

이질적 환경을 가지는 백신연구에서 백신효과 추정 방법의 비교연구

이수영^a, 이재원^{1,a}

^a고려대학교 통계학과

요약

백신연구에서 백신효과를 추정하기 위해 생존시간이 반복 관측되었지만 해석의 용이함과 모형의 편리성 때문에 일반적으로 첫 사건만을 고려한 비례위험모형을 사용해왔다. 그러나 이러한 방법은 실험체들의 감수성과 질병에 대한 노출정도가 이질적인 경우 정보의 손실을 초래할 뿐만 아니라 편향된 결과를 도출한다. 또한 반복 측정된 자료가 서로 독립적이기 보다 상호 연관되어 있을 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 본 연구에서는 시뮬레이션 연구를 통해 다양한 요소가 혼합된 복합적 상황에서 여러 통계적 모형을 이용하여 백신효과를 추정하는 방법들을 비교하였다.

주요용어: 백신효과, 반복사건, 이질성, 생존분석.

1. 서론

임상시험이나 관찰연구를 통한 백신연구에서 백신의 효과를 추정하는 경우에는 많은 통계적 문제점들이 있다. 특히 백신을 접종한 자와 그렇지 않은 자의 발병위험비율이나 감염의 정도에서의 차이를 어떻게 추정하느냐 하는 문제가 가장 두드러지는데, 이는 백신을 접종받은 개인이 백신에 어떤 반응을 보이느냐에 많이 의존하게 되며 더욱 심각한 문제는 이를 측정할 수가 없다는 데에 있다. 이미 1915년에 Greenwood와 Yule (1915)은 백신 자료를 분석함에 있어서 백신을 접종한 집단과 접종하지 않은 집단 사이에 접종자의 감수성(susceptibility)에서의 이질성(heterogeneity)을 고려해야 한다고 주장한 바 있다. 하지만 이러한 백신 자료가 가지고 있는 복잡한 구조와 통계학자들의 상대적 무관심으로 인하여 역학자들에 의해 기본적인 통계분석들만이 이루어지고 있었으며, 1990년대에 들어서야 몇 가지 연구에서 이러한 측정할 수 없는 이질성을 총화를 통해 해결하거나 감수성이 어떠한 확률분포 모형을 따른다고 가정함으로써 해결해 보려는 노력들이 있었다 (Halloran 등, 1992; Longini 등, 1993; Brunet 등, 1993).

대부분의 임상시험에서는 생존시간 자료를 분석하는데 있어 연구모집단의 성질이 동질적이라고 가정하므로 각각의 환자들이 똑같은 위험율과 발병률을 갖는다. 그러나 비교하고자 하는 집단의 감수성 또는 질병의 노출정도가 서로 이질적이라면 비례위험모형(proportional hazards model)의 가정을 위반하게 된다. 또한 연구자가 경제적인 이유 등으로 환자의 질병과 관련되어 있는 몇몇 변수를 측정할 수 없는 경우도 있으며, 심지어 변수의 중요성이 알려져 있지 않은 경우도 많이 있다. 이러한 관측되지 않은 변수로 인한 이질성 문제점을 보완하기 위해 필요한 통계적 모형이 바로 프레이리티 모형(frailty model)이며, 프레이리티 모형을 생존시간 자료를 분석하기 위한 임의효과모형(random effect model)이라고 표현하기도 한다. 몇몇 백신연구에서 단변량 생존시간을 다루는 단변량 프레이리티 모형(univariate

본 연구는 National Research Foundation of Korea (KRF-2008-313-C00148)에 의해 지원받았습니다.

¹ 교신저자: (136-701) 서울시 성북구 안암동, 고려대학교 통계학과, 교수. E-mail: jael@korea.ac.kr

frailty model)을 적용한 경우가 있다 (Halloran 등, 1996). 하지만 백신연구에서 피험자들은 백신을 접중한 집단과 접종하지 않은 집단으로 나뉘며 여러 단계의 표본 군집(성별, 나이, 마을, 가족 등)안에 있는 피험자들로부터 서로 연관되는(correlated) 생존시간 자료를 관측하게 되거나 같은 피험자로부터 생존시간들이 반복적으로 관측되는 경우가 많이 있다. 이러한 상호연관성은 연구결과에 필연적으로 영향을 미칠 것이며 연구자는 당연히 이를 분석에 반영하여야 하지만, 대부분의 백신 연구에서는 그 자료구조의 복잡성으로 인해서 상호연관성을 고려하지 않고 독립적인 생존시간자료로 간주해 왔다. 또한 거의 모든 백신관련 연구들이 관측되지 않은 잠재된 변수와 관측된 변수의 상관관계를 독립으로 가정하고 분석을 하고 있으나 이는 올바른 분석이 아니며, 잠재적으로 생존시간에 영향을 미치는 변수들을 함께 고려해야 한다.

