$ 을 사용하였다. 이를 Kim 등(2006)의 로그순위 검정법이라 부르겠다.

매우 단순한 분석법이 국제 의학통계학회(International Biometric Conference; 간략하게 IBC2006)의 이중 중도절단 분과 발표에서 Fine(2006)에 의해 제시되었다. 반복계산을 거치는 Finkelstein(1986)의 스코아 검정통계량은 복잡하며 많은 시간이 소요되는 것이 사실이다. 단순한 방법이란 이중 중도절단된 생존시간의 경우 구간의 시작점과 종결점의 중간시점(mid-point)에서 생존이 종결되었다고 가정하고, 우측 절단 생존시간은 그대로 두고서 우측 절단만이 있는 생존자료의 검정법인 로그순위 검정법을 적용하는 것이다. 이를 중간시점 로그순위 검정법이라고 부르겠다.

자료 분석 시에 검정의 결과와 더불어 추정량 값의 제시도 중요하다. 이 논문에서는 교차계획에서의 세 가지 효과 추정량으로서 각 방법에 의해 구해진 생존함수의 중위수생존시간을 제시한다. 처리효과의 추정량으로 전체 자료에서 두 시기로부터 구한 $A - B$ 에 대한 생존시간의 중앙값과, 각 군에서 두 처리의 차의 자료로부터 구한 생존시간의 중앙값들의 합(1군에서 $A - B$ 에 대한 생존시간의 중앙값 + 2군에서 $A - B$ 에 대한 생존시간의 중앙값)을 2로 나눈 값이다. 또한 시기효과의 추정량은 전체 자료에서 구한 시기1 - 시기2에 대한 생존시간의 중앙값과, 각 군에서 두 시기의 차의 자료로부터 구한 생존시간의 중앙값들의 합(1군에서 시기1 - 시기2에 대한 생존시간의 중앙값 + 2군에서 시기1 - 시기2에 대한 생존시간의 중앙값)을 2로 나눈 값이다. 군효과의 추정량으로는 각 군에서 두 시기의 합의 자료로부터 구한 생존시간의 중앙값들의 차이(1군에서 시기1 + 시기2에 대한 생존시간의 중앙값 - 2군에서 시기1 + 시기2에 대한 생존시간의 중앙값)를 2로 나눈 값을 사용한다.

3.2. 다른 분석법

교차계획 생존자료에 대한 다른 분석법을 살펴본다. 먼저 France 등(1991)은 교차계획 생존자료를 분석하기 위해서 Cox 비례위험모형을 사용하였으나 개체를 층화로 두어 분석하였다. 이는 각 개체별로 기저(baseline) 위험함수가 다르도록 가정한 것이며, 따라서 2×2 교차계획에서 Cox의 비례위험모형은

$$\lambda_i(t; x_1, x_2) = \lambda_{0i}(t)e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)} \quad (3.6)$$

이다. 여기서

$$x_1 = \begin{cases} 1, & \text{처리 } B \text{를 받은 경우} \\ 0, & \text{처리 } A \text{를 받은 경우} \end{cases}, \quad x_2 = \begin{cases} 1, & \text{시기 2인 경우} \\ 0, & \text{시기 1인 경우} \end{cases}$$

이다. $n_k (k = 1, 2)$ 는 각 군에 할당된 수이며, $n_1 + n_2 = N$ 이다. 회귀계수 $\beta = (\beta_1, \beta_2)$ 에서 e^{β_1} 은 처리 A에 대한 처리 B의 위험비(hazard ratio)를 나타내고, e^{β_2} 는 시기 1에 대한 시기 2의 위험비를 나타낸다. 각 개체를 층화로 두었기 때문에 각 층의 생존시간의 순위만이 개입되는 부분우도 함수에 각 개체의 A와 B 처리에 의한 두 생존시간의 순위 자료만이 사용되었다. 그러므로 처리효과와 시기효과의 추정은 처리 A로 인한 생존시간이 처리 B의 생존시간보다 짧은 개체수와 반대로 긴 경우의 개체수만으로 결정된다. 또한 이러한 층화 Cox 비례위험모형에서는 군효과의 추정이 불가능하다. 처리효과와 시기효과의 검정은 로그우도비 검정 또는 각 효과 추정값과 표준오차를 이용한 왈드 검정(Wald test)을 이용할 수 있다.

