

# 미완결 발병연령에 근거한 연관성 추세 검정법의 비교

윤혜경<sup>1</sup>, 송혜향<sup>2</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의학통계학과, <sup>2</sup>가톨릭대학교 의학통계학과

(2008년 8월 접수, 2008년 9월 채택)

## 요약

발병연령과 이에 관련되었다고 의심되는 좌위와의 연관성이 실제로 존재하는 경우에 유전자형 정보에 따라 발병연령(age of onset) 분포의 추세가 뚜렷하게 나타난다. 그러나 연관성 검정에서 주로 채택하고 있는 발병연령의 상한연령(cutoff age)을 제한하는 표본추출은 유전자형에 따른 여러 군의 미완결 자료의 분포가 다름을 초래하게 되며, 이러한 미완결 분포 차이는 발병연령의 추세 검정에 있어 효율성을 낮추는 원인이 된다. 일반적으로 두 군의 경우에 그 대역으로써 윌콕슨(Wilcoxon) 통계량보다는 미완결 자료의 분포가 다름에 영향을 덜 받는다고 알려진 로그순위(log-rank) 통계량을 사용한다. 본 논문에서는 로그순위 통계량 적용을 유전자형에 따른 여러 군의 경우로 확장하여 Jones와 Crowley (1989)에 언급된 일반화 로그순위 추세 검정통계량(generalized log-rank statistic for trend)을 제안하며, 연관성 연구에서 이 검정통계량과 여러 다른 추세 검정통계량의 효율성을 모의실험으로 알아본다.

주요용어: 연관성 검정, 발병연령, 상한연령, 윌콕슨 통계량, 일반화 로그순위 추세 검정.

## 1. 서론

개인의 발병연령(age of onset)과 연관되었다고 의심되는 좌위에서의 연관성 검정은 유전자형인  $BB$ ,  $Bb$ ,  $bb$ 의 세 군에 따라 발병연령의 추세가 유의한가를 검정한다(이 논문에서 유전자형  $BB$ ,  $Bb$ ,  $bb$ 의 세 군에 대응되는 수치는 1, 2, 3으로 정한다). 그러나 발병연령은 미완결(censored) 자료이므로, 이러한 생존 자료의 추세 검정법으로써 Patel과 Hoel (1973), Le 등 (1994)과 Tarone (1975)이 제안한 검정법이 있다. 앞의 두 검정법은 연속형 자료의 추세 검정법인 Jonckheere-Terpstra (Jonckheere, 1954; Terpstra, 1952) 검정법을 미완결 자료의 경우로 확장시킨 것으로써, 공변수가 세 유전자형인 경우에 검정통계량의 기본이 Gehan (1965)이 제안한 일반화 윌콕슨(Wilcoxon) 통계량이며  $W_{ij}$ 가  $i$ 와  $j$ 의 두 군을 비교하는 윌콕슨 통계량일 때 추세 검정통계량은  $W_{12} + W_{23} + W_{13}$ 의 형태를 지니면서 발병연령의 추세를 알아보게 된다. 그러나 두 검정법은 서로 다른 검정통계량의 분산을 제안하고 있다. 본 논문에서는 귀무가설 하에서의 분산을 이용한 Le 등 (1994)의 추세 검정법을 검토할 것이다. 후에 언급하게 되는데 이는 Jones와 Crowley (1989)에 제시된 일부 통계량과도 일치한다.

두 군의 생존 자료에서 미완결 자료가 검정에 미치는 영향에 대해 Lagakos (1979)와 Jennrich (1983)는 언급하였고, 특히 두 군의 미완결 분포의 다름이 매우 다양한 상황에서 발생할 수 있음을 지적하였다. 저자들은 이와 같이 두 군의 미완결 분포가 다른 경우에 로그순위 통계량과 윌콕슨 통계량 모두 편이가

<sup>1</sup>(137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 석사과정. E-mail: hk.yoon@catholic.ac.kr

<sup>2</sup>교신저자: (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수.

E-mail: hhsong@catholic.ac.kr

있을 수 있고, 분산의 추정량이 불안정하고, 귀무가설 하에서 제 1종 오류가 지정된 유의수준보다 낮고, 또한 검정의 효율성이 낮음에 대해 언급하였으나 모의실험을 시행하지는 않았다. 질병 연구에서의 관심인 발병연령에 근거한 연관성 분석에서는 발병연령 자료의 수집시 상한연령(cutoff age)을 지정한 표본추출로 인해 특히 제 1종 미완결(type I censoring)이 높은 비율을 차지하게 되는데 이와 비슷한 상황에서 윌콕슨 검정법은 문제가 있음을 두 군의 경우로 Prentice와 Marek (1979)이 설명하면서 로그순위 검정법이 더욱 바람직하다고 언급하였다. 따라서 두 군 이상의 경우에도 기본이 로그순위 통계량으로 구성된 추세 검정통계량이 바람직할 것이며, 이는 구체적으로 Jones와 Crowley (1989)의 표 2에 제시된 여러 검정법의 가능성 중에서 로그순위 통계량의 가중을 채택함으로써 가능하다. 이를 본 논문에서는 일반화 로그순위 추세 검정법(generalized log-rank test for trend)이라 부르겠다. 이 검정법의 효율성을 모의실험으로 Tarone (1975)과 Le 등 (1994)의 검정법과 비교한다. 한편 발병연령의 수집이 어려운 역학연구에서는 단순히 발병상태 affection status)만의 정보를 수집한다. 연관성 검정에서 발병과 미발병으로 구분되는 이산형 변수에 따른 추세 검정의 효율성이 발병연령에 근거한 추세 검정의 효율성과 비슷하다면 생존 자료인 발병연령을 수집하기보다 단순히 발병상태의 수집도 추천되는 바이다. 이산형 변수인 발병여부에 근거한 추세 검정법을 발병연령에 근거한 추세 검정법과 비교할 것이다.

## 2. 방법

이산형 변수의 추세 검정법으로써는 Cochran-Armitage (Cochran, 1954; Armitage, 1955) 검정법과 Haseman-Elston (1972) 회귀 검정법이 있다. 후자는 원래 연속형 자료의 연관성을 알아보는 Haseman-Elston (1972) 회귀 검정법에서 발병과 미발병을 각각 1과 0으로 나타낸 이산형 자료를 그대로 종속변수로 채택한 검정법으로써 형제 자료의 경우 Zhu 등 (1997)에서 사용되었다. Cochran-Armitage (Cochran, 1954; Armitage, 1955) 검정법은 게놈 유전 자료의 연관성 검정에 사용되었다 (Samani 등, 2007).