그러므로 본 연구에서는 이질성 및 사건의존이 존재할 수 있는 다양한 상황을 설정하여 여러 모형을 통해 얻어진 추정 값들을 비교하였다. 본 논문은 다음과 같이 구성되었다. 2장에서 비례위험모형, Andersen-Gill 모형, 프레일티 모형, 공유 프레일티 모형(Shared frailty model) 그리고 반복측정 모형(Repeated Measurement model)을 소개하였다. 3장에서는 감수성과 질병의 노출정도 그리고 사건의존이 복합적으로 존재할 때, 여러 모형들을 이용하여 추정된 백신 효과의 편향(bias)을 비교하였다. 또한 감수성이 이질적이고 사건 의존이 존재할 때 노출정도의 차이에 따른 백신효과 추정의 편향을 비교하였다. 마지막으로 4장에서는 본 연구에 대한 결론과 반복측정 연구에서 백신효과 추정에 관하여 논의하였다.

2. 모형

2.1. Cox의 비례위험모형

Cox의 비례위험모형은 생존시간과 관련된 공변량이 있는 경우에 매우 널리 쓰여 왔으며, 시간 t 에 의존하는 공변량 X 벡터를 이용하여 $\lambda(t) = \lim_{h \rightarrow 0} P[T \leq t+h | t \leq T] / h$ 의 추정을 가능하게 하였다 (Cox, 1972; Therneau와 Grambsch, 2000). Cox의 비례위험모형에서의 관측치의 위험함수 $\lambda(t|X)$ 는 다음 식 (2.1)과 같다.

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp(X_i(t)\beta), \quad t \geq 0, i = 1, \dots, n, \quad (2.1)$$

여기서 λ_0 는 시간에 대해서 음의 값을 갖지 않는 함수이며 기저위험함수(baseline hazard function)로 정의하며, $\lambda(t|X)$ 는 피험자의 시간 t 에서의 위험함수이다.

$X_i = \{X_{i1}, \dots, X_{ip}\}'$ 는 피험자 i 의 $p \times 1$ 열벡터 공변량이며, β 는 알려지지 않은 $p \times 1$ 의 열벡터 계수이다. β 는 식 (2.2)와 같이 부분우도 함수(partial likelihood function)에 기초하여 추정한다 (Cox, 1972). 여기서 δ_i 는 중도절단된 경우에는 0이고, 관측된 경우에는 1이 된다.

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(X_i(t)\beta)}{\sum \exp(X_i(t)\beta)} \right\}^{\delta_i}. \quad (2.2)$$

2.2. Andersen-Gill 모형

Andersen-Gill 모형은 재발(recurrent)하는 생존사건을 다루기 위해 확장한 모형이다 (Andersen과 Gill, 1982). Cox의 비례위험모형을 Andersen-Gill 모형에서는 아래와 같이 실험자의 모든 사건들이 동일한 기저위험함수를 갖는다고 가정한다 (Box-Steffensmeier과 De Boef, 2006).

$$\lambda_i(t|X) = Y_i(t)\lambda_0(t) \exp(X_i(t)\beta), \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.3)$$

λ_0 는 Cox의 비례위험 모형에서와 마찬가지로 시간에 대해서 음의 값을 갖지 않는 기저위험함수이며, $\lambda_i(t)$ 는 피험자 i 의 위험함수를 뜻한다. $X_i = \{X_{i1}, \dots, X_{ip}\}'$ 는 피험자 i 의 $p \times 1$ 의 열벡터 공변량이며, β 는 알려지지 않은 $p \times 1$ 의 열벡터 계수이다. Y_i 는 지시변수로 i 번째 실험자의 사건이 관측되었을 때, 1을 가진다. 모형은 실험대상마다 여러 사건일 경우 잘 적합되며 각각의 사건은 서로 영향을 미치지 않는다고 가정하며, 사건들의 순위는 고려되지 않는다 (Klein과 Moeschberger, 1997). 이후 Wei 등 (1989)에 의하여 피험자들 서로의 관계로 인해 이질성(heterogeneity)이 발생하여 사건발생률에 영향을 미칠 수 있는 경우에 오차를 추정하기 위한 강건한(robust)한 방법이 제시되었다.

