

Preliminary test estimation method accounting for error variance structure in nonlinear regression models

Hyewon Yu^a · Changwon Lim^{a,1}

^aDepartment of Applied statistics, Chung-Ang University

(Received February 11, 2016; Revised April 2, 2016; Accepted April 25, 2016)

Abstract

We use nonlinear regression models (such as the Hill Model) when we analyze data in toxicology and/or pharmacology. In nonlinear regression models an estimator of parameters and estimation of measurement about uncertainty of the estimator are influenced by the variance structure of the error. Thus, estimation methods should be different depending on whether the data are homoscedastic or heteroscedastic. However, we do not know the variance structure of the error until we actually analyze the data. Therefore, developing estimation methods robust to the variance structure of the error is an important problem. In this paper we propose a method to estimate parameters in nonlinear regression models based on a preliminary test. We define an estimator which uses either the ordinary least square estimation method or the iterative weighted least square estimation method according to the results of a simple preliminary test for the equality of the error variance. The performance of the proposed estimator is compared to those of existing estimators by simulation studies. We also compare estimation methods using real data obtained from the National Toxicology program of the United States.

Keywords: dose-response study, preliminary test estimation, heteroscedasticity, toxicology, iterative weighted least square estimation

1. 서론

비선형 회귀 모형은 용량-반응 연구(dose-response study) 분야에서 주로 사용되고, 특히 연구자들이 화학물질이나 약의 독성을 결정하는 일에 관심이 있을 때 많이 사용된다. 예를 들면, 독성학자들은 종종 최대 독성 반응의 50%에 해당하는 용량(ED_{50}), 용량-독성 곡선의 기울기, 최대 내성 용량(maximum tolerated dose) 등과 같은 모수를 추정하는 일에 관심이 있다 (Avalos 등, 2001; Pounds 등, 2004; Velarde 등, 1999). 일반적인 분석방법은 Hill model과 같은 비선형 회귀 모형을 적합시키고 (Crofton 등, 2007; Gaylor와 Aylward, 2004; Sand 등, 2004), 표준적인 보통 최소제곱 추정(ordinary least square estimation; OLSE) 방법을 사용하여 모형의 모수를 추정하는 것이다. 이러한 모수 추정값들을 사용하여 기준용량들(benchmark doses) (예를 들어, 상대적 ED_{01} , 추정된 최대 변화량의 1%와 같

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean Ministry of Education (NRF-2014R1A1A2056640).

¹Corresponding author: Department of Applied Statistics, Chung-Ang University, 84, Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea. E-mail: clim@cau.ac.kr

은 추정된 평균 반응의 변화량에 해당하는 용량과 BMD_{01} , 독성영향이 대조집단에 비해 1%의 증가분이 발생했을 때 이에 해당하는 노출량을 추정한 용량)과 같은 관심있는 다른 추정값들을 얻을 수 있다 (Gaylor와 Aylward, 2004; Sand 등, 2004). 결국에는, 이러한 점추정값들을 사용하여 적절한 신뢰구간을 만들거나 (예를 들어, LED_{01} , ED_{01} 의 신뢰구간의 하한과 $BMDL_{01}$, BMD_{01} 의 신뢰구간의 하한), 가설검정을 실시할 수 있다 (Nitcheva 등, 2005; Piegorsch와 West, 2005; Wu 등, 2006).

독성학 자료에 비선형 모형을 적합시킬 때 주의해야할 몇 가지 이슈들이 있는데, 그 중 한 가지가 오차의 분산 구조이다. 비선형 모형에서 모르는 모수들에 대한 신뢰구간 추정이나 가설검정과 같은 통계적 추론을 할 때에는, 비선형 모형과 그 모형에 포함된 확률 오차의 분포에 관한 적절한 가정들이 필요하다 (Seber와 Wild, 1989). 하나의 중요한 가정은 반응변수의 산포도가 화합물의 용량에 관계없이 일정하다는 것이다(등분산성). 이 가정이 깨지면, 즉 분산이 용량에 따라 달라지면(이분산성), OLSE에 기반한 추론 과정들은 심각한 과소 혹은 과대 커버리지(under or over coverage)를 겪게 되고 원하는 신뢰수준을 얻지 못하는 신뢰구간을 만들어 낼 수 있다. 비슷하게, 그런 추론 과정들에 기반한 가설 검정들은 원하는 제 1종의 오류 확률을 얻지 못하고 너무 보수적이거나(conservative) 너무 자유롭게(liberal) 될 수 있다 (Carroll과 Ruppert, 1988; Kutner 등, 2005).

자료의 이분산성은 많은 응용분야에서 흔하게 나타난다 (Barata 등, 2006; Gaylor와 Aylward, 2004; Morris 등, 2002). 용량-반응 모형이라는 맥락에서 분산이 같지 않을 때, Morris 등 (2002)는 분산을 안정화하기 위해 자료를 로그변환하였고, Gaylor와 Aylward (2004)는 평균 반응의 거듭제곱에 비례하는 분산을 추정하였다. Barata 등 (2006)은 가중치를 분산의 역수로 놓는 최소제곱 추정(weighted least square estimation; WLSE) 방법을 사용하였다.

WLSE 방법은 각각의 가중치가 자료의 각 관측값이 모수 추정값에 얼마나 많은 영향을 미쳤는가를 결정하는지를 고려한 가중 오차제곱합을 최소화함으로써 회귀 계수를 추정하는 절차이다. 이분산 자료에서 비선형 모형의 모수를 추정하는 전형적인 방법은 반복 가중 최소제곱 추정(iterated weighted least square estimation; IWLSE) 방법을 사용하여 모수에 대한 점근적 가설검정을 실시하거나 신뢰구간을 얻는 것이다. IWLSE 방법은 각 반복 단계에 WLSE에 갱신된 가중치를 사용하는 반복 절차이다. Carroll과 Ruppert (1982)는 분산을 모를 때의 IWLSE 방법이 분산을 알 때의 WLSE 방법과 동등하다는 것을 증명하였다. 또한, Carroll (1982)은 분산을 모를 때에도 모수의 추정값이 분산을 알 때의 WLSE와 점근적으로 동등하게 만들어질 수 있다는 것을 증명하였다. 후에, Davidian과 Carroll (1987)은 이분산 회귀 모형에서의 분산함수 추정에 대한 일반적 이론을 연구하였다. 자세한 내용은 Carroll과 Ruppert (1988)를 보라. Carroll 등 (1988)는 작거나 중간 정도의 표본 크기에서 가중치를 추정하는 것의 효과를 연구하였고, Shao (1992)는 이분산 비선형 모형에서의 점근적 이론을 연구하였다.

최근에, 연구자들은 회귀모형에서 이분산성에 대한 검정 방법을 제안하였다. Hoferkamp와 Peddada (2001)는 등분산성에 대한 순서가 있는 대립가설을 검정하는 문제를 연구하였고, 설계행렬(design matrix)에 대한 어떤 조건 하에서 불편하게(unbiased) 되는 검정 절차를 제안하였다. Carapeto와 Holt (2003)는 Goldfeld-Quandt 방법론에 기반한 검정을 개발하였는데, 이것은 추가적인 회귀분석 과정이 필요하지 않고 따라서 모든 유형의 회귀모형에 적용될 수 있는 방법이다. 또한 Lin과 Wei (2003)는 분산함수를 도입하거나 회귀계수와 분산모수를 확률화하는 것에 기반한 비선형 회귀모형에서의 몇 가지 점수검정(score test)를 제안하였다.

