

## 복합구조 반복측정자료에 대한 모형 연구

이재훈<sup>1</sup> · 박태성<sup>2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 통계학과, <sup>2</sup>서울대학교 통계학과

(2009년 11월 접수, 2009년 11월 채택)

### 요약

본 논문에서는 반복인자가 여러 개인 반복측정자료에 대하여 반복인자간의 상관성을 고려한 복합공분산(composite covariance) 모형을 살펴보았다. 그러나 반복인자가 3개 이상인 경우에는 기존의 통계프로그램을 이용하여 적합하는 것이 불가능하다. 복합공분산 모형을 실제 자료에 적합하기위해 반복인자의 차원을 축소한 모형과 랜덤효과 모형을 이용하여 근사적으로 적합하는 방법을 제시하고 883명으로부터 수집한 반복인자가 3개인 혈압자료에 적용하였다.

주요어: 반복측정자료, 복합공분산구조, 랜덤효과, 반복인자.

### 1. 개요(Introduction)

반복측정자료는 같은 실험단위 혹은 개체로부터 여러 관측시간이나 정해진 실험조건 하에서 반복적으로 측정하여 얻어지는 자료로서 최근 의학, 심리학, 교육 등 매우 다양한 분야에서 많이 연구되고 있다. 이러한 반복측정자료는 동일한 개체를 대상으로 하여 얻어진 값들이므로 분석 시에 이들 사이에 존재하는 상관관계를 고려해야 하며 이것은 공분산 행렬로 나타내어진다. 따라서 효과적인 반복측정분석을 위해서는 적절한 공분산 구조를 선택하는 일이 중요하다.

반복측정횟수가 작은 경우에는 비구조적(Unstructured; UN) 공분산모형이 널리 사용되고 있으나 반복측정횟수가 많은 경우에는 추정해야할 모수의 수가 많이 증가하기 때문에 특정한 구조를 가정하여 모수의 수를 적게 하는 구조적 모형을 사용하는 것이 좋다. 복합대칭성(compound symmetry; CS) 구조나 제1차 자기상관(first order auto correlation; AR-1)이 널리 사용되는 구조적 모형이다 (Laird와 Ware, 1982; Jenrich와 Schluchter, 1986; Fitzmaurice 등, 2004). 최근에는 사전 정보나 관측된 데이터를 통해 적절한 공분산 구조를 선택할 수 있는 방법이 제시되고 있다 (Keselman 등, 1998; Littell 등, 2000) 기존의 SAS의 PROC GLM이나 PROC MIXED 와 같은 여러 통계패키지에서 다양한 반복측정분석틀을 제공하고 있으며 (Liang과 Zeger, 1986; West 등, 2007) 특히 SAS PROC MIXED에서는 CS, AR-1 이외에 Toeplitz 등과 같은 다양한 공분산 구조를 제공하고 있다.

반복인자가 1개인 경우는 이러한 간단한 구조의 공분산행렬을 가정하고 SAS, R, SPSS와 같은 기존의 통계패키지를 이용해서 적합할 수 있다. 그러나 반복인자의 수가 2개인 경우에는 Park과 Lee (2002)와 강성현 등 (2004)에서 고려한 복합공분산모형을 이용하는 것이 바람직하다. 그러나 이러한 복합공분산 모형은 SAS PROC MIXED를 이용해서만 모형을 적합할 수 있으며 반복인자가 3개 이상인 경우에는 SAS PROC MIXED에서도 다룰 수가 없다.

이 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2004-015-C00086).

<sup>2</sup>교신저자: (151-747) 서울시 관악구 신림동, 서울대학교 통계학과, 교수. E-mail: taesungp@gmail.com

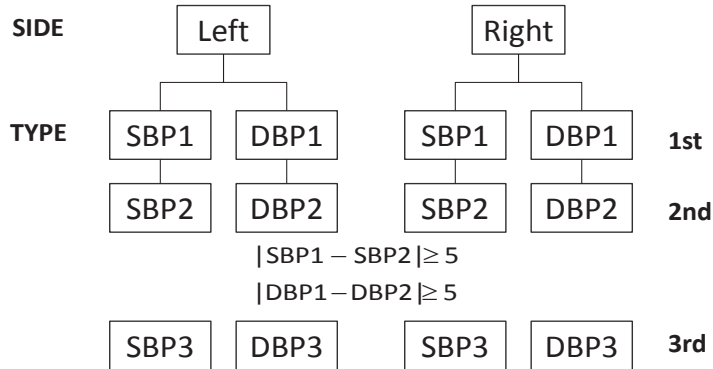


그림 2.1. 양평혈압자료 수집과정에서의 반복측정구조모형

본 논문에서는 반복인자가 3개 이상인 반복측정자료에 대해 먼저 복합구조(composite structure)의 공분산모형을 실제 자료에 적합하기 위해 (i) 반복인자의 차원을 축소하여 적합하는 방법과 (ii) 랜덤효과모형을 이용하여 근사적으로 적합하는 방법을 제시하였다. 실제 예제로는 2001년 경기도 양평 지역의 주민 880여명을 대상으로 얻어진 혈압자료를 사용하였다 (강성현 등, 2004). 이 자료에서 반복인자는 반복측정횟수, 혈압의 종류(수축기 혈압, 이완기 혈압), SIDE(오른쪽, 왼쪽) 세 개다. 자료의 변수들에 대해서는 2절에서 자세히 설명하고 있다. 3절에서 이 자료를 분석하기 위한 복합공분산구조와 혼합선형모형의 여러 형태들을 소개하였고 분석결과는 4절에서 설명하였다.

### 2. 자료구조 및 변수 소개

본 논문에서 사용한 자료는 한양대 의대에서 2001년도에 경기도 양평 지역의 주민 880명을 대상으로 조사한 혈압자료이다. 혈압측정방법은 5명의 측정자(의사)가 연구대상자에 대해서 왼쪽과 오른쪽에 대한 수축기혈압(SBP)과 이완기혈압(DBP)을 각각 2회씩 측정한 후에 2회 측정된 SBP, DBP가 각각 5mmHg 이상 차이가 나는 경우에는 1회를 추가 측정하였다 (JNC 6th Report, 1997). 따라서 각 주민들은 2번 측정이 된 경우에는 총 8개의 혈압자료를 또 3번 측정이 된 경우에는 총 12개의 혈압자료를 갖고 있다.