France 등(1991)은 처리효과 추정량을 다음과 같은 절차로 구하였다. 우선 군과 무관하게 A 처리를 받은 전체 개체의 자료로부터 Kaplan-Meier 추정 생존함수 $\hat{S}_A(t)$ 를 구하고, 또한 B처리에 대한 $\hat{S}_B(t)$ 를 구한다. 이로부터 전체 추정 생존함수 $\hat{S}(t)$ 는 이 두 개의 생존함수의 기하평균으로 정하였다. 즉,

$$\hat{S}(t) = \sqrt{\hat{S}_A(t)\hat{S}_B(t)} \quad (3.7)$$

이다. 다음으로 각 처리에 대한 추정 생존함수는 $\hat{S}(t)$ 와 Cox의 비례위험모형으로 추정된 회귀계수를 이용하여 다음과 같이 구한다. 즉,

$$\hat{S}_A(t) = \sqrt{\hat{S}(t)^{\exp(\beta_1/2)}}, \quad \hat{S}_B(t) = \sqrt{\hat{S}(t)^{\exp(-\beta_1/2)}}. \quad (3.8)$$

마지막으로 처리효과는 식 (3.8)의 두 생존곡선의 중앙값 M_A 와 M_B 의 차이로 추정한다. 즉,

$$\hat{\tau}_A - \hat{\tau}_B = M_A - M_B. \quad (3.9)$$

이와 같은 방법으로 $\hat{\beta}_2$ 를 사용하여 시기효과도 추정할 수 있다.

France 등(1991)은 각 개체의 두 생존시간 중에서 순위를 결정할 수 없을 때 자료를 버리게 되는데, 이와 같이 자료를 생략하는 경우로서는 (1) 한 개체의 두 생존시간이 서로 같을 때, (2) 중도절단된 생존시간이 다른 처리에 의한 생존시간보다 작을 때, 그리고 (3) 한 개체의 두 생존시간이 모두 중도절단되었을 때이다.

Feingold와 Gillespie(1996)는 두 가지 비모수적 방법을 제안하였다. 첫 번째 방법은 각 중도절단된 생존시간을 점수화하여 연속형 자료의 검정법을 적용하는 방법이다. 이는 구체적으로 각 개체의 차 수치와 합 수치에 unpaired t -검정을 시행하는 것이다. 이 점수환산 검정법(score transformation test)의 장점은 중도절단자료가 있음에도 불구하고 모든 자료를 사용할 수 있다는 점이다. 점수로 환산하는 방법으로는 여러 방법 중에서 Gehan 점수를 들 수 있는데, i 번째 생존자료의 Gehan 점수는 i 번째 생존자료 보다 큰 생존자료의 개수에서 작은 생존자료의 개수를 빼어서 구한다. 구체적으로는 중도절단되지 않은 생존시간의 Gehan 점수는 중도절단되지 않은 더욱 작은 생존자료 개수에서 중도절단되지 않은 더욱 큰 생존자료 개수와 중도절단된 크거나 같은 생존자료 개수를 빼면 된다. 중도절단된 생존자료의 경우에는 Gehan 점수가 중도절단되지 않은 작거나 같은 생존자료의 개수이다.

두 번째 비모수적 방법은 구간절단 생존자료의 분석법에서 설명한 것과 마찬가지로 표 2.1에 따라 각 생존자료를 선형조합하여 만든 하나의 값을 가지고 여러 효과를 검정한다. 그러나 검정 방법은 우측 중도절단자료에 대한 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정법(generalized Wilcoxon test)이다. 이 검정은 순열 분산(permutation variance)을 사용하여 검정하며 처리 효과에 대한 검정에서 중도절단 분포는 두 처리군에서 동일하다고 가정하며, 시기효과에 대한 검정에서도 마찬가지로 가정을 한다. 이 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정은 두 시점에서 모두 중도절단이 있는 경우 (3)의 자료만을 버리게 된다.

