

## A Prediction Model for Depression Risk

Jaeyong Kim<sup>a</sup> · Byungju Min<sup>a</sup> · Jaehoon Lee<sup>a</sup> · Jae Seung Chang<sup>b</sup> · Tae Hyon Ha<sup>b</sup>  
Kyooseob Ha<sup>b,c</sup> · Taesung Park<sup>a,1</sup>

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

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital

<sup>c</sup>Director, Seoul National Hospital

(Received January 3, 2014; Revised February 27, 2014; Accepted March 24, 2014)

---

### Abstract

Bipolar disorder is a psychopathy characterized by manic and major depressive episodes. It is important to determine the degree of depression when treating patients with bipolar disorder because 8~10% of bipolar patients commit suicide during the periods in which they experience major depressive episodes. The Hamilton depression rating scale is most commonly used to estimate the degree of depression in a patient. This paper proposes using the Hamilton depression rating scale to estimate the effectiveness of patient treatment based on the linear mixed effects model and the transition model. Study subjects were recruited from the Seoul National University Bundang Hospital who scored 8 points or above in the Hamilton depression rating scale on their first medical examination. The linear mixed effects model and the transition model were fitted using the Hamilton depression rating scales measured at the baseline, six month, and twelve month follow-ups. Then, Hamilton depression rating scale at the twenty-four month follow-up was predicted using these models. The prediction models were then evaluated by comparing the observed and predicted Hamilton depression rating scales on the twenty-four month follow-up.

Keywords: Prediction model, linear mixed effects model, transition model, bipolar disorder, Hamilton depression rating scale.

---

### 1. 서론

양극성 장애(bipolar disorder)는 조증 삽화(manic episode)와 주요 우울 삽화(depressive episode)를 반복하는 정신질환이다. 이 질환은 전 세계 인구의 1.3%가 진단되고 있으며 (Bland, 1992; Kessler 등, 1994), 예후가 좋지 않아 가장 심각한 정신질환 중 하나로 분류되고 있다 (Osby 등, 2001). 그러나 양극성 장애는 적절한 치료가 제 때에 이뤄지지 않는 경우가 많다. 그 이유는 첫 증상으로 주요 우울 삽화가 나타나 주요 우울 장애로 오진되는 경우가 많고 (Bowden, 2001), 조증 삽화가 가볍게 나타나 환자 스스로가 치료의 필요성을 느끼지 못하기 때문이다. 적절한 치료가 늦어질 경우 주요 우울 삽화 시기에 자살할 가능성이 높아진다는 보고도 있다 (Osby 등, 2001; Schiffer, 2007). 따라서 양극성 장애

---

This study was supported by grant from the Korea Healthcare Technology R & D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A101915).

<sup>1</sup>Corresponding author: Department of Statistics, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742, Korea. E-mail: taesungp@gmail.com

에 대한 적절한 치료와 예후판정이 매우 중요하다. 양극성 장애 환자의 매년 0.4%가 자살시도를 하며, 그 중 8~10%의 환자는 자살에 성공하는 것으로 알려져 있다 (Sadock 등, 2007). 그러므로 담당 의사는 환자의 과거력, 임상증상 및 다른 검사법을 통해 양극성 장애의 진단과 치료 효과 판단에 신중해야 한다. 치료 효과를 판단하기 위해 사용되는 검사법에는 ① Hamilton depression rating scale(Ham-D), ② Montgomery-Asberg depression rating scale(MADRS), ③ Young mania rating scale(YMRS), ④ bipolar depression rating scale(BDRS), ⑤ clinical global impression scale for bipolar disorder(CGI-BP) 등이 있다 (Demyttenaere과 Fruyt, 2003; Montgomery과 Asberg, 1979; Hamilton, 1960; Young 등, 1978; Berk 등, 2007; Spearing 등, 1997). 이러한 검사법을 통해 얻은 결과는 임상적으로 양극성 장애에 대한 치료 효과를 확인하는 참고자료로 사용된다. 특히, Ham-D 검사법은 우울증상 정도를 측정하는데 가장 많이 사용되는 검사법이다. 이 검사법은 1960년 Max Hamilton에 의해 만들어진 후, 1966, 1967, 1969, 1980년에 걸쳐 개정되어 현재까지 우울 증상의 정도를 측정하기 위해 가장 널리 사용되고 있다 (Hamilton, 1960, 1966, 1967, 1969, 1980). 이 검사법으로 양극성 장애 환자의 우울 증상 척도를 확인하여 치료 효과 및 예후를 예측할 수 있다. 또한, 양극성 장애 환자와 주요 우울 장애 환자를 구별할 수 있다는 보고도 있다 (Rehm과 O'Hara, 1985).

그러나 Ham-D 검사법을 통해 치료 효과를 확인하기 위해서는 환자가 주기적으로 병원을 방문해야 검사해야 한다는 불편함이 있다. 그리고 환자가 병원을 방문하지 않는다면, 검사가 시행되기 전까지 환자의 우울 증상을 예측할 수 없다는 단점도 있다. 만약 양극성 장애 환자를 치료하는 과정에서 우울증상 변화를 예측할 수 있다면, 치료에 잘 반응하지 않는 미래 고위험군 환자를 구별해낼 수 있을 것이다. 또한, 예측 결과에 따라 적합한 치료를 미리 처방함으로써 환자의 병원 방문 횟수를 줄이고, 환자 스스로 질환을 관리할 수 있는 효과를 얻을 수 있다. 그러나 아직까지 Ham-D점수를 이용하여, 양극성 장애 환자의 치료 효과를 예측하는 방법은 제시된 바가 없다. 그러므로 본 연구에서는 양극성 장애 환자의 우울 증상 척도를 예측하는 통계모형을 만들고자 한다. 환자의 첫 방문과 6개월 뒤의 두 번째 방문, 12개월 뒤의 세 번째 방문에 시행했던 Ham-D 검사를 바탕으로, 초진일로부터 24개월 뒤의 Ham-D 검사 수치를 선형혼합효과 모형(linear mixed effects model)과 전이모형(transition model)을 통해 예측할 것이다. 또한, 예측 검사와 실제 검사 수치를 비교함으로써 두 모형의 타당성과 유용성을 평가할 것이다.

