

## BMDL of blood lead for ADHD based on two longitudinal data sets

Si Yeon Kim<sup>a</sup> · Mina Ha<sup>b</sup> · Hojang Kwon<sup>b</sup> · Byung Soo Kim<sup>c,1</sup>

<sup>a</sup>Department of Biostatistics, University of North Carolina at Chapel Hill;

<sup>b</sup>Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dankook University;

<sup>c</sup>Department of Applied Statistics, Yonsei University

(Received August 3, 2017; Revised December 15, 2017; Accepted December 27, 2017)

---

### Abstract

The ministry of Environment of Korea initiated two follow-up surveys in 2005 and 2006 to investigate environmental effect on children's health. These two cohorts, referred to as the 2005 Cohort and 2006 Cohort, were followed up three times every two years. This data set was referred to as the Children's Health and Environmental Research (CHEER) data set. This paper reproduces the existing research results of Kim *et al.* (*Journal of the Korean Data and Information Science Society*, **25**, 987–998, 2014) and Lee *et al.* (*The Korean Journal of Applied Statistics*, **29**, 1295–1310, 2016) and derive a benchmark dose lower limit (BMDL) for blood lead level for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) after pooling two cohort data sets. The different ADHD rating scales were unified by applying the conversion formula proposed by Lee *et al.* (2016). The random effect model and AR(1) model were built to reflect the longitudinal characteristics and regression to the mean phenomenon. Based on these models the BMDLs for blood lead levels were derived using the BMDL formula and the simulation. We obtained a high level of BMDLs when we pooled two independent cohort data sets.

Keywords: pooling the independent cohort data sets, benchmark dose lower limit, linear mixed model, attention deficit hyperactivity disorder, blood lead level

---

### 1. 서론

납은 인체에 여러가지 나쁜 효과를 가하는 치명적인 독성 물질로, 지속적인 노출로 인한 납 중독은 신경계와 신장의 손상을 야기한다. 납은 주로 공기나 식품의 섭취를 통하여 체내에 들어오고 뼈에 축적되는데, 인체의 납 노출에 대한 지표로는 혈중 납 농도(blood lead level; BLL)가 주로 사용된다 (EFSA 2010).

국제보건기구(World Health Organization; WHO)와 미국 질병 관리센터(US Center for Disease Control; US CDC)에서는 신체에 해 효과를 가하는 혈중 납 농도에는 역치가 없으며, 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하의 낮은 혈중 납 농도도 인체에 유해할 수 있다고 발표하였다 (WHO, 1995; US CDC, 1991). 이에 대하여

---

<sup>1</sup>Corresponding author: Department of Applied Statistics, Yonsei University, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea. E-mail: [bskim@yonsei.ac.kr](mailto:bskim@yonsei.ac.kr)

Canfield 등 (2003)은 동집단 분석을 통하여 혈중 납 농도가 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하인 경우에도 신체에 해 효과를 가한다고 보고하였고, Lanphear 등 (2005)에서도 7.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  이하인 혈중 납 농도가 아동의 지적 능력 발달을 저해할 수 있다고 보고하였다. 또한 2012년 미국 질병 관리센터에서는 아동의 혈중 납 농도의 기준이 되는 값을 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 낮추었다 (Adversory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, 2012). Budtz-Jørgensen (2010)에서는 IQ 1점의 하락을 야기하는 아동 혈중 납 농도의 95% 신뢰 하한을 1.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 밝힌 바 있다.

한편 신경 정신적 발달 장애를 나타내는 증상 중 주의력 결핍 과잉 행동장애(attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)는 소아 청소년기에 주로 나타나는 장애로, 그 증상으로는 주의력 부족, 주의 산만, 과잉 행동과 충동성, 학습 장애가 있다. Visser 등 (2014)은 미국 질병 관리센터가 작성한 미국 아동의 건강에 대한 국가 조사 보고서(National Survey of Children's Health)에 기초하여 2003년에는 7.8%이었던 미국 아동의 ADHD 유병률이 2007년에는 9.5%, 그리고 2011년에는 11%까지 증가하였다고 보고하였다. 하지만 이에 반하여 실제 유병률은 5% 정도이며 산출된 유병률이 실제 유병률 보다 훨씬 높게 도출되었다고 주장하는 목소리도 존재한다 (Schwarz, 2016). 우리나라에서는 ADHD를 질병분류기호 F90.0으로 설정한 경우, 2007년에는 48,368명이고 2012년에는 63,661명으로 매년 약 6%씩 증가하였다가 2013년부터는 줄어드는 추세가 나타나서 2016년에는 49,623명으로 집계되었다 (국민건강보험공단; NHIS, 2017). Kim 등 (2016)에서는 2007년부터 2010년까지 국내 초등학교 38,000여 명을 대상으로 하여 ADHD 여부를 조사하였는데, 그 유병률이 남아의 경우에는 11.7%이고 여아의 경우에는 5.2%으로 전체적으로 8.5%라고 보고하였다. 한편 아동의 혈중 납 농도와 ADHD의 발병 여부 간 연관성의 존재는 다수의 연구에서 확인되었다. Huang 등 (2016)에서는 혈중 납 농도가 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 보다 적은 값을 가져도 아동의 과잉행동과 충동성을 야기한다고 보고하였다. Yolton 등 (2014)에서는 Braum 등 (2006), Chen 등 (2007), Chiodo 등 (2004, 2007), Froehlich 등 (2009), Ha 등 (2009), Needleman 등 (1979), Nigg 등 (2008, 2010), Roy 등 (2009), Wang 등 (2008)의 연구를 정리하여 아동의 혈중 납 농도와 ADHD 증상의 발현 간에 상관성이 존재함을 확인하고 납 노출에 대한 초기 예방을 강조하였다.