두 방법의 효과에 대한 추정은 평균 순위수 또는 시기별과 처리 별로 네 개의 중앙값을 구하여 표 2.2의 대비계수를 사용하여 처리, 시기, 군효과를 추정할 수 있다.

4. 예제 자료

4.1. 예제 1

첫 번째 예제는 Hoel과 Walburg(1972)가 행한 동물실험으로부터 얻어진 자료로 구간절단자료의 예로써 Finkelstein(1986)의 논문에 소개되었다. 그러나 교차계획의 자료는 아니다. 이 논문에서 제시하는 여러 분석법은 주된 요지가 구간절단자료의 분석법에 대한 것으로서 교차계획이라는 특별한 경우에는 교차계획의 생존자료로부터 생성된 구간절단자료에 적용하는 것이었다. 그러므로 반드시 교차계획 자료에만 적용되는 것이 아니며 이와 유사한 경우 모두에 적용된다 하겠다. 그러므로 여러 다른 분석법의 결과를 비교하는데 Hoel과 Walburg(1972)의 구간절단자료는 매우 적절하다.

발암물질로 의심되는 화학약품이 종양의 발생 시간을 촉진시키는지 알아보고자 동물실험이 설계되었다. 각 동물은 미리 정해 양 만큼의 발암물질을 투여 받은 후 동물이 죽으면 종양의 유무에 대해 조사하게 되며, 만약 정해진 시간에 죽지 않았다면 희생시켜서 종양의 유무를 조사하도록 계획하였다. 실제로 종양이 생겼어도 육안으로 잘 드러나 보이지 않기 때문에, 종양의 시작점은 직접 관찰되지 않고 희생시킨 시점이나 사망시점만이 관측된다. 종양의 발생이 연구의 관심이라 할 때 사망이나 희생된 시점은 만약 종양이 발생하였다면 좌측 중도절단시점이 되며, 만약 아직까지 종양이 발생하지 않았다면 이러한 사망이나 희생된 시점은 우측 중도절단시점인 셈이다. 이 실험의 자료는 우측 중도절단과 좌측 중도절

단자료만이 있는 특별한 경우이다.

Hoel과 Walburg(1972)는 두 군의 폐암 발병률을 비교하기 위해 보통의 발암물질에 노출된 환경에서 키운 96마리와 무균상태에서 키운 48마리의 총 144마리의 RFM 수컷 쥐의 폐암여부를 조사하였다. 비모수적인 방법과 구간절단에 의한 방법을 적용해 본다. 이 예제는 교차계획의 경우가 아니므로 점수환산 검정법은 각 쥐의 생존시간을 변환하여 구한 연속형 자료 점수에 두 군 unpaired t -검정을 시행하게 된다. 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정에서도 마찬가지로 각 쥐의 생존시간을 점수화한 후 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정을 적용한다. 비모수적 방법은 좌측 중도절단의 자료도 점수로 변화할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 또한 구간절단자료의 분석법인 Finkelstein(1986)의 스코아 검정을 적용하며, 좌측 중도절단자료의 경우 중간 값으로 대체한 두 군의 생존시간의 비교에는 위험함수가 비례가 아니므로 Cox의 비례위험모형의 적용 후에 중간시점 Wilcoxon 검정을 적용하였다. 위험함수가 비례적인 관계가 성립되지 않으면 로그순위 검정보다 Wilcoxon 검정이 더 낫다고 알려져 있다(Lee 등, 1975).

첫 번째 예제 자료에서는 두 생존시간의 차이를 구하지 않으므로 교차계획의 경우와는 달리 Finkelstein(1986)의 스코아 검정과 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정에서 자료가 제외되는 경우는 없다. 분석결과를 살펴보면 비모수적 방법 중 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정 결과는 유의하지만($P < 0.0001$) 점수 환산 검정의 결과는 유의하지 않다($P = 0.4159$). 또한 구간절단을 감안한 방법에서 중간시점 Wilcoxon 검정과 Kim 등(2006)의 로그순위 검정의 결과는 각각 ($P = 0.0153$)과 ($P < 0.0001$)로 유의하며, 한편 Finkelstein(1986)의 스코아 검정과 Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정의 결과는 유의하지 않다. 일부 분석결과가 유의하고 또는 유의하지 않은 결과에서 우리는 짐작할 수 있는 첫 번째 사실이 매우 단순한 방법인 Fine(2006)이 주장한 중간시점 Wilcoxon 검정은 한 단계 더욱 근사의 과정을 거친 방법이므로 결과의 신뢰성이 떨어진다. 한편 매우 유의한 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정을 어떻게 해석해야 하는가의 문제가 남아 있다. 자료에서 절단 비율이 높을 때 잘못된 결과를 유추할 수 있음이 사실이며 예제 1의 자료에서는 모든 자료가 절단되었다. 더욱 자세히는 첫 번째 군의 96마리 중 27마리가 좌측 중도절단, 69마리가 우측 중도절단이 되었으