생존 자료에 대해서는 Le 등 (1994)의 추세 검정법과 Jones와 Crowley (1989)에 언급되고 또한 본 논문에서도 제안하는 일반화 로그순위 추세 검정법, Tarone (1975)의 추세 검정법에 대하여 설명할 것이다.

### 2.1. 이산형 자료인 발병상태에 근거한 검정

본 논문에 제시하는 발병상태에 근거한 두 검정법은 유전자형  $x_j$  ( $j = 1, 2, 3$ )가 설명변수일 때  $\alpha + \beta x_j$ 로 표현되는 직선식을 가정하지만 직선식의 종속변수가 서로 다르다. 이제 각  $x_j$ 에서의 개체수가  $n_j$ 일 때 전체 개체  $n$ 명의 유전자형 평균은  $\bar{x} = \sum_{j=1}^3 n_j x_j / n$ 이 된다.

**2.1.1. Cochran-Armitage 추세 검정** 각 개체의 발병여부를  $Y_j$ 라 할 때 Cochran-Armitage (Cochran, 1954; Armitage, 1955) 검정법은 발병률, 즉  $E[\Pr(Y_j = 1 | x_j)] = \pi_j$ 를 종속변수로 둔 다음의 직선식에 근거한다 (Agresti, 2002, p.181).

$$\pi_j = \alpha + \beta x_j, \quad j = 1, 2, 3. \quad (2.1)$$

따라서 연관성 검정은  $\beta = 0$ 에 대한 검정이 되며 최소제곱법에 의한 직선식은 다음과 같다.

$$\hat{\pi}_j = p + b(x_j - \bar{x}), \quad (2.2)$$

표 2.1. 발병상태에 대한 이산형 자료

유전자형	$x_1(BB) = 1$	$x_2(Bb) = 2$	$x_3(bb) = 3$	합
발 병( $Y_j = 1$ )	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y$
미발병( $Y_j = 0$ )	$n_1 - y_1$	$n_2 - y_2$	$n_3 - y_3$	$n - y$
합	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n$

여기서

$$p_j = \frac{y_j}{n_j}, \quad p = \sum_j \frac{y_j}{n}, \quad b = \frac{\sum_j n_j(p_j - p)(x_j - \bar{x})}{\sum_j n_j(x_j - \bar{x})^2}.$$

귀무가설 하에서의  $b$ 의 분산은  $\text{Var}(b) = p(1-p)/\sum_j n_j(x_j - \bar{x})^2$ 으로 연관성 검정은

$$Z_{CA} = \frac{b}{\sqrt{\text{Var}(b)}} = \frac{\sum_j (x_j - \bar{x})y_j}{\sqrt{p(1-p) \sum_j n_j(x_j - \bar{x})^2}} \quad (2.3)$$

이 대표본 하에서 근사적으로 표준정규분포함을 이용하여 단측으로 시행한다. 두 군의 경우( $j = 1, 2$ ) Cochran-Armitage (Cochran, 1954; Armitage, 1955) 검정은 비율차 검정과 같다.

**2.1.2. Haseman-Elston (1972) 회귀 검정** Haseman-Elston (1972)에 의한 연관성 검정은 발병여부를 그대로 종속변수로 둔 다음의 회귀식에 근거한다.

$$E(Y_j | x_j) = \alpha + \beta x_j, \quad j = 1, 2, 3. \quad (2.4)$$

따라서 연관성 검정은  $\beta = 0$ 에 대한 검정이다. 최소제곱법에 의한 기울기는

$$b = \frac{\sum_j (x_j - \bar{x})(Y_j - \bar{Y})}{\sum_j (x_j - \bar{x})^2} \quad (2.5)$$

이며,  $b$ 의 분산은  $\text{Var}(b) = \sigma^2 / \sum_j (x_j - \bar{x})^2$ 으로써 검정통계량  $t_{HE} = b / \sqrt{\text{Var}(b)}$ 이 자유도  $n-2$ 의  $t$ 분포함을 이용하여 감소추세를 단측검정한다. 두 군의 경우( $j = 1, 2$ ) Haseman-Elston (1972) 회귀 검정은 각 군에서의  $Y_j$ 의 평균을 비교하는  $t$ 검정과 같다.

## 2.2. 생존 자료인 발병연령에 근거한 검정

연관성 검정의 생존 자료는 다음과 같은 표 2.2로 정리된다. 총  $n$ 명의 대상자 중  $i$ 번째 대상자의 발병시점이  $t_i$ 일 때, 서로 다른 발병시점을  $t_1 < \dots < t_k$ 라 하자( $k \leq n$ ). 표 2.2에서  $n_{ji}$ 와  $d_{ji}$ 는  $i$ 번째 발병시점  $t_i$ 에서 각각  $j$ 번째 유전자형 군에 속한 위험에 노출된 대상자 수와 이 중 발병자 수이다. 따라서  $s_{ji} = n_{ji} - d_{ji}$ 는 미발병자 수이다. Le 등 (1994)이 제시하는 검정통계량이 윌콕슨에 근거한 Jones와 Crowley (1989)의 일부 검정통계량과 일치하고, 다시 일반화 로그순위 검정법의 변형이 Tarone (1975)의 검정통계량이므로 이러한 제시 순서를 따른다.

표 2.2. 발병시점  $t_i$ 에서의 생존 자료

유전자형	$BB(1)$	$Bb(2)$	$bb(3)$	합
발병	$d_{1i}$	$d_{2i}$	$d_{3i}$	$d_i$
미발병	$s_{1i}$	$s_{2i}$	$s_{3i}$	$s_i$
위험에 노출된 수	$n_{1i}$	$n_{2i}$	$n_{3i}$	$n_i$

**2.2.1. Le 등 (1994)의 추세 검정** Le 등 (1994)은 발병연령과 순위변수인 유전자형 사이에 연관성이 존재한다면 임의의 두 대상자 자료로써 식 (2.7)에서 정의하게 되는 부합쌍(concordant pairs)과 비부합쌍(discordant pairs)의 차이가 커야 하므로 모든 발병시점에서의 이 두 수치의 차에 근거하여 추세 검정통계량을 제안하였다. 각 발병시점  $t_i$ 에서 생성된 분할표로부터 부합쌍들의 수  $C_i$ 와 비부합쌍들의 수  $D_i$ 는 다음과 같다 (참고: Agresti, 2002, pp. 57-58).