## 2. 대상 및 방법

### 2.1. 연구 대상

분당서울대학교병원에서 2003년 5월 19일부터 2010년 12월 30일까지 양극성 장애로 진단받고, 진단당시 Ham-D점수가 8점 이상인 환자 314명 중, 초진일 및 이후 6개월, 12개월 시점의 Ham-D점수가 측정되어 있는 77명의 환자를 연구 대상으로 하였다. 이 환자 군은 2003년 6월 25일부터 2009년 7월 2일 사이에 양극성 장애로 처음 진단되었다. 환자의 나이, 성별, 교육수준, 과거 우울증 삽화 횟수, 결혼여부, 양극성 장애 유형 등의 기타 사항은 초진일 당시의 기록을 기준으로 하였다. 이 중 남성 환자는 19명, 여성 환자는 58명이었고, 양극성 장애 유형에 따른 제 1형 환자는 3명, 제 2형 환자는 46명이었다. 양극성 장애 환자들을 대상으로 초진일과 그로부터 6개월 후, 12개월 후에 각각 Ham-D 검사를 담당 의사가 시행하였다. 초진일의 Ham-D점수는  $14.13 \pm 5.05$  (평균  $\pm$  표준편차), 6개월 후의 점수는  $7.61 \pm 5.74$ , 12개월 후의 점수는  $6.90 \pm 5.69$ 이었다.

### 2.2. 범주 설정

**2.2.1. 우울증 삽화** 과거 우울증 삽화 횟수는 양극성 장애 환자의 나쁜 예후와 관련이 있다는 보고가

**Table 2.1.** Distribution of patients according to the number of past depression episodes

과거 우울증 삽화 횟수	환자수
2 이하	20
3 이상 4 이하	12
5 이상 99 이하	14
100 이상	16
전체 환자 수	62

**Table 2.2.** Pattern of treatment effects index

초진일 당시의 환자 상태	6개월 뒤의 환자 상태	유형	환자수
가벼운 우울증	정상	A	38
가벼운 우울증	가벼운 우울증	B	18
가벼운 우울증	심한 우울증	C	3
심한 우울증	정상	D	8
심한 우울증	가벼운 우울증	E	8
심한 우울증	심한 우울증	F	2

있다 (Treuer과 Tohen, 2010; Marangell 등, 2009; Tohen 등, 1990). 따라서, 과거 우울증 삽화 횟수를 통계 모형의 주요 공변량(covariate)으로 설정했다. 전체 77명의 환자 중에서, 과거 우울증 삽화 기록이 없는 15명은 분석에서 제외하였다. 그러나 과거 우울증 삽화 횟수가 10이하와 100이상인 경우가 대부분임을 확인하였다. 예를 들어, 과거 우울증 삽화 횟수가 10이하인 환자의 수는 42명이었고 100이상인 환자의 수는 16명이었으며, 이는, 전체의 93.55%에 해당한다. 분포를 고르게 하기 위하여, 과거 우울증 삽화 횟수를 사분위수에 따라 범주화하였다. 과거 우울증 삽화 횟수에 따른 제1사분위수는 2, 제2사분위수는 4, 제3사분위수는 99, 제4사분위수는 100이다 (Table 2.1).

**2.2.2. 치료 효과 지표** 초진일 당시의 Ham-D점수가 8점 이상인 환자들만 연구 대상으로 하였기 때문에, 실제 모집단의 Ham-D점수 평균보다 연구 대상자들의 Ham-D점수의 평균이 높게 나타날 것이다. 그러므로 초진일 당시의 Ham-D점수를 사용하는 대신에 초진일과 6개월 후의 Ham-D점수의 변화(치료 효과 지표)를 예측 모형에 반영시켜 보는 것이 의미 있다고 생각되었다. 지표의 유형 분류를 위해, Ham-D점수를 7점 이하는 정상, 8점 이상 17점 이하는 가벼운 우울증, 그리고 18점 이상은 심한 우울증으로 분류하였다. 유형 A, B, C는 가벼운 우울증 상태에서 각각 정상, 가벼운 우울증, 심한 우울증 상태로, 유형 D, E, F는 심한 우울증 상태에서 각각 정상, 가벼운 우울증, 심한 우울증 상태로 변화한 것이다 (Table 2.2).

### 2.3. 통계 모형

**2.3.1. 선형 혼합 효과 모형** 선형혼합효과모형(linear mixed effects Model; LMM)을 이용하면 횡단면 자료(cross-sectional data)뿐만 아니라 반복 측정된 경시적 자료들(longitudinal data)도 분석할 수 있다. 종속변수가 연속형 자료 이외의 분포를 가진다면, 선형혼합효과모형은 일반선형혼합효과모형(Generalized linear mixed effects Model; GLMM)으로 확장된다 (Diggle, 2002; Davis, 2002). 독립변수 혹은 고정효과 및 확률효과 변수를 비모수(non-parametric)로 표현하고자 하는 경우에는 일반화 가법혼합모형(Generalized Additive Mixed Effect Model; GAMM)으로도 확장된다 (Fahrmeir과 Lang, 2001; McCulloch과 Neuhaus, 2001). 본 논문에서는 특정 시점의 Ham-D점수를 예측하는데 있

**Table 2.3.** Linear mixed effects models L1~L5

모형	분석 모형식
L1	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{Time}_{ij} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + U_i + \epsilon_{ij}$
L2	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{Time}_{ij} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Ed}_{ij} + U_i + \epsilon_{ij}$
L3	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{Time}_{ij} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Depcount}_{ij} + U_i + \epsilon_{ij}$
L4	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{Time}_{ij} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Ed}_{ij} + \beta_7 \text{Depcount}_{ij} + U_i + \epsilon_{ij}$
L5	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{Time}_{ij} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Ed}_{ij} + \beta_7 \text{Depcount}_{ij} + \beta_8 \text{ED}_{ij} * \text{Dep}_{ij} + U_i + \epsilon_{ij}$

어서 선형혼합효과모형을 사용했다. 선형혼합효과모형이 비선형 또는 비모수 모형보다 모형적합성이 떨어지지만, 종속변수와 고정효과 변수와의 인과관계 및 상관관계를 설명하는데 효과적이기 때문이다. 선형혼합효과모형의 일반적인 형태는, 식 (2.1)과 같다.

$$y_i = X_i \beta + Z_i b_i + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, M, \quad (2.1)$$

$$b_i \sim N\left(0, \sum\right), \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma^2 I).$$

$\beta$ 는  $p$ 차원의 고정효과(fixed effect)벡터이고,  $b_i$ 는  $q$ 차원의 확률효과(random effect)벡터이며,  $X_i(n_i \times p)$ 와  $Z_i(n_i \times q)$ 는 각각 고정효과와 확률효과에 대응되는 회귀행렬(regressor matrices)이다. 또한,  $\epsilon_i$ 는 그룹내오차(within-group error)벡터이다. 식 (2.1)의 모형에 따라 고정효과변수(fixed effect variable)로서 나이, 성별, 교육수준, 우울증 삽화 횟수, 결혼여부, 양극성 장애 유형을 사용하였고, 종속변수로는 Ham-D점수를 사용하였다. 확률효과 변수(random effect variable)는 수집된 자료가 분당서울대학교병원에서 진료를 받은 77명의 환자 ( $i = 1, \dots, 77$ )의 자료이므로 환자 ID를 확률효과변수로 사용하였다. 일반적으로, 선형혼합효과모형식 (2.1)의 모수(parameter)값은 최대가능도(Maximum Likelihood; ML) 또는 제한최대가능도(Restricted Maximum Likelihood; REML) 함수를 최대화하여 추정한다.