실질적으로는 자료가 등분산성인지 이분산성인지를 항상 사전에 미리 알 수 있는 것은 아니다. IWLSE에 기반한 방법들이 이분산 자료에 대해 좋은 성능을 보일 지라도, 자료가 등분산성을 가질 때에는 다른 방법에 비해 상대적으로 효율이 떨어진다는 것이 알려져 있다. 모수 추정과 그에 기반한 추

론 과정의 결과는 자료가 등분산인지 이분산인지에 달려 있기 때문에 Lim 등 (2012)은 예비검정 추정(preliminary test estimation; PTE) 방법을 개발하였다. PTE는 오차의 분산 구조에 대한 간단한 예비검정(preliminary test)을 실시하여 그 결과에 따라 자료가 등분산성일 때에는 비가중 추정량(unweighted estimator)를 선택하고 자료가 이분산성일 때에는 가중 추정량(weighted estimator)를 선택하여 추정량으로 사용하는 추정방법이다. 그들은 또한 독성학 자료에 이상점이나 영향점이 종종 나타난다는 점을 고려하여 이상점이나 영향점에 로버스트한 M-추정량을 도입하여 PTE를 개발하였다. 뒤에서 자세히 설명하게 될 가중 M-추정량(weighted M-estimator; WME)를 정의할 때, 이분산성에 대한 분산모형을 가정하여 분산 모수를 회귀 모수와 함께 추정하도록 정의하였고, 추정된 분산모수를 사용하여 간단한 예비검정을 제안하였다. 그러나 이 추정방법은 자료가 이분산성을 가질 때 오차의 분산 구조가 가정된 분산모형에 위배된다면 모수에 대한 정확한 추정이 이루어지지 않는다는 한계점을 갖고 있다.

본 연구에서는 분산 함수를 가정하지 않고 자료의 등분산성에 대한 예비검정을 실시하고 그 결과에 따라 OLSE와 IWLSE를 선택하여 추정량으로 사용하는 PTE 방법을 제안하고자 한다. 이 추정 방법은 오차에 대한 분산 함수를 가정하지 않기 때문에 기존의 PTE 방법에서의 문제점을 개선한 방법이다. 본 논문은 총 5장으로 구성되어 있다. 2장에서는 기존의 추정 방법들과 제안된 PTE 방법을 설명하고, 3장에서는 모의실험 연구를 통하여 추정 방법들의 성능을 비교하였다. 4장에서는 미국 National Toxicology Program(NTP)의 독성물질의 용량-반응 연구로부터 나온 실제자료를 통하여 추정 방법들을 비교하였다. 마지막으로 5장에서는 본 논문을 종합적으로 정리하고 추후의 연구 주제에 대하여 논하였다.

2. 방법론

2.1. 현재의 방법들

본 논문에서 고려하는 모형은 다음과 같다:

$$y_{ij} = f(x_i, \theta) + \epsilon_{ij}, \quad i = 1, \dots, k, \quad j = 1, \dots, n_i.$$

이는 비선형 회귀모형으로 여기에서 y_{ij} 는 i 번째 표본에서의 j 번째 반응변수이고, $f(x_i, \theta)$ 는 미리 알려져 있는 θ 에 대한 비선형 함수이다. x_i 는 설명변수들의 $m \times 1$ 벡터이고, θ 는 모수들의 $p \times 1$ 벡터 $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_p)^T$ 이며, ϵ_{ij} 는 확률오차로서 $N(0, \sigma_i^2)$ 분포를 따르고 서로 독립이다. 총 표본크기는 $n = \sum_{i=1}^k n_i$ 이다.

2.1.1. 최소제곱추정법 비선형 회귀모형에서 모수를 추정하는 일반적인 방법인 OLSE는 다음과 같이 정의할 수 있다:

$$\tilde{\theta}_n = \operatorname{Argmin} \left[\sum_{i,j} (y_{ij} - f(x_i, \theta))^2 : \theta \in R^p \right].$$

OLSE를 사용하기 위해서는 자료가 어떤 가정을 만족해야 하는데, 그것은 자료의 분산이 설명변수의 값에 관계없이 일정해야 한다는 것이다. 즉, $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_k^2$ 이어야 한다. 이 공통분산을 σ^2 이라고 놓으면 $\tilde{\theta}_n$ 은 점근적으로 다변량정규분포를 따르고, 그 평균벡터는 θ 이고 공분산행렬은 다음과 같다:

$$\operatorname{Cov}(\tilde{\theta}_n) = \sigma^2 (F^T F)^{-1},$$

여기에서 $F = \{\partial f(x_i, \theta) / \partial \theta_j\}$, 즉, (i, j) 번째 원소가 $\partial f(x_i, \theta) / \partial \theta_j$ 인 $n \times p$ 행렬이다.

자료에 대한 등분산 가정이 만족되지 않는 경우에는 일반적으로 IWLSE를 사용하여 모수를 추정하는데 그 정의는 다음과 같다:

$$\hat{\theta}_n = \text{Argmin} \left[\sum_{i,j} \omega_i (y_{ij} - f(x_i, \theta))^2 : \theta \in R^p \right],$$

여기에서 ω_i 는 어떤 알려진 가중치인데 θ 의 값에 의존한다. 따라서 반복을 통해 이 가중치의 값을 업데이트함으로써 모수를 추정할 수 있고, 그 반복 알고리즘은 다음과 같다:

1. OLSE를 사용하여 $\omega_i^{(0)}$ 의 값을 계산한다.
2. 1번에서 계산된 $\omega_i^{(0)}$ 을 사용하여 θ 에 대한 WLSE, $\hat{\theta}_n^{(1)}$ 을 구한다.
3. $l = 1, 2, \dots$ 에 대하여 $\hat{\theta}_n^{(l)}$ 을 사용하여 $\omega_i^{(l)}$ 의 값을 계산하고, 이를 사용하여 $\hat{\theta}_n^{(l+1)}$ 을 구한다.
4. 모수의 추정값이 수렴할 때까지 3번을 반복한다.

이 방법으로 모수를 추정할 때 우리는 자료의 분산에 대해서 $\sigma_i^2 = \sigma_0^2 \omega_i^{-1}$ 을 가정할 수 있고, 이 가정 하에서 $\hat{\theta}_n$ 은 역시 점근적으로 다변량정규분포를 따르고, 그 평균벡터는 θ 이고 공분산행렬은 다음과 같다:

$$\text{Cov}(\hat{\theta}_n) = (F^T V^{-1} F)^{-1},$$

여기에서 $V = \sigma_0^2 \text{Diag}\{\omega_i^{-1}\}$ 인 $n \times n$ 대각행렬이다.

2.1.2. 기존의 예비검정추정량(preliminary test estimator; PTE) Lim 등 (2012)에 의해 제안되었던 PTE는 이상점과 영향점에 대해 로버스트한 보통 M-추정량(ordinary M-estimator; OME)과 가중 M-추정량(weighted M-estimator; WME)을 기반으로 개발된 추정량이다. OME는 등분산 자료일 때 사용하는 M-추정량이고, WME는 이분산 자료일 때 분산모형을 가정하고 회귀모수와 분산모수를 동시에 추정할 수 있도록 개발된 추정량이다.

OME와 WME는 각각 다음과 같이 정의된다 (Lim 등, 2012):

$$\begin{aligned} \tilde{\theta}_n &= \text{Argmin} \left[\sum_{i,j} h^2(y_{ij} - f(x_i, \theta)) : \theta \in R^p \right], \\ \begin{pmatrix} \hat{\theta}_n \\ \hat{\tau}_n \end{pmatrix} &= \text{Argmin} \left[\sum_{i=1}^n \left\{ h^2 \left(\frac{y_{ij} - f(x_i, \theta)}{\sigma(z_i, \tau)} \right) + \log \sigma(z_i, \tau) \right\} : \theta \in R^p, \tau \in R^q \right], \end{aligned}$$

여기에서, h 는 Huber score function으로 다음과 같이 정의된다 (Huber, 1981):

$$h(u) = \begin{cases} \frac{u}{\sqrt{2}}, & \text{if } |u| < k_0, \\ k_0 \left(|u| - \frac{k_0}{2} \right)^{\frac{1}{2}}, & \text{otherwise.} \end{cases}$$

상수 k_0 는 추정량이 이상점이나 영향점에 얼마나 로버스트할 것인지를 결정하는 값으로 사용자에게 의해서 결정되는 값이지만, 일반적으로 1과 2 사이의 값, 예를 들어 1.5를 사용한다 (Huber, 1981). 본 논문에서는 1.5를 사용하였다. WME의 정의식에 나오는 $\sigma(z_i, \tau)$ 는 분산모형으로서 공변량 z_i 와 분산모수 τ 에 대한 알려져 있는 함수이고 $\sigma_i = \sigma(z_i, \tau)$ 라고 가정한다.