$$C_i = \sum_{j=1}^2 s_{ji} \left( \sum_{m=j+1}^3 d_{mi} \right), \quad D_i = \sum_{j=1}^2 d_{ji} \left( \sum_{m=j+1}^3 s_{mi} \right). \quad (2.6)$$

이제 Le 등 (1994)의 추세 검정통계량은 다음과 같다.

$$\theta = \sum_{i=1}^k (C_i - D_i). \quad (2.7)$$

저자들은 각 발병시점에서의  $C_i - D_i$ 에 가중을 달리 지정할 수 있는  $\theta_w = \sum_{i=1}^k w_i (C_i - D_i)$ 로 제시하였으나 본 논문에서는  $w_i = 1$ 인 경우만을 다룬다. 이 통계량  $\theta$ 는 귀무가설 하에서  $E(\theta) = 0$ 이며, 또한

$$\text{Var}(\theta) = \sum_{i=1}^k \text{Var}(C_i - D_i) = \sum_{i=1}^k \frac{s_i d_i \left( n_i^3 - \sum_{j=1}^3 n_{ji}^3 \right)}{3n_i(n_i - 1)} \quad (2.8)$$

이다 (참고: Armitage, 1955; Kendall, 1948, eq.4.5). 따라서 표준화된 통계량

$$Z_{Le} = \frac{\theta}{\sqrt{\text{Var}(\theta)}} \quad (2.9)$$

이 근사적으로 표준정규분포함을 이용하여 단측검정을 시행한다.

**2.2.2. 일반화 로그순위 추세 검정** Jones와 Crowley (1989)는 두 군 또는 여러 군의 생존 자료에 대한 검정법을 총괄하여 저자들의 논문 표 2에 제시하였다. 이 중 여러 군의 추세 검정에서 Gehan (1965)의 일록슨 통계량 대신에 본 논문에서는 로그순위에 근거한 검정통계량이 연관성 검정에 더욱 적절함을 주장하며, 따라서 이는 Jones와 Crowley (1989) 논문에서 모든 발병연령 시점에서의 가중을  $w(t_i) = 1$ 로 둔 경우에 해당한다. 이 검정통계량을 앞의 표 2.2의 기호를 사용하여 제시하면 다음과 같다. 표 2.2의  $n_i, d_i, n_{ji}, d_{ji}$  등은 특히 발생시점  $t_i$ 를 강조하게 되면  $n_i(t_i), d_i(t_i), n_{ji}(t_i), d_{ji}(t_i)$ 로 표시할 수 있겠다.

이제 발병시점  $t_i$ 에서 위험에 노출된 대상자 집합을  $R(t_i)$ 라 하고 발병시점  $t_i$ 에서 총 대상자 수는  $n_i(t_i)$ 일 때, 대상자들은 공변수  $\{X_m(t_i), m \in R(t_i)\}$ 를 가지며, 이 공변수를 순위변환(rank transformation)하여  $\{r_m(t_i), m \in R(t_i)\}$ 라 하며, 동점(tied) 순위에는 평균 순위를 부여한다. Jones와 Crowley (1989)는 검정에 사용되는 공변수로서  $Z_m(t_i) = r_m(t_i)/n_i(t_i)$ 를 제안하였으며, 따라서 공변

수 평균은  $\bar{Z}(t_i) = \{1 + n_i(t_i)^{-1}\}/2$ 가 된다. 각 발병시점  $t_i$ 에서 서로 다른 유전자형 군, 즉 공변수가  $j$ 인 군에 속하는 위험에 노출된 대상자 수를  $n_{ji}(t_i)$ 라 할 때  $n_i(t_i) = \sum_{j=1}^3 n_{ji}(t_i)$ 가 된다. 만약 발생시점  $t_i$ 에서 일부 군에 속한 대상자가 없다면 해당  $n_{ji}(t_i) = 0$ 이 된다. 또한  $J_m(t_i)$ 는  $m$ 번째 대상자가 시점  $t_i$ 에서 발병인 경우 1의 값을 가지며 미발병인 경우 0의 값을 가진다. 이제 일반화 로그순위 추세 검정통계량은

$$T(w) = \sum_{i=1}^k w(t_i) \sum_{m=1}^n J_m(t_i) \{Z_m(t_i) - \bar{Z}(t_i)\} \tag{2.10}$$

이며, 이 때  $w(t_i) = 1$ 로 두어야 하며 이에 해당하는 검정통계량은  $T_L$ 로 표시하겠다. 그러나 Gehan (1965)의 윌콕슨 통계량에 근거한 추세 검정통계량을 원하는 경우에는 식 (2.10)과 (2.11)에서  $w(t_i) = n_i(t_i)$ 로 두어야 하며 이에 해당하는 검정통계량은  $Z_W = T_W/\sqrt{\text{Var}(T_W)}$ 는 앞에서 설명한 Le 등 (1994)의 검정통계량  $Z_{Le}$ 와 일치한다 (Le 등, 1994, p.217). 검정통계량  $T(w)$ 의 분산은 Lehmann (1975, 부록 A.18)을 참고하여

$$V(w) = \sum_{i=1}^k w^2(t_i) b^*(t_i) C_{ZZi}(t_i) \tag{2.11}$$

이며, 여기서

$$C_{ZZi}(t_i) = \frac{1}{12} \left[ 1 - \sum_{j=1}^3 \left\{ \frac{n_{ji}(t_i)}{n_i(t_i)} \right\}^3 \right], \quad b^*(t_i) = \frac{d_i(t_i) \{n_i(t_i) - d_i(t_i)\}}{n_i(t_i) - 1}$$

이고 동일시점 발병이 없는 경우에는  $b^*(t_i) = 1$ 이 된다. 이미 설명한 바와 같이  $T_L$ 의 분산은  $w(t_i) = 1$ 인 경우인  $\text{Var}(T_L) = V(1)$ 이 된다. 로그순위 통계량에 근거한 추세 검정법은  $Z_L = T_L/\sqrt{\text{Var}(T_L)}$ 이 근사적으로 표준정규분포함을 이용하여 단측검정한다.