2.3. 프레일티 모형

프레일티 모형에 대한 연구는 임상시험 및 관찰연구에서 개인의 성질이 동질하지 않다는 가정에서 시작되었다 (Aalen, 1988). 여기서 프레일티(Frailty)는 관측되지 않은 변량효과(random effect)로 하위 그룹 안에서의 객체들이 공유하는 값이다. 또한 프레일티 모형은 단변량 생존연구에서 생존시간 값의 평균차가 클 때 적용되기도 한다 (Klein과 Moeschberger, 1997). 프레일티 기본 모형은 아래와 같다.

$$\lambda(t|Z, X) = \lambda_0(t)u_i \exp(X_i(t)\beta), \quad t \geq 0, i = 1, \dots, n. \quad (2.4)$$

$\lambda(t|Z, X)$ 는 t 에서 피험자의 위험함수이며, $\lambda_0(t)$ 은 t 에서 임의의 기저위험함수이다.

$X_i = \{X_{i1}, \dots, X_{ip}\}'$ 는 피험자 i 의 $p \times 1$ 열벡터 공변량이며, β 는 알려지지 않은 $p \times 1$ 의 열벡터 계수이다. 확률변수 u_i 는 관측되지 않은 피험자의 프레일티 변수이다. 여기서 u_i 는 평균이 1이고 분산이 σ^2 인 분포로부터 독립적으로 얻어졌다고 가정하며, u_i 가 1보다 크면 위험이 높아지는 것이며 1보다 작으면 위험이 작아지는 것이라 볼 수 있겠다. 피험자마다 얻어진 여러 사건들 중 첫 번째 사건만을 고려하면 해석하기 쉬우나 많은 양의 정보를 손실하게 되며, 상호연관 되어 있을 수 있는 사건들로부터 얻어지는 중요한 정보를 놓치게 될 수 있다.

2.4. 공유 프레일티 모형

생존사건들이 서로 연관되어 있거나 집단 내에서 개인들이 비슷한 특성을 지닌 경우 또는 생존 자료가 반복적으로 관측되어 있을 경우에 공유 프레일티 모형을 고려할 수 있다 (Box-Steffensmeier과 De Boef, 2006). 또한 공유 프레일티 모형은 집단안의 피험자들이 동일한 프레일티를 공유한다고 가정한다. 공유 프레일티 모형은 Clayton (1978)에 의해 소개되었고 Hougaard (2000)에 의해 발전되었다. n 명의 피험자가 G 개의 다른 집단에서 얻어졌으며, 집단 $i(i=1, \dots, G)$ 는 n_i 명으로 구성되어 있다($n = \sum_{i=1}^G n_i$). $y_{ij} = (t_{ij}, \delta_{ij})$ 는 i 집단의 j 번째 피험자의 관측된 생존시간과 중도절단 지시변수를 나타낸다. 집단 i 의 j 번째 피험자에 관련된 공변량 $X_{ij} = \{X_{ij1}, \dots, X_{ijp}\}'$ 은 집단 i 의 j 번째 실험대상의 $p \times 1$ 의 열벡터로 표현되며, 집단의 총 사건 수는 $D_i = \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij}$ 로 한다. 따라서 공유 프레일티 모형은 식 (2.5)와 같다.

$$\lambda_{ij}(t) = \lambda_0(t) \exp(X_{ij}(t)\beta + \omega_i) = \lambda_0 u_i \exp(X_{ij}(t)\beta), \quad (2.5)$$

여기서 $\lambda_{ij}(t)$ 는 시간 t 에서 집단 i 의 j 번째 피험자의 위험함수이며, $\lambda_0(t)$ 는 기저위험함수이다. β 는 자료로부터 추정되는 계수 $p \times 1$ 벡터이며, ω_i 는 집단 i 에서의 변량효과이다. 여기서 u_i 는 평균이 1이고 분산이 σ^2 인 분포로부터 독립적으로 얻어졌다고 가정하며, 각각의 u_i 는 독립적으로 $f_u(\cdot)$ 로부터 얻어지며, 일반적으로 계산상의 편의로 인해 $f_u(\cdot)$ 는 다음과 같이 로그정규분포나 모수가 하나인 감마분포를 따른다고 가정한다 (Gutierrez, 2002; Duchateau 등, 2002).

- 평균이 0인 로그정규분포: $f_v(v) = \frac{1}{v \sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{(\log v)^2}{2\sigma^2}\right)$.
- 모수가 하나인 감마 분포: $f_v(v) = \frac{v^{(1/\gamma)-1} \exp(-v/\gamma)}{\gamma^{1/\gamma}\Gamma(1/\gamma)}$.