우리나라 환경부에서는 2005년과 2006년에 환경이 아동에 미치는 영향을 파악하기 위한 경시적 자료를 수집하기 시작하였고, 동 자료를 Children's Health and Environmental Research (CHEER) 자료라고 명명하였다. CHEER 자료에 대하여 2장에서 상세하게 설명하겠다. 한편 CHEER 자료를 이용하여 다양한 연구가 진행되었다. Ha 등 (2009)에서는 아동의 혈중 납 농도와 ADHD 증상은 제한적으로 유의미한 상관관계를 보인다고 하였고, Kim 등 (2011)에서는 아동의 ADHD 지표를 상승하게 만드는 혈중 납 농도의 95% 신뢰하계가 1.2  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 보다 작다는 것을 규명하였다. 또한 Kim 등 (2012)에서는 ADHD 점수의 제공근을 0.1점 상승시키는 혈중 납 농도의 95% 신뢰하계를 준모수 회귀분석을 이용하여 0.29  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 도출하였다. CHEER 자료를 이용한 가장 최근의 연구로는 경시적 자료로 선형혼합모형을 구성하여 다양한 ADHD 점수의 기준에 대한 혈중 납 농도의 95% 신뢰하계를 산출한 Kim 등 (2014)와 Lee (2016)의 연구가 있다.

본 연구는 상기 언급된 CHEER 연구의 후속 연구로서, 기존 연구에 사용된 2005년 동집단 자료와 2006년 동집단 자료를 병합한 자료에 기존 연구에서 언급된 결과가 재현되는지 확인하고자 한다. 2장에서는 CHEER 자료에 대하여 자세히 서술하고, 본 논문에서 사용하는 주요 용어에 대하여 설명한다. 3장에서는 Lee 등 (2016)에서 제시된 ADHD 척도 변환을 이용하여 두 개의 동집단을 병합하고, 특정 동집단에 대한 효과를 고려하여 통계적 모형을 구축한다. 4장에서는 ADHD와 혈중 납 농도의 상관성을 규명하고, 병합으로 인해 축소된 분산 값을 반영하여 납의 벤치마크 용량 하한을 도출한다. 5장에서는 본 연구의 내용을 정리하고, 후속으로 가능한 연구를 소개한다.

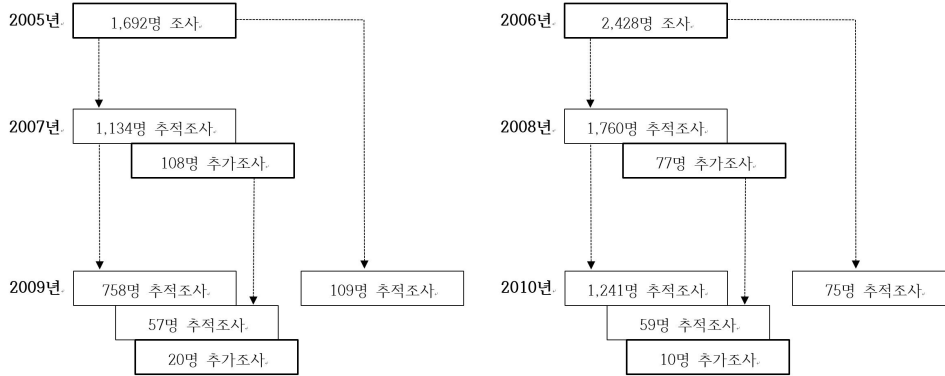


Figure 2.1. Number of participating children in the 2005 cohort and the 2006 cohort.

Table 2.1. Variables in CHEER data set

변수	변수명	자료형	비고
조사년도	year_num	범주형	자료가 속한 동집단에서의 측정 순서 1 = 2005년 또는 2006년 2 = 2007년 또는 2008년 3 = 2009년 또는 2010년
성별	gender	이진형	0 = 남, 1 = 여
나이	age	연속형	만 나이
아버지의 교육기간	dad_edu_year	연속형	년
혈중 납 농도	BLL	연속형	$\mu\text{g}/\text{dl}$
ADHD 점수	ADHD	연속형	Conners 및 K-ARS 척도

## 2. 자료 및 벤치마크 용량

### 2.1. CHEER 자료

앞 장에서 언급하였듯이, 우리나라 환경부에서는 환경이 아동에 미치는 영향을 파악하기 위해 지난 2005년과 2006년, 매 2년마다 세 번에 걸친 추적 조사를 하여 두 개의 독립적인 경시적 동집단 자료를 구축하였고, 2010년에 두 자료를 병합하여 이를 CHEER 자료라 명명하였다. CHEER 자료는 사전에 정해진 10개의 도시에서 특정 몇 개의 초등학교에 재학 중인 아동에 대한 조사로 이루어졌는데, 2005년 동집단에는 총 1,820명의 아동이 조사되었고 2006년 동집단에는 총 2,515명의 아동이 조사되었다. 동집단에 따라 년도 별로 조사된 아동의 수와 추적 조사의 과정은 Figure 2.1에 나타난다. 한편 본 분석에서 사용할 자료는 2005년 동집단과 2006년 동집단을 병합한 자료로, 총 4,335명의 아동에 대하여 분석을 진행한다.

Figure 2.1의 2005년 동집단은 첫해에 1,692명이 조사되었고 2년후 인 2007년에 1,134명이 1차(first wave)로 추적조사 되었다. 또한 2007년에 동 동집단에 새로 108명의 아동이 등록 되었다. 4년 후인 2009년에 1차 및 2차 추적 조사를 모두 완료한 아동은 758명이고, 2007년에 새로 등록된 108명 중 57명에 대하여 1차 추적 조사가 이루어졌다. 2009년에 새로 20명 아동이 추가로 등록되었다. 그리고 2007년에 1차 추적 조사가 이루어지지 않은 558명 중 109명에 대하여서는 2009년에 추적 조사가 가능 하여 졌다.