**2.2.3. Tarone (1975)의 추세 검정** 앞 절에서 설명한 일반화 로그순위 추세 검정법은 공변수인 유전자형 1, 2, 3의 수치를 그대로 사용하지 않고 발병시점  $t_i$ 에서 위험에 노출된 대상자들의 공변수를 순위 자료로 변환한 후 위험에 노출된 대상자 수로 나누어 (0, 1] 자료로 표준화시켜 검정에 사용하였다. 한편 공변수 원래의 수치를 사용하게 되면 Tarone (1975)이 제시한 검정통계량과 일치하며 표 2.2의 분할표의 기호로써 Tarone (1975)의 추세 검정법은 구체적으로 다음과 같다.

$$U = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^3 j \left( d_{ji} - d_i \frac{n_{ji}}{n_i} \right). \tag{2.12}$$

또한  $U$ 의 분산은

$$V_U = \sum_{i=1}^k d_i \left( \frac{n_i - d_i}{n_i - 1} \right) \left\{ \sum_{j=1}^3 j^2 \frac{n_{ji}}{n_i} - \left( \sum_{j=1}^3 j \frac{n_{ji}}{n_i} \right)^2 \right\} \tag{2.13}$$

이며, 동일시점 발병이 없는 경우에는  $U$ 와  $V_U$ 에서  $d_i = 1$ 로써  $d_i(n_i - d_i)/(n_i - 1) = 1$ 이 되어 분산의 공식이 단순화된다. Tarone (1975)의 추세 검정법은  $Z_T = U/\sqrt{V_U}$ 이 근사적으로 표준정규분포함을 이용하여 단측검정으로 시행한다.

### 3. 모의실험

#### 3.1. 모의실험 계획

본 논문에 제시된 생존 자료에 근거한 여러 검정법의 기본 가정은 여러 군의 미완결의 분포가 서로 동일하고 또한 미완결이 랜덤하게 발생한다는 것이다. 여러 연령대의 자료가 수집된다는 점에서 미완결이 랜덤하게 발생하지만, 또한 자료의 수집시 상한연령에 대한 제한으로 유전자형에 따른 여러 군의 미완결 자료의 분포가 다르게 된다. 이는 생존 자료의 분석시 가정에서 어긋나는 결과를 초래하며, Tarone (1975)이 언급하였듯이 랜덤 발생이 아닌 미완결 자료의 우도함수는 매우 복잡하여 검정통계량을 유도할 수 없는 현실이다. 그러므로 여러 상황에 걸쳐 제 1종 오류가 어긋나지 않으면서 검정력이 확보되는 로버스트한 성질을 지닌 검정통계량을 찾는 것이 과제라 하겠다.

모의실험에서 우선적으로 요구되는 만성병 또는 늦은 연령에서 발병하는(late onset) 여러 질병의 발병 연령의 분포는 참으로 다양하기 때문에 어떤 한가지로 발병연령의 분포를 지정할 수가 없다. 예를 들어서 고혈압 환자의 경우에 신문 및 TV에 보고된 바로는 20대 2.7%, 30대 27.7%, 40대 37.0%, 50대 24.9%, 60대 4.5%, 70대 2.8%, 80대 0.3%로 발병연령의 범위가 20세부터 90세까지이다. 당뇨병 환자의 경우에는 연구자마다 보고된 바가 매우 다양하여 어떤 연구자는 40대부터 70대(범위 40세)로, 또는 30대에서 70대(범위 50세)로, 또 다른 연구자는 20대부터 80대(범위 70세)로 제시하였다 (웹뉴스(NEWSWIRE, 2007), 효자한의원 고혈압 당뇨 치료율 통계 중). 한편 치매의 경우 발병연령의 평균은 70세로 보고되었지만, 30대에서도 발병이 가능하고 또한 100세 이상에서도 발병이 가능하다 (한국치매협회: 서울시 관악구 치매관리사업 보고서 (2002) 중). 그러므로 이 모든 경우를 모의실험에서 시도할 수 없으며, 일부 국한된 발병연령 분포로 한정하게 된다. 본 연구에서 예를 들어서 발병연령이 30세인 경우 이는 실제 발병연령이 될 수도 있지만 최소 발병연령으로부터 추정된 연령으로 생각하여도 무관하다. 다시 말하면 모의실험에서 지정한 발병연령 범위가 30대에서 60대이고 최소 발병연령이 25세라면, 실제 발병연령은 55~95세에 걸치는 분포를 동시에 표현하기도 한다. 본 연구의 모의실험 경우 1에서 정규분포의 2배 표준편차의 범위는 우성모형에서는 20~70세, 가법모형에서는 20~74세이며, 이에 최소 발병연령이 20세라 가정한다면 구체적으로 발병연령 범위는 각각 55~95세와 40~90세이다.

모의실험의 자료 생성과정은 다음과 같다. 유전적 우성모형은 두 군의 경우로써 표본수 비율이 1:3인 경우에 해당하지만 검정에서의 일반적인 경우로써 1:1도 우선 살펴본다. 가법모형은 세 군의 경우로 표본수 비율이 1:2:1인 경우이지만 일반적인 세 군 검정인 1:1:1도 살펴보며, 각 군의 평균이  $\mu_j$ 이고 표준편차가  $\sigma_j$ 인 정규분포하는 발병연령 자료를 랜덤하게 생성한다. 대상자 모집시에 여러 연령대가 포함되어 상한연령 시점에서 결정되는 랜덤 미완결 자료는 다음과 같이 생성한다. 각 군의 발병연령 분포의 평균이  $\mu_j$ 이고 표준편차가  $\sigma_j$ 일 때, 발병연령 전 구간( $\mu_j \pm 5\sigma_j$ 로 간주함)에서 일양(uniform)분포로 미완결 시점을 랜덤하게 생성한 후 앞에서 생성된 발병연령과 비교하여 더 작은 값을 가지게 되면 발병연령은 랜덤 미완결 자료로 결정한다. 또한 상한연령을 기점으로 상한연령보다 발병연령이 크면 발병연령은 제 1종 미완결 자료가 된다. 전체 표본수는 100인 경우를 고려하며, 발병연령 정규분포의 모수를 변경하여 살펴본다. 검정법의 약어로써는 발병상태에 근거한 추세 검정으로 Cochran-Armitage (Cochran, 1954; Armitage, 1955) 검정법을 간략히 CA로, Haseman-Elston (1972) 회귀 검정법을 HE로 그리고 발병연령에 근거한 Le 등 (1994)의 추세 검정법을 Le로, 또한 본 논문에서 제안하는 일반화 로그순위 추세 검정법을 L로 그리고 Tarone (1975)의 추세 검정법을 T로 각각 나타낸다. 두 군의 경우에는 표본수 비율에 상관없이 L과 T 검정법은 서로 동일하다 (부록 참고). 각 경우에 대해서 10,000번 반복하여 여러 검정법의 제 1종 오류와 검정력을 비교한다. 발병연령에 근거한 프로그램은 Cantor (2003)에 제시된 LINRANK 매크로를 참고하였고 SAS 8.2버전을 사용하였다.