2.5. 반복측정 모형(Repeated measurement model)

백신효과를 추정하기 위한 반복측정 모형은 이산형의 형태를 가진 다변량 비례위험모형이라고 볼 수 있으며, 감수성의 이질성을 다루는데 매우 유연하며 편리하다. 피험자 $i(= 1, \dots, n)$ 는 백신접종 군과 비접종군에서 서로 다른 감수성을 가지며, v_i 가 1이면 피험자는 백신접종 군에 속하며 0인 경우는 비접종군을 뜻한다. d_{ij} 는 피험자 i 의 간격 j 에서 발생한 사건의 지시변수이며, 간격 j 안에서 질병의 발생확률은 질병의 노출량(ω_{ij})에 의존한다. 피험자의 사건마다 공변량 값은 x_{ij} 로 표현되며, α_{ij} 는 상황에서 공변량을 통한 질병접촉 확률에 영향을 미치는 계수이다. β_i 는 피험자마다의 접종에 따른 효과이며, δ_{ij} 는 공변량으로 인한 질병발생 가능성을 낮춰주는 계수이다. 질병의 노출량은 λ_{ij} 인 강도를 갖는데, 비록 질병의 노출량은 측정되기 어려우나 노출의 강도는 과거 선행 연구를 통해서 알고 있다고 가정할 수 있다. 이때의 백신효과 추정 값은 식 (2.6)과 같이 정의할 수 있다 (Valim 등, 2008).

반복 측정을 위한 모형을 위해 GEE(Generalized Estimating Equation) 방법을 이용하며 (Liang과 Zeger, 1986; Zeger과 Liang, 1986), 만약 추가적인 이질적 변량효과가 없다면 $1 - \exp(\beta)$ 가 백신효과를 나타낸다고 할 수 있다.

$$\begin{aligned}
 VE &= 1 - \frac{\Pr(d_{ij} = 1 | v_i = 1, x_{ij}; \alpha, \beta_i, \delta, \lambda)}{\Pr(d_{ij} = 1 | v_i = 0, x_{ij}; \alpha, \beta_i, \delta, \lambda)} \\
 &= 1 - \frac{\sum_{w_{ij}} \Pr(d_{ij} = 1 | v_i = 1, x_{ij}; \alpha, \beta_i, \delta, \lambda) \Pr(w_{ij}; \lambda_{ij})}{\sum_{w_{ij}} \Pr(d_{ij} = 1 | v_i = 0, x_{ij}; \alpha, \beta_i, \delta, \lambda) \Pr(w_{ij}; \lambda_{ij})} \\
 &= 1 - \frac{1 - \exp(-\lambda_{ij} \exp(\alpha_{ij}^T x_{ij} + \beta_i + \delta_{ij}^T x_{ij}))}{1 - \exp(-\lambda_{ij} \exp(\alpha_{ij}^T x_{ij}))}.
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

3. 모의실험

3.1. 이질성 및 사건의존(Event Dependence)을 고려한 다양한 상황에서의 백신효과 추정 비교

질병 노출의 정도 및 실험대상의 감수성이 이질적이며, 관측사건들이 상호 연관되어있다는 가정을 바탕으로 총 8($= 2^3$)가지 상황을 고려하였다. 질병 노출의 정도가 다르다는 것은 λ_0 가 상수가 아니라 확률분포를 가진다는 의미이며, 본 연구에서는 평균이 4이고 분산이 16인 감마분포를 따른다고 가정하였다. 실험체의 감수성이 이질적인 경우는 u_i 가 평균이 1이고 분산이 1인 감마분포를 따른다고 가정하였으며 사건이 독립적이지 않은 경우는 $\lambda_{ik} = k\lambda_{i1}$ 로 두었다.

표 1은 각각의 상황에서 중도절단비율이 20%, 40%, 60%일 때, 모형 5가지를 적용한 후 편향을 비교한 결과들을 정리한 것이다. 첫 번째 사건만 고려한 비례위험모형을 PH로 표기하였고, FG는 프레일티 감마 모형(Frailty Gamma model)이며 역시 첫 번째 사건만을 고려하였다. AG는 Andersen-Gill 모형이며, SFG는 공유 프레일티 모형, 반복측정 모형은 RM으로 표시하였다. 고려된 8가지 상황은 다음과 같다. N은 감수성과 질병 노출의 이질성이 존재하지 않으며 발생한 사건이 모두 독립적인 상황이다. E(= Exposure)는 질병 노출의 이질성만 존재하는 상황이며, S(= Susceptibility)는 피험자의 감수성