이 때 조사된 변수들은 성별(SEX), 나이(AGE), 체질량지수(BMI)가 있다. DOCTOR는 조사를 실시한 의사(5명)를 나타내며 BP는 측정된 혈압수치이다. TYPE(1 = SBP, 0 = DBP)은 수축기혈압과 이완기혈압을 나타내는 변수이다. 그리고 각 연구대상자에 대해 왼쪽과 오른쪽을 구분하는 변수는 SIDE(1 = 왼쪽, 0 = 오른쪽)이며 GRP(1 = 2회측정군, 0 = 3회측정군)는 각 연구대상자가 2회 측정되었는지 3회 측정되었는지를 나타내는 변수이다. SICK(1 = 고혈압, 0 = 정상군)는 혈압을 측정하기 전에 고혈압에 대한 사전병력을 나타내는 변수이며 고혈압과 정상군의 최종판정은 사전병력을 물어본 정보와 측정된 혈압자료를 이용하여 최종적으로 고혈압/정상군의 여부를 판정하게 되는데 SICKF(1 = 고혈압, 0 = 정상군)가 각 조사대상자의 최종적인 고혈압 판정결과를 나타내는 변수이다. 마지막으로 REPE변수는 측정횟수(1회, 2회, 3회)를 나타내는 변수이다.

### 3. 혼합모형과 공분산구조 모형

혼합선형모형(Mixed linear model)은 반복측정 분산분석(Repeated measure ANOVA)모형을 다변량

표 3.1. 복합구조(composite structure)의 여러 가지 형태

복합구조의 표기	첫 번째 repeated factor의 공분산행렬 구조	두 번째 repeated factor의 공분산행렬 구조
UN@CS	비구조(unstructured)	복합대칭성(compound symmetry)
CS@UN	복합대칭성(compound symmetry)	비구조(unstructured)
UN@AR-1	비구조(unstructured)	자기상관 회귀모형(AR-1)
UN@UN	비구조(unstructured)	비구조(unstructured)

모형으로 확장시킨 형태로서 다양한 형태의 공분산구조 행렬을 사용할 수 있으며 개체들간의 변동에 대한 효과를 나타내는 랜덤효과항을 포함할 수 있는 모형이다. 고정효과와 랜덤효과를 모두 포함하고 있는 일반적인 형태의 혼합선형모형은 다음과 같다.

$$y_i = X_i\beta + Z_i\gamma_i + \epsilon_i, \quad \gamma_i \sim N(0, B), \quad \epsilon_i \sim N(0, \Sigma),$$

여기서,  $y_i$ 는  $i$ 번째 개체로부터 관찰된 모든 혈압값으로 구성된 반응변수(response) 벡터이고  $\beta$ 는 모수 벡터(vector of unknown parameters),  $X_i$ 는 공변량행렬(covariate matrix)이다.  $Z_i$ 는 랜덤효과항의 계획행렬(design matrix)을 나타낸다.  $\gamma_i$ 는 랜덤효과항으로 정규분포를 따른다고 가정한다.  $\epsilon_i$ 는 오차항을 나타낸다.  $B$ 와  $\Sigma$ 는 랜덤효과항과 오차항의 공분산행렬을 나타낸다.

혈압 자료에 대해서  $y_i$ 는  $8 \times 1$  또는  $12 \times 1$  반응벡터가 된다. 이때 반복인자는 SIDE, TYPE, REPE 세 개이며  $i$ 번째 연구대상자에 대한 반응변수는  $y_{ijhk}$ 로 표시할 수 있다. 여기서  $y_i$ 의 각 원소는 실제 측정된 혈압(blood pressure; BP)를 나타낸다. 각 첨자  $i$ 는 개체(1, ..., 883)를 나타내고,  $j$ 는 각 개체의 SIDE(1, 2),  $h$ 는 각 개체의 TYPE(1, 2) 그리고  $k$ 는 각 개체의 REPE(1, 2, 3)를 나타낸다.

본 논문에서는 복합공분산 구조에 대한 연구가 주 목적이므로 다음과 같은 간단한 평균모형을 고정시켜 놓고 공분산구조 모형을 바꿔가면서 공분산 구조와 랜덤효과를 바꾸어가면서 최적의 모형을 찾아 보았다.

$$y_{ijhk} = \beta_0 + \beta_1(\text{age}) + \beta_2(\text{bmi}) + \beta_3(\text{side})_{ij} + \beta_4(\text{type})_{ih} + \beta_5(\text{repe})_{ik} + \beta_6(\text{sex})_i + \beta_7(\text{doctor})_i + \beta_8(\text{grp}) + \beta_9(\text{side} * \text{type})_{ijh} + \beta_{10}(\text{age} * \text{type})_{ih} + \epsilon_{ijhk}.$$

반복인자가 여러 개인 경우에는 복합구조(composite structure)를 갖는 공분산행렬을 사용할 수 있다. 이 복합구조는 각 반복인자(repeated factor)의 공분산 구조(covariance structure)를 각각 지정한 구조로서 반복인자가 2개 이상일 경우에 유용하게 사용될 수 있다. 반복인자가 2개인 복합구조(composite structure)의 여러 형태는 표 3.1과 같다. 표 3.1에 있는 여러 구조의 공분산행렬 중에서 UN@CS, CS@UN, UN@UN 복합구조행렬을 첫 번째 반복인자의 수준수가 2개이고 두 번째 반복인자의 수준수가 2개인 경우에 대해 나타내 보면 표 3.2와 같다. 위와 같이 반복인자가 2개인 간단한 경우에는 공분산행렬로는 비구조행렬을 사용할 수 있다. 이 경우에 각 개체로부터 얻은 반복자료의 수가 4개이므로 공분산행렬의 전체 모수의 수는  $4 \times 5/2 = 10$ 이 된다. 그러나 복합구조를 사용하는 경우, 가장 많은 모수를 필요로 하는 UN@UN 구조를 사용하더라도 모수의 수는 최대 6개가 된다. 즉, 복합구조를 사용하게 되면 적은 수의 모수를 사용하여 반복측정된 반응변수들간의 상관관계를 설명할 수 있게 된다. 반복인자의 수준 수가 더 큰 경우나 반복인자의 수가 2보다 큰 경우에는 모수의 수가 훨씬 더 줄어들게 된다. 따라서 이 복합구조 모형은 반복인자수가 2보다 큰 경우와 반복인자의 수준 수가 큰 경우에 유용하게 쓸 수 있는 모형이다. 예를 들어 반복인자가 3개인 경우는 UN@UN@UN이고 4개인 경우는 UN@UN@UN@UN 형식으로 확장할 수 있다.