OME의 점근적 공분산 행렬은 다음과 같다 (Lim 등, 2012):

$$E \left[n \left(\hat{\theta}_n - \theta \right) \left(\hat{\theta}_n - \theta \right)^T \right] = \left(\frac{1}{n} \Gamma_{4n}(\theta) \right)^{-1} \left(\frac{1}{n} \Gamma_{33n}(\theta) \right) \left(\frac{1}{n} \Gamma_{4n}(\theta) \right)^{-1},$$

여기에서 $\Gamma_{33n}(\theta) = \sigma_{\psi_3}^2 \sum_{i=1}^k n_i \omega_1(x_i) f_\theta(x_i, \theta) f_\theta^T(x_i, \theta)$, $\Gamma_{4n}(\theta) = \gamma_4 \sum_{i=1}^k n_i f_\theta(x_i, \theta) f_\theta^T(x_i, \theta)$, $\sigma_{\psi_3}^2 \omega_1(x) = E\psi^2(\epsilon)$, $\gamma_4 = E\psi'(\epsilon)$, $f_\theta(x_i, \theta) = (\partial/\partial\theta)f(x_i, \theta)$, $\psi(u) = (\partial/\partial u)h^2(u)$, $\psi'(u) = (\partial/\partial u)\psi(u)$ 이다.

WME는 점근적으로 정규분포를 따른다. 다음의 정리는 Lim 등 (2012)의 [A1], [B1], [C] 그리고 보충자료의 [S1]–[S9] 가정 하에서 WME의 점근적 정규성과 공분산 행렬을 보여주고 있다. 이 가정들은 score function인 ψ 와 비선형 함수 f , 그리고 분산함수 σ 에 대한 규칙성 조건들(regularity conditions)로서 이 함수들이 안 좋게 행동하는 (poorly behaved) 함수가 아니라는 것을 보장한다.

정리 2.1 (Lim 등, 2012) [A1], [B1], [C] 그리고 보충자료의 [S1]–[S9] 가정을 만족할 때, 다음의 정리가 성립된다.

$$\hat{\Gamma}^{-\frac{1}{2}} \sqrt{n} \begin{pmatrix} \hat{\theta}_n - \theta \\ \hat{\tau}_n - \tau - \nu_n(\theta, \tau) \end{pmatrix} \rightarrow N_{p+q}(0, I_{p+q}),$$

여기에서

$$\nu_n(\theta, \tau) = \left(\frac{1}{n} \Gamma_{2n}(\theta, \tau) \right)^{-1} \frac{\gamma_1 - 1}{n} \sum_{i=1}^k \frac{n_i \sigma_\tau(z_i, \tau)}{\sigma(z_i, \tau)}, \quad \gamma_1 = E\{\psi(\epsilon)\epsilon\},$$

$$\hat{\Gamma} = \left(\frac{1}{n} \Gamma_{5n}(\hat{\theta}_n, \hat{\tau}_n) \right)^{-1} \left(\frac{1}{n} \Gamma_{3n}(\hat{\theta}_n, \hat{\tau}_n) \right) \left(\frac{1}{n} \Gamma_{5n}(\hat{\theta}_n, \hat{\tau}_n) \right)^{-1},$$

$$\Gamma_{3n}(\theta, \tau) = \begin{pmatrix} \Gamma_{31n}(\theta, \tau) & 0 \\ 0 & \Gamma_{32n}(\theta, \tau) \end{pmatrix}, \quad \Gamma_{5n}(\theta, \tau) = \begin{pmatrix} \Gamma_{1n}(\theta, \tau) & 0 \\ 0 & \Gamma_{2n}(\theta, \tau) \end{pmatrix},$$

$$\Gamma_{1n}(\theta, \tau) = \gamma_2 \sum_{i=1}^n \frac{n_i f_\theta(x_i, \theta) f_\theta^T(x_i, \theta)}{\sigma^2(z_i, \tau)}, \quad \gamma_2 = E\psi'(\epsilon),$$

$$\Gamma_{2n}(\theta, \tau) = \sum_{i=1}^k n_i \left\{ \frac{2\gamma_1 + \gamma_3 - 1}{\sigma^2(z_i, \tau)} \sigma_\tau(z_i, \tau) \sigma_\tau^T(z_i, \tau) + \frac{1 - \gamma_1}{\sigma(z_i, \tau)} \Sigma_\tau(z_i, \tau) \right\}, \quad \gamma_3 = E\psi'(\epsilon)\epsilon^2,$$

$$\Sigma_\tau(z_i, \tau) = \left(\frac{\partial^2}{\partial \tau \partial \tau^T} \right) \sigma(z_i, \tau), \quad \Gamma_{31n}(\theta, \tau) = \sigma_{\psi_1}^2 \sum_{i=1}^k \frac{f_\theta(x_i, \theta) f_\theta^T(x_i, \theta)}{\sigma^2(z_i, \tau)}, \quad \sigma_{\psi_1}^2 = E\psi^2(\epsilon),$$

$$\Gamma_{32n}(\theta, \tau) = \sigma_{\psi_2}^2 \sum_{i=1}^k n_i \frac{\sigma_\tau(z_i, \tau) \sigma_\tau^T}{\sigma^2(z_i, \tau)}, \quad \sigma_{\psi_2}^2 = \text{Var}\{\psi(\epsilon)\epsilon\}$$

이다.

Lim 등 (2012)는 독성물질의 용량-반응 연구라는 문맥에서 자료의 분산구조에 대한 간단한 예비검정을 통해 자료가 등분산인지 이분산인지를 결정하고 그 결과에 따라 OME 또는 WME를 자동으로 선택하여 추정량으로 사용하는 PTE를 제안하였다. 그들은 예비검정을 위해 특정한 분산함수를 가정하였는데, 그것은 자료의 표준편차의 로그값이 화합물의 용량의 선형함수라는 것이다. 즉, $\log \sigma_i = \tau_0 + \tau_1 x_i$ 라고 가정하고, 이 가정 하에서 자료의 분산은 $\tau_1 = 0$ 이면 등분산이고, $\tau_1 \neq 0$ 이면 이분산이 된다. 독성물질의 용량-반응 연구에서는 자료의 분산이 화합물의 용량이 증가함에 따라 증가하는 경우가 많기 때문에, 그들은 자료가 이분산일 때 분산이 증가한다고 가정하였다($\tau_1 > 0$). 이에 따른 귀무가설과 대립가설은 다음과 같이 표현된다:

$$H_0 : \tau_1 = 0 \quad \text{vs.} \quad H_1 : \tau_1 > 0.$$

위의 가설에 대한 검정은 $T_n = \hat{\tau}_{1n} / \sqrt{\text{Var}(\hat{\tau}_{1n})}$ 을 검정통계량으로 사용한다. 여기에서 $\hat{\tau}_{1n}$ 은 τ_1 의 최소 제곱추정치이고, OME로부터 얻어진 잔차를 사용하여 구해진다. 이때 PTE는 다음과 같이 정의된다:

$$\hat{\theta}_n^{PT} = \begin{cases} \tilde{\theta}_n, & \text{if } T_n \leq t_{\alpha, n-2}, \\ \hat{\theta}_n, & \text{if } T_n > t_{\alpha, n-2}, \end{cases}$$

여기에서 $t_{\alpha, n-2}$ 는 $1 - \alpha$ 의 누적확률을 가진 자유도 $n - 2$ 의 t -분포의 임계값(critical value)이고, α 는 예비검정의 유의수준이다. 다음의 정리는 PTE의 점근적인 공분산 행렬이 OME와 WME의 공분산행렬의 가중평균으로 표현되는 것을 보여준다 (Lim 등, 2012).