표 1: 이질성 및 사건의존이 고려된 복합적 상황에서 5가지 모형을 통한 백신효과 추정 비교

Model	N	E	S	D	ED	SD	ES	ESD
(A) 중도절단 비율 20%								
PH	0.07673	-0.19304	-0.18339	0.07765	-0.18970	-0.17263	-0.25429	-0.25135
FG	0.09800	-0.12907	0.01830	0.10270	-0.12215	0.02600	-0.17892	-0.18516
AG	0.03526	-0.22586	-0.21959	0.10454	-0.22191	-0.18908	-0.27854	-0.26759
SFG	0.17942	-0.01057	0.10924	0.29369	-0.05626	0.17919	-0.06140	-0.09748
RM	-0.28038	-0.18155	-0.21047	-0.16752	-0.15953	-0.19099	-0.18359	-0.16927
(B) 중도절단 비율 40%								
PH	0.10290	-0.24490	-0.19671	0.10626	-0.24121	-0.17755	-0.27629	-0.27609
FG	0.10547	-0.24220	-0.04395	0.10720	-0.23975	-0.03966	-0.25852	-0.26437
AG	0.03204	-0.26984	-0.22884	0.07273	-0.29895	-0.20716	-0.30118	-0.30214
SFG	0.15210	-0.13596	0.05219	0.22035	-0.20359	0.06842	-0.15414	-0.19355
RM	-0.14731	-0.15978	-0.19897	-0.13473	-0.14584	-0.17401	-0.17687	-0.16213
(C) 중도절단 비율 60%								
PH	-0.05651	-0.32177	-0.23951	-0.06046	-0.32257	-0.22808	-0.31744	-0.32150
FG	-0.00005	-0.32177	-0.17935	-0.00585	-0.32257	-0.17186	-0.31608	-0.32060
AG	-0.06399	-0.32676	-0.25371	-0.08306	-0.35921	-0.25098	-0.33594	-0.33807
SFG	0.07937	-0.22837	-0.04016	0.08462	-0.28270	-0.04472	-0.21855	-0.24622
RM	-0.13254	-0.15470	-0.18493	-0.13638	-0.14096	-0.16077	-0.17064	-0.15539

만 이질적인 경우이고 D(= Dependence)는 사건이 독립적이지 않은 상황을 뜻한다. ED는 질병 노출의 이질성과 사건이 독립적이지 않은 상황이며, SD는 감수성의 이질성과 사건들이 서로 연관된 경우이고 ES는 질병 노출 및 감수성의 이질성만 고려된 상태이며 ESD는 모든 경우가 다 고려된 환경이다.

중도절단 비율이 20%일 때의 결과에서는 첫 번째 사건만을 고려한 비례위험 모형이 사건이 독립적이지 않을 때 가장 편향이 작았다. 마찬가지로 첫 번째 사건만을 사용한 프레이리티 감마 모형은 감수성의 이질성과 사건이 독립적이지 않은 사건까지 고려한 상황에서 편향이 작았으며, Andersen-Gill 모형은 이질성과 사건의존 모두 고려하지 않은 환경에서 편향이 작게 나타났다. 공유 프레이리티 모형은 질병 노출의 이질성이 고려되었을 때 감수성의 이질성과 사건의존성이 복합적으로 존재하는 E, ED, ES, ESD 상황에서 편향이 작게 나타났다.

중도절단 비율이 40%일 때는 각각의 상황에서 편향의 절대 값이 가장 작게 얻어진 모형은 중도절단 비율이 20%일 때와 비슷하나, 반복측정모형은 20%일 때 보다 40%에서 편향이 줄어드는 것을 확인하였다. 그 외에 다른 모형들의 편향은 늘어났다. 마지막으로 중도탈락 비율이 60%일 때는 첫 번째 사건만 고려한 프레이리티 모형이 N, D에서 편향이 작았고 공유 프레이리티 모형은 S, SD에서 다른 모형에 비해 편향이 작게 나타났다. 중도탈락 비율이 증가할수록 다른 모형의 편향이 증가한 것에 비해 반복측정모형은 오히려 줄었으며, E, ED, ES, ESD에서 편향이 작게 나타났다. 중도탈락 비율의 증가에 따른 정보 손실로 인해서 첫 번째 사건만을 고려하는 비례위험모형과 프레이리티 감마모형은 앞서 중도절단 비율이 20%나 40%일 때에 비해 결과가 좋지 않았다.