표 3.2. 복합구조 공분산행렬의 구조

복합구조 공분산행렬의 형태		
$(i = 1, 2, j = 1, 2, i = \text{첫번째 반복인자의 수준}, j = \text{두번째 반복인자의 수준})$		
$(\sigma_{ii'}: \text{첫 번째 반복인자의 공분산행렬 원소}, \sigma_{jj'}: \text{두 번째 반복인자의 공분산행렬 원소})$		
UN@CS	CS@UN	UN@UN
$\begin{bmatrix} \sigma_{11} & \rho\sigma_{11} & \sigma_{12} & \rho\sigma_{12} \\ \rho\sigma_{11} & \sigma_{11} & \rho\sigma_{12} & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \rho\sigma_{12} & \sigma_{22} & \rho\sigma_{22} \\ \rho\sigma_{12} & \sigma_{12} & \rho\sigma_{22} & \sigma_{22} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} \sigma'_{11} & \sigma'_{12} & \rho\sigma'_{11} & \rho\sigma'_{12} \\ \sigma'_{12} & \sigma'_{22} & \rho\sigma'_{12} & \rho\sigma'_{22} \\ \rho\sigma'_{11} & \rho\sigma'_{12} & \sigma'_{11} & \sigma'_{12} \\ \rho\sigma'_{12} & \rho\sigma'_{22} & \sigma'_{12} & \sigma'_{22} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} \sigma_{11}\sigma'_{11} & \sigma_{11}\sigma'_{12} & \sigma_{12}\sigma'_{11} & \sigma_{12}\sigma'_{12} \\ \sigma_{11}\sigma'_{12} & \sigma_{11}\sigma'_{22} & \sigma_{12}\sigma'_{12} & \sigma_{12}\sigma'_{22} \\ \sigma_{12}\sigma'_{11} & \sigma_{12}\sigma'_{12} & \sigma_{22}\sigma'_{11} & \sigma_{22}\sigma'_{12} \\ \sigma_{12}\sigma'_{12} & \sigma_{12}\sigma'_{22} & \sigma_{22}\sigma'_{12} & \sigma_{22}\sigma'_{22} \end{bmatrix}$

그러나 이 복합구조의 공분산행렬의 모수 추정은 간단하지 않은 단점이 있다. 본 논문에서는  $\Sigma$ 구조를 복합구조로 가정하여 모형을 설정하고 직접 모수를 추정하는 방법 대신에 (i) 반복인자의 차원을 축소하여 적합한 방법과 (ii) 랜덤효과 모형을 이용하여 근사적으로 적합한 방법을 제시하였다. 본 논문의 아이디어는 반복인자가 1개이고  $\Sigma$ 의 구조가 CS인 모형과 간단한 랜덤 개체효과를 갖는 랜덤모형이 서로 동치관계가 성립한다는 사실을 이용한 것이다. 반복인자가 2개 이상인 경우에도 이런 아이디어가 그대로 확장할 수 있다. 즉 CS@CS 형태의 구조를 두 개의 서로 독립인 랜덤효과를 가정해서 유도해 낼 수 있다. 그러나 반복인자가 1개인 경우와는 달리 추가적인 제약조건이 필요하다.

**3.1. 반복인자의 차원을 2차로 축소하여 적합한 방법**

혈압자료와 같이 반복인자가 3개(SIDE, TYPE, REPE)인 경우에 대해 복합구조(composite structure)의 공분산행렬을 사용할 때는 UN@UN@UN 또는 CS@CS@CS와 같은 구조를 사용하는 것이 타당하다. 그러나 SAS PROC MIXED에서는 2개의 반복인자의 경우만 다룰 수 있으며 이 경우에도 UN@CS, UN@UN, UN@AR-1의 구조만 지정할 수 있다. 따라서 3개의 반복인자가 존재할 때는 세 인자에 대한 복합구조를 지정할 수 없다. 이러한 문제를 해결하기 위해 SIDE와 TYPE을 하나의 변수(SIDE.TYPE)로 묶어서 4개의 level을 가진 하나의 반복인자로 지정하게 되면 REPE와 SIDE.TYPE에 대해 2개의 반복인자를 가진 반복측정자료분석 방법을 이용할 수 있다. 이렇게 반복인자가 REPE와 SIDE.TBP 두 개인 경우에 대해 네 가지 공분산구조를 비교하였다. 다음은 각 공분산구조의 정의이다.