CHEER 자료의 조사 항목은 아동의 ADHD 점수와 아동의 혈중 납 농도 수준, 혈중 수은 농도 수준 및 아동 가족의 인구경제학적 변수, 산모의 흡연, 음주 여부 등으로 구성되어 있다. 이 중에서 분석에 사용된 변수는 Table 2.1과 같다. 한편, 표의 ADHD 점수는 Conners 척도와 K-ARS 두 가지 척도로 측정되었다. 분석을 위하여 Lee 등 (2016)에서 제안한 변환 공식을 사용하여 두 척도를 통일하였는데, 이에 대하여 3장에서 다시 언급하겠다. Table 2.1에서 사용된 변수는 선행 연구 (Lanphear 등, 2005; Froelich 등, 2009)에서 유의적인 설명변수로 보고된 것들 중 본 CHEER자료에서도 유의성이 입증된 변수들이며, 이중 아버지 교육기간은 소득의 代變數로 활용하였다.

선행연구에서는 산모의 음주량이나 흡연 여부 등이 주요 설명변수로 보고되고 있으나 본 CHEER 자료에서는 상기변수들과 ADHD의 상관성은 유의적으로 나타나고 있지 않았다. 혈중수은 농도 역시 ADHD와는 무관한 것으로 밝혀지므로 상기 변수들을 Table 2.1에는 포함시키지 않았다.

## 2.2. 벤치마크 용량

벤치마크 반응 값(benchmark response; BMR)이란 특정 독성 물질에 노출된 실험군의 반응 변수를 노출되지 않은 대조군의 반응 변수와 비교하였을 때, 사전에 지정한 크기에 해당하는 반응 변수의 증가분으로 정의된다. 또한 벤치마크 용량(benchmark dose; BMD)은 벤치마크 반응 값에 대응되는 특정 독성 물질의 양에 해당한다. 그리고 벤치마크 용량의 95% 신뢰 하한에 대응되는 값이 벤치마크 용량 하한(benchmark dose lower limit; BMDL)이다 (Crump, 1984, 1995). Butdz-Jorgensen (2010)에서는 IQ 1점의 하락을 야기하는 혈중 납 농도의 양이  $1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이고 해당 양의 95% 신뢰 하한은  $1.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이라 보고하였는데, 이때의 IQ 1점을 BMR,  $1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 을 BMD, 95% 신뢰 하한인  $1.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ 을 BMDL의 예로 볼 수 있다.

한편, Butdz-Jorgensen 등 (2001)에서는 관찰 연구를 진행하는 경우는 독성 물질에 전혀 노출이 안 된 대조군의 수집이 어렵기 때문에, 기존의 방법론을 발전시켜 관찰 연구에 적용 가능한 방법론을 고안하였는데 그것은 다음 식 (2.1)과 같다.

$$Y(d, c_1, \dots, c_k) = \beta g(d) + \beta_0 + \beta_1 c_1 + \dots + \beta_k c_k + \epsilon. \quad (2.1)$$

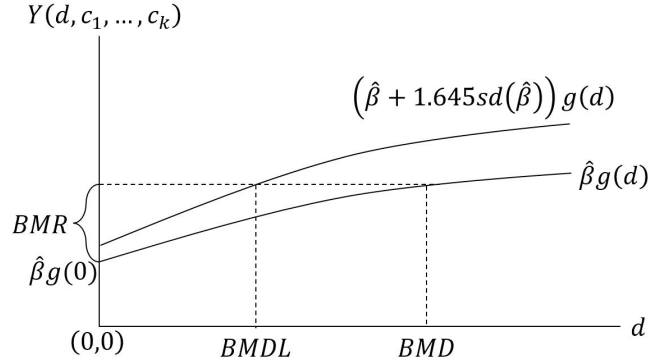
식 (2.1)에서  $Y$ 는 반응 변수이고,  $d$ 는 연구 대상이 되는 노출 변수이다. 그리고  $c_1, \dots, c_k$ 는  $d$  외에  $Y$ 에 영향을 미치는 공변수이고,  $\epsilon \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$ 이며  $g$ 는 알려진 함수로 로그함수, 선형함수 등의 단조함수를 취한다. 종전의 연구에서는 CHEER 자료가 관찰연구 자료이므로 Butdz-Jorgensen 등 (2001)에 제시된 방법론을 이용하였다. 본 연구에서도 이 방법론을 이용하여 분석을 진행하겠다.

Figure 2.2는 Kim 등 (2014)에서 정리한 것으로 BMR, BMD, 그리고 BMDL의 관계를 표현한 그래프이다. BMR이 정해지면  $\hat{\beta}g(0) + \text{BMR} = \hat{\beta}g(\text{BMD})$ 가 성립한다. BMDL은 BMD의 95% 신뢰하계이고  $\hat{\beta}$ 의 분포가 정규분포를 따를 경우 다음 식 (2.2)와 같이 얻어진다.

$$\text{BMDL} = g^{-1} \left( \frac{\hat{\beta}g(d)}{\hat{\beta} + 1.645\text{se}(\hat{\beta})} \right). \quad (2.2)$$

EFSA (2010)에서는 납의 위해평가를 하면서 아동의 IQ 1을 하락시키는 혈중 납 농도의 BMDL을 1.2로 보고 한 바 있다 이때 (IQ) 1이 BMR이 된다.

한편,  $\hat{\beta}$ 이 정규분포를 따르지 않는 경우에는 식 (2.2)는 BMDL의 산출식으로 타당하지 않다. 이 경우에는 모수적 붓스트랩(parametric bootstrap)을 이용하여 BMDL을 도출할 수 있다. 먼저 자료에 대하여 구축한 모형에 임의로 추출한 오차항을 가산하여 반응 변수를 생성하고, 생성된 반응 변수를 해당 모



**Figure 2.2.** Relation of equation (2.2) among BMR, BMD, and BMDL. BMR = benchmark response; BMD = benchmark dose; BMDL = benchmark dose lower limit.

형에 다시 적합한 추정치를 이용하여 BMD를 구한다. 이런 과정을 정해진 수만큼 반복하여 BMD의 분포를 도출하고, 분포의 하위 5%에 해당하는 값으로 BMDL을 구한다. 4.2장에서는 두 가지 방법을 모두 이용하여 BMDL을 산출할 것이다.