표 4.1: Hoel과 Walburg(1972) 자료의 분석결과인 P값

| 검정방법 | n | 처리 |
|---------------------------|-----|---------|
| 비모수적 방법 | | |
| 점수환산 검정 | 144 | 0.4159 |
| 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정 | 144 | <0.0001 |
| 구간절단 방법 | | |
| Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정 | 144 | 0.5392 |
| Finkelstein(1986)의 스코아 검정 | 144 | 0.0933 |
| Kim 등(2006)의 로그순위 검정 | 144 | <0.0001 |
| 중간시점 Wilcoxon 검정 | 144 | 0.0153 |

며, 두 번째 군의 48마리 중 35마리가 좌측 중도절단, 13마리가 우측 중도절단이 되었다. 절단 비율이 매우 높고 두 그룹 간에 좌측, 우측 중도절단 비율이 서로 다르다는 사실이 매우 유의한 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정 결과를 신뢰할 수 없다는 결론을 시사한다.

4.2. 예제 2

앞에서 예제 2로 채택된 France 등(1991)이 제시한 자료에 대해 약간 설명하였다. 교차계획으로 진행된 연구의 목적은 협심증 치료에 atenolol 약제만의 효과와 atenolol과 nifedipine의 결합약제 효과를 비교하는 것이다. 사건이 발생할 때까지의 시간을 측정하게 되는데 여기서 사건은 운동능력을 테스트 도중 초음파 심장 진단(ECG)에서 1mm의 ST 선분의 하강(1mm ST segment depression)이 관측되는 것이다. 그러나 심한 통증이나 피곤함, 숨이 참 등의 증상이 나타나면 운동을 멈추게 되어 중도절단자료가 발생한다. 환자의 선발심사를 거친 114명을 두 군에 랜덤하게 배치하였다. 교차계획의 첫 번째 시기를 거친 후 106명이 두 번째 시기에서 치료를 받았다. 8명은 첫 시기만 기록되는 등의 이유로 탈락되어 분석에서도 제외되었다. 첫 번째 군의 54명은 atenolol 약제만의 치료를 받은 후 atenolol과 nifedipine의 결합 치료를 받았으며, 두 번째 군의 52명은 치료를 역순으로 받았다. Finkelstein(1986)의 스코아 검정과 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정의 적용에 두 시기 모두 우측 중도절단된 자료를 제외하고 총 95명의 자료를 분석하게 된다. 군 검정에서는 두 생존시간의 합을 사용하므로 모든 자료를 사용하여 106명을 분석한다. France 등(1991)의 방법에서는 18명의 자료가 제외되어 총 88명의 자료를 분석한다.

표 4.2에 France 등(1991)의 교차계획의 자료에 대한 여러 검정의 결과가 제시되었다. 예제 1의 경우와는 반대로 한 단계 더욱 근사과정을 거친 중간시점 로그순위 검정은 처리 효과의 결과가 $P = 0.054$ 로 다른 검정보다도 덜 유의하다. 반대로 매우 유의한 층화 Cox