- (a) UN@UN (비구조@비구조): 랜덤효과는 주지 않되 2개의 반복인자에 모두 비구조적 모형을 가정하는 경우
- (b) UN/UN (비구조/비구조): REPE인자와 SIDE.TYPE인자 각각에 비구조적(unstructured) 공분산구조의 랜덤효과를 가정하고 오차항에는 단일 공분산구조를 가정하는 경우
- (c) UN/CS (비구조/복합대칭구조): REPE인자에 비구조적 공분산구조를, SIDE.TYPE인자에 복합대칭 공분산구조를 가정하고 오차항에 단일공분산구조를 가정하는 경우
- (d) UN@CS (비구조@복합대칭구조): 랜덤효과는 주지 않되 오차항이 비구조 공분산과 복합대칭구조 공분산의 복합공분산구조를 갖도록 가정하는 경우

**3.1.1. 차원을 축소한 경우 복합공분산 구조와 랜덤효과 모형의 비교** 반복인자 REPE와 SIDE.TYPE에 대한 공분산행렬을 각각 Unstructured로 정의하면 다음과 같다.

$$\Sigma_R^{(UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 & \sigma_{R,2}^2 & \sigma_{R,3}^2 \\ & \sigma_{R,4}^2 & \sigma_{R,5}^2 \\ & & \sigma_{R,6}^2 \end{pmatrix}, \quad \Sigma_{ST}^{(UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^2 & \sigma_{ST,2}^2 & \sigma_{ST,3}^2 & \sigma_{ST,4}^2 \\ & \sigma_{ST,5}^2 & \sigma_{ST,6}^2 & \sigma_{ST,7}^2 \\ & & \sigma_{ST,8}^2 & \sigma_{ST,9}^2 \\ & & & \sigma_{ST,10}^2 \end{pmatrix}.$$

앞서 말한 네 가지 형태의 공분산 구조에 따른 전체 모형의 공분산 행렬은 다음처럼 주어진다. 단 여기에서  $J_n$ 은 모든 원소가 1인  $n \times n$  행렬을 의미하고  $I_n$ 은  $n \times n$  단위행렬을 의미한다.

(1) UN@UN의 경우:

$$\Sigma^{(UN@UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(UN)} & \sigma_{R,2}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(UN)} & \sigma_{R,3}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(UN)} \\ & \sigma_{R,4}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(UN)} & \sigma_{R,5}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(UN)} \\ & & \sigma_{R,6}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(UN)} \end{pmatrix}.$$

(2) UN/UN의 경우:

$$\Sigma^{(UN/UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(UN)} & \sigma_{R,2}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(UN)} & \sigma_{R,3}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(UN)} \\ & \sigma_{R,4}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(UN)} & \sigma_{R,5}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(UN)} \\ & & \sigma_{R,6}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(UN)} \end{pmatrix} + \sigma_\epsilon^2 I_{12}.$$

SIDE\_TYPE에 대한 공분산을 CS로 정의할 경우는 다음과 같다

$$\Sigma_{ST}^{(CS)} = \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^2 & \sigma_{ST,2}^2 & \sigma_{ST,2}^2 & \sigma_{ST,2}^2 \\ & \sigma_{ST,1}^2 & \sigma_{ST,2}^2 & \sigma_{ST,2}^2 \\ & & \sigma_{ST,1}^2 & \sigma_{ST,2}^2 \\ & & & \sigma_{ST,1}^2 \end{pmatrix}.$$

(3) UN@CS의 경우:

$$\Sigma^{(UN@CS)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(CS)} & \sigma_{R,2}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(CS)} & \sigma_{R,3}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(CS)} \\ & \sigma_{R,4}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(CS)} & \sigma_{R,5}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(CS)} \\ & & \sigma_{R,6}^2 I_4 \Sigma_{ST}^{(CS)} \end{pmatrix}.$$

(4) UN/CS의 경우:

$$\Sigma^{(UN/CS)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(CS)} & \sigma_{R,2}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(CS)} & \sigma_{R,3}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(CS)} \\ & \sigma_{R,4}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(CS)} & \sigma_{R,5}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(CS)} \\ & & \sigma_{R,6}^2 J_4 + \Sigma_{ST}^{(CS)} \end{pmatrix} + \sigma_\epsilon^2 I_{12}.$$

각각의 공분산구조의 원소들을 비교해보면 UN@UN과 UN/UN 그리고 UN@CS와 UN/CS가 각각 비슷한 구조를 갖고 있음을 알 수 있다. 즉 UN@UN과 UN/UN의 경우를 예로 들면  $i \neq j$ 일 때 UN@UN의 공분산구조의  $i$ 번째 행,  $j$ 번째 열의 원소는  $\sigma_{R,i}^2 \sigma_{ST,j}^2$ 이라고 한다면 UN/UN의 공분산구조의  $i$ 번째 행,  $j$ 번째 열의 원소는  $\sigma_{R,i}^2 + \sigma_{ST,j}^2$ 가 된다. 이는 전체 공분산의 구조모형을 REPE의 공분산구조와 SIDE\_TYPE의 공분산구조로 나눌 수 있는데 이에 대해 각각 multiplicative모형과 additive모형으로 나타나게 된다. UN@CS와 UN/CS도 마찬가지로 형태를 띠고 있으며 이를 통해 볼 때 복합 공분산구조를 랜덤효과로 근사할 수 있는 가능성을 볼 수 있다.

반복인자를 2차원으로 축소한 경우에 3차원 복합구조모형을 적합하기 위해 필요한 제약조건을 알아보자. 여기에서는 UN@UN@UN과 UN@UN을 비교해보도록 한다. REPE와 SIDE\_TYPE의 반복인자 두 개를 사용한 UN@UN을 이용하여 REPE, SIDE, TYPE 세 개의 반복인자를 사용한 UN@UN@UN을 얼마나 잘 근사할 수 있을지 알아보기 위해 두 공분산 구조를 비교해보도록 하자. 우선 UN@UN@UN의 구조는 다음과 같다.

$$\Sigma^{(UN@UN@UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 & \sigma_{R,2}^2 & \sigma_{R,3}^2 \\ & \sigma_{R,4}^2 & \sigma_{R,5}^2 \\ & & \sigma_{R,6}^2 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{S,1}^2 & \sigma_{S,2}^2 \\ & \sigma_{S,3}^2 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{T,1}^2 & \sigma_{T,2}^2 \\ & \sigma_{T,3}^2 \end{pmatrix}$$

그리고 UN@UN의 구조는 다음과 같다.