정리 2.2 (Lim 등, 2012) [A1], [A2], [B1], [B2], [C] 그리고 보충자료의 [S1]–[S9] 가정을 만족할 때,

$$\begin{aligned} & E \left[n \left(\hat{\theta}_n^{PT} - \theta \right) \left(\hat{\theta}_n^{PT} - \theta \right)^T \right] \\ &= F_t \left(t_{\alpha, n-2} - \frac{\tau_1}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\tau}_{1n})}} \right) E \left[n \left(\hat{\theta}_n^{PT} - \theta \right) \left(\hat{\theta}_n^{PT} - \theta \right)^T \right] \\ &+ \left\{ 1 - F_t \left(t_{\alpha, n-2} - \frac{\tau_1}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\tau}_{1n})}} \right) \right\} E \left[n \left(\hat{\theta}_n^{PT} - \theta \right) \left(\hat{\theta}_n^{PT} - \theta \right)^T \right] \\ &= F_t \left(t_{\alpha, n-2} - \frac{\tau_1}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\tau}_{1n})}} \right) \left(\frac{1}{n} \tau_{4n}(\theta) \right)^{-1} \left(\frac{1}{n} \tau_{33n}(\theta) \right) \left(\frac{1}{n} \tau_{1n}(\theta) \right)^{-1} \\ &+ \left\{ 1 - F_t \left(t_{\alpha, n-2} - \frac{\tau_1}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\tau}_{1n})}} \right) \right\} \left(\frac{1}{n} \tau_{1n}(\theta) \right)^{-1} \left(\frac{1}{n} \tau_{31n}(\theta, \tau) \right) \left(\frac{1}{n} \tau_{1n}(\theta) \right)^{-1}. \end{aligned}$$

여기에서 F_t 는 자유도 $n - 2$ 인 t -분포의 누적분포함수이다.

2.2. 제안된 예비검정추정량

우리는 이제 자료의 분산에 대한 특정한 모형을 가정하지 않고도 사용할 수 있는 PTE 방법에 대해 제안한다. 자료의 분산 구조에 대한 가정은 다음과 같은 가설로 표현될 수 있다:

$$H_0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_k^2 \quad \text{vs.} \quad H_1 : \text{not } H_0.$$

분산의 동일성에 대한 위의 가설을 검정하는 방법 중 본 논문에서는 Levene 검정을 사용하였다. Levene 검정은 두 개 이상의 표본들에 대하여 분산의 동일성을 검정하기 위해 사용되는 추론적 통계방법으로서 표본이 정규분포를 따르지 않는 경우에 로버스트한 것으로 알려져 있다 (Levene, 1960). Levene 검정의 검정통계량 W 는 다음과 같이 정의된다:

$$W = \frac{n - k}{k - 1} \times \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{Z}_i - \bar{Z}_{..})^2}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (Z_{ij} - \bar{Z}_i)^2},$$

여기에서 $Z_{ij} = |y_{ij} - \bar{y}_i|$ 또는 $|y_{ij} - \tilde{y}_i|$ 이고, \bar{y}_i, \tilde{y}_i 는 각각 i 번째 그룹의 평균과 중간값이며, k 는 서로 다른 그룹의 개수, n 은 모든 그룹에서의 총 표본의 개수, n_i 는 i 번째 그룹에서의 표본의 개수이다. 검정통계량 W 는 귀무가설 하에서 자유도가 $(k - 1, n - k)$ 인 F -분포를 따르고, 따라서 유의수준 α 에서 $W > F_{\alpha, k-1, n-k}$ 이면 귀무가설을 기각하고, 그룹 간의 분산은 같지 않다는 결론을 내린다. 여기에서 $F_{\alpha, k-1, n-k}$ 는 $1 - \alpha$ 의 누적확률을 가진 자유도가 $(k - 1, n - k)$ 인 F -분포의 임계값이다 (Levene, 1960).

우리가 제안하는 PTE는 Levene 검정을 예비검정으로 사용하여 그 결과에 따라 OLSE 또는 IWLSE 방법을 선택하여 추정량으로 쓰게 된다. 즉, 예비검정이 귀무가설을 기각하면 IWLSE를 선택하고 기각하지 못하면 OLSE를 선택한다. 본 논문에서 예비검정의 유의수준 α 는 일반적인 가설검정에서 쓰는 0.05를 쓰지 않고, 0.3 또는 0.5를 사용한다. 이에 대한 특별한 이유가 있는 것은 아니지만, OLSE와 IWLSE 중에서 적절한 추정량을 선택한다는 의미로 예비검정을 하는 것이기 때문에 그와 같은 값을 사용한다. 더 자세한 설명을 위해 Lim 등 (2013)을 보라. 따라서 PTE는 OLSE와 IWLSE의 가중평균의 형태로 다음과 같이 정의된다:

$$\hat{\theta}_n^{PT} = \hat{\theta}_n^{OLS} \{1 - I(W > F_{\alpha, k-1, n-k})\} + \hat{\theta}_n^{WLS} I(W < F_{\alpha, k-1, n-k}),$$

여기에서 $I(\cdot)$ 는 지표함수이다.

제안된 PTE의 공분산 행렬은 OLSE와 IWLSE의 함수의 형태로 표현될 것이다. Levene 검정에서의 검정통계량 W 과 두 추정량 $\hat{\theta}_n^{OLS}$, $\hat{\theta}_n^{WLS}$ 의 결합분포를 알아야 PTE의 공분산 행렬의 정확한 식을 구할 수 있다. 그러나 그 결합분포를 구하는 것은 매우 복잡한 유도과정이 필요하므로, 본 논문에서는 자료의 분산구조에 대한 불확실성을 고려해 주는 다음과 같은 간단한 식을 PTE의 공분산 행렬로 사용하는 것을 제안한다:

$$\text{Cov}(\hat{\theta}_n^{PT}) = p \text{Cov}(\hat{\theta}_n^{OLS}) + (1-p) \text{Cov}(\hat{\theta}_n^{WLS}),$$

여기에서 p 는 예비검정인 Levene 검정의 유의확률이다. 즉, Levene 검정의 유의확률이 1에 가까워질수록 PTE의 공분산 행렬은 OLSE의 공분산 행렬에 가까워지며, 0에 가까울수록 IWLSE의 공분산 행렬에 가까워진다.

3. 모의실험 연구

3.1. 실험 계획

우리는 다음과 같은 모수가 4개인 Hill model을 사용하여 자료를 생성하였다. Hill model은 생화학 분야에서 화합물의 생체 내(in vivo) 용량-반응 관계를 연구하는 데 주로 사용되는 비선형 모형이다 (Hill, 1910):

$$y_{ij} = f(x_i, \theta) + \epsilon_{ij} = \theta_0 + \frac{\theta_1 x_i^{\theta_2}}{\theta_3^{\theta_2} + x_i^{\theta_2}} + \epsilon_{ij}, \quad i = 1, \dots, 8, \quad j = 1, \dots, 5,$$

여기에서 오차는 평균이 0인 정규분포를 따르고, x_i 의 값은 0, 1, 3, 10, 30, 100, 400, 600이고, 각 모수의 값은 $(\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3) = (1, 4, 1.5, 120)$ 으로 정하였다. 총 표본의 크기는 40이다. 오차의 분산구조에 따라 총 5가지 유형의 자료를 생성하였는데, 등분산 자료가 3가지이고, 이분산 자료가 2가지이다. 등분산 자료는 오차의 표준편차를 0.03, 0.05, 0.1로 정하였고, 이분산 자료는 오차의 표준편차를 $(\sigma_1, \dots, \sigma_8) = (0.1, 0.12, 0.15, 0.1, 0.2, 0.2, 0.25, 0.3)$, $(0.1, 0.05, 0.15, 0.1, 0.3, 0.22, 0.1, 0.05)$ 로 정하였다. 이분산 자료의 표준편차들은 특정한 분산함수를 따르지 않는 값들이고, 위에서 기술된 각각의 값들은 뒤에 나오는 실제 독성학 자료의 값들과 비슷하게 선택되었다.

이 모의실험 연구에서 우리는 OLSE, IWLSE 방법과 우리가 제안한 PTE 방법의 성능을 비교하였다. PTE 방법에서는 예비검정인 Levene 검정에 대한 유의수준 α 를 0.3, 0.5의 2가지를 사용하였고, 각각 PTE3, PTE5라고 하였다. 모의실험을 1,000번 반복하여 다음과 같은 세 가지의 기준치에 관하여 각 추정량의 성능을 비교하였다: (1) 각 모수의 mean square error(MSE), (2) 각 모수의 95% 신뢰구간

Table 3.1. Simulation results based on 1,000 replications for homoscedastic data with $\sigma = 0.03$ using OLSE, IWLSE and PTEs

Parameter	Method	MSE	Coverage prob.	Length of CI
θ_0	OLSE	0.00006	0.942	0.031
	IWLSE	0.00008	0.852	0.026
	PTE3	0.00006	0.923	0.029
	PTE5	0.00006	0.923	0.029
θ_1	OLSE	0.00133	0.948	0.144
	IWLSE	0.00156	0.890	0.129
	PTE3	0.00136	0.939	0.139
	PTE5	0.00136	0.933	0.139
θ_2	OLSE	0.00107	0.948	0.130
	IWLSE	0.00126	0.884	0.115
	PTE3	0.00109	0.937	0.125
	PTE5	0.00110	0.934	0.125
θ_3	OLSE	4.75669	0.948	8.539
	IWLSE	5.40743	0.878	7.689
	PTE3	4.85049	0.930	8.266
	PTE5	4.55089	0.945	8.267

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation, MSE = mean square error, CI = confidence interval.