표 1에 따르면 질병 노출 및 피험자의 감수성의 이질성과 사건 간에 연관되어 있는 상황인 ESD에서 중도탈락비율이 낮을 때는 공유 프레이리티 감마 모형이 편향이 작았지만 중도탈락 비율이 증가할수록 반복측정모형의 편향이 작게 나타났다. 반복측정모형은 다른 모형들에 비해 중도탈락 비율의 증가 혹은 복합적인 상황의 변화에 덜 호트러지는 결과를 보였으며, 비록 중도탈락 비율이 20%일 때는 반복측정 모형이 다른 모형들에 비해 편향이 컸지만 중도탈락비율이 늘수록 가장 강건한 모형으로 나타났다. 백신연구가 연구기간이 길고 그 만큼 중도탈락비율이 높아질 것을 고려한다면 이제까지 보편적으로 이용됐던 첫 번째 사건만을 고려한 모형보다는 모든 생존사건을 다루는 모형과 반복측정모형처럼 생존시간이 아닌 사건으로 추정하는 모형이 백신효과 추정에 효과적일 수 있다는 점도 고려해야 한다.

3.2. 질병노출의 다양한 평균과 분산을 고려한 상황에서의 백신효과추정 비교

앞에서 8가지 복합적 상황 중 질병노출 및 감수성의 이질성과 사건의존을 모두 고려한 ESD 상황에서 질병노출의 평균과 분산을 다양하게 설정하였을 때 백신효과를 추정하여 비교하였다. 피험자 감수성의 이질성과 사건 의존성은 3.1절의 연구와 동일한 가정을 하였으며, 질병 노출 정도의 분포는 평균과 분산이 (2.5, 7.5), (4, 20), (6, 30), (8, 32), (10, 26), (11.5, 16.25)인 감마분포를 따른다고 가정하였다 (Valim, 2008). 이 외에 그림 1은 각각의 상황에서 중도절단비율이 20%, 40%, 60%일 때 5가지 모형을 적용한 후에 편향들을 그래프로 정리한 것이다. 그림 1에서 중도탈락비율이 20%이며 질병 노출의 평균이 작을 때는 공유 감마 프레일티 모형의 편향이 다른 모형에 비해 가장 작으나, 이질성의 평균이 높아질수록 반복측정모형에 비해 편향이 크게 증가하였다. 중도탈락비율 20%일 때도 비례위험 모형과 Andersen-Gill 모형은 질병 노출의 이질성을 고려한 모형이 아니기 때문에 편향이 대체적으로 컸으며 중도절단 비율이 증가하자 그 현상은 두드러지게 나타났다. 이에 반복측정 모형은 중도탈락비율이 높아질수록 편향이 줄었으며, 질병 노출의 이질성에 따른 큰 차이를 보이지 않았다. 앞의 모형들과는 다르게 반복측정 모형은 중도탈락비율과 이질성의 평균 증가에도 크게 변화가 없는 강건한 결과를 보였다. 반복측정모형은 중도탈락비율이 낮고 이질성의 평균이 작으면 공유 프레일티 모형에 비해 편향이 컸지만, 이질성이 심화되고 자료의 손실이 많아지는 복합적 상황에서는 변량효과를 고려한 프레일티 모형과 공유 프레일티 모형보다 작은 편향을 보였다.

Andersen-Gill 모형은 R에서 Survival 라이브러리에 속한 Coxph 함수를 통해 구현이 가능하며 SAS에서는 PROC PHREG가 있다. R에서의 프레일티 모형을 통한 분석은 Coxph 함수에서 frailty 옵션을 사용하며, SAS에서는 Klein (1992)이 제시한 EM알고리즘에 기초한 매크로로 가능하다. 이외에 R에서 frailtypack 라이브러리 역시 프레일티 모형을 이용한 분석을 위해 함수를 제공한다. 마지막으로 반복측정모형은 GEE 모형을 이용하므로 R에서는 gee 라이브러리의 geese 함수를 사용하며 SAS에서는 GENMOD 프로시저를 이용한다.

4. 결론

연구자는 백신연구에 관련된 임상연구 및 관찰연구에 있어서 백신을 접종한 집단과 접종하지 않은 집단 사이에 접종자의 감수성 및 질병 노출의 정도에서의 이질성을 고려해야 한다. 백신효과의 추정은 환자의 질병과 관련되어 있지만 측정하기 어려운 몇몇 중요한 변수의 누락으로 결과가 편향될 수도 있다. 이 뿐만 아니라 백신연구의 특성상 관찰기간이 긴만큼 반복되는 생존 자료간의 상호 연관성도 백신효과 추정에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 상황적 특성을 고려하여 질병 노출의 정도 및 피험자의 감수성이 이질적인 경우에, 생존사건들이 상호 연관되어 있는 경우와 이러한 요소들이 복합적으로 작용할 때 어떤 통계적 모형이 가장 적절한지 비교 연구하였다.