$$\Sigma^{(UN@UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 & \sigma_{R,2}^2 & \sigma_{R,3}^2 \\ & \sigma_{R,4}^2 & \sigma_{R,5}^2 \\ & & \sigma_{R,6}^2 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^2 & \sigma_{ST,2}^2 & \sigma_{ST,3}^2 & \sigma_{ST,4}^2 \\ & \sigma_{ST,5}^2 & \sigma_{ST,6}^2 & \sigma_{ST,7}^2 \\ & & \sigma_{ST,8}^2 & \sigma_{ST,9}^2 \\ & & & \sigma_{ST,10}^2 \end{pmatrix}.$$

두 구조를 비교해보았을 때 다음과 같은 조건이 성립하면 두 공분산구조가 같은 구조를 갖게 됨을 알 수 있다.

$$\sigma_{ST,4}^2 = \sigma_{ST,6}^2, \quad \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^2 \\ \sigma_{ST,2}^2 \\ \sigma_{ST,5}^2 \end{pmatrix} = p \begin{pmatrix} \sigma_{ST,3}^2 \\ \sigma_{ST,4}^2 \\ \sigma_{ST,7}^2 \end{pmatrix} = q \begin{pmatrix} \sigma_{ST,8}^2 \\ \sigma_{ST,9}^2 \\ \sigma_{ST,10}^2 \end{pmatrix}, \quad \text{for } p, q > 0. \quad (3.1)$$

식 (3.1)의 조건들이 정확히 성립한다면 UN@UN의 공분산구조의 추정값과 UN@UN@UN의 공분산구조의 추정값이 동일하게 나올 것이다.

### 3.2. 랜덤효과 모형을 이용하여 근사적으로 적합하는 방법

반복인자가 세 개인 경우에 복합공분산구조를 랜덤효과 모형으로 근사할 수 있는 방법을 생각해 보자. 대표적인 복합공분산구조의 경우로 CS@CS@CS인 경우와 UN@UN@UN인 경우가 있다.

**3.2.1. CS@CS@CS와 랜덤효과 모형** 다음은 CS@CS@CS의 형태로 공분산구조를 지정하였을 때 얻을 수 있는 구조식이다.

$$\Sigma^{(CS@CS@CS)} = \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho_R & \rho_R \\ & 1 & \rho_R \\ & & 1 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 1 & \rho_S \\ & 1 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 1 & \rho_T \\ & 1 \end{pmatrix}$$

$$\text{단, } \sigma^2 = \text{var}(y_{ijhk}), \quad \rho_R = \text{corr}(y_{ijhk}, y_{ij'hk}), \quad j, j' = 1, 2, 3, \quad j \neq j'$$

$$\rho_S = \text{corr}(y_{ij1k}, y_{ij2k}), \quad \rho_T = \text{corr}(y_{ijh1}, y_{ijh2}).$$

다음 모형은 각 반복인자에 대해 단일 랜덤효과를 적용한 모형의 공분산구조이다.

$$\Sigma^{(single)} = \sigma_I^2 J_{12} + \sigma_G^2 I_3 \otimes J_2 \otimes J_2 + \sigma_S^2 J_2 \otimes I_2 \otimes J_2 + \sigma_T^2 J_2 \otimes J_2 \otimes I_2 + \sigma_e^2 I_{12}.$$

CS@CS@CS의 공분산구조와 단일 랜덤효과 모형의 공분산구조가 서로 같기 위한 각 원소의 관계는 다음과 같다.

$$\sigma^2 = \sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2 + \sigma_T^2 + \sigma_e^2$$

$$\rho_R = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_S^2 + \sigma_T^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2 + \sigma_T^2 + \sigma_e^2} = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_S^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2} = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_T^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_T^2} = \frac{\sigma_I^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2} \quad (3.2)$$

$$\rho_T = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2 + \sigma_T^2 + \sigma_e^2} = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_R^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_T^2} = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_S^2}{\sigma_I^2 + \sigma_S^2 + \sigma_T^2} = \frac{\sigma_I^2}{\sigma_I^2 + \sigma_T^2} \quad (3.3)$$

$$\rho_S = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_T^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2 + \sigma_T^2 + \sigma_e^2} = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_R^2}{\sigma_I^2 + \sigma_R^2 + \sigma_S^2} = \frac{\sigma_I^2 + \sigma_T^2}{\sigma_I^2 + \sigma_T^2 + \sigma_S^2} = \frac{\sigma_I^2}{\sigma_I^2 + \sigma_S^2} \quad (3.4)$$

SAS의 PROC MIXED에서는 CS@CS@CS의 형태로 공분산 구조를 모형화하지 못하지만 그 대신 단일 랜덤효과 model로 적합한 후 얻어진  $\hat{\sigma}_I^2, \hat{\sigma}_R^2, \hat{\sigma}_S^2, \hat{\sigma}_T^2, \hat{\sigma}_e^2$ 을 이용한다. 식 (3.2), (3.3), (3.4)의 등식이 성립한다면 위의 식을 이용하여 CS@CS@CS에 해당하는 공분산행렬의 추정값을 구할 수 있다.  $\hat{\rho}_R^2, \hat{\rho}_S^2, \hat{\rho}_T^2$ 의 경우는 위에서 보는 것처럼 각각 네 개의 등식으로 나타낼 수 있다. 실제 자료의 분석에서는 이들의 평균값을 추정값으로 사용한다.

**3.2.2. UN@UN@UN과 UN/UN/UN의 비교** 반복인자가 두 개일 때 UN@UN과 UN/UN이 비슷한 구조를 가졌던 점을 확장하여 UN@UN@UN을 대신하여 UN/UN/UN으로 랜덤효과를 고려하여 분석할 수 있다. 즉 오차항은 단일공분산구조를 가정하고 REPE, SIDE, TBP 각각에 대해 UN 공분산구조의 랜덤효과를 가정한다. 그 공분산구조는 다음과 같이 구한다

$$\Sigma^{(UN/UN/UN)} = \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 & \sigma_{R,2}^2 & \sigma_{R,3}^2 \\ & \sigma_{R,4}^2 & \sigma_{R,5}^2 \\ & & \sigma_{R,6}^2 \end{pmatrix} \otimes J_2 \otimes J_2 + J_3 \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{S,1}^2 & \sigma_{S,2}^2 \\ & \sigma_{S,3}^2 \end{pmatrix} \otimes J_2 + J_3 \otimes J_2 \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{T,1}^2 & \sigma_{T,2}^2 \\ & \sigma_{T,3}^2 \end{pmatrix} + \sigma_e^2 I_{12}$$