의 포함범위 확률(coverage probability), (3) 각 모수의 95% 신뢰구간의 너비. 각 추정량을 비교할 때, MSE가 더 작을수록 좋은 추정량이고, 95% 신뢰구간의 포함범위 확률이 0.95에 가까울수록 더 좋은 추정량이다. 비슷한 포함범위 확률을 가지고 있는 추정량이라면 신뢰구간의 너비가 작을수록 더 좋은 추정량이다. 그러나 신뢰구간의 너비가 작더라도 포함범위 확률이 0.95보다 너무 작다면 좋은 추정량이라고 할 수 없다.

3.2. 결과

Table 3.1부터 3.3까지는 등분산 자료에 대한 모의실험 결과를 보여주고 있다. 등분산 자료이기 때문에 예상대로 OLSE의 MSE가 다른 추정량들에 비해서 가장 작게 나왔다. 그러나 PTE의 MSE도 OLSE보다는 약간 크지만 IWLSE보다는 작게 나왔다. OLSE와 비교해서 PTE로 인한 효율의 손실은 총 MSE로 볼 때 최대 5.7%이다. 그러나 PTE는 IWLSE와 비교해서는 최대 15.8%까지 효율이 많이 증가하였다. 게다가 PTE는 신뢰구간의 너비는 IWLSE보다 약간 크면서 포함범위 확률은 IWLSE보다 0.95에 훨씬 더 가까운 값을 보이고 있다. 3가지 다른 값의 표준편차를 가진 자료를 생성하여 모의실험을 실시한 결과를 비교해 보면, PTE3과 PTE5가 서로 다른 결과를 보여주고 있음을 알 수 있다. 자료의 표준편차가 커질수록 OLSE와 비교했을 때 PTE3로 인한 효율의 손실은 2.0%에서 0.7%로 감소함을 볼 수 있는 반면, PTE5로 인한 효율의 손실은 그 반대로 표준편차가 0.03일 때에는 효율이 4.3%만큼 증가하여 효율의 이익이 있고, 표준편차가 0.05와 0.1일 때에는 효율의 손실이 각각 5.7%, 6.3%로 증가함을 볼 수 있다. 예비검정인 Levene 검정의 유의수준이 0.3에서 0.5로 커짐에 따라 그만큼 자료의 등분산성을 쉽게 기각하게 되고 IWLSE를 선택하여 추정량으로 사용하게 된다. 따라서 등분산 자료이지만 표준편차가 커짐에 따라 자료의 산포의 정도가 증가하면서 자료가 이분산성을 띄는 것처럼 생성될 가능성이 높아지고 그런 경우에는 오히려 IWLSE를 사용하여 모수를 추정하는 것이 효율이 높아지는 결과를 보이게 되는 것으로 생각할 수 있다.

Table 3.2. Simulation results based on 1,000 replications for homoscedastic data with $\sigma = 0.05$ using OLSE, IWLSE and PTEs

Parameter	Method	MSE	Coverage prob.	Length of CI
θ_0	OLSE	0.00016	0.952	0.051
	IWLSE	0.00019	0.856	0.043
	PTE3	0.00016	0.936	0.048
	PTE5	0.00017	0.931	0.048
θ_1	OLSE	0.00358	0.942	0.241
	IWLSE	0.00426	0.887	0.216
	PTE3	0.00366	0.934	0.232
	PTE5	0.00380	0.930	0.232
θ_2	OLSE	0.00290	0.951	0.217
	IWLSE	0.00341	0.889	0.195
	PTE3	0.00297	0.932	0.210
	PTE5	0.00309	0.928	0.210
θ_3	OLSE	11.98970	0.954	14.261
	IWLSE	13.73022	0.895	12.888
	PTE3	12.16671	0.950	13.858
	PTE5	12.67623	0.947	13.858

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation, MSE = mean square error, CI = confidence interval.

Table 3.3. Simulation results based on 1,000 replications for homoscedastic data with $\sigma = 0.1$ using OLSE, IWLSE and PTEs

Parameter	Method	MSE	Coverage prob.	Length of CI
θ_0	OLSE	0.00068	0.953	0.102
	IWLSE	0.00086	0.834	0.087
	PTE3	0.00069	0.932	0.097
	PTE5	0.00071	0.925	0.097
θ_1	OLSE	0.01510	0.956	0.490
	IWLSE	0.01825	0.899	0.445
	PTE3	0.01513	0.947	0.475
	PTE5	0.01577	0.942	0.475
θ_2	OLSE	0.01272	0.946	0.437
	IWLSE	0.01523	0.882	0.390
	PTE3	0.01264	0.933	0.422
	PTE5	0.01317	0.930	0.422
θ_3	OLSE	54.80403	0.952	29.326
	IWLSE	65.35001	0.894	27.044
	PTE3	55.16467	0.939	28.654
	PTE5	58.25172	0.933	28.654

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation, MSE = mean square error, CI = confidence interval.

Table 3.4와 Table 3.5는 이분산 자료에 대한 모의실험 결과를 보여주고 있다. 등분산 자료의 경우와는 달리 표준편차의 값들의 패턴에 따라 서로 다른 결과를 보여준다는 점이 흥미롭다. Table 3.4에서는 표준편차의 값들이 점점 증가하는 패턴을 가지고 있는데, 이 경우에 OLSE가 안 좋은 성능을 보이고 있

Table 3.4. Simulation results based on 1,000 replications for heteroscedastic data with $(\sigma_1, \dots, \sigma_8) = (0.1, 0.12, 0.15, 0.1, 0.2, 0.2, 0.25, 0.3)$ using OLSE, IWLSE and PTEs

Parameter	Method	MSE	Coverage prob.	Length of CI
θ_0	OLSE	0.00112	0.990	0.190
	IWLSE	0.00103	0.908	0.112
	PTE3	0.00112	0.952	0.142
	PTE5	0.00107	0.955	0.142
θ_1	OLSE	0.09497	0.897	0.975
	IWLSE	0.06899	0.982	1.346
	PTE3	0.08700	0.956	1.205
	PTE5	0.07872	0.962	1.205
θ_2	OLSE	0.05410	0.931	0.831
	IWLSE	0.04623	0.939	0.788
	PTE3	0.05159	0.928	0.792
	PTE5	0.04947	0.930	0.792
θ_3	OLSE	410.45548	0.899	61.771
	IWLSE	284.28576	0.978	87.760
	PTE3	369.71309	0.962	78.362
	PTE5	334.03716	0.963	78.362

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation, MSE = mean square error, CI = confidence interval.

Table 3.5. Simulation results based on 1,000 replications for heteroscedastic data with $(\sigma_1, \dots, \sigma_8) = (0.1, 0.05, 0.15, 0.1, 0.3, 0.22, 0.1, 0.05)$ using OLSE, IWLSE and PTEs

Parameter	Method	MSE	Coverage prob.	Length of CI
θ_0	OLSE	0.00074	0.992	0.157
	IWLSE	0.00077	0.949	0.115
	PTE3	0.00077	0.966	0.122
	PTE5	0.00077	0.964	0.122
θ_1	OLSE	0.05181	0.892	0.781
	IWLSE	0.05957	0.977	1.363
	PTE3	0.05910	0.971	1.280
	PTE5	0.05989	0.969	1.280
θ_2	OLSE	0.08056	0.824	0.709
	IWLSE	0.11118	0.882	0.854
	PTE3	0.10740	0.872	0.830
	PTE5	0.10955	0.869	0.830
θ_3	OLSE	242.67034	0.857	48.644
	IWLSE	300.28788	0.964	88.733
	PTE3	295.18231	0.952	83.202
	PTE5	300.98016	0.952	83.202

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation, MSE = mean square error, CI = confidence interval.