선형혼합효과모형의 추정값을 계산하는 방법은 ML을 사용하여 얻을 수 있다. 선형혼합효과모형을 구성하는 과정에서, 교육수준은 우리나라 교육과정 기준(고등학교 졸업이하,대학교 재학생 및 전문대 졸업,대학교 졸업,대학원생 이상)으로 범주화하였고 과거 우울증 삽화 횟수는 사분위수로 범주화 하였다. 따라서 관찰 시점, 성별(남 = 1,여 = 2), 양극성 장애 유형(Bipolar1 = 1, Bipolar2 = 2), 결혼 여부(미혼 = 1, 기혼 = 2, 이혼 = 3), 나이(20대 이하 = 1, 30대 이하 = 2, 40대 이하 = 3) 등을 고려한 기본 모형에 교육수준(고등학교 졸업이하 = 1, 대학교 재학생 및 전문대 졸업 = 2, 대학교 졸업 = 3, 대학원생 이상 = 4)과 과거 우울증 삽화 횟수(2 이하 = 1, 3 이상 4 이하 = 2, 5 이상 99 이하 = 3, 100 이상 = 4), 그리고 두 변수 사이의 교호작용(interaction)이라는 추가적 요인을 고려한 모형을 만들었다. 선형혼합효과모형을 사용한 다섯 가지 모형식은 다음과 같다 (Table 2.3).

Table 2.3에서  $y_{ij}$ 는 Ham-D점수에 거듭제곱된 변환한 값이며,  $i$ 와  $j$ 는 각각 환자번호와 관측시점이다. 첫 번째 모형은 관찰 시점(Time), 성별(Sex), 양극성 장애 유형(Disease), 결혼여부(Married), 나이(Age) 등의 공변량을 포함한다. 두 번째와 세 번째 모형은 첫 번째 모형에서 각각 교육수준(Ed)변수와 과거 우울증 삽화 횟수(Depcount)변수를 추가한 모형이다. 네 번째 모형은 첫 번째 모형에서 교육수준변수와 과거 우울증 삽화 횟수변수를 추가한 모형이며, 다섯 번째 모형은 교육수준과 과거 우울증

Table 2.4. Transition models T1~T10

모형	분석 모형식
T1	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-2} + \beta_2 y_{ij-1} + \beta_3 \text{Sex}_{ij} + \beta_4 \text{Disease}_{ij} + \beta_5 \text{Married}_{ij} + \beta_6 \text{Age}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T2	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-2} + \beta_2 y_{ij-1} + \beta_3 \text{Sex}_{ij} + \beta_4 \text{Disease}_{ij} + \beta_5 \text{Married}_{ij} + \beta_6 \text{Age}_{ij} + \beta_7 \text{Ed}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T3	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-2} + \beta_2 y_{ij-1} + \beta_3 \text{Sex}_{ij} + \beta_4 \text{Disease}_{ij} + \beta_5 \text{Married}_{ij} + \beta_6 \text{Age}_{ij} + \beta_7 \text{Depcount}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T4	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-2} + \beta_2 y_{ij-1} + \beta_3 \text{Sex}_{ij} + \beta_4 \text{Disease}_{ij} + \beta_5 \text{Married}_{ij} + \beta_6 \text{Age}_{ij} + \beta_7 \text{Ed}_{ij} + \beta_8 \text{Depcount}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T5	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-2} + \beta_2 y_{ij-1} + \beta_3 \text{Sex}_{ij} + \beta_4 \text{Disease}_{ij} + \beta_5 \text{Married}_{ij} + \beta_6 \text{Age}_{ij} + \beta_7 \text{Ed}_{ij} + \beta_8 \text{Depcount}_{ij} + \beta_9 \text{ED}_{ij} * \text{Dep}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T6	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-1} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Status}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T7	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-1} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Ed}_{ij} + \beta_7 \text{Status}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T8	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-1} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Depcount}_{ij} + \beta_7 \text{Status}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T9	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-1} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Ed}_{ij} + \beta_7 \text{Depcount}_{ij} + \beta_8 \text{Status}_{ij} + \epsilon_{ij}$
T10	$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 y_{ij-1} + \beta_2 \text{Sex}_{ij} + \beta_3 \text{Disease}_{ij} + \beta_4 \text{Married}_{ij} + \beta_5 \text{Age}_{ij} + \beta_6 \text{Ed}_{ij} + \beta_7 \text{Depcount}_{ij} + \beta_8 \text{Status}_{ij} + \beta_9 \text{ED}_{ij} * \text{Dep}_{ij} + \epsilon_{ij}$

상화 횟수의 교호작용까지 고려한 모형이다. 이들 모형에서 환자는 랜덤효과변수( $U_i$ )로 처리 하였다.

**2.3.2. 전이 모형** 전이모형(transition model)은 반복 측정된 자료들을 분석할 때 유용하게 사용되는 모형이다 (Korn과 Whittemore, 1979; Kalbfleisch과 Lawless, 1985; Muenz과 Rubinstein, 1985; Lafortune과 Wong, 1986; Bonney, 1987; Fahrmeier과 Kaufmann, 1987; Zeger과 Qaqish, 1988). 전이모형에서는 반복적으로 관찰된 종속 변수들 간에는 상관관계가 있다고 가정한다 (예를 들어,  $i$ 번째 환자로부터  $t$ 시점까지 관측된  $y_{i1}, \dots, y_{it}$  값들 사이에는 상관성이 존재하는데,  $y_{ij}$  값은  $y_{i1}, \dots, y_{ij-1}$ 에 영향을 받기 때문이다.). 그러므로 과거의 관측된 종속변수 값들은 미래의 값을 예상하는데 쓰이는 추가적 예측변수(predictor variables)로 간주된다 (Davis, 2002). 과거의 종속변수들을 알고 있을 때, 현재의 조건부 기대값은 일반화선형모형을 따르며, 이 모형에 대한 일반적인 형태는 식 (2.2)와 같다.

$$g(E(y_{ij}) | y_{i1}, \dots, y_{ij-1}) = \mathbf{x}'_{ij} \beta + \sum_{r=1}^s f_r(y_{i1}, \dots, y_{ij-1}; \alpha_1, \dots, \alpha_s). \quad (2.2)$$

단,  $f_1, \dots, f_s$ 는 과거 종속변수와 미지모수(unknown parameter) 벡터인  $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_s)'$ 에 대한 함수이다. 추가적으로  $y_{ij}$ 에 대한 조건부 분산은 조건부 평균의 함수로 표현된다 (식 (2.3)).