모든 상황에서 가장 작은 편향을 보인 모형은 없었지만, 중도탈락 비율이 늘어날수록 반복측정모형이 노출 및 감수성이 이질적인 상황에서도 다른 모형들에 비해 덜 편향된 결과를 보였다. 첫 번째 사건만을 고려한 감마 프레일티 모형은 중도탈락비율이 적을 때에는 다른 모형들에 비해 추정결과가 심하게 편향되지 않았으나, 중도탈락비율이 높아질수록 추정 값의 결과가 점점 편향되었다. 이는 중도탈락률이 낮을 때는 백신을 접종한 자와 비접종자의 백신효과 추정에 있어 생존 자료가 충분했으며 백신 접종군과 비접종군의 차이가 기저위험함수의 높은 이질성으로 인해 충분히 나타났기 때문으로 생각된다. 또한 질병 노출 정도의 이질성이 커질수록 프레일티를 고려하지 않은 모형들의 추정은 백신효과를 정확하게 추정하지 못하고 편향되는 것을 알 수 있었다. 사건들이 독립적이지 않을 때 결과가 좋았던 비례위험모형이나 Andersen-Gill모형은 이질성을 고려한 모형이 아니기 때문에 전체적으로 심한 편향을 보였다. 그러므로 백신연구에서 어느 한 모형만을 고려하여 백신효과를 추정하기 보다는 추정에 영

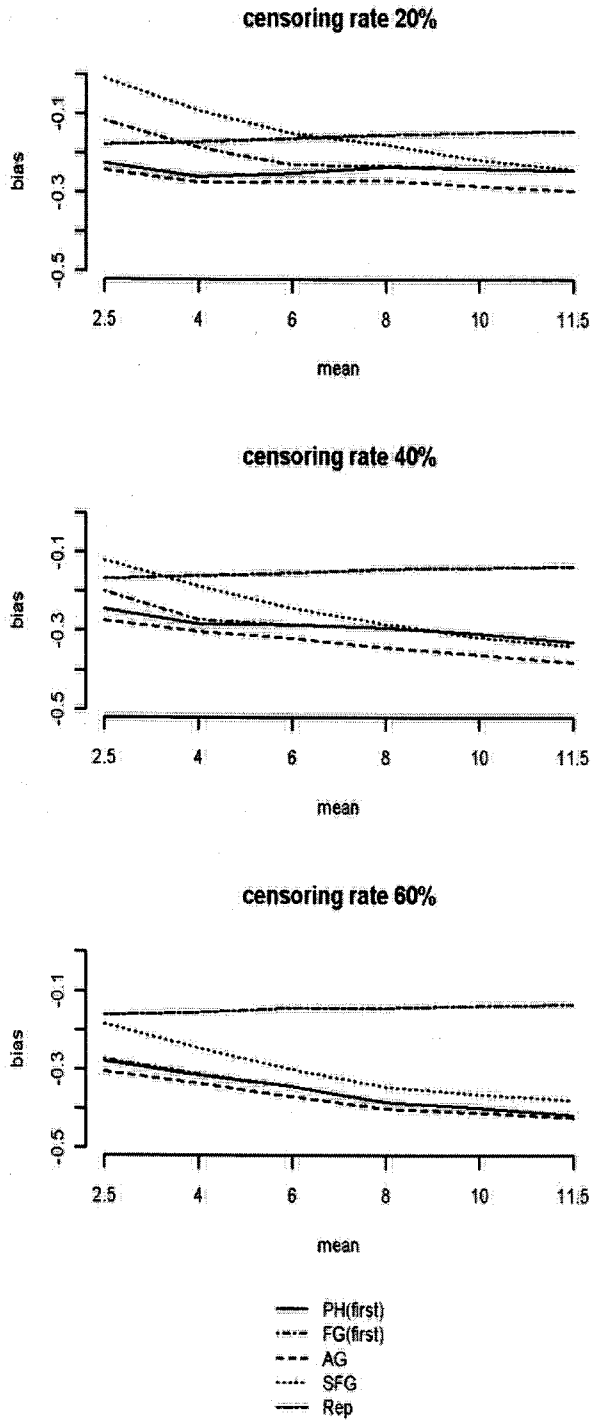


그림 1: 다양한 질병 노출의 이질성에 따른 시뮬레이션 결과 비교

향을 줄 수 있는 여러 가지 요인을 고려한 모형 등을 비교하여 정확한 추정결과를 얻어야 할 것이다.