표 3.1. 우성모형에서의 제 1종 오류( $\alpha = 0.05$ )

랜덤 미완결 비율(%)		1:1 표본수				1:3 표본수				
		Le	L, T	CA	HE	Le	L, T	CA	HE	
0		0.0500	0.0531	-	-	0.0552	0.0592	-	-	
18		0.0513	0.0557	0.0824	0.0824	0.0609	0.0694	0.0695	0.0692	
50		0.0495	0.0509	0.0435	0.0433	0.0593	0.0629	0.0468	0.0468	
상한 연령	미완결 비율(%)		1:1 표본수				1:3 표본수			
	랜덤	제 1종	Le	L, T	CA	HE	Le	L, T	CA	HE
32	8	79	0.0499	0.0498	0.0478	0.0478	0.0577	0.0583	0.0640	0.0640
36	13	65	0.0523	0.0520	0.0536	0.0536	0.0561	0.0569	0.0549	0.0549
40	21	50	0.0479	0.0460	0.0468	0.0462	0.0580	0.0581	0.0543	0.0543
44	29	34	0.0478	0.0501	0.0550	0.0521	0.0591	0.0626	0.0540	0.0540
48	36	21	0.0505	0.0484	0.0465	0.0445	0.0613	0.0629	0.0546	0.0546

†  $\mu_{BB} = \mu_{Bb,bb} = 40, \sigma = 10$

표 3.2. 가법모형에서의 제 1종 오류( $\alpha = 0.05$ )

랜덤 미완결 비율(%)		1:1:1 표본수					1:2:1 표본수					
		Le	L	T	CA	HE	Le	L	T	CA	HE	
0		0.0492	0.0514	0.0519	-	-	0.0518	0.0529	0.0558	-	-	
18		0.0568	0.0580	0.0597	0.0752	0.0752	0.0565	0.0560	0.0568	0.0819	0.0819	
50		0.0511	0.0465	0.0472	0.0547	0.0547	0.0516	0.0513	0.0526	0.0581	0.0581	
상한 연령	미완결 비율(%)		1:1:1 표본수					1:2:1 표본수				
	랜덤	제 1종	Le	L	T	CA	HE	Le	L	T	CA	HE
32	8	79	0.0491	0.0496	0.0503	0.0503	0.0503	0.0475	0.0476	0.0474	0.0475	0.0475
36	14	65	0.0459	0.0471	0.0473	0.0453	0.0453	0.0551	0.0544	0.0550	0.0553	0.0553
40	21	50	0.0518	0.0513	0.0515	0.0493	0.0493	0.0523	0.0544	0.0547	0.0506	0.0506
44	29	34	0.0459	0.0457	0.0461	0.0446	0.0446	0.0501	0.0496	0.0494	0.0519	0.0519
48	36	21	0.0492	0.0461	0.0484	0.0485	0.0485	0.0485	0.0483	0.0477	0.0571	0.0571

†  $\mu_{BB} = \mu_{Bb} = \mu_{bb} = 40, \sigma = 10$

### 3.2. 모의실험 결과

표 3.1과 3.2는 각각 우성과 가법모형에서 랜덤 미완결 자료의 비율과 제 1종 오류의 관계를, 또한 상한 연령을 제한하는 대상자 표본 추출에서 상한연령과 제 1종 오류의 관계를 살펴본 결과이다. 두 군 동일 표본수에서 이산형 검정법인 CA와 HE 검정보다 발병연령을 감안한 분석법의 제 1종 오류가 랜덤 미완결의 비율이 낮을수록 더욱  $\alpha = 0.05$ 에 근접하며 그 중 Le 검정법이 가장 근접하다. 가법모형에 비해 우성모형에서 제 1종 오류가  $\alpha = 0.05$ 에 더욱 근접하며, 또한 우성모형에서는 두 군 표본수가 비대칭인 1:3인 경우보다 동일 표본수 1:1인 경우가, 가법모형에서는 세 군 표본수가 비대칭인 1:2:1인 경우보다 동일 표본수 1:1:1인 경우가 더욱 근접하다. 일반적으로 생존분석에서 미완결 자료가 많은 경우, 서론에서 언급하였듯이 검정에서 여러 문제점이 있을 수 있다. 본 연구의 모의실험에서 상한연령이 낮을수록 제 1종 미완결의 비율이 높게 되고, 반대로 높은 상한연령의 경우 제 1종 미완결의 비율이 줄어드는 반면 랜덤 미완결의 비율이 증가하여, 이 두 가지 모두가 검정결과에 영향을 미친다. 일반적인 추세를 보기 어려운 불규칙한 결과이지만 그럼에도 불구하고 우성모형에서는 Le 검정법이 비교적 안정적인 제 1종 오류를 나타내 보이며 특히 1:3 표본수의 경우에 상한연령 32세를 제외하고는 CA와 HE 검정법이 안정적인 수치를 보인다. 가법모형에서는 Le와 T 검정법이 여러 상한연령에 걸쳐 좁은 범위의 제

표 3.3. 우성모형에서의 검정력( $\alpha = 0.05$ )

상한 연령	미완결 비율(%)		1:1 표본수				미완결 비율(%)		1:3 표본수			
	랜덤	제 1종	Le	L, T	CA	HE	랜덤	제 1종	Le	L, T	CA	HE
경우 1												
32	4	88	0.7232	0.7208	0.7115	0.7115	3	92	0.6970	0.6942	0.6916	0.6916
36	8	79	0.8221	0.8124	0.7616	0.7616	5	85	0.7491	0.7427	0.7246	0.7246
40	13	67	0.8764	0.8643	0.7743	0.7743	9	75	0.8117	0.7992	0.7313	0.7313
44	20	53	0.9059	0.8853	0.7249	0.7244	15	63	0.8329	0.8152	0.6454	0.6454
48	27	40	0.9236	0.8944	0.5949	0.5869	22	49	0.8524	0.8209	0.5026	0.5026
경우 2												
32	4	89	0.9005	0.9001	0.8996	0.8996	2	94	0.8994	0.8992	0.8987	0.8987
36	7	81	0.9658	0.9633	0.9523	0.9523	4	89	0.9367	0.9358	0.9307	0.9307
40	11	72	0.9904	0.9883	0.9696	0.9696	7	82	0.9650	0.9629	0.9435	0.9435
44	17	60	0.9956	0.9930	0.9631	0.9631	11	73	0.9801	0.9755	0.9370	0.9370
48	23	48	0.9962	0.9943	0.9234	0.9232	16	62	0.9810	0.9746	0.8598	0.8598
경우 3												
32	4	89	0.9554	0.9554	0.9554	0.9554	2	95	0.9571	0.9571	0.9571	0.9571
36	7	82	0.9932	0.9928	0.9914	0.9914	3	91	0.9834	0.9834	0.9828	0.9828
40	11	74	0.9998	0.9995	0.9980	0.9980	6	86	0.9942	0.9937	0.9911	0.9911
44	15	64	0.9999	0.9999	0.9983	0.9983	9	79	0.9973	0.9968	0.9929	0.9929
48	20	55	0.9999	0.9999	0.9968	0.9968	12	72	0.9988	0.9983	0.9851	0.9851