### 3. 모형 구성 및 BMDL 도출

#### 3.1. ADHD 척도의 통일과 자료 탐색

CHEER 자료의 두 동집단에서 ADHD 점수는 서로 다른 척도로 측정되었다. 앞 장에서 언급하였듯이 2005년과 2007년은 Conners 척도로 측정되었고, 2006년부터 2010년까지는 K-ARS 척도로 측정되었다. 한편, Lee 등 (2016)에서는 2007년에 두 가지 척도로 ADHD 점수가 측정되었다는 점에 착안하여 Conners 척도를 K-ARS 척도로 변환하는 별점화 선형 스플라인(penalized linear spline)모형을 구축하였다. 구축된 모형은 식 (3.1)과 같다. 식 (3.1)을 2005년 자료에 적용하여 2005년 동집단의 척도를 K-ARS로 통일하였다.

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \sum_{k=1}^K u_k (x_i - \kappa_k)_+ + \epsilon_i, \quad (3.1)$$

$$\epsilon_i \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_\epsilon^2), \quad u_k \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_u^2), \quad u_k \perp \epsilon_i,$$

단,  $\kappa_k$ 와  $K$ 는 각각  $k$ 번째 매듭(knot)과 전체 매듭의 수를 나타내고,

$$(x_i - \kappa_k)_+ = \begin{cases} x_i - \kappa_k, & x_i - \kappa_k > 0, \\ 0, & x_i - \kappa_k \leq 0 \end{cases}$$

이며  $u_k \perp \epsilon_i$ 는  $u_k$ 와  $\epsilon_i$ 가 서로 독립임을 나타낸다.

한편, 식 (3.1)에서  $y_i$ 는 ADHD 점수를 제공근 변환한 후에 표준화 한 것이다. 두 동집단의 ADHD 점수와 기준을 일치시키기 위하여 2006년 동집단의 ADHD 점수도 제공근 변환한 후 표준화하여 ADHD\*라 명명하였다.

Figure 3.1의 왼쪽은 각 ADHD\*를 아동 별로 평균을 계산한  $\overline{\text{ADHD}^*}$ 에 대한 히스토그램이고 Figure

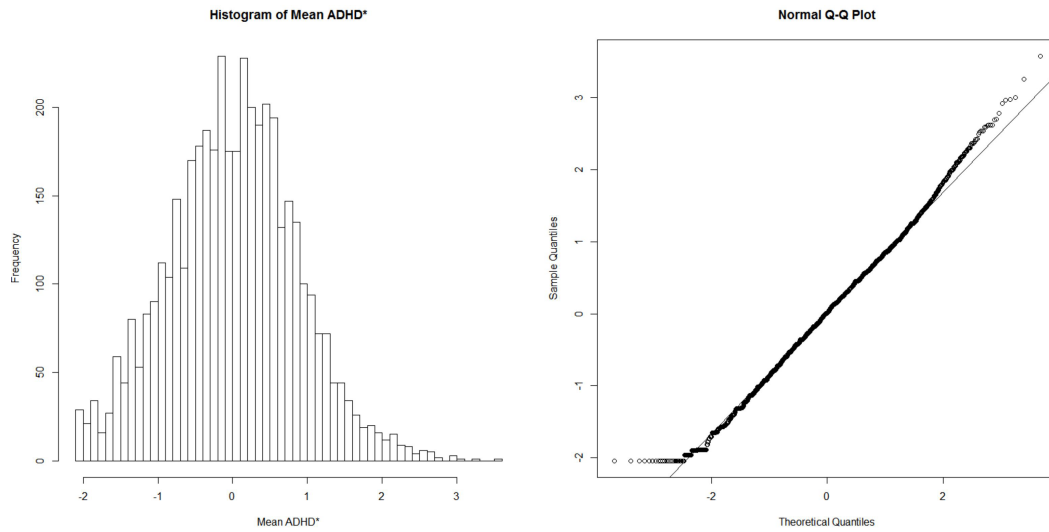


Figure 3.1. Histogram and Q-Q plot of  $\overline{ADHD^*}$ . ADHD = attention deficit hyperactivity disorder.

Table 3.1. Change in  $\overline{ADHD^*}$  by  $\overline{BLL}$

			$\overline{BLL}$	$\overline{ADHD^*}$
$\overline{BLL}$ 의 사분위수	Q1	평균	1.0587	-0.1427
		표준편차	0.2425	0.8283
	Q2	평균	1.5255	-0.0483
		표준편차	0.1029	0.8562
	Q3	평균	1.9161	0.0714
		표준편차	0.1334	0.8585
	Q4	평균	2.7255	0.1742
		표준편차	0.5877	0.8663
전체	평균	1.8081	0.0139	
	표준편차	0.6952	0.8606	
	중위수	1.7033	0.0162	

ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; BLL = blood lead level.

3.1의 오른쪽은  $\overline{ADHD^*}$ 에 대한 정규확률그림이다. 두 그림으로 보아  $\overline{ADHD^*}$ 는 왼쪽 꼬리에 집중된 도수를 제외하고는 근사적으로 대칭을 이루므로, 정규분포로써 근사하기로 한다.

다음으로 Table 3.1은 혈중 납 농도에 따른  $\overline{ADHD^*}$ 의 변화를 대략적으로 나타낸 표이다. 아동 별로 혈중 납 농도의 평균을 구한 값을  $\overline{BLL}$ 라 하고,  $\overline{BLL}$ 을 4분위수 단위로 나누어 각 4분위수에 대응하는  $\overline{ADHD^*}$ 값을 찾아 BLL과 ADHD 점수 간의 추세를 살펴보고자 한다. 표에 따르면  $\overline{BLL}$  값이 1.0587, 1.5255, 1.9161, 2.7255로 증가함에 따라  $\overline{ADHD^*}$  값은 -0.1427, -0.0483, 0.0714, 0.1742로 증가한다. 이로 보아 혈중 납 농도와 ADHD 점수 간에는 상관이 존재한다고 할 수 있다.