$$= \begin{pmatrix} \Sigma_{R,1} & \Sigma_{R,2} & \Sigma_{R,3} \\ & \Sigma_{R,4} & \Sigma_{R,5} \\ & & \Sigma_{R,6} \end{pmatrix},$$

$$\Sigma_{R,i} = \sigma_{R,i}^2 \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^{2(i)} & \sigma_{ST,2}^{2(i)} & \sigma_{ST,3}^{2(i)} & \sigma_{ST,4}^{2(i)} \\ & \sigma_{ST,5}^{2(i)} & \sigma_{ST,6}^{2(i)} & \sigma_{ST,7}^{2(i)} \\ & & \sigma_{ST,8}^{2(i)} & \sigma_{ST,9}^{2(i)} \\ & & & \sigma_{ST,10}^{2(i)} \end{pmatrix}.$$

이 경우에는 각  $\Sigma_{R,i} (i = 1, \dots, 6)$ 에 대해 UN@UN@UN공분산구조와 같기 위한 조건식을 다음과 같이 구할 수 있다. 이 경우에는  $\hat{\sigma}_{ST,4}^2$ 와  $\hat{\sigma}_{ST,6}^2$ 는 항상 같게 추정된다.

$$\begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^{2(i)} \\ \sigma_{ST,2}^{2(i)} \\ \sigma_{ST,5}^{2(i)} \end{pmatrix} = p^{(i)} \begin{pmatrix} \sigma_{ST,3}^{2(i)} \\ \sigma_{ST,4}^{2(i)} \\ \sigma_{ST,7}^{2(i)} \end{pmatrix} = q^{(i)} \begin{pmatrix} \sigma_{ST,8}^{2(i)} \\ \sigma_{ST,9}^{2(i)} \\ \sigma_{ST,10}^{2(i)} \end{pmatrix}, \quad \text{for } p^{(i)}, q^{(i)} > 0, i = 1, \dots, 6. \quad (3.5)$$

**3.2.3. UN@UN@UN과 UN@UN+/UN의 비교** UN@UN의 공분산구조는 SIDE.TBP와 REPE의 복합공분산구조로서 SIDE와 TBP 각각의 공분산의 효과가 구별되지 않는 단점이 있다. 따라서 이 공분산구조에 SIDE나 TYPE의 랜덤효과를 추가하는 것도 한 방법이다. 예를 들어 UN@UN의 공분산구조에 TYPE의 UN공분산구조의 랜덤효과를 추가하면 (UN@UN+/UN<sub>TYPE</sub>으로 표시)이 전체공분산구조에 미치는 영향이 더 잘 드러나게 된다.

UN@UN의 공분산구조에 TYPE에 대한 UN공분산구조의 랜덤효과를 추가한 전체공분산구조는 다음과 같다

$$\begin{aligned} \Sigma^{(UN@UN+UN_{TYPE})} &= \begin{pmatrix} \sigma_{R,1}^2 & \sigma_{R,2}^2 & \sigma_{R,3}^2 \\ & \sigma_{R,4}^2 & \sigma_{R,5}^2 \\ & & \sigma_{R,6}^2 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^2 & \sigma_{ST,2}^2 & \sigma_{ST,3}^2 & \sigma_{ST,4}^2 \\ & \sigma_{ST,5}^2 & \sigma_{ST,6}^2 & \sigma_{ST,7}^2 \\ & & \sigma_{ST,8}^2 & \sigma_{ST,9}^2 \\ & & & \sigma_{ST,10}^2 \end{pmatrix} + J_3 \otimes J_2 \otimes \begin{pmatrix} \sigma_{T,1}^2 & \sigma_{T,2}^2 \\ & \sigma_{T,3}^2 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \Sigma_{R,1} & \Sigma_{R,2} & \Sigma_{R,3} \\ & \Sigma_{R,4} & \Sigma_{R,5} \\ & & \Sigma_{R,6} \end{pmatrix}, \\ \Sigma_{R,j} &= \sigma_{R,j}^2 \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^{2(j)} & \sigma_{ST,2}^{2(j)} & \sigma_{ST,3}^{2(j)} & \sigma_{ST,4}^{2(j)} \\ & \sigma_{ST,5}^{2(j)} & \sigma_{ST,6}^{2(j)} & \sigma_{ST,7}^{2(j)} \\ & & \sigma_{ST,8}^{2(j)} & \sigma_{ST,9}^{2(j)} \\ & & & \sigma_{ST,10}^{2(j)} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

이 경우에는 각  $\Sigma_{R,j} (j = 1, \dots, 6)$ 에 대해 UN@UN@UN 공분산구조와 같기 위한 조건식을 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\sigma_{ST,4}^{2(i)} = \sigma_{ST,6}^{2(i)}, \quad \begin{pmatrix} \sigma_{ST,1}^{2(j)} \\ \sigma_{ST,2}^{2(j)} \\ \sigma_{ST,5}^{2(j)} \end{pmatrix} = p^{(j)} \begin{pmatrix} \sigma_{ST,3}^{2(j)} \\ \sigma_{ST,4}^{2(j)} \\ \sigma_{ST,7}^{2(j)} \end{pmatrix} = q^{(j)} \begin{pmatrix} \sigma_{ST,8}^{2(j)} \\ \sigma_{ST,9}^{2(j)} \\ \sigma_{ST,10}^{2(j)} \end{pmatrix}, \quad \text{for } p^{(j)}, q^{(j)} > 0, \quad j = 1, \dots, 6 \quad (3.6)$$

또한 UN@UN의 공분산구조에 SIDE에 대한 UN공분산구조의 랜덤효과를 추가한 공분산구조 및 조건식도 같은 방법으로 구할 수 있다.