† 경우 1:  $\mu_{BB} = 40$ ,  $\mu_{Bb,bb} = 50$ ,  $\sigma = 10$   
 경우 2:  $\mu_{BB} = 40$ ,  $\mu_{Bb,bb} = 55$ ,  $\sigma = 10$   
 경우 3:  $\mu_{BB} = 40$ ,  $\mu_{Bb,bb} = 60$ ,  $\sigma = 10$

1종 오류를 나타내 보인다.

표 3.3과 3.4는 상한연령에 따른 검정력의 결과이다. 표 3.3의 우성모형에서는 발병연령을 감안한 분석법인 Le의 검정력이 가장 높으며 두 군의 발병연령의 분포 평균이 더욱 벌어지는 경우 2, 3으로 진행하면서 검정력이 증가하지만 검정법들간의 우위에는 변함이 없다하겠다. 발병상태에 근거한 CA와 HE 검정법은 상한연령이 증가함에 따라 두 군의 발병자 수가 동시에 증가하면서 두 군의 차이는 오히려 줄어들어 발병자 수의 비율이 대략 20~25%를 기점으로 검정력의 감소가 나타난다. 표 3.4의 가법모형에서의 검정력 결과도 표 3.3의 결과와 비슷한 패턴을 보인다. 단지 L과 T 검정법의 결과가 구분되는데 매우 극소한 차이로 둘의 뚜렷한 우열의 패턴은 보이지 않는다.

#### 4. 결론

만성병과 관련된 유전학 연구에서 발병연령의 상한연령을 제한한 연구대상자의 표본 추출로 인해 두 군 또는 여러 군에서의 미완결 자료의 분포가 달라진다. 본 논문에서는 유전자의 발현양상에 따라 우성모형과 가법모형을 고려하여 발병연령 생존 자료에 근거한 Jones와 Crowley (1989)에 언급된 일반화 로그순위 추세 검정법(L)을 제안하였으나 모의실험으로 여러 검정법의 효율성을 알아본 결과 이 세 검정법이 비슷한 추세와 값을 보인다. 세밀한 구분을 해야 한다면, Le 등 (1994)의 검정법(Le), Tarone (1975)의 검정법(T)과 일반화 로그순위 추세 검정법(L) 중에서 Le 등 (1994)의 검정법(Le)이 약간 높은 검정력을 보이고 또한 제 1종 오류가 0.05 수준에 근접하다. 이에 반하여 발병과 미발병으로 구분



표 3.4. 가법모형에서의 검정력( $\alpha = 0.05$ )

상한연령	미완결 비율(%)		1:1:1 표본수				
	랜덤	제 1종	Le	L	T	CA	HE
경우 1							
32	3	90	0.7330	0.7311	0.7310	0.7225	0.7225
36	6	83	0.8459	0.8397	0.8403	0.8028	0.8028
40	11	72	0.9103	0.9015	0.9013	0.8419	0.8419
44	17	60	0.9450	0.9324	0.9314	0.8310	0.8310
48	23	46	0.9586	0.9414	0.9421	0.7252	0.7252
경우 2							
32	3	91	0.8580	0.8572	0.8571	0.8562	0.8562
36	5	85	0.9553	0.9531	0.9530	0.9425	0.9425
40	9	77	0.9872	0.9851	0.9854	0.9727	0.9727
44	14	67	0.9959	0.9954	0.9949	0.9775	0.9775
48	19	56	0.9979	0.9970	0.9967	0.9665	0.9665
경우 3							
32	3	92	0.9184	0.9184	0.9184	0.9183	0.9183
36	5	87	0.9875	0.9873	0.9874	0.9864	0.9864
40	8	81	0.9985	0.9984	0.9979	0.9965	0.9965
44	11	73	1.0000	1.0000	1.0000	0.9991	0.9991
48	15	65	1.0000	1.0000	1.0000	0.9995	0.9995
상한연령	미완결 비율(%)		1:2:1 표본수				
	랜덤	제 1종	Le	L	T	CA	HE
경우 1							
32	3	91	0.6255	0.6245	0.6264	0.6248	0.6248
36	6	83	0.7538	0.7471	0.7481	0.7171	0.7171
40	10	73	0.8385	0.8284	0.8285	0.7478	0.7478
44	16	61	0.8782	0.8616	0.8620	0.7276	0.7276
48	23	46	0.9006	0.8788	0.8802	0.6222	0.6222
경우 2							
32	2	93	0.7619	0.7653	0.7669	0.7712	0.7712
36	5	87	0.8914	0.8896	0.8894	0.8760	0.8760
40	8	79	0.9574	0.9533	0.9534	0.9235	0.9235
44	13	68	0.9794	0.9754	0.9755	0.9318	0.9318
48	17	56	0.9900	0.9860	0.9858	0.9034	0.9034
경우 3							
32	2	94	0.8547	0.8555	0.8564	0.8589	0.8589
36	4	90	0.9641	0.9638	0.9641	0.9636	0.9636
40	6	84	0.9899	0.9897	0.9893	0.9859	0.9859
44	9	77	0.9985	0.9985	0.9986	0.9945	0.9945
48	14	68	0.9997	0.9993	0.9993	0.9951	0.9951

† 경우 1:  $\mu_{BB} = 40$ ,  $\mu_{Bb} = 47$ ,  $\mu_{bb} = 54$ ,  $\sigma = 10$

경우 2:  $\mu_{BB} = 40$ ,  $\mu_{Bb} = 50$ ,  $\mu_{bb} = 60$ ,  $\sigma = 10$

경우 3:  $\mu_{BB} = 40$ ,  $\mu_{Bb} = 55$ ,  $\mu_{bb} = 70$ ,  $\sigma = 10$

되는 이산형 변수에 근거한 Cochran-Armitage (Cochran, 1954; Armitage, 1955) 추세 검정법(CA)과 HE 회귀 검정법(HE)은 제 1종 오류가 높고 검정력도 낮아 발병연령 생존 자료에 근거한 세 검정법의 효율성에 못 미친다는 결론을 내릴 수 있다. 따라서 발병상태 자료 수집이 더욱 수월하다 하더라도 발병연령 자료의 수집이 적극 추천되는 바이다.