표 4.2: France 등(1991) 자료의 분석결과인 처리, 시기, 군 효과에 대한 P값

| 검정방법 | 처리와 시기 검정의 n | 처리 | 시기 | 군 검정의 n | 군 |
|---------------------------|-----------------|--------|-------|------------|-------|
| 층화 Cox모형, 왈드 검정 | 88 | 0.0002 | 0.523 | - | - |
| 비모수적 방법 | | | | | |
| 점수환산 검정 | 106 | 0.020 | 0.534 | 106 | 0.708 |
| 일반화된 두 표본 Wilcoxon 검정 | 95 | 0.002 | 0.307 | 106 | 0.578 |
| 구간절단 방법 | | | | | |
| Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정 | 95 | 0.009 | 0.235 | 106 | 0.972 |
| Finkelstein(1986)의 스코아 검정 | 95 | 0.002 | 0.099 | 106 | 0.481 |
| Kim 등(2006)의 로그순위 검정 | 95 | 0.004 | 0.220 | 106 | 0.820 |
| 중간시점 로그순위 검정 | 95 | 0.054 | 0.208 | 106 | 0.966 |

주의: - 검정 불가능

표 4.3: 생존시간의 중앙값을 이용한 각 효과 추정

| 검정방법 | 처리 | 시기 | 균 |
|-------------------------------------|-------|------|------|
| 총화 Cox모형, 왈드 검정 | 107.0 | 23.0 | - |
| 비모수적 방법 | 48.5 | 10.5 | 17.5 |
| 구간절단 자료에 EM algorithm의 생존 함수로 구한 방법 | | | |
| 표 2.2의 대비행렬을 적용한 추정 | 36.0 | 6.0 | 6.0 |
| 전체 자료로부터 구한 추정 | 30.0 | 10.0 | - |
| 중간시점 로그순위 검정 | | | |
| 표 2.2의 대비행렬을 적용한 추정 | 37.0 | 7.0 | 11.5 |
| 전체 자료로부터 구한 추정 | 30.0 | 10.0 | - |

주의: - 효과 추정 불가능

모형의 왈드 검정 결과는 의심스럽다는 지적을 Feingold와 Gillespie(1996)은 설명하고 있다. 나머지 방법들은 비슷하게 유의한 결과를 제시하고 있다. 마지막으로 처리효과의 추정량에 대해서는 Feingold와 Gillespie(1996)이 제시한 비모수적 방법들과 구간절단을 이용한 Finkelstein(1986)의 스코아 검정과 Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정, 그리고 중간시점 로그순위 검정은 비슷한 추정값을 제시하는 반면 France 등(1991)의 추정값은 터무니없이 큼을 Feingold와 Gillespie(1996)가 이미 언급하였다.

5. 결론 및 고찰

France 등(1991)의 방법은 개체를 총화로 두어 개체 내의 두 반응값의 순위만을 비교하므로 생존시간의 상대적 크기뿐만 아니라 개체 간 차이가 감안되지 않았으며 다른 분석법보다도 많은 단점을 가지고 있다. 또한 처리효과의 추정 문제가 해결되지 않았는데, 그 이유는 개체별 총화 모형에서는 개체마다 기저 위험함수가 다르다고 가정하는데 각 개체의 시기별, 처리별 생존자료는 각각 하나의 수치만이 존재하므로 개체의 생존함수는 추정할 수가 없다. 그러므로 France 등(1991)이 제안한 기하평균 생존함수 $\hat{S}(t)$ 는 타당성이 결여된 추정량이라 하겠다.

Feingold와 Gillespie(1996)가 제시한 두 가지 비모수적 방법 중 Gehan 점수환산 검정은 모든 자료를 사용하고 있어 비모수적 분석법은 중도절단율에 의해 자료가 분석에서 제외되는 정도가 크지 않다. 처리효과와 시기효과를 추정하기 위해 Feingold와 Gillespie(1996)가 제안한 평균 분위수나 중앙값은 모든 자료를 사용하기 때문에 이 효과 추정량은 불편 추정량이며 표준편차도 비교적 작다는 장점을 가진다.

비모수적 방법과 마찬가지로 구간절단을 이용한 Finkelstein(1986)의 스코아 검정, Peto와 Pike(1973)의 로그순위 검정과 Kim 등(2006)의 로그순위 검정은 개체 내뿐만 아니라 개체 간 정보를 함께 이용하여 분석한다. 자료는 두 시기 모두에서 중도절단이 있을 때를 제외하고는 모든 자료를 사용할 수 있어 중도절단율에 영향을 받는 정도가 낮다. 구간절단을 이용

한 Finkelstein(1986)의 스코아 검정을 대신할 수 있는 중간시점 로그순위 검정은 이미 널리 알려진 우측 절단 분석법을 사용하는 장점이 있다. 그러나 중간시점 로그순위 검정은 구간 절단 자료에 대한 근사적인 방법이므로 모의시험으로 밝혀지기 전에는 이 근사적인 검정의 효율성에 대해 확실한 결론을 말할 수 없다.