## 4. 분석결과

### 4.1. 반복인자의 차원축소 후 복합공분산 구조와 랜덤효과 모형 비교

반복인자의 차원을 축소한 반복측정자료의 분석 결과를 비교하기 위해 3절에서 정의한 평균모형에 대해 UN@UN, UN/UN, UN@CS, UN/CS 공분산 구조를 가정한 후에 모형을 적합하였다. 이 경우 총 15개의 모수 추정값이 얻어진다. 이 추정값들을 표준화하여 서로 비교한 결과, UN@UN과 UN/UN의 경우가 비교적 비슷한 모수 추정값의 분포를 가지며, UN@CS와 UN/CS의 경우가 비슷한 모수 추정값의 분포를 가짐을 확인할 수 있었다.

### 4.2. 반복인자의 차원 축소를 통해 복합구조를 근사하는 방법(UN@UN)

SAS의 PROC MIXED를 통하여 UN@UN의 공분산구조를 지정하여 분석하면 SIDE\_TYPE에 해당하는 공분산의 원소  $\sigma_{ST,1}^2 \sim \sigma_{ST,10}^2$ 의 추정값을 각각 얻을 수 있다. 이 추정값을 이용하여 앞에서 살펴본 필요한 조건식 (3.1)이 성립하는지 확인해 본 결과는 다음과 같다.

$$\hat{\sigma}_{ST,4}^2 = 0.367, \quad \hat{\sigma}_{ST,6}^2 = 0.3617$$

$\begin{pmatrix} 1 \\ 0.4145 \\ 0.3629 \end{pmatrix}$ ,  $\begin{pmatrix} 0.8078 \\ 0.3617 \\ 0.2763 \end{pmatrix}$ ,  $\begin{pmatrix} 0.9710 \\ 0.3999 \\ 0.3663 \end{pmatrix}$ 의 각각의 correlation의 평균은 0.997이다. 즉,  $\hat{\sigma}_{ST,4}^2$ 와  $\hat{\sigma}_{ST,6}^2$ 은 약간 차이가 나지만 세 벡터의 correlation은 0.997이므로 UN@UN으로 UN@UN@UN을 근사할 수 있다.



**4.3. 랜덤효과 모형을 이용하여 복합구조를 근사하는 방법**

**4.3.1. CS@CS@CS와 단일 랜덤효과와의 비교** SAS의 PROC MIXED에서는 세 반복인자에 대해 단일 랜덤효과를 적용한 모형으로 적합하면 공분산 모수들의 추정값을 얻을 수 있다.

$$\hat{\sigma}_I^2 = 133.350, \quad \hat{\sigma}_G^2 = 4.9711, \quad \hat{\sigma}_S^2 = 3.9941, \quad \hat{\sigma}_T^2 = 60.7137, \quad \hat{\sigma}_\epsilon^2 = 12.8247$$

이 값들을 3.2.1절에서 설명한 관계식에 대입하면  $\hat{\sigma}^2 = 215.8536$ 을 얻게된다. 또한 식 (3.2)~(3.4)을 이용하여 CS@CS@CS의 공분산 모수 별로 다음과 같은 4개의 추정값을 얻을 수 있다.

$$\begin{aligned} \hat{\rho}_G &= (0.9176, 0.9651, 0.9751, 0.9641) \\ \hat{\rho}_T &= (0.6593, 0.6950, 0.6935, 0.6871) \\ \hat{\rho}_S &= (0.9221, 0.9719, 0.9798, 0.9709) \end{aligned}$$

$\hat{\rho}_G, \hat{\rho}_T, \hat{\rho}_S$ 에 대한 추정값들 대체적으로 값들이 비슷하기 때문에 어느 정도 복합공분산구조에 필요한 가정을 만족시키는 것으로 볼 수 있다. 최종 모수 추정값은 각각 관계식에서 얻어지는 네 값들의 평균값을 사용할 수 있다.

**4.3.2. UN@UN@UN와 UN/UN/UN의 비교** UN/UN/UN 공분산 구조모형을 적합을 시키면 각 반복인자에 해당하는 UN구조의 공분산 추정행렬을 얻을 수 있고 이를 이용하여 식 (3.5)를 계산함으로써 UN@UN@UN으로의 근사가능성을 확인할 수 있다. 단 식 (3.5)에서는 REPE의 공분산원소 첨자  $i$ 에 따라 총 6개의 조건식을 얻을 수 있다. 이들 6개의 상관계수의 평균값을 0.9984로 이 조건식이 만족된다고 볼 수 있다. 즉, UN/UN/UN을 이용하여 근사하는 것이 타당함을 알 수 있다.

**4.3.3. UN@UN@UN와 UN@UN+/UN<sub>TYPE</sub>의 비교** UN@UN의 복합공분산구조모형에 TYPE에 해당하는 UN구조의 랜덤효과를 포함하는 모형을 적합한 후에 조건식 (3.6)의 벡터에 대한 상관계수의 평균값을 구하면 0.9987이므로 UN@UN+/UN<sub>TYPE</sub>을 이용하여 UN@UN@UN구조를 근사하는 것이 타당함을 알 수 있다. 또한  $\hat{\sigma}_{ST,4}^2$ 과  $\hat{\sigma}_{ST,6}^2$ 의 차이는 0.001로 구해졌다.

**4.3.4. UN@UN@UN와 UN@UN+/UN<sub>SIDE</sub>의 비교** UN@UN의 복합공분산구조모형에 SIDE에 해당하는 UN구조의 랜덤효과를 포함하는 모형을 적합한 후에 조건식 (3.6)의 벡터에 대한 상관계수의 평균값을 구하면 0.9975가 된다. 따라서 이 조건식이 만족된다고 볼 수 있다. 즉, UN@UN+/UN<sub>SIDE</sub>을 이용하여 UN@UN@UN구조를 근사하는 것이 타당함을 알 수 있다. 또한  $\hat{\sigma}_{ST,4}^2$ 과  $\hat{\sigma}_{ST,6}^2$ 의 차이는 0.004로 구해졌다.