심사자의 질문 중 하나는 본 연구의 모의실험에서 일반화 로그순위 검정법(L)의 검정력이 Le 등 (1994)의 검정법(Le)보다 높지 않은 이유가 무엇인가이다. 이미 알려진 바와 같이 두 군의 생존율 비교에서 초기 생존율 변화에 더욱 민감한 검정법은 로그순위 검정법과 Gehan (1965)의 윌콕슨 검정법 중 후자이다. 한편 미완결 자료는 생존율을 직접적으로 감소시키지 못하고 후속 생존구간의 위험 대상자를 감소시키는 것으로 영향을 미치고 있다. Lagakos (1979)는 랜덤 미완결과 제 1종 미완결이 검정력에 미치는 영향에 대해 설명하고 있으나, 본 논문의 연구자의 조사에 의하면 이 두 종류의 미완결이 함께 존재할 경우에 각각의 미완결의 정도가 검정력에 미치는 영향에 대해 구체적으로 모의실험 결과를 제시한 논문은 찾아볼 수가 없다. 본 연구에서 참고했던 Prentice와 Marek (1979)의 동물실험 분석 결과는 매우 초기 시점에서의 제 1종 미완결이 한 군에서는 47%인데 다른 군에서는 83%로 다른 경우였다. 반면에 본 연구의 연관성 검정에서는 이 두 종류의 미완결이 모두 중·후반부에 발생하면서 두 종류 미완결의 비율이 시간이 지남에 따라 엇갈리며 증가 또는 감소하고 있다. 따라서 Prentice와 Marek (1979)와 본 논문의 연관성 검정에서의 미완결의 상황이 서로 매우 다른 경우로 Prentice와 Marek (1979)의 결과를 그대로 연관성 검정으로 적용할 수 없다 하겠다. 따라서 본 연구의 소규모 모의실험으로는 일반화 로그순위 검정법(L)의 검정력이 Le 등 (1994)의 검정법(Le) 검정력보다 높은 경우를 일관성있게 밝힐 수 없었다.

질병관련 유전자를 찾는 연구에서 개체 자료에서 확장하여 가계관련 자료의 중요성이 더욱 강조되고 유용하게 여겨지는 상황이다. 더욱이 늦은 연령에서 발병하는 질병(late onset diseases)의 경우에는 발단자(proband) 부모의 유전자형을 구할 수 없는 상황에 부딪치게 되므로 여러 세대에 걸친 가계관련 자료보다도 형제 쌍(sib pair) 자료가 중요하게 대두되고 있다. 두 형제의 대립유전자 공유수(identical by descent: IBD)를 바탕으로 미완결 발병연령에 근거한 연관성 검정법을 알아보는 것이 매우 흥미로우며, 저자들은 장차의 연구과제로 이를 살펴볼 것이다.

## 부록. 두 군의 경우 통계량 $L$ 과 $T$ 의 동일함에 대한 유도

두 군의 경우에 대상자들의 동일시점 발병이 없음을 가정하게 되면 로그순위 통계량에 근거한 추세 검정 통계량 (2.10)과 분산식 (2.11)은 다음과 같다.

$$T_L = \sum_{i=1}^k \sum_{m=1}^n J_m(t_i) \{Z_m(t_i) - \bar{Z}(t_i)\},$$

$$\text{Var}(T_L) = \frac{1}{12} \sum_{i=1}^k \left[ 1 - \sum_{j=1}^2 \left\{ \frac{n_{ji}(t_i)}{n_i(t_i)} \right\}^3 \right], \quad (\text{A.1})$$

여기서  $j$ 군에 속한  $m$ 번째 대상자의 공변수  $Z_m(t_i)$ 는 발병시점  $t_i$ 에서 모든 대상자들의 공변수를 순위 변환한 것이므로 다음과 같다. 편의상 부록에 제시되는 수식에서 발병시점  $t_i$ 를 생략하겠다.

$$Z_m(t_i) = Z_m = \frac{r_m}{n_i} = \frac{1}{n_i} \left\{ \sum_{l=1}^{j-1} n_{li} + \frac{1}{2}(1 + n_{ji}) \right\}. \quad (\text{A.2})$$

$T_L$ 을 다시 정리해 보면

$$\begin{aligned}
 T_L &= \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 d_{ji} \left[ \frac{1}{n_i} \left\{ \sum_{l=1}^{j-1} n_{li} + \frac{1}{2} (1 + n_{ji}) \right\} - \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1}{n_i} \right) \right] \\
 &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \left\{ d_{1i} \left( \frac{n_{1i}}{n_i} - 1 \right) + d_{2i} \left( \frac{n_{1i} + n_i}{n_i} - 1 \right) \right\} \\
 &= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \left( \frac{d_{2i}n_{1i} - d_{1i}n_{2i}}{n_i} \right)
 \end{aligned} \tag{A.3}$$

이다. 이제 분산식 (2.11)을 정리하면

$$\begin{aligned}
 \text{Var}(T_L) &= \frac{1}{12} \sum_{i=1}^k \left[ 1 - \sum_{j=1}^2 \left\{ \frac{n_{ji}(t_i)}{n_i(t_i)} \right\}^3 \right] \\
 &= \frac{1}{12} \sum_{i=1}^k \left[ 1 - \left[ \left( \frac{n_{1i} + n_{2i}}{n_i} \right) \left\{ \left( \frac{n_{1i}}{n_i} \right)^2 - \frac{n_{1i}n_{2i}}{n_i^2} + \left( \frac{n_{2i}}{n_i} \right)^2 \right\} \right] \right] \\
 &= \frac{1}{12} \sum_{i=1}^k \left[ 1 - \left\{ \frac{(n_{1i} + n_{2i})^2 - 3n_{1i}n_{2i}}{n_i^2} \right\} \right] \\
 &= \frac{1}{12} \sum_{i=1}^k \left\{ 1 - \left( 1 - \frac{3n_{1i}n_{2i}}{n_i^2} \right) \right\} \\
 &= \frac{1}{4} \sum_{i=1}^k \frac{n_{2i}}{n_i} \left( 1 - \frac{n_{2i}}{n_i} \right)
 \end{aligned} \tag{A.4}$$

이다.