음을 알 수 있다. 이것은 x 의 값이 증가함에 따라 자료의 산포도가 점점 증가하게 되고 따라서 OLSE 방법이 모수들을, 특히 θ_1 이나 θ_3 를 제대로 추정하지 못하게 되기 때문이라고 볼 수 있다. 그 결과로 OLSE의 MSE가 커지게 되는 것이다. 반면에 IWLSE는 훨씬 작은 MSE를 가지고 있음을 알 수 있다.

PTE의 MSE는 OLSE와 IWLSE의 사이 값을 가지고 있음을 볼 수 있으나, 신뢰구간의 포함범위 확률에 대해서는 제일 좋은 성능을 보이고 있음을 알 수 있다. OLSE의 포함범위 확률은 거의 모든 경우에 0.95보다 꽤 작은 값을 가지고 있고, IWLSE의 포함범위 확률은 어떤 경우에는 0.95보다 작은 값을, 다른 경우에는 0.95보다 큰 값을 가지고 있으나, PTE의 포함범위 확률은 θ_2 를 제외한 모든 경우에 0.95에 가장 가까운 값을 보여주고 있다.

Table 3.5에서는 표준편차의 값들이 처음에 감소하다 증가하고 다시 감소하는 패턴을 가지고 있다. 이 경우에 OLSE는 MSE에 대해서 좋은 성능을 보이고 있음을 알 수 있다. 이것은 x 가 큰 값을 가질 때 자료의 산포도가 작게 되어 Hill model의 곡선이 plateau를 잘 형성하게 되고 따라서 OLSE가 모수를 정확하게 추정하게 되기 때문이다. 반면에 IWLSE는 자료의 이분산성을 고려하는 추정량이기 때문에 오히려 추정을 덜 정확하게 하게 된다고 볼 수 있다. PTE는 예비검정을 통해 자료의 등분산성 가설을 기각하고 IWLSE를 추정량으로 선택하여 사용하기 때문에 MSE가 IWLSE와 비슷한 값을 보인다. 그러나 OLSE의 신뢰구간의 너비는 θ_0 를 제외하고 굉장히 작음을 알 수 있다. 이것은 OLSE의 표준오차가 아주 작게 나오는 것이고 그 결과로 θ_0 를 제외하고 신뢰구간의 포함범위 확률이 0.95보다 훨씬 작게 된다. 반면에 IWLSE는 신뢰구간의 포함범위 확률이 θ_2 를 제외하고는 0.95에 가깝게 나오고 PTE도 마찬가지로의 결과를 보여주고 있다. 따라서 신뢰구간의 포함범위 확률에 대해서는 IWLSE와 PTE의 성능이 OLSE보다 더 좋음을 알 수 있다.

모의실험 연구는 우리가 제안하는 PTE 방법이 좋은 성능을 보이고 있음을 보여준다. 자료의 분산구조에 따라 예비검정을 통해 적절한 추정량을 선택하여 사용하기 때문에 MSE와 신뢰구간의 포함범위 확률에 대해서 등분산 자료이든 이분산 자료이든 좋은 성능을 보이고 있음을 확인할 수 있다.

4. 실제자료 예시

본 장에서는 제안된 PTE 방법을 독성학 연구로부터 얻어진 실제자료에 적용하였다. 이 자료는 실험 동물에게 원자가가 6가인 크로뮴(hexavalent chromium; CrVI)이 중크로뮴산나트륨 이수화물(sodium dichromate dihydrate)의 형태로 들어있는 물을 먹었을 때 그 농도와 조직(tissue) 속에 축적되는 총 크로뮴의 양 사이의 관계를 조사하기 위한 연구로부터 생성되었다. CrVI는 지속적으로 노출되었을 때 암을 유발하는 것으로 알려진 독성물질이다. 실험동물은 쥐, 생쥐, 기니피그가 사용되었고, 축적된 크로뮴의 양은 혈액, 콩팥 등에서 측정되었다 (Bucher, 2007).

이 자료는 독성물질의 용량-반응 관계에 대한 자료이기 때문에 앞에서 언급한 것처럼 Hill model을 사용하여 분석하였다. 여기에서 x 는 CrVI의 복용량(mg/L)이고, 그 값은 0, 1, 3, 10, 30, 100, 300이다. 그리고 y 는 측정된 총 크로뮴의 양(mg/L)이다. 본 장에서 사용된 자료는 쥐의 혈액에서 측정된 자료와 기니피그의 콩팥에서 측정된 자료이다. 기니피그 콩팥 자료에서는 각 x 의 값마다 4번 반복 측정하여 총 표본의 크기는 28이다. 그러나 쥐의 혈액 자료는 $x = 0$ 에서 측정값이 3개가 있어서 총 표본의 크기는 27이다.

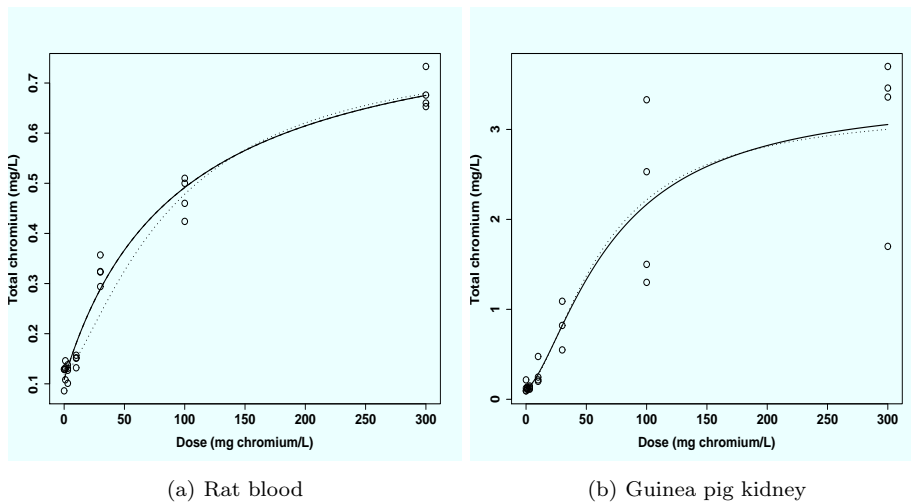
각 자료는 OLSE, IWLSE, PTE3, PTE5 방법을 사용하여 적합하였다. 추정된 모수의 값과 그 표준오차는 Table 4.1과 4.2에 요약하였다. 해당하는 자료의 산점도와 적합된 곡선은 Figure 4.1에 그려져 있다.

Figure 4.1.(a)를 볼 때, 쥐의 혈액 자료는 등분산 자료로 보여진다. 표본 표준편차를 계산하면 0.1805이다. 실제로 PTE 방법의 예비검정인 Levene 검정을 통해 자료의 등분산성을 검정하면 유의수준이 0.3일 때에는 귀무가설을 기각하지 못하고 0.5일 때에는 귀무가설을 기각하게 된다($p = 0.3806$). 따라서 Table 4.1에 보면 PTE3의 모수 추정량은 OLSE와 같고, PTE5의 모수추정량은 IWLSE와 같음을 볼

Table 4.1. Estimate and standard error for parameters of the models for chromium rat blood data using OLSE, IWLSE, PTE3, PTE5 methods

Parameter	Method	Estimate	Standard error
θ_0	OLSE	0.1088	0.0120
	IWLSE	0.1195	0.0058
	PTE3	0.1088	0.0087
	PTE5	0.1195	0.0087
θ_1	OLSE	0.7479	0.1062
	IWLSE	0.6626	0.0536
	PTE3	0.7479	0.0779
	PTE5	0.6626	0.0779
θ_2	OLSE	0.9935	0.1640
	IWLSE	1.3915	0.1545
	PTE3	0.9935	0.1582
	PTE5	1.3914	0.1582
θ_3	OLSE	95.3612	30.3300
	IWLSE	88.7437	15.0225
	PTE3	95.3612	22.1334
	PTE5	88.7437	22.1334

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation.

**Figure 4.1.** Chromium concentration in (a) rat blood and (b) guinea pig kidney using ordinary least square estimation (OLSE, solid), iterated weighted least square estimation (IWLSE, dot) methods.