$$\text{Var}(y_{ij} | y_{i1}, \dots, y_{ij-1}) = \phi V(E(y_{ij}) | y_{i1}, \dots, y_{ij-1}). \quad (2.3)$$

단,  $V$ 는 분산함수이고,  $\phi$ 는 미지의 척도모수(scale parameter)이다. 반복 측정된 종속 변수들이 비선형적인 추세를 나타낸다면, 선형혼합효과모형은 예측력이 낮을 것이다. 따라서, 특정 시점의 Ham-D점수를 예측하기 위하여, 12개월 전과 6개월 전의 Ham-D점수를 사용하는 2차 전이모형과 6개월 전의 Ham-D점수만을 공변량으로 가지는 1차 전이모형을 고려하였다. 단, 1차 전이 모형에서는 첫 6개월간

**Table 3.1.** *F*-value for fixed effect of models L1~L5

모형	Time	Sex	Disease	Married	Age	Ed	Dep	Ed*Dep
L1	0.67	2.12	0.54	3.13*	0.49			
L2	0.67	1.91	0.71	2.98*	0.43	0.29		
L3	0.67	4.71**	2.34	2.09	1.07		4.01**	
L4	0.67	4.55**	2.47	1.39	0.87	0.31	4.28***	
L5	0.67	8.24***	2.11	0.46	0.4	2.54*	35.81***	5.02***

\*는 10%, \*\*는 5%, \*\*\*는 1% 수준에서 통계적으로 유의하다.

의 치료효과를 의미하는 치료 효과 지표를 추가적으로 사용하였다. 2차 전이모형과 1차 전이모형을 사용하여 초진일로부터 2년 뒤의 Ham-D점수를 얻기 위해서는 초진일로부터 18개월 뒤의 Ham-D점수가 필요하다. 그러므로 18개월 뒤의 Ham-D점수를 추정된 뒤에, 그 점수를 기반으로 24개월 뒤의 Ham-D점수를 예측하였다. 선형혼합효과 모형에서와 마찬가지로 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수는 기본적인 모형 T1에 덧붙이는 추가 요인으로 고려하였다.

2차 전이모형을 사용한 다섯 가지 모형은 Table 2.4의 T1부터 T5와 같다.  $y_{ij}$ 와  $y_{ij-1}$ 는 Ham-D점수에 거듭제곱근 변환한 값이며,  $i$ 와  $j$ 는 각각 환자번호와 관측시점이다. T1모형은 두 시점 전의 종속 변수값( $y_{ij-2}$ ), 한 시점 전의 종속 변수값( $y_{ij-1}$ ), 성별(Sex), 양극성 장애 유형(Disease), 결혼여부(Married), 나이(Age) 등의 공변량을 포함하는 2차 전이모형이다. T2와 T3모형은 T1모형에서 각각 교육수준(Ed)변수와 과거 우울증 삽화 횟수(Depcount) 변수를 추가한 모형이다. T4모형은 T1모형에서 교육수준 변수와 과거 우울증 삽화 횟수변수를 추가한 모형이며, T5모형은 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수의 교호작용(interaction)까지 고려한 모형이다. 다음으로, 치료 효과 지표가 반영된 1차 전이모형식은 Table 2.5의 T6부터 T10과 같다.  $y_{ij}$ 와  $y_{ij-1}$ 는 Ham-D점수에 거듭제곱근 변환한 값이며,  $i$ 와  $j$ 는 각각 환자번호와 관측시점이다. T6모형은 한 시점 전의 종속 변수값( $y_{ij-1}$ ), 성별(Sex), 양극성 장애 유형(Disease), 결혼여부(Married), 나이(Age) 등의 공변량에 Table 2.2에 치료 효과 지표(Status)를 변수로 포함된 모형이다. T7과 T8모형은 T6모형에서 각각 교육수준(Ed)변수와 과거 우울증 삽화 횟수(Depcount)변수를 추가한 모형이다. T9모형은 T6모형에서 교육수준변수와 과거 우울증 삽화 횟수변수를 추가한 모형이며, T10모형은 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수의 교호작용(interaction)까지 고려한 모형이다.

### 3. 결과

#### 3.1. 선형 혼합 효과 모형

모형 L1~L5에서 고정 효과들에 대한 Type 3 검정 결과는 Table 3.1에 정리되어 있다. 모형 L1에서 교육수준 변수가 추가된 모형 L2의 경우, 교육수준은 유의한 공변량이 아니었다. 또한, 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수가 모두 추가된 모형 L4에서도 교육수준은 유의한 공변량이 아니었다. 그러나 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수의 교호작용이 고려된 모형 L5에서는 교육수준 변수가 유의 수준 5%에서 유의한 공변량을 확인할 수 있었으며, ( $p = 0.0126$ ) 과거 우울증 삽화 횟수와 교육수준의 교호작용도 유의했다 (Table 3.1)( $p = 0.0003$ ). 다음으로 제시된 다섯 가지 모형 중에서 가장 적합이 잘 된 모형이 어떤 모형인지를 파악하기 위하여 각 모형의 AIC, AICC, BIC,  $-2$  Res Log Likelihood 값을 비교해보았다 (Akaike, 1974; Hurvich과 Tsai, 1989; Schwarz, 1978) (Table 3.2).

Table 3.2에 제시된 값들은 작을수록 모형적합이 잘 이루어졌음을 의미하며, 자유도는 모형에 대한 자유도이다. 이 결과들을 통해 알 수 있는 사실은, 교육수준과 과거 우울증 삽화의 교호작용이 고려된 모형

**Table 3.2.** Goodness of fit results of models L1~L5

모형	자유도	-2 Res Log likelihood	AIC	AICC	BIC
L1	7	367.9	371.9	372.0	376.0
L2	10	367.2	371.2	371.3	375.3
L3	10	360.0	364.0	364.1	368.1
L4	13	359.5	363.5	363.6	367.6
L5	21	331.2	335.2	335.4	339.3

**Table 3.3.** Coefficient of correlation and prediction error for models L1~L5

	모형				
	L1	L2	L3	L4	L5
자유도	7	10	10	13	21
상관계수	0.2356	0.3322	0.5189	0.5495	0.5341
예측오차	19.3345	17.8871	14.7619	14.1146	14.8812

L5가 가장 높은 적합성을 나타냈다는 것이다. 그러나 과거의 자료들을 통해 모형이 잘 적합되었다 할지라도, Ham-D점수 예측의 정확성을 보장해주는 것은 아니다. 따라서, 제시된 열 가지 모형에 기반하여 초진일로부터 24개월 뒤의 Ham-D점수를 예측해 보고, 29명의 환자로부터 얻은 실제 Ham-D점수와 비교해보므로써, 모형을 평가해보았다.