지금까지 UN@UN@UN 등의 복합공분산구조모형을 근사하기 위해 여러 다른 랜덤효과모형들을 적합하였다. 그 결과 대부분의 모형들이 잘 근사가 되었으며 특히 UN/UN/UN과 UN@UN+/UN<sub>TYPE</sub>에서 조건식을 가장 잘 만족한 것을 알 수 있다.

표 4.1은 각각의 공분산구조를 적용했을 때 혼합선형모형에 대한 적합결과이다. 위의 표에서 AIC와 BIC를 비교하였을 때 UN@UN의 복합공분산구조에 TYPE의 랜덤효과를 추가하였을 경우에 가장 적합결과가 좋았고 그 다음으로는 세 개의 반복인자에 각각 UN 공분산구조의 랜덤효과를 주었을 때가 적합이 잘 되었으며 UN@UN의 복합공분산구조만을 주었을 경우에 AIC와 BIC를 통해 볼 때 모형의 적합도가 비교적 좋지 않음을 알 수 있다. 이 결과는 조건식을 이용한 UN@UN@UN 공분산구조와의 유사성을 비교하였을 때의 결과와도 일치한다.

표 4.1. 공분산구조에 따른 혼합선형모형의 적합결과

Model	모형별 적합도 검정			AIC	BIC	# of covariance parameters
	df	chi-square	p-value			
UN@UN	14	12147.35	0.0001	48879.3	49022.2	16
UN@UN+UN <sub>TYPE</sub>	17	13021.48	0.0001	48011.1	48168.3	19
UN@UN+UN <sub>SIDE</sub>	17	13850.11	0.0001	47182.5	47339.7	19
UN/UN/UN	10	13149.57	0.0001	47869.1	47992.9	13

## 5. 결론(Conclusion)

지금까지 복합공분산 모형을 실제 자료에 적합하기 위해 반복인자의 차원을 축소한 모형과 랜덤효과 모형을 이용하여 근사적으로 적합하는 방법을 제시하고 이를 반복인자가 3개인 실제 데이터에 적용한 결과를 살펴보았다. 기존의 프로그램에서 CS@CS@CS나 UN@UN@UN 등과 같은 세 가지 요인의 복합공분산구조를 지정할 수 없기 때문에 우선은 2개의 반복인자를 하나의 변수로 지정하여 2개의 반복인자의 구조로 바꾸어 분석하는 방법을 고려해 보았다. 이 경우 UN@UN의 공분산구조의 경우와 각 반복인자에 UN공분산구조의 랜덤효과를 주는 경우가 서로 비슷한 모형의 모수 추정값을 가짐을 알 수 있었다. 그리고 CS@CS@CS와 UN@UN@UN의 경우를 근사하기 위해 여러 형태의 랜덤효과 모형을 고려하였는데 혈압 데이터에 대해서 UN@UN@UN과 가장 비슷한 효과를 내는 것으로 파악되는 “UN@UN+UN<sub>TYPE</sub>”와 “UN/UN/UN”이 가장 최적의 모형으로 선정되었다.

본 논문에서 고려한 방법은 반복인자가 3개 이상인 경우에 대해 같은 방법으로 확장이 가능하다. 즉, 복합구조의 공분산모형을 실제 자료에 적합하기 위해 (i) 반복인자의 차원을 축소하여 적합하는 방법과 (ii) 랜덤효과 모형을 이용하여 근사적으로 적합하는 방법을 결합하여 모형을 적합할 수 있다.

## 참고문헌

- 강성현, 박태성, 이성근, 김창훈, 김명희, 최보율 (2004). 반복인자가 3개인 반복측정자료에 대한 통계적 분석방법 -양평주민 혈압자료를 이용하여-, <응용통계연구>, **17**, 1-12.
- Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M. and Ware, J. H. (2004). *Applied Longitudinal Analysis*, Wiley, Hoboken, New Jersey.
- Jenrich, R. I. and Schluchter, M. D. (1986). Unbalanced repeated-measures models with structured covariance matrices, *Biometrics*, **42**, 805-820.
- Keselman, H. J., Algina, J., Kowalchuk, R. K. and Wolfinger, R. D. (1998). A comparison of two approaches for selecting covariance structures in the analysis of repeated measurements, *Communications in Statistics -Simulation and Computation*, **27**, 591-604.
- Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data, *Biometrics*, **38**, 963-974.
- Liang, K. Y. and Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models, *Biometrika*, **73**, 13-22.
- Littell, R. C., Pendergast, J. and Natarajan, R. (2000). Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data, *Statistics in Medicine*, **19**, 1793-1819. item[] National Institutes of Health (1997). The 6th Report of the joint national committee(JNC) on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *Archives of Internal Medicine*, **157**, 2413-2246.
- Park, T. and Lee, Y. J. (2002). Covariance models for nested repeated measure data: Analysis of ovarian steroid data, *Statistics in Medicine*, **21**, 143-164.
- West, B. T., Welch, K. B. and Galecki, A. T. (2001). *Linear Mixed Models: A Practical Guide Using Statistical Software*, ChapmanHall, London.

# Modelling for Repeated Measures Data with Composite Covariance Structures

Jaehoon Lee<sup>1</sup> · Taesung Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Statistics, Seoul National University

<sup>2</sup>Department of Statistics, Seoul National University

(Received November 2009; accepted November 2009)

---

## Abstract

In this paper, we investigated the composite covariance structure models for repeated measures data with multiple repeat factors. When the number of repeat factors is more than three, it is infeasible to fit the composite covariance models using the existing statistical packages. In order to fit the composite covariance structure models to real data, we proposed two approaches: the dimension reduction approach for repeat factors and the random effect model approximation approach. Our proposed approaches were illustrated by using the blood pressure data with three repeat factors obtained from 883 subjects.

Keywords: Repeat measures data, composite covariance structure, random effect, repeat factor.

---

---

This research was supported by the research fund of Korean Research Foundation(KRF-2004-015-C00086).

<sup>2</sup>Corresponding author: Professor, Department of Statistics, Seoul National University, Shillim-Dong, Kwanak-Gu, Seoul 151-747, Korea. E-mail: taesungp@gmail.com