수 있다. 이 자료가 등분산 자료라고 할 때 OLSE와 IWLSE가 그 추정량과 표준오차가 상당한 차이가 있음을 알 수 있다. 특히 θ_2 와 θ_3 에 대해서 추정량의 차이가 많이 나고, 표준오차도 대부분 2배 이상 차이가 나는 것을 볼 수 있다. 반면에 PTE의 표준오차는 OLSE와 IWLSE의 표준오차의 중간에 해당하는 값을 가지는 것을 볼 수 있다. IWLSE가 모든 모수에 대해서 다른 추정량들보다 표준오차가 작게 나오기 때문에 IWLSE가 더 좋은 추정량이라고 판단할 수도 있다. 그러나 표준오차가 작다고 해서 무조건 다 좋은 추정량인 것은 아니다. 3장의 모의실험에서 볼 수 있듯이, 등분산 자료에서는 IWLSE가 표

Table 4.2. Estimate and standard error for parameters of the models for chromium guinea pig kidney data using OLSE, IWLSE, PTE3, PTE5 methods

Parameter	Method	Estimate	Standard error
θ_0	OLSE	0.1187	0.1406
	IWLSE	0.1221	0.0139
	PTE3	0.1221	0.0263
	PTE5	0.1221	0.0263
θ_1	OLSE	3.2720	0.6308
	IWLSE	3.1177	0.6613
	PTE3	3.1177	0.6605
	PTE5	3.1177	0.6605
θ_2	OLSE	1.5060	0.5734
	IWLSE	1.6155	0.3118
	PTE3	1.1655	0.3211
	PTE5	1.1655	0.3211
θ_3	OLSE	71.1118	25.0647
	IWLSE	64.1237	23.1700
	PTE3	64.1237	23.2203
	PTE5	64.1237	23.2203

OLSE = ordinary least square estimation, IWLSE = iterated weighted least square estimation, PTE = preliminary test estimation.

준오차가 너무 작기 때문에 95% 신뢰구간의 포함범위 확률이 0.95보다 훨씬 작게 나오는 문제가 발생하게 된다. 반면에, PTE들의 포함범위 확률은 IWLSE보다 훨씬 더 0.95에 가깝게 나오기 때문에, 등분산 자료에서는 PTE가 더 좋은 추정량임을 알 수 있다. 따라서 등분산 자료인 이 자료에서 PTE가 IWLSE보다 더 좋은 추정량이라고 할 수 있겠다.

Figure 4.1.(b)를 보면, 기니피그의 콩팥에서 측정된 자료는 확실히 이분산 자료임을 알 수 있다. 7개의 CrVI의 복용량에 대한 그룹의 표본 표준편차는 0.1378, 0.0632, 0.0707, 0.2074, 0.2720, 0.5612, 0.5523이다. Levene 검정의 결과 30% 유의수준에서 유의하였다($p = 0.0256$). 그렇지만 그냥 눈으로 확인할 때에는 OLSE와 IWLSE 방법으로 적합한 곡선은 거의 차이가 없는 것처럼 보인다. 그러나 Table 4.2를 보면 OLSE와 IWLSE의 추정량이 θ_3 에 대해서 차이가 많이 남을 알 수 있고, θ_0 와 θ_2 에 대해서는 추정량의 표준오차가 차이가 많이 남을 알 수 있다. PTE는 예상대로 예비검정을 통해 IWLSE를 선택하여 추정량으로 사용하였고, 그 표준오차도 IWLSE의 표준오차와 거의 차이가 나지 않음을 볼 수 있다.

5. 결론

본 연구에서는 비선형 회귀모형에서 자료의 등분산성에 대한 간단한 예비검정을 통해 분산구조에 맞는 추정방법을 사용하여 자료의 분산구조에 로버스트한 추정량인 PTE 방법을 제안하였다. 기존에 제안되었던 PTE 방법은 자료가 이분산인 경우에 분산모형을 가정하여 그 모형에서의 분산모수를 사용하여 예비검정을 실시하는 방법으로서, 분산모형에 대한 가정이 성립하지 않으면 정확한 추정을 할 수 없다는 단점이 있다. 그러나 이번에 제안된 방법은 어떠한 분산모형도 가정하지 않고 예비검정도 잘 알려져 있는 Levene 검정을 사용함으로써 임의의 분산구조에 대해서 모두 사용할 수 있기 때문에 기존에 제안되었던 방법의 단점을 보완하는 방법이다.

본 연구에서 제안된 PTE 방법은 분산의 동일성 검정 방법으로 간단한 Levene 검정을 사용하였다.

Levene 검정은 각 그룹에서의 산포도를 평균을 사용하여 계산한다. Levene 검정 외에 다른 방법들도 고려될 수 있는데, 그 중 하나는 Brown-Forsythe 검정이다 (Brown과 Forsythe, 1974). 어떤 방법이 더 적절한지는 자료의 분포가 무엇인가에 달려있지만, Brown-Forsythe 검정 방법은 중간값을 사용하는 방법이기 때문에 더 좋은 검정 방법일 수 있다. 또 다른 방법은 비모수적 Levene 검정이다 (Nordstokke와 Zumbo, 2010).

모의실험 연구를 통해 MSE와 신뢰구간의 포함범위 확률을 기준으로 했을 때 등분산 자료와 이분산 자료 모두에서 PTE 방법이 우수함을 보였다. 실제자료 분석에서도 역시 PTE 방법이 자료의 분산구조에 맞게 적절한 방법을 선택하여 추정량으로 사용함을 보여 주었다.

IWLSE는 자료가 등분산성을 만족한다면 OLSE에 비해 상대적으로 효율이 떨어진다는 것이 알려져 있다. 그런데 모의실험에서 등분산을 가정하고 생성한 자료에 적용한 결과를 보면 신뢰구간의 너비가 OLSE로부터 구한 값들보다 전부 작게 나온다. 이것은 IWLSE의 표준오차의 추정값이 작다는 뜻이다. 하지만 MSE는 OLSE로부터 구한 값들보다 전부 크게 나온다. 결국 이진 표준오차는 작지만 모수의 추정값의 bias가 OLSE로부터 구한 값들보다 더 크다는 뜻이 된다. 이것은 IWLSE가 등분산 자료일 때 OLSE보다 상대적으로 효율이 떨어진다는 말과 맞지 않는 결과처럼 보인다. 비선형 회귀모형과 선형 회귀모형에서의 모수 추정이 다른 점 중에 하나는 비선형 회귀모형에서는 모수 추정량의 점근적 공분산 행렬이 모수의 함수라는 점이다. 따라서 모수의 추정량이 점근적 불편성을 가질 때, 공분산행렬에 모수의 추정량을 대입하여 그것을 공분산행렬의 추정값으로 사용한다. 등분산 자료에서 IWLSE가 점근적 불편성을 가지는 것으로 알려져 있으나 점근적 결과이기 때문에 OLSE에 비해서 수렴하는 속도에 차이가 있을 수 있고 그것이 모의실험 결과 MSE의 차이로 표현되는 것이라고 설명될 수 있다. 등분산 자료의 경우 IWLSE의 표준오차가 OLSE의 표준오차보다 더 작은 것도 같은 이유로 설명이 된다. 게다가 표준오차의 값이 작게 나오지만 신뢰구간의 포함범위 확률이 0.95보다 훨씬 작기 때문에 좋은 결과라고 볼 수 없다.

본 연구에서 제안된 PTE 방법은 Levene 검정을 예비검정으로 사용하는데 그 유의수준을 0.3 또는 0.5으로 사용하였다. 이 값들은 널리 사용되는 유의수준인 0.05보다 훨씬 큰 값이다. 그러나 PTE 방법에서의 유의수준은 원래의 의미인 제 1종의 오류를 범할 확률이라기보다는 OLSE와 IWLSE를 선택하는 기준의 의미로 사용되었다. 따라서 연구자가 그 값을 연구자의 자료에 대한 사전 정보를 반영하여 선택할 수 있다. 실제로 모의실험에서 예비검정의 유의수준을 어떻게 정하느냐에 따라 PTE 방법의 결과가 약간 차이가 나고 있음을 확인할 수 있었기 때문에 이것은 중요한 이슈이다.