실제 관측된 Ham-D점수와 예측된 Ham-D점수의 상관계수와 예측오차(Prediction Error; P. E.), 그리고 모형에 대한 자유도를 위의 표로 정리하였다 (Table 3.3). 모형 L1~L2에 비해 모형 L3~L4의 상관계수는 높고 예측오차는 작았다. 즉, 과거 우울증 삽화 횟수가 포함된 모형이 과거 우울증 삽화 횟수가 포함되지 않은 모형에 비해 예측이 잘 되었다. 하지만, 두 변수의 교호작용이 고려되지 않은 모형 L4에 비해 과거 우울증 삽화 횟수와 교육 수준간의 교호작용이 고려된 모형 L5에서는 상관계수는 작아지고, 예측오차는 증가하였음을 확인할 수 있었다. 본 논문의 2.3.2절에 제시하였던 선형혼합효과모형을 이용하여 77명의 환자들의 자료에 적합하여 얻은 결과는 Table 3.1과 같았다. 이 분석 결과는 제한최대가능도(REML)로 산출하였다 (Searle 등, 1992; Vonesh과 Chinchilli, 1997).

### 3.2. 전이 모형

모형 T1~T10에서 고정 효과들에 대한 Type 3검정 결과는 위와 같았다 (Table 3.5, Table 3.6). 첫 행의  $y_{12}$ 과  $y_6$ 은 각각 12개월 전의 Ham-D점수와 6개월 전의 Ham-D점수를 의미한다. 1차 전이모형 적합에 따른 결과는 다음과 같다. T1에서 교육수준 변수가 추가된 모형 T2의 경우, 교육수준은 유의하지 않은 공변량이었다 (Table 3.5). 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수가 모두 추가된 모형 T4에서도 교육수준은 유의한 공변량이 아니었다. 마찬가지로 과거 우울증 삽화 횟수 변수가 추가된 모형 T3~T4에서 과거 우울증 삽화 횟수는 유의하지 않은 공변량이었다. 이는 선형혼합모형 L3~L4에서 과거 우울증 삽화 횟수가 유의하게 나왔던 결과와 다름을 알 수 있다 (Table 3.1). 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수의 교호작용이 고려된 모형 T5에서는 과거 우울증 삽화 횟수 변수가 유의 수준 5%에서 유의한 공변량이었다 ( $p = 0.0439$ ). 2차 전이모형 적합에 따른 결과는 다음과 같다. 모형 T6~T10에서 치료 효과 지표는 모두 유의한 공변량이 아니었다 (Table 3.6). 즉, 치료 효과 지표는 선형혼합효과모형에서는 유의한 공변량이었지만, 전이모형에서는 유의한 공변량이 아니었다. 다음으로 제시된 열 가지 모형 중에서 가장 적합이 잘 된 모형이 무엇인지를 파악하기 위하여 각 모형의 AIC, AICC, BIC, -2 Res Log Likelihood 값을 비교해보았다 (Table 3.7).

**Table 3.4.** Estimate of models L1~L5

구분	고정효과(fixed effect)									
	L1		L2		L3		L4		L5	
	추정값	표준오차	추정값	표준오차	추정값	표준오차	추정값	표준오차	추정값	표준오차
intercept	3.1162***	0.5690	2.9024***	0.7044	3.187***	0.6719	2.943***	0.7457	3.9159***	0.7393
Time	-0.1522	0.1855	-0.1522	0.1855	-0.1522	0.1855	-0.1522	0.1855	-0.1520	0.1855
Sex	0.4923	0.3378	0.4593	0.3325	0.6149	0.2832	0.5759	0.2699	0.7153***	0.2492
Disease	0.1922	0.2605	0.2354	0.2791	0.3600	0.2351	0.3827	0.2435	0.3344	0.2301
Married	-0.4884	0.5034	-0.5335	0.5517	-0.2727	0.4291	-0.2218	0.4629	0.2853	0.4087
Married	-0.8714**	0.3505	-0.9370**	0.3972	-0.7759**	0.3826	-0.6769	0.4221	-0.06352	0.4083
Age	-0.4497	0.4884	-0.4075	0.5093	-0.6327	0.4407	-0.6060	0.4740	-0.2375	0.4766
Age	-0.2857	0.3450	-0.2946	0.3561	-0.4416	0.3785	-0.4059	0.3850	-0.3225	0.3595
Ed			0.4458	0.4765			0.2724	0.4161	-1.9575***	0.6858
Ed			0.2097	0.5128			0.2890	0.4657	-0.8867	0.5944
Ed			0.2694	0.4010			0.07684	0.4052	-1.5527***	0.3492
Dep					-0.7585	0.3301	-0.7703**	0.3187	-2.0811***	0.5365
Dep					-0.07503	0.3937	-0.01841	0.3676	-2.7633***	0.8157
Dep					0.1539	0.3620	0.2131	0.3540	-0.4335	0.3565
Ed*Dep									2.0151**	0.7434
Ed*Dep									3.3772***	0.9818
Ed*Dep									2.0097***	0.6924
Ed*Dep									0.1492	0.7081
Ed*Dep									2.7639***	1.0088
Ed*Dep									1.2798**	0.5319
Ed*Dep									1.3701**	0.5474
Ed*Dep									2.9257***	0.8498

\*는 10%, \*\*는 5%, \*\*\*는 1% 수준에서 통계적으로 유의하다.

**Table 3.5.** F-value for fixed effect of models T1~T5

모형	y <sub>12</sub>	y <sub>6</sub>	Sex	Disease	Married	Age	Ed	Dep	Ed*Dep
T1	0.05	11.20***	3.18*	0.38	2.02	2.67*			
T2	0.05	10.99***	3.10*	0.27	1.97	2.63*	0.05		
T3	0.10	8.39***	3.74*	0.54	1.58	2.57*		0.95	
T4	0.08	7.65***	3.62*	0.43	1.53	2.50*	0.15	1.14	
T5	0.05	3.12*	4.54**	0.08	2.30	1.88	1.89	2.37*	1.87*

\*는 10%, \*\*는 5%, \*\*\*는 1% 수준에서 통계적으로 유의하다.

**Table 3.6.** F-value for fixed effect of models T6~T10

모형	y <sub>6</sub>	Sex	Disease	Married	Age	Status	Ed	Dep	Ed*Dep
T6	0.4	3.58*	0.38	2.48*	2.36	0.72			
T7	0.3	3.75*	0.29	2.50*	2.31	0.84	0.08		
T8	0.27	3.99*	0.54	2.34	2.17	0.70		0.8	
T9	0.3	4.07*	0.47	2.28	2.12	0.63	0.09	0.8	
T10	0	5.05**	0.11	2.79*	1.36	0.76	0.56	1.3	1.98*

\*는 10%, \*\*는 5%, \*\*\*는 1% 수준에서 통계적으로 유의하다.