참고 문헌

- Aalen, O. O. (1988). Heterogeneity in survival analysis, *Statistics in Medicine*, **7**, 1121–1137.
- Andersen, P. K. and Gill, R. D. (1982). Cox' Regression model for counting processes: A large sample study, *The Annals of Statistics*, **10**, 1100–1120.
- Box-Steffensmeier, J. M. and De Boef, S. (2006). Repeated events survival models: The conditional frailty model, *Statistics in Medicine*, **25**, 3518–3533.
- Brunet, R. C., Struchiner, C. J. and Halloran, M. E. (1993). On the distribution of vaccine protection under heterogeneous response, *Mathematical Biosciences*, **116**, 111–125.
- Clayton, D. G. (1978). A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence, *Biometrika*, **65**, 141–151.
- Cox, D. R. (1972). Regression models and life-tables(with discussion), *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, **34**, 187–220.
- Duchateau, L., Janssen, P., Lindsey, P., Legrand, C., Nguti, R. and Sylvester, R. (2002). The shared frailty model and the power for heterogeneity tests in multicenter trials, *Computational Statistics & Data Analysis*, **40**, 603–620.
- Gutierrez, R. G. (2002). Parametric frailty and shared frailty survival models, *The Stata Journal*, **2**, 22–44.
- Greenwood, M. and Yule, U. G. (1915). The statistics of anti-typhoid and anti-cholera inoculations, and the interpretation of such statistics in general, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **8**, 113–194.
- Halloran, M. E., Haber, M. and Longini, I. M. (1992). Interpretation and estimation of vaccine efficacy under heterogeneity, *American Journal of Epidemiology*, **136**, 328–343.
- Halloran, M. E., Longini, I. M. Jr. and Struchiner, C. J. (1996). Estimability and interpretation of vaccine efficacy using frailty mixing models, *American Journal of Epidemiology*, **144**, 83–97.
- Hougaard, P. (2000). *Analysis of Multivariate Survival Data*, Springer, New York.
- Klein, J. P. (1992). Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm, *Biometrics*, **48**, 795–806.
- Klein, J. P. and Moeschberger, L. M. (1997). *Survival Analysis - Techniques for Censored and Truncated Data*, Springer, New York.
- Liang, K. and Zeger, S. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear model, *Biometrika*, **73**, 13–22.
- Longini, I. M., Halloran, M. E. and Harber, M. (1993). Estimation of vaccine efficacy from epidemics of acute infectious agents under vaccine-related heterogeneity, *Mathematical Biosciences*, **117**, 271–281.
- Therneau, T. M. and Grambsch, P. M. (2000). *Modeling Survival Data - Extending the Cox Model*, Springer, New York.
- Valim, C., Mezzetti, M., Maguire, J., Urdaneta, M. and Wypij, D. (2008). Estimation of vaccine efficacy in a repeated measures study under heterogeneity of exposure or susceptibility to infection, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **366**, 2347–2360.
- Wei, L. J., Lin, D. Y. and Weissfeld, L. (1989). Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions, *Journal of the American Statistical Association*, **84**, 1065–1073.
- Zeger, S. L. and Liang, K. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes, *Biometrics*, **42**, 121–130.

Comparative Study for Estimating Vaccine Efficacy in Vaccine Research under Heterogeneity

Sooyoung Lee^a, Jae Won Lee^{1,a}

^aDepartment of Statistics, Korea University

Abstract

In vaccine research, proportional hazards model including only first event have been widely used for estimating vaccine efficacy because it is easy to interpret and convenient. However, this method causes not only loss of information but also biased result when heterogeneity of study subject in exposure and susceptibility exists. Furthermore, it is hard to ignore the possibility that each event is correlated with each other in the repeated events. Therefore, we compare various statistical models to estimate vaccine efficacy under various situations with heterogeneity and event dependency.

Keywords: Vaccine efficacy, repeated event, heterogeneity, survival analysis.

This research was supported by National Research Foundation of Korea (KRF-2008-313-C00148).

¹ Corresponding author: Professor, Department of Statistics, Korea University, Anam-Dong, Sungbuk-Gu, Seoul 136-701, Korea. E-mail: jael@korea.ac.kr