Table 3.2는 아동의 나이, 성별, 아버지의 교육 기간에 따른 혈중 납 농도와 ADHD 점수의 변화를 나타낸 것이다. 표에 따르면, 아동의 나이가 적을수록, 남아보다는 여아일수록, 그리고 아버지 교육기간이 길수록 혈중 납 농도는 감소하는 경향을 보이고 ADHD 점수 또한 감소하는 경향을 보인다. 따라서 아동의 성별과 아버지의 교육기간은 앞으로의 모형에 공변수로 포함시키도록 하겠다.

**Table 3.2.** Dependent relationship of covariates,  $\overline{\text{BLL}}$  and  $\overline{\text{ADHD}}^*$ 

변수	구분	분포 명 (%)	$\overline{\text{BLL}}$		$\overline{\text{ADHD}}^*$	
			평균 (표준편차)	평균 (표준편차)	평균 (표준편차)	평균 (표준편차)
나이	6세	6 (0.14)	2.26 (0.64)	-0.05 (0.92)		
	7세	2180 (50.29)	1.80 (0.67)	0.02 (0.84)		
	8세	1383 (31.90)	1.79 (0.69)	0.00 (0.84)		
	9세	461 (10.63)	1.77 (0.65)	0.06 (0.90)		
	10세	154 (3.55)	1.83 (0.75)	-0.10 (0.87)		
	11세	85 (1.96)	1.94 (0.86)	0.21 (1.17)		
	12세	52 (1.20)	2.46 (1.18)	0.08 (1.12)		
	13세	14 (0.32)	2.61 (0.99)	-0.77 (1.01)		
	성별	남아	2223 (51.28)	1.89 (0.70)	0.21 (0.85)	
여아		2112 (48.72)	1.73 (0.68)	-0.20 (0.82)		
아버지의 교육 기간	0년	1 (0.02)	2.15 (-)	1.69 (-)		
	3.5년	15 (0.35)	2.17 (0.66)	0.33 (0.87)		
	8년	82 (1.89)	2.13 (0.93)	0.22 (0.93)		
	10년	294 (6.78)	1.82 (0.70)	0.13 (0.89)		
	11년	903 (20.83)	1.90 (0.73)	0.10 (0.85)		
	12년	1230 (28.37)	1.84 (0.69)	0.04 (0.89)		
	14.5년	171 (3.94)	1.78 (0.63)	0.03 (0.78)		
	16년 이상	1639 (37.81)	1.72 (0.66)	-0.09 (0.83)		

BLL = blood lead level; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder.

### 3.2. 모형 구축과 진단

병합된 동집단에서 ADHD\*와 혈중 납 농도의 관계에 대하여 최종적으로 구축한 모형은 식 (3.2)와 식 (3.3)과 같다.

$$\text{ADHD}_{ijk}^* = \beta_0 + U_i + V_{ik} \text{age}_{ijk} + \beta_{\text{bll}} \text{BLL}_{ijk} + \beta_g \text{gender}_i + \beta_{\text{educ}} \text{dad\_edu\_yr}_{ik} + \epsilon_{ijk}, \quad (3.2)$$

$$\epsilon_{ijk} \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_\epsilon^2), \begin{bmatrix} U_i \\ V_{i1} \\ V_{i2} \end{bmatrix} \sim N_3 \left( \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_U^2 & \sigma_{UV_1} & \sigma_{UV_2} \\ \sigma_{UV_1} & \sigma_{V_1}^2 & \sigma_{V_1 V_2} \\ \sigma_{UV_2} & \sigma_{V_1 V_2} & \sigma_{V_2}^2 \end{bmatrix} \right), (U_i, V_{i1}, V_{i2}) \perp \epsilon_{ijk}.$$

$$\text{ADHD}_{ijk}^* = \beta_0 + U_i + \beta_{\text{bll}} \text{BLL}_{ijk} + \beta_g \text{gender}_i + \beta_{\text{educ}} \text{dad\_edu\_yr}_{ik} + \epsilon_{ijk}, \quad (3.3)$$

$$\epsilon_{ijk} = \rho \epsilon_{i,j-1,k} + \xi_{ijk}, \quad |\rho| < 1, \quad \xi_{ijk} \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_\xi^2), \quad U_i \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_U^2), \quad U_i \perp \xi_{ijk}.$$

단,  $i = 1, \dots, N$ ,  $N = 4,335$ ,  $j = 1, \dots, n_i$ ,  $n_i \in \{1, 2, 3\}$ ,  $k = 1, 2$ 이고,  $i, j, k$ 는 각각 아동, 연도, 동 집단을 나타낸다.  $k = 1$ 은 2006년 동집단을 나타내고,  $k = 2$ 는 2005년 동집단을 나타낸다.

식 (3.2)는 임의 기울기 모형으로 개별 아동에 대한 특성을 임의 절편항  $U_i$ 로 지정하여 모형에 반영하고, 개별 아동에 따라 나이가 ADHD 점수에 미치는 영향이 다르다는 점을 구체화하기 위하여 임의 기울기 항  $V_{ik}$ 를 모형에 추가하였다. 한편, 2005년 동집단의  $\widehat{\text{corr}}(U_i, V_i)$ 가 통계적으로 유의하지 않았다는 사실로 미루어 보아 (Lee 등, 2016), 아동이 속한 동집단에 따라 나이가 ADHD 점수에 미치는 영향에도 차이가 존재한다고 판단하여 동집단 별로 서로 다른 임의 기울기 항이 적용되도록 모형을 구성하였다. 예를 들어 아동이 2006년 동집단에 속하면 모형에서 임의 기울기 항  $V_{i1}$ 을 취하고, 2005년 동집단에 속하면 임의 기울기 항  $V_{i2}$ 를 취한다. 아동이 속한 동집단에 따라 임의 절편항도 다르게 구성하고자 하였으나, 서로 다른 임의 절편항을 모형에 삽입하면 임의 효과에 대한 공분산 행렬에 추정하여야 할 모

**Table 3.3.** Estimates of fixed effects of random slope model and AR(1) model

	임의 기울기			AR(1)		
	추정치	표준오차	$p$ -값	추정치	표준오차	$p$ -값
$\hat{\beta}_0$	0.5685	0.0693	0.0000	0.5919	0.0710	0.0000
$\hat{\beta}_{\text{bll}}$	0.0387	0.0103	0.0002	0.0369	0.0105	0.0004
$\hat{\beta}_g$	-0.3750	0.0245	0.0000	-0.4042	0.0250	0.0000
$\hat{\beta}_{\text{edu}}$	-0.0338	0.0048	0.0000	-0.0341	0.0049	0.0000

AR = auto-regressive.