교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수가 포함된 모형보다는 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수의 교호작용이 고려된 모형이 더 높은 적합성을 나타낼 수 있었다 (Table 3.7). 또한, 2차 전이모형 보다는 치료 효과 지표가 포함된 1차 전이모형에서 더 잘 적합이 되었음을 확인 할 수 있었다. 과거의 자료들을 통한 모형 적합 결과가, Ham-D점수 예측의 정확성을 보장해주는 것은 아니다. 따라서, 제시된 열 가지



**Table 3.7.** Goodness of fit results of models T1~T10

모형	자유도	-2 Res Log likelihood	AIC	AICC	BIC
T1	8	179.9	183.9	184.2	188.1
T2	11	178.8	182.8	183.0	186.9
T3	11	177.5	181.5	181.8	185.6
T4	14	175.9	179.9	180.2	184.0
T5	22	151.6	155.6	156.0	159.8
T6	12	171.4	175.4	175.7	179.5
T7	15	169.6	173.6	173.9	177.7
T8	15	168.9	172.9	173.2	177.0
T9	18	166.8	170.8	171.1	174.9
T10	24	143.5	147.5	147.9	151.6

**Table 3.8.** Coefficient of correlation and prediction error for models T1~T10

모형	자유도	상관계수	예측오차
T1	8	0.4104	23.0378
T2	11	0.4010	23.8012
T3	11	0.4303	22.7730
T4	14	0.4303	23.4270
T5	22	0.4453	22.9842
T6	12	0.6261	14.6447
T7	15	0.6392	14.2354
T8	15	0.6151	14.9031
T9	18	0.6162	15.0264
T10	24	0.6539	14.4650

모형에 기반하여 초진일로부터 24개월 뒤의 Ham-D점수를 예측해보고, 29명의 환자로부터 얻은 실제 Ham-D점수와 비교해보았다.

실제 관측된 Ham-D점수와 예측된 Ham-D점수의 상관계수와 예측오차(Prediction Error; P. E.), 그리고 모형에 대한 자유도를 Table 3.8에 정리하였다. 모형 T6~T10 모두 치료 효과 지표 변수가 추가되지 않고 과거 두 시점의 Ham-D점수를 사용한 2차 전이모형 T1~T5에 비해 예측된 Ham-D점수와 관측된 Ham-D점수 간의 상관계수가 증가하였음을 확인할 수 있었다 (Table 3.8). 또한, 모형 T1~T5에 비해 모형 T6~T10의 예측오차도 감소하였다. 예측된 Ham-D점수와 관측된 Ham-D점수 간의 상관계수가 가장 높게 나타난 모형은 교육수준과 과거 우울증 삽화 횟수의 교호작용이 고려된 모형 T10이었다. 본문 2.3.3절에서 제시한 10개의 모형 중에서 더 높은 상관계수와 더 낮은 예측오차를 가지는 1차 전이모형의 선형 적합결과는 Table 3.9와 같았다.

### 3.3. 선형 혼합 효과 모형과 전이 모형 비교

적합 결과들 (Table 3.8)을 통해 1차 전이모형이 2차 전이모형보다 더 높은 상관계수와 더 낮은 예측 오차를 갖기 때문에, 더 예측력이 높은 모형이라고 평가할 수 있었다. 일반적으로 2차 전이모형이 1차 전이모형보다 전 시점을 하나 더 보았으므로 예측력이 더 좋아야하지만 1차 전이모형에 치료 효과 지표를 변수로 사용하여 예측력이 더 높아졌다고 할 수 있다. Table 3.3, Table 3.8을 통해, 과거에 관측된 Ham-D점수를 이용하여 미래의 Ham-D점수를 예측할 때, 선형혼합효과모형을 사용하는 것보다는 1차 전이모형을 사용하는 것이 더 정확한 예측을 할 수 있음을 확인 할 수 있었다.

**Table 3.9.** Estimate of models T6~T10

구분 효과	고정효과(fixed effect)									
	T6		T7		T8		T9		T10	
	추정값	표준오차	추정값	표준오차	추정값	표준오차	추정값	표준오차	추정값	표준오차
intercept	2.7592**	1.2296	3.0210**	1.3058	2.4271*	1.3421	2.3901*	1.4178	2.5637	1.5936
T <sub>1</sub>	0.1354	0.2145	0.1163	0.2137	0.1201	0.2328	0.1243	0.2287	0.009685	0.2149
Sex	0.7263	0.3838	0.7366	0.3805	0.7735	0.3872	0.7680	0.3807	0.9272**	0.4126
Disease	0.2055	0.3327	0.1861	0.3458	0.2677	0.3651	0.2570	0.3752	0.1333	0.3904
Married	0.8736*	0.4872	0.8619	0.4999	0.8961*	0.4638	0.9108	0.4813	1.2252**	0.5188
Married	-0.2320	0.4651	-0.2634	0.4662	-0.1001	0.4521	-0.06034	0.4465	0.3310	0.5019
Age	-0.7889	0.5176	-0.7720	0.5208	-0.8333	0.5276	-0.8204	0.5262	-0.6514	0.6336
Age	-1.0301**	0.4739	-1.0429**	0.4866	-1.0107**	0.4877	-1.0175**	0.5006	-0.8751	0.5361
Ed			-0.1044	0.5034			0.04487	0.5137	-0.5507	1.1008
Ed			-0.2250	0.4760			-0.09617	0.4706	0.6540	1.0466
Ed			-0.0861	0.3849			-0.1384	0.4036	-0.4179	0.6985
Dep					0.02581	0.4737	0.03736	0.4662	0.1318	0.9599
Dep					0.2360	0.4745	0.2456	0.4705	-0.3051	1.3786
Dep					0.5632	0.4259	0.6200	0.4485	0.5529	0.5848
Status	-1.3227	0.7918	-1.4318*	0.8307	-1.2312*	0.6859	-1.1612	0.6966	-1.3197	0.9074
Status	-0.6700	0.5984	-0.7352	0.6566	-0.5602	0.5605	-0.4577	0.6266	-0.6732	0.9819
Status	-0.1270	0.5844	-0.1729	0.6180	-0.4568	0.5612	-0.5563	0.6120	0.0000	.
Status	-1.2491	0.9882	-1.3711	0.9966	-1.1954	0.9080	-1.1273	0.9310	-1.3178	0.9030
Status	-0.5671	0.6521	-0.5963	0.6692	-0.4697	0.6029	-0.3731	0.6341	-0.3355	1.1632
Ed*Dep									0.8130	1.2241
Ed*Dep									0.2714	1.6987
Ed*Dep									-0.07875	0.5653
Ed*Dep									-1.7299	1.1675
Ed*Dep									0.1068	1.7977
Ed*Dep									-0.1031	1.3854
Ed*Dep									-0.03701	1.0251
Ed*Dep									0.7089	1.4679

\*는 10%, \*\*는 5%, \*\*\*는 1% 수준에서 통계적으로 유의하다.