또한 제안된 PTE의 공분산 행렬을 정확히 계산하는 것은 너무 복잡한 유도 과정을 포함하고 있기 때문에 예비검정의 유의확률을 가중치로 해서 OLSE와 IWLSE의 공분산 행렬의 가중평균을 그 공분산 행렬로 사용하는 것으로 제안하였고, 모의실험 연구와 실제자료 분석에서 그것이 합리적인 방법임을 보였다. 그러나 제안된 PTE의 공분산 행렬을 이론적으로 유도할 수 있다면 더 정확한 계산이 가능할 것으로 평가된다.

기존에 제안되었던 PTE 방법은 M-추정량을 사용함으로써 이상점이나 영향점에도 로버스트한 방법이다. 따라서 이번에 제안된 PTE 방법도 M-추정량을 사용하는 것으로 확장한다면 더욱 개선된 추정방법이 될 것이며 이는 추후에 연구되어질 주제이다.

References

- Avalos, M., Mak, C., Randall, P. K., Trzeciakowski, J. P., Abell, C., Kwan, S.-W., and Wilcox, R. E. (2001). Nonlinear analysis of partial dopamine agonist effects on cAMP in C6 glioma cells, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **45**, 17–37.

- Barata, C., Baird, D. J., Nogueira, A. J. A., Soares, A. M. V. M., and Riva, M. C. (2006). Toxicity of binary mixtures of metals and pyrethroid insecticides to *Daphnia magna* Straus. Implications for multi-substance risks assessment, *Aquatic Toxicology*, **78**, 1–14.
- Brown, M. B. and Forsythe, A. B. (1974). Robust tests for the equality of variances, *Journal of the American Statistical Association*, **69**, 364–367.
- Bucher, J. R. (2007). NTP Toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) administered in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice, *Toxicity Report Series*, **72**, 1-G4.
- Carapeto, M. and Holt, W. (2003). Testing for heteroscedasticity in regression models, *Journal of Applied Statistics*, **30**, 13–20.
- Carroll, R. J. (1982). Adapting for heteroscedasticity in linear models, *The Annals of Statistics*, **10**, 1223–1233.
- Carroll, R. J. and Ruppert, D. (1982). Robust estimation in heteroscedastic linear models, *The Annals of Statistics*, **10**, 429–441.
- Carroll, R. J. and Ruppert, D. (1988). *Transformation and Weighting in Regression*, Chapman and Hall, New York.
- Carroll, R. J., Wu, C. F. J., and Ruppert, D. (1988). The effect of estimating weights in weighted least squares, *Journal of the American Statistical Association*, **83**, 1045–1054.
- Crofton, K. M., Paul, K. B., DeVito, M. J., and Hedge, J. M. (2007). Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan: evidence for disruption of thyroxine, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **24**, 194–197.
- Davidian, M. and Carroll, R. J. (1987). Variance function estimation, *Journal of the American Statistical Association*, **82**, 1079–1091.
- Gaylor, D. W. and Aylward, L. L. (2004). An evaluation of benchmark dose methodology for non-cancer continuous-data health effects in animals due to exposures to dioxin (TCDD), *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **40**, 9–17.
- Hill, A. V. (1910). The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves, *Journal of Physiology*, **40**(Suppl), iv–vii.
- Hoferkamp, C. and Peddada, S. D. (2001). Test of homogeneity of variances against ordered alternatives in fixed effects linear models, *Sankhya Series B*, **48**, 354–371.
- Huber, P. J. (1981). *Robust Statistics*, John Wiley & Sons, New York.
- Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J., Neter, J., and Li, W. (2005). *Applied Linear Statistical Models*, McGraw-Hill/Irwin, New York.
- Levene, H. (1960). Robust tests for equality of variances, *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*, **2**, 278–292.
- Lim, C., Sen, P. K., and Peddada, S. D. (2012). Accounting for uncertainty in heteroscedasticity in nonlinear regression, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **142**, 1047–1062.
- Lim, C., Sen, P. K., and Peddada, S. D. (2013). Robust analysis of high throughput screening (HTS) assay data, *Technometrics*, **55**, 150–160.
- Lin, J.-G. and Wei, B.-C. (2003). Testing heteroscedasticity in nonlinear regression models, *Communications in Statistics-Theory and Methods*, **32**, 171–192.
- Morris, J. B., Symanowicz, P., and Sarangapani, R. (2002). Regional distribution and kinetics of vinyl acetate hydrolysis in the oral cavity of the rat and mouse, *Toxicology Letters*, **126**, 31–39.
- Nitcheva, D. K., Piegorsch, W. W., West, R. W., and Kodell, R. L. (2005). Multiplicity-adjusted inferences in risk assessment with non-quantal data, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **15**, 17–31.
- Nordstokke, D. W. and Zumbo, B. D. (2010). A new nonparametric Levene test for equal variances, *Psycologica*, **31**, 401–430.
- Piegorsch, W. W. and West, R. W. (2005). Benchmark analysis: shopping with proper condence, *Risk Analysis*, **25**, 913–920.
- Pounds, J. G., Haider, J., Chen, D. G., and Mumtaz, M. (2004). Interactive toxicity of simple chemical mixtures of cadmium, mercury, methylmercury and trimethyltin: model-dependent responses, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **18**, 101–113.
- Sand, S., von Rosen, D., Eriksson, P., Fredriksson, A., Viberg, H., Victorin, K., and Filipsson, A. F. (2004). Dose-

- response modeling and benchmark calculations from spontaneous behavior data on mice neonatally exposed to 2, 20, 4, 40, 5-pentabromodiphenyl ether, *Toxicological Sciences*, **81**, 491–501.
- Seber, G. A. F. and Wild, C. H. (1989). *Nonlinear Regression*, Wiley, New York.
- Shao, J. (1992). Consistency of least-squares estimator and its jackknife variance estimator in nonlinear model, *Canadian Journal of Statistics*, **20**, 415–428.
- Velarde, G., Ait-aissa, S., Gillet, C., Rogerieux, F., Lambre, C., Vindimian, E., and Porcher, J. M. (1999). Use of transepithelial electrical resistance in the study of pentachlorophenol toxicity, *Toxicology in Vitro*, **13**, 723–727.
- Wu, Y., Piegorsch, W. W., West, W., Tang, D., Petkewich, M. O., and Pan, W. (2006). Multiplicity-adjusted inferences in risk assessment: benchmark analysis with continuous response data, *Environmental and Ecological Statistics*, **13**, 125–141.

비선형 회귀모형에서 오차의 분산에 따른 예비검정 추정방법

유혜원^a · 임창원^{a,1}

^a중앙대학교 응용통계학과

(2016년 2월 11일 접수, 2016년 4월 2일 수정, 2016년 4월 25일 채택)

요약

일반적으로 독성학 또는 약리학에서는 자료를 분석할 때 Hill Model과 같은 비선형 회귀모형을 사용한다. 비선형 회귀모형에서 모수의 추정량과 그것의 불확실성(uncertainty)에 대한 측도의 추정은 오차의 분산 구조에 영향을 받게 된다. 따라서 자료가 등분산인지 혹은 이분산인지에 따라 사용하여야 할 추정 방법이 달라져야 한다. 그러나 일반적으로 자료를 실제로 분석하기 전에는 오차의 분산구조에 대해서 잘 알 수 없다. 그러므로 오차의 분산구조에 로버스트한 추정 방법을 개발하는 것은 중요한 문제이다. 본 논문에서는 예비검정 방법을 기반으로 한 비선형 회귀모형에서의 모수 추정 방법을 제안하였다. 오차 분산의 등분산성에 대한 간단한 예비검정의 결과에 따라 보통 최소제곱 추정(ordinary Least Square Estimation) 방법과 반복 가중 최소제곱 추정(iterative weighted least square estimation) 방법을 사용하는 추정량을 정의하였다. 제안된 추정량은 모의실험 연구를 통하여 기존의 표준적인 추정량들과 그 성능을 비교하였다. 또한 미국의 National Toxicology Program으로부터 얻어진 실제자료를 사용하여 추정 방법들을 비교하였다.

주요용어: 용량-반응 연구, 예비검정 추정, 이분산성, 독성학, 반복 가중 최소제곱 추정

이 연구는 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (NRF-2014 R1A1A2056640).

¹교신저자: (06974) 서울시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 경영경제대학 응용통계학과. E-mail: clim@cau.ac.kr