**Table 3.4.** Estimates of random effects of AR(1) and random slope models

	임의 기울기			AR(1)		
	추정치	95% 신뢰구간		추정치	95% 신뢰구간	
		하한	상한		하한	상한
$\hat{\sigma}_U$	0.7348	0.6690	0.8070	0.6490	0.6180	0.6814
$\hat{\sigma}_{V_1}$	0.0402	0.0216	0.0749	-	-	-
$\hat{\sigma}_{V_2}$	0.1109	0.1001	0.1229	-	-	-
$\widehat{\text{corr}}(U_i, V_{i_1})$	-0.2612	-0.4879	-0.0014	-	-	-
$\widehat{\text{corr}}(U_i, V_{i_2})$	-0.8091	-0.8612	-0.7401	-	-	-
$\widehat{\text{corr}}(V_{i_1}, V_{i_2})$	0.1753	0.0130	0.3285	-	-	-
$\hat{\rho}$	-	-	-	0.1303	0.0634	0.1961
AIC	23652.24			23762.42		

AR = auto-regressive; AIC = Akaike information criteria.

수가 지나치게 증가하여 공분산 행렬이 양의 정부호 조건을 만족하지 못하기 때문에 이 모형은 모형 후보에서 제외하였다.

식 (3.3)은 1계 자기회귀(auto-regressive; AR) 즉, AR(1) 모형으로 임의 기울기 모형과 같이 아동에 대한 임의 절편항을 모형에 삽입하였다. 동일한 아동에 대하여 연속적으로 측정된 자료의 오차항이 서로 상관이 있을 가능성을 고려하여 오차항에 대하여 1계 자기회귀를 선택하였다. 각 모형을 적합시키고 추정된 고정효과는 Table 3.3과 같고, 추정된 임의효과는 Table 3.4와 같다.

Table 3.3에서 납 농도, 성별, 아버지의 교육기간에 대응하는 고정효과  $\beta_{\text{bll}}$ ,  $\beta_g$ ,  $\beta_{\text{edu}}$ 는 그  $p$ -값이 거의 0에 가깝기 때문에 유의하다고 판단할 수 있다. 한편 나이에 대한 고정효과  $\beta_{\text{age}}$ 는 통계적으로 유의하지 않기 때문에 모형에서 제외하였다. ADHD 점수는 여아보다 남아의 경우, 혈중 납 농도가 높을수록, 아버지의 교육기간이 짧을수록 높은 것으로 나타난다. 또한 적합된 고정효과의 추정치는 두 개의 모형 하에서 큰 차이를 보이지 않는다. 이러한 결과는 종전의 연구 Kim 등 (2014), 그리고 Lee 등 (2016)와 유사하다.

다음으로 Table 3.4의 임의 효과 추정 결과를 살펴보자. 추정된  $\sigma_U$ ,  $\sigma_{V_1}$ ,  $\sigma_{V_2}$ 의 95% 신뢰 구간을 통하여 개별 아동에 대하여 임의 효과가 존재하고, 서로 다른 동집단에 따라 개별 아동의 나이에 대한 임의 효과도 존재함을 알 수 있다. 또한  $\widehat{\text{corr}}(U_i, V_{i_1})$ ,  $\widehat{\text{corr}}(U_i, V_{i_2})$ 는 각각 -0.2612과 -0.8091이고, 두 상관관계수의 95% 신뢰구간은 모두 음수에 속하므로 통계적으로 유의하다고 할 수 있다. 이러한 사실은 각 아동에 대한 절편과 기울기가 서로 다른 부호를 취한다는 것을 의미한다. 즉, 첫 번째 해의 ADHD 점수가 높으면 후의 ADHD 점수는 낮게 측정되고, 첫 번째 해에 ADHD 점수가 낮게 측정되면 후에 ADHD 점수는 높게 측정됨으로써 평균으로의 회귀현상을 확인할 수 있는 지표가 된다.