#### 4. 결론

지금까지 선형혼합효과모형(linear mixed effects model)과 전이모형(transition model)을 사용하여 양극성 장애환자들의 Ham-D점수를 예측해보았다. 선형혼합효과모형은 교육 수준, 과거 우울증 삽화 횟수, 그리고 두 변수의 교호작용을 포함한 모형 L5에서 적합이 가장 잘 이루어졌지만, 예측 결과는 모형 L4가 가장 좋았다. 예측 결과를 평가할 때는 24개월 뒤에 관측된 Ham-D점수와 가장 높은 상관계수(correlation coefficient)를 지닐 수록, 그리고 낮은 예측오차(prediction error)를 가질수록 정확한 예측이 되었다고 판단하였다. 전이모형에서는 AIC 비교를 통해 과거 한 시점의 관측 점수만 이용하는 1차 전이모형이 과거 두 시점의 관측 점수를 이용하는 2차 전이모형보다 더 높은 적합성을 나타냄을 확인할 수 있었다. 실제 예측 결과도 2차 전이모형보다는 1차 전이모형을 이용한 예측이 더 좋은 결과를 보여주었다. 특히, 모형 적합결과 가장 높은 적합성을 보였던 모형 T10에서 실제로 관측된 Ham-D점수와의 가장 높은 상관계수( $r = 0.6539$ )와 두 번째로 낮은 예측오차(prediction error = 14.4650)를 가짐을 알 수 있었다. 양극성 장애 자료에 대한 예측 결과를 비교한 기존 문헌이 없으므로 다른 정신질환 관련 논문들을 참조해 본 결과 설명력은 0.1~0.2사이 (상관계수는 0.316~0.447 사이)였고 예측값과 실제값의 상관계수값은 0.64정도로 나타났다 (Milev 등, 2005; Doehrmann 등, 2013). 따라서 본 양극성 장애 예측 결과는 다른 예측 모형과 비교해봤을 때 어느 정도 타당한 결과를 제시한 것으로 판단된다. 선형혼합효과모형과 전이모형을 이용하여 예측된 결과를 비교해보았을 때, 전이모형을 이용한 예측이 보

다 정확함을 확인하였다. 이는 Ham-D점수가 시간 경과에 따라 선형적인 추세를 따르지 않았기 때문이었다.

본 연구에서는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 과거 우울증 삽화 횟수나 교육 년 수와는 달리, 나이, 성별, 그리고 양극성 장애 유형이 양극성 장애 우울증상 치료 효과에 유의한 지표인지 확인하지 않고 기본 모형에 포함하였다는 것이다. 그러나 나이, 성별, 양극성 장애 유형을 기본 모형에 포함하였던 것은 이 변수들이 양극성 장애 환자의 임상양상과 예후에 관련이 있다는 선행연구가 있었기 때문이었다 (Osby 등, 2001; Leverich 등, 2007; Tondo 등, 2001; Ozerdem 등, 2001). 그렇지만, 기본모형에서 나이, 성별 및 양극성 장애 유형의 교호작용을 변수로 사용하지 않았다는 점은 연구과정에서 고려하지 않았던 또 다른 한계점이다. 둘째는 양극성 장애 환자들의 상태를 예측하기 위하여 최적화된 bipolar depression rating scale(BDRS), clinical global impression scale for bipolar disorder(CGI-BP)를 사용하지 않았다는 것이다. 그러나 국내에서 BDRS와 CGI-BP 검사가 보편화된 정도는 아니다. 이 검사법에 의한 자료는 매우 적거나 결측값들이 많아 예측 모형을 만드는데 사용될 수 없었다. 마지막으로 T10모형의 상관계수 0.65로 예상했던 것보다 예측력이 높지 않게 나타났다. 이러한 이유 중의 하나는 대상 환자군의 기저상태(baseline)이 비균일(heterogeneous)하기 때문일 것으로 예상된다. 따라서 예측력을 더 높이기 위해서는 이러한 환자군의 차이를 보정할 수 있는 공변량을 추가로 포함하는 모형을 고려해 볼 수 있을 것이다.

따라서 본 연구에서 제안한 예측모형을 기반으로 향후 양극성 장애 환자들의 상태를 보다 정확하게 잘 예측할 수 있는 모형을 개발하고자 한다면, 위에서 언급한 한계점을 보완해야 할 것이다. 또한, 더 많은 양극성 장애 환자를 대상으로 한 연구가 진행되어야 연구 결과의 신뢰성이 높아질 것이다.

본 연구는 최초로 임상에서 우울 증상 평가를 위한 Ham-D점수를 사용하여, 양극성 장애 환자의 미래 상태를 예측할 수 있는 통계적 모형을 제시했다는 점에서 의의가 있다. 후속 연구를 통해 더 정교한 예측 모형이 만들어진다면, 예측된 점수를 이용하여 고위험군 환자를 별도로 관리하여 치료할 수 있을 것이다. 또한, 본 논문에서 제시된 통계적 예측 방법은 다른 질환의 치료 효과 예측을 위한 선행 연구가 되었다는 점에서 의미가 있다.

## References

- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **19**, 716–723.
- Berk, M., Malhi, G. S., Cahill, C., Carman, A. C., Hadzi-Pavlovic, D., Hawkins, M. T., Tohen, M. and Mitchell, P. B. (2007). The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility, *Bipolar Disorders*, **9**, 571–579.
- Bland, R. C. (1992). Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **17**, 34.
- Bowden, C. L. (2001). Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression, *Psychiatric Services*, **52**, 51–55.
- Bonney, G. E. (1987). Logistic regression for dependent binary observations, *Biometrics*, 951–973.
- Davis, C. S. (2002). *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*, Springer texts in statistics, Springer, New York.
- Demyttenaere, K. and De Fruyt J. (2003). Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales, *Psychotherapy and Psychosomatics*, **72**, 61–70.
- Diggle, P. (2002). *Analysis of Longitudinal Data*, Oxford University Press, USA.
- Doehrmann, O., Ghosh, S. S., Polli, F. E., Reynolds, G. O., Horn, F., Keshavan, A., Triantafyllou, C., Saygin, Z. M., Whitfield-Gabrieli, S., Hofmann, S. G., Pollack, M. and Gabrieli, J. D. (2013). Predicting treatment response in social anxiety disorder from functional magnetic resonance imaging, *The American Journal*