다음으로 Tarone (1975)의 추세 검정법의 통계량 (2.12)는 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 U &= \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 j \left( d_{ji} - d_i \frac{n_{ji}}{n_i} \right) \\
 &= \sum_{i=1}^k \left( d_{2i} - \frac{d_i n_{2i}}{n_i} \right) \\
 &= \sum_{i=1}^k \left( \frac{d_{2i}n_{1i} - d_{1i}n_{2i}}{n_i} \right)
 \end{aligned} \tag{A.5}$$

이 되고, 분산식 (2.13)은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 V_U &= \sum_{i=1}^k \left\{ \sum_{j=1}^2 j^2 \frac{n_{ji}}{n_i} - \left( \sum_{j=1}^2 j \frac{n_{ji}}{n_i} \right)^2 \right\} \\
 &= \sum_{i=1}^k \left\{ 1 + \frac{3n_{1i}}{n_i} - \left( 1 + \frac{n_{2i}}{n_i} \right)^2 \right\} \\
 &= \sum_{i=1}^k \frac{n_{2i}}{n_i} \left( 1 - \frac{n_{2i}}{n_i} \right).
 \end{aligned} \tag{A.6}$$

식 (A.5)는 식 (A.3)의 2배와 일치하고, 또한 분산식 (A.6)은 분산식 (A.4)의 4배와 일치하므로 두 군의 경우 로그순위 통계량에 근거한 추세 검정법  $Z_L = T_L / \sqrt{\text{Var}(T_L)}$ 는 Tarone (1975)의 추세 검정법  $Z_T = U / \sqrt{V_U}$ 와 동일하다.

## 참고문헌

- 서울대병원 신경정신과 우종인 교수팀 (2002). 서울시 관악구 치매관리사업 보고서, [http://www.siverweb.or.kr/html/m1\\_03.asp](http://www.siverweb.or.kr/html/m1_03.asp)
- Agresti, A. (2002). *Categorical Data Analysis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York.
- Armitage, P. (1955). Tests for linear trends in proportions and frequencies, *Biometrics*, **11**, 375–386.
- Cantor, A. B. (2003). *SAS Survival Analysis Techniques for Medical Research*, SAS Institute Inc.
- Cochran, W. G. (1954). Some methods for strengthening the common  $\chi^2$  tests, *Biometrics*, **10**, 417–451.
- Gehan, E. A. (1965). A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples, *Biometrika*, **52**, 203–223.
- Haseman, J. K. and Elston, R. C. (1972). The investigation of linkage between a quantitative trait and a marker locus, *Behavior Genetics*, **2**, 3–19.
- Jennrich, R. I. (1983). A note on the behaviour of the log rank permutation test under unequal censoring, *Biometrika*, **70**, 133–137.
- Jonckheere, A. R. (1954). A distribution-free  $k$ -sample test against ordered alternatives, *Biometrika*, **41**, 133–145.
- Jones, M. P. and Crowley, J. (1989). A general class of nonparametric tests for survival analysis, *Biometrics*, **45**, 157–170.
- Kendall, M. G. (1948). *Rank Correlation Methods*, Griffin, London.
- Lagakos, S. W. (1979). General right censoring and its impact on the analysis of survival data, *Biometrics*, **35**, 139–156.
- Le, C. T., Grambsch, P. M. and Louis, T. A. (1994). Association between survival time and ordinal covariates, *Biometrics*, **50**, 213–219.
- Lehmann, E. L. (1975). *Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks*, Mcgraw-Hill, San Francisco.
- Newswire (2007). 10월 10일 기사, 효자한의원, 고혈압·당뇨 동시치료 결과발표, <http://www.newswire.co.kr/?job=news&n0=287746>
- Patel, K. M. and Hoel, D. G. (1973). A generalized Jonckheere  $k$ -sample test against ordered alternatives when observations are subject to arbitrary right censorship, *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, **2**, 373–380.
- Prentice, R. L. and Marek, P. (1979). A qualitative discrepancy between censored data rank tests, *Biometrics*, **35**, 861–868.
- Samani, N. J., Erdmann, J., Hall, A. S., Hengstenberg, C., Mangino, M., Mayer, B., Dixon, R. J., Meitinger, T., Braund, P., Wichmann, E., Barrett, J. H., König, I. R., Stevens, S. E., Szymczak, S., Tregouet, D. A., Iles, M. M., Pahlke, F., Pollard, H., Lieb, W., Cambien, F., Fischer, M., Ouwehand, W., Blankenberg, S., Balmforth, A. J., Baessler, A., Ball, S. G., Strom, T. M., Brænne, I., Gieger, C., Deloukas, P., Tobin, M. D., Ziegler, A., Thompson, J. R. and Schunkert, H. (2007). Genome-wide association analysis of coronary artery disease, *The New England Journal of Medicine*, **357**, 443–453.
- Tarone, R. E. (1975). Tests for trend in life table analysis, *Biometrika*, **62**, 679–690.
- Terpstra, T. J. (1952). The asymptotic normality and consistency of Kendall's test against trend, when ties are present in one ranking, *Indagationes Mathematicae*, **14**, 327–333.
- Zhu, X., Olson, J. M., Schnell, A. H., Elston, R. C. (1997). Model-free age-of-onset methods applied to the linkage of bipolar disorder, *Genetic Epidemiology*, **14**, 711–716.

# Comparison of Trend Tests for Genetic Association on Censored Ages of Onset

Hyekyoung Yoon<sup>1</sup> · Hae-Hiang Song<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Biostatistics, Catholic University; <sup>2</sup>Dept. of Biostatistics, Catholic University

(Received August 2008; accepted September 2008)

---

## Abstract

The genetic association test on age of onset trait aims to detect the putative gene by means of linear rank tests for a significant trend of onset distributions with genotypes. However, due to the selective sampling of recruiting subjects with ages less than a pre-specified limit, the genotype groups are subject to substantially different censored distributions and thus this is one reason for the low efficiencies in the linear rank tests. In testing the equality of two survival distributions, log-rank statistic is preferred to the Wilcoxon statistic, when censored observations are nonignorable. Therefore, for more than two groups, we propose a generalized log-rank test for trend as a genetic association test. Monte Carlo studies are conducted to investigate the performances of the test statistics examined in this paper.

**Keywords:** Genetic association test, age of onset, cutoff age, Wilcoxon statistic, generalized log-rank test.

---

---

<sup>1</sup>Graduate Student, Dept. of Biostatistics, Catholic University, Seoul 137-701, Korea.

E-mail: hk.yoon@catholic.ac.kr

<sup>2</sup>Corresponding Author: Professor, Dept. of Biostatistics, Catholic University, Seoul 137-701, Korea.

E-mail: hhsong@catholic.ac.kr