한편 두 동집단이 병합된 자료에서는 평균으로의 회귀 현상이 확인되지만, Lee 등 (2016)에서 밝힌



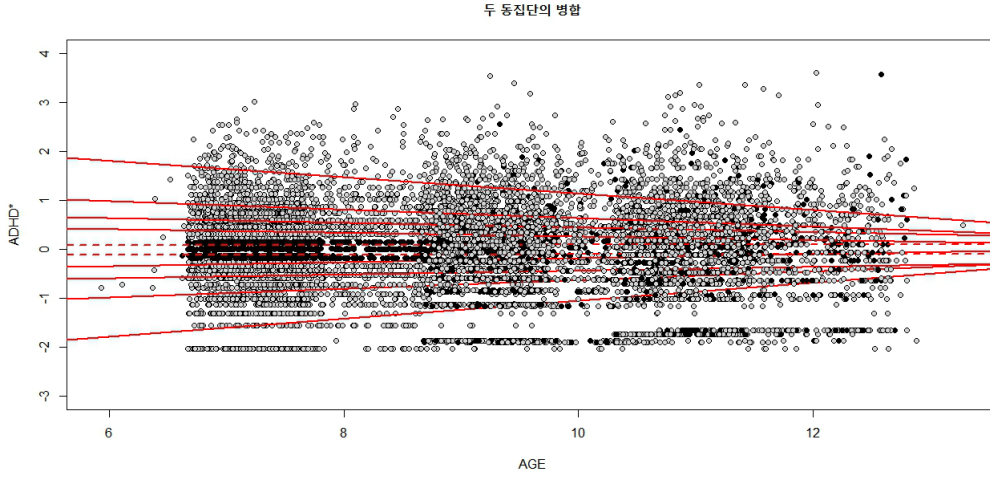


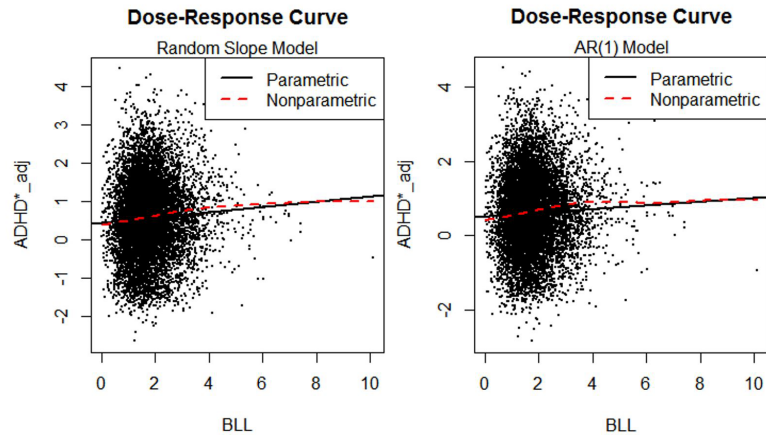
Figure 3.2. Regression to the mean of ADHD score. ADHD = attention deficit hyperactivity disorder.

바와 같이 2005년 동집단에서는 평균으로의 회귀 현상이 나타나지 않았다. Lee 등 (2016)에 따르면, 2006년 동집단과 다르게 2005년 동집단에서 평균으로의 회귀 현상이 확인될 수 없는 데에는 두 가지 원인이 있다. 먼저 2005년 동집단에서 10개 군을 나누어 아래의 식 (3.4)에 적합시켰을 때,  $\beta_1$ 이 0.05 유의수준에서 유의하지 않은 아동의 비율이 35%로 2006년 동집단의 10%보다 높다. 또한 아동의 나이가 2006년 동집단보다 넓게 분포되어 있으며 연속된 두 개 조사년도 모두에 분포하고 있는 연령대가 많아서, 아동의 나이에 대한 효과가 검색되기 어렵다. 그러나 병합된 자료는 2005년 동집단으로부터 1,820명, 2006년 동집단으로부터 2,515명의 아동으로 구성되어 있기 때문에 위에 나열된 원인들이 상쇄되어 병합된 자료에서는 평균으로의 회귀 현상을 파악할 수 있게 된다. 병합된 자료에서 식 (3.4)의  $\beta_1$ 이 유의하지 않은 비율은 19%로 2005년 동집단의 경우보다 낮다. 또한 Figure 3.2를 통하여 병합된 자료에서는 아동의 나이가 7세 전후, 9세 전후, 11세 전후에 주로 분포되어 있으며, 아동이 비슷한 나이로 군집을 이루는 것을 육안으로 확인할 수 있다. 이러한 이유로 병합된 자료에서는 평균으로의 회귀 현상이 유지된다고 할 수 있다.

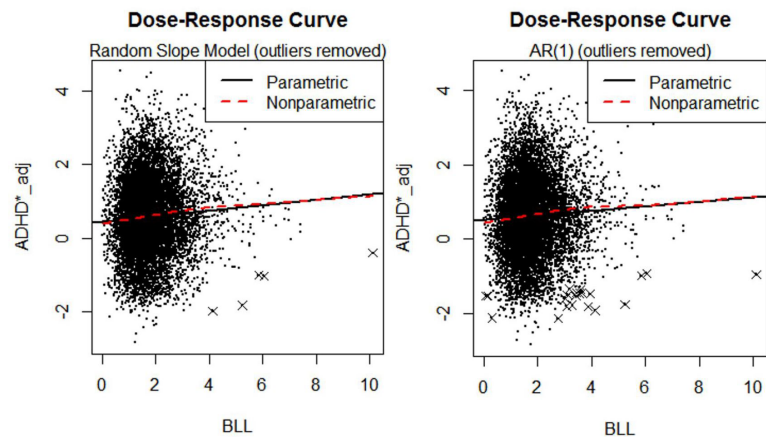
$$\begin{aligned} \text{ADHD}_{ijk}^* &= \beta_0 + \beta_1 \text{age}_{ijk} + U_i + \epsilon_{ijk}, \\ \epsilon_{ijk} &\stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_\epsilon^2), U_i \stackrel{\text{iid}}{\sim} N(0, \sigma_U^2), U_i \perp \epsilon_{ijk} \end{aligned} \quad (3.4)$$

한편 AR(1) 모형에서  $\hat{\rho}$ 은 0.1303이고 95% 신뢰구간이 양의 범위에 속하므로 연속된 두 개 조사연도의 오차항 간에 양의 자기상관이 존재한다 할 수 있다. 두 모형의 적합도를 판단하는 기준으로는 아카이케 정보 기준(Akaike information criteria; AIC)을 이용한다. 임의 기울기 모형의 AIC는 23652.24이고 AR(1)모형의 AIC는 23762.42이다. 이로 보아 임의 기울기 모형의 적합도가 AR(1) 모형보다 높다고 볼 수 있다.

여기에서는 히스토그램과 정규확률그림을 이용하여 두 모형을 진단하였다. AR(1) 모형은 대칭성과 정규성 모두 만족하나, 임의 기울기 모형의 경우에는 임의 절편항과 2006년 동집단에 해당하는 임의 기울기 항이 직선에서 벗어난 정규확률그림을 가진다. 이는 임의 기울기 모형이 정규성을 만족하지 않는 것으로, 임의 기울기 모형의 한계로 여겨진다 (그림 생략).



**Figure 3.3.** Dose-response curve of ADHD\* and blood lead level. ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; BLL = blood lead level.



**Figure 3.4.** Dose-response curve of random effect model after removing outliers denoted by “x”. ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; BLL = blood lead level.