- of *Psychiatry*, **70**, 87–97
- Fahrmeir, L. and Kaufmann, H. (1987). Regression models for non-stationary categorical time series, *Journal of Time Series Analysis*, **8**, 147–160.
- Fahrmeir, L. and Lang, S. (2001). Bayesian inference for generalized additive mixed models based on Markov random field priors, *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, **50**, 201–220.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **23**, 56.
- Hamilton, M. (1966). Assessment of change in psychiatric state by means of rating scales, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **59**(Suppl 1), 10.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness, *British Journal of Social and Clinical Psychology*, **6**, 278–296.
- Hamilton, M. (1969). Standardised assessment and recording of depressive symptoms, *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia*, **72**, 201.
- Hamilton, M. (1980). Rating depressive patients, *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Hurvich, C. M. and Tsai, C. L. (1989). Regression and time series model selection in small samples, *Biometrika*, **76**, 297–307.
- Kalbfleisch, J. and Lawless, J. F. (1985). The analysis of panel data under a Markov assumption, *Journal of the American Statistical Association*, **80**, 863–871.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U. and Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey, *Archives of General Psychiatry*, **51**, 8.
- Korn, E. L. and Whittemore, A. S. (1979). Methods for analyzing panel studies of acute health effects of air pollution, *Biometrics*, **35**, 795–802.
- Lafortune, S. and Wong, E. (1986). A state transition model for distributed query processing, *ACM Transactions on Database Systems (TODS)*, **11**, 294–322.
- Leverich, G. S., Post, R. M., Keck, P. E. Jr., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Kupka, R. W., Nolen, W. A., Suppes, T., McElroy, S. L., Grunze, H., Denicoff, K., Moravec, M. K. and Luckenbaugh, D. (2007). The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder, *The Journal of Pediatrics*, **150**, 485–490.
- Marangell, L. B., Dennehy, E. B., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Bauer, M. S., Rapaport, M. H. and Allen, M. H. (2009). The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: Data from STEP-BD, *Journal of Affective Disorders*, **114**, 58–67.
- McCulloch, C. E. and Neuhaus, J. M. (2001). *Generalized Linear Mixed Models*, Wiley Online Library.
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S. and Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up, *The American Journal of Psychiatry*, **162**, 495–506.
- Montgomery, S. A. and Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change, *The British Journal of Psychiatry*, **134**, 382–389.
- Muenz, L. R. and Rubinstein, L. V. (1985). Markov models for covariate dependence of binary sequences, *Biometrics*, **41**, 91–101.
- Osby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A. and Sparen, P. (2001). Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden, *Archives of General Psychiatry*, **58**, 844.
- Ozderem, A., Tunca, Z. and Kaya, N. (2001). The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic, *Journal of Affective Disorder*, **64**, 27–34.
- Rehm, L. P. and O'Hara, M. W. (1985). Item characteristics of the Hamilton rating scale for depression, *Journal of Psychiatric Research*, **19**, 31–41.
- Sadock, B. J., Kaplan, H. I. and Sadock, V. A. (2007). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Schiffer, R. (2007). *Psychiatric Disorders in Medical Practice, Cecil Medicine*, 23rd ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 420.
- Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model, *The Annals of Statistics*, **6**, 461–464.
- Searle, S. R., Casella, G. and McCulloch, C. E. (1992). *Variance Components*, Wiley Online Library.
- Spearing, M. K., Post, R. M., Leverich, G. S., Brandt, D. and Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical

- Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): The CGI-BP, *Psychiatry Research*, **73**, 159–171.
- Tohen, M., Waternaux, C. M. and Tsuang, M. T. (1990). Outcome in mania: A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis, *Archives of General Psychiatry*, **47**, 1106.
- Tondo, L., Baldessarini, R. J. and Floris, G. (2001). Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders, *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, **178**(Suppl 41), 184–190.
- Treuer, T. and Tohen, M. (2010). Predicting the course and outcome of bipolar disorder: A review, *European Psychiatry*, **25**, 328–333.
- Vonesh, E. F. and Chinchilli, V. M. (1997). *Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements*, CRC Press, **154**.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E. and Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity, *The British Journal of Psychiatry*, **133**, 429–435.
- Zeger, S. L. and Qaqish, B. (1988). Markov regression models for time series: A Quasi-likelihood approach, *Biometrics*, **44**, 1019–1031.

## 우울증에 대한 예측모형

김재용<sup>a</sup> · 민병주<sup>a</sup> · 이재훈<sup>a</sup> · 장재승<sup>b</sup> · 하태현<sup>b</sup> · 하규섭<sup>b,c</sup> · 박태성<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>서울대학교 통계학과, <sup>b</sup>분당서울대학교 정신건강의학과, <sup>c</sup>국립서울병원

(2014년 1월 3일 접수, 2014년 2월 27일 수정, 2014년 3월 24일 채택)

---

### 요약

양극성 장애는 조증 삽화(manic episode)와 주요 우울삽화(major depressive episode)를 특징으로 하는 정신질환이다. 주요 우울삽화 시기에는 양극성 장애 환자의 8~10%가 자살하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 양극성 장애 환자를 치료할 때, 우울증상의 정도를 측정하는 것이 중요하다. 우울증상의 정도를 측정하기 위해 가장 많이 사용하는 검사법은 해밀턴 우울평가 척도(Hamilton depression rating scale)이다. 본 논문에서는 해밀턴 우울평가 척도 점수를 이용하여 환자들의 치료 효과를 예측하기 위해 선형혼합효과모형(linear mixed effects model)과 전이모형(transition model)을 제시하였다. 예측을 위해 사용된 자료는 분당서울대학교병원을 방문하여 초진일 당시의 해밀턴 우울평가 척도 점수가 8 점 이상인 환자들의 정보를 사용하였다. 첫 조사시점부터 6개월, 12개월 후 세 차례에 걸쳐 관측된 해밀턴 우울평가 척도 점수를 선형혼합효과모형과 전이모형에 적합시켰다. 그 결과를 토대로 특정 시점의 해밀턴 우울평가 척도 점수를 예측하였다. 첫 조사시점부터 6개월, 12개월 후의 해밀턴 우울평가 척도 점수를 사용해 선형혼합효과모형과 전이모형에 적합 시켰다. 이 모델들을 이용해 조사시점부터 24개월 후의 해밀턴 우울평가 척도 점수를 예측한다. 이 예측모델은 조사된 24개월 후의 점수와 예측된 24개월 후의 점수를 비교하여 평가하였다.

주요용어: 예측모형, 선형혼합효과모형, 전이모형, 양극성 장애, 해밀턴 우울평가 척도.

---

이 연구는 2010년에 보건복지부 보건료연구개발사업 A101915의 지원을 받아 수행되었음.

<sup>1</sup>교신저자: (151-742) 서울특별시 관악구 관악로 1, 서울대학교 통계학과. E-mail: taesungp@gmail.com