이 논문에서는 교차계획의 중도절단자료에 대한 여러 분석법을 살펴보았다. 적절한 분석법의 선택에 대해서는 각 방법의 장, 단점을 고려하여 상황과 조건에 맞는 방법을 선택해야 한다. Freeman(1989)이 밝혔듯이 2×2 교차계획법의 제한된 자료에 근거한 처리, 시기, 군의 세 가지 검정통계량은 서로 독립이 아니므로 분석결과에 영향을 줄 수 있다. 또한 개체 간과 개체 내의 변동, 동일 개체 내 수치의 상관관계도 검정통계량의 효율성에 영향을 준다. 그러므로 위에서 언급한 여러 가지 사실과 더불어 제외된 자료의 개수와 중도절단의 정도가 여러 통계량에 어떠한 영향을 미치는지 장차 모의실험으로 밝히는 일이 필요하다.

참고문헌

- Feingold, M. and Gillespie, B. W. (1996). Cross-over trials with censored data, *Statistics in Medicine*, **15**, 953–967.
- Fine, J. (2006). Why bother with nonparametric estimators? In the Section of “A Practicum on Interval Censoring”. *IBC2006 (International Biometric Conference, 2006)*.
- Finkelstein, D. M. (1986). A proportional hazards model for interval-censored failure time data, *Biometrics*, **42**, 845–854.
- Finkelstein, D. M. and Wolfe, R. A. (1985). A semiparametric model for regression analysis of interval-censored failure time data, *Biometrics*, **41**, 933–945.
- France, L. A., Lewis, J. A. and Kay, R. (1991). The analysis of failure time data in crossover studies, *Statistics in Medicine*, **10**, 1099–1113.
- Freeman, P. R. (1989). The performance of the two-stage analysis of two-treatment, two-period cross-over trials, *Statistics in Medicine*, **8**, 1421–1432.
- Hoel, D. G. and Walburg, H. E., Jr. (1972). Statistical analysis of survival experiment, *Journal of the National Cancer Institute*, **49**, 361–372.
- Kim, J. H., Kang, D. R. and Nam, C. M. (2006). Logrank-type tests for comparing survival curves with interval-censored data, *Computational Statistics & Data Analysis*, **50**, 3165–3178.
- Lee, E. T., Desu, M. M. and Gehan, E. A. (1975). A Monte-Carlo study of the power of some two-sample tests, *Biometrika*, **62**, 425–432.
- Peto, R. and Pike, M. C. (1973). Conservatism of the approximation $\sum(O - E)^2/E$ in the logrank test for survival data or tumor incidence data, *Biometrics*, **29**, 579–584.
- Turnbull, B. W. (1974). Nonparametric estimation of a survivorship function with doubly censored data, *Journal of the American Statistical Association*, **69**, 169–173.
- Turnbull, B. W. (1976). The empirical distribution function with arbitrarily grouped, censored and truncated data, *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, **38**, 290–295.

Analysis of Interval-censored Survival Data from Crossover Trials with Proportional Hazards Model

Eun-Young Kim¹⁾ Hae-Hiang Song²⁾

ABSTRACT

Crossover trials of new drugs in the treatment of angina pectoris, which frequently use treadmill exercise test for the assessment of its efficacy, produce censored survival times. In this paper we consider analysis approaches for censored survival times from crossover trials. Previously, a stratified Cox model for paired observation and nonparametric methods have been presented as possible analysis methods. On the other hand, the differences of two survival times would produce interval-censored survival times and we propose a Cox model for interval-censored data as an alternative analysis method. Example data is analyzed in order to compare these different methods.

Keywords: Crossover design, survival data, interval censoring, proportional hazards model.

1) Graduate Student, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea

2) (Corresponding author) Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea

E-mail: hhsong@catholic.ac.kr