### 3.3. 용량-반응 곡선

본 절에서는 Lee 등 (2016)에서와 같이 용량-반응 곡선을 이용하여 임의 기울기 모형과 AR(1) 모형이 ADHD\*와 혈중 납 농도의 선형적 관계를 바탕으로 구축되었는지 확인해 보도록 한다. 먼저 ADHD\* 값에서 추정된 혈중 납 농도의 고정효과를 제외한 나머지 고정효과와 임의효과를 제거하여 보정된 ADHD\*를 생성한다. 그리고 보정된 ADHD\*와 혈중 납 농도에 모수적 함수와 비모수적 함수를 적합하여 그 차이를 확인한다. 두 함수 간에 유의한 차이가 나지 않으면 해당하는 모형은 선형적 관계를 가정한 것이라 할 수 있다.

Figure 3.3은 각 모형에 해당하는 용량-반응 곡선으로 Crainiceanu와 Ruppert (2004)에서 제안한 모의 실험 알고리즘을 이용하여 선형 관계를 검정할 수 있다. 임의 기울기 모형의  $p$ -값은 0.0116이고, AR(1)

**Table 3.5.** BMDL of blood lead level from the pooled data set

BMR		모형	BMD	BMDL	
기준	값			식 (2.2)	붓스트랩
$\frac{sd(ADHD^*)}{15}$	0.0574	임의 기울기	1.4824	1.0314	0.9837
		AR(1)	1.2332	0.7786	1.0176
$\frac{sd(ADHD^*)}{10}$	0.0861	임의 기울기	2.2237	1.5471	1.4756
		AR(1)	2.3299	1.5880	1.5264

BMR = benchmark response; BMD = benchmark dose; BMDL = benchmark dose lower limit; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; AR = auto-regressive.

**Table 3.6.** BMDL of blood lead level from the 2005 cohort data set

BMR		모형	BMD	BMDL	
기준	값			식 (2.2)	붓스트랩
$\frac{sd(ADHD^*)}{15}$	0.0532	임의 기울기	1.1588	0.7582	0.7299
		AR(1)	1.2332	0.7786	0.7419
$\frac{sd(ADHD^*)}{10}$	0.0798	임의 기울기	1.7382	1.1373	1.0948
		AR(1)	1.8498	1.1679	1.1129

BMR = benchmark response; BMD = benchmark dose; BMDL = benchmark dose lower limit; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; AR = auto-regressive.

**Table 3.7.** BMDL of blood lead level from the 2006 cohort data set

BMR		모형	BMD	BMDL	
기준	값			식 (2.2)	붓스트랩
$\frac{sd(ADHD^*)}{15}$	0.0831	임의 기울기	1.5591	0.9718	0.9610
		AR(1)	1.5627	0.9731	0.9670
$\frac{sd(ADHD^*)}{10}$	0.0903	임의 기울기	2.3386	1.4578	1.4415
		AR(1)	2.3440	1.4596	1.4505

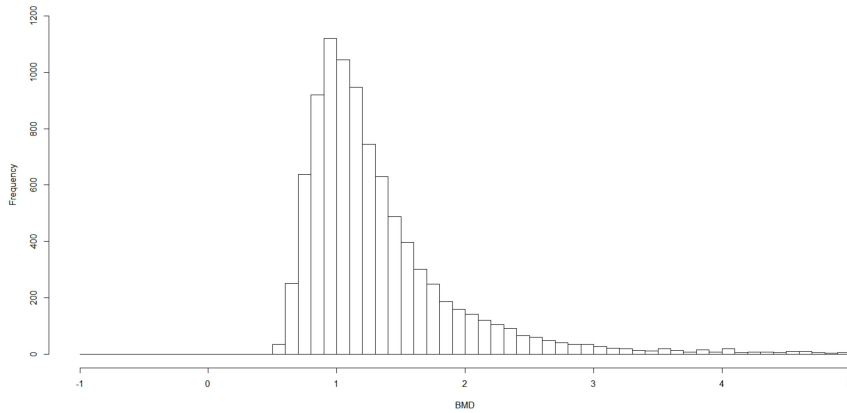
BMR = benchmark response; BMD = benchmark dose; BMDL = benchmark dose lower limit; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; AR = auto-regressive.

모형의  $p$ -값은 0.0024으로 산출되는 것으로 보아 두 모형이 ADHD\*와 혈중 납 농도가 선형적 관계를 가정한다고 하기에는 무리가 있다.

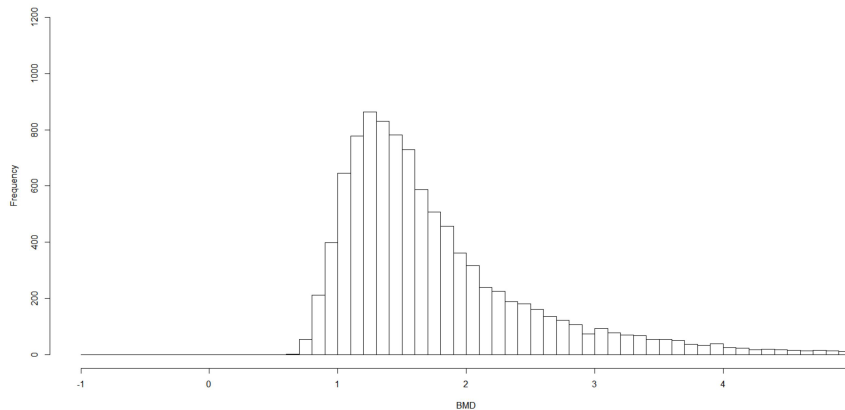
Figure 3.4는 Figure 3.3에서 몇 개의 관찰치를 제거하고 다시 모수적 함수와 비모수적 함수를 적합한 결과이다. 제거한 관찰치는 그림에서 'x'로 표시하였다. 왼쪽 그래프는 임의의 기울기 모형에 대한 그래프로 육안으로 확인된 이상값(outlier)을 제거한 후 적합한 것이다. 새로 적합한 함수 간에는 그 차이가 이상값을 제거하기 전 보다 현저하게 줄어든 것을 확인할 수 있고 이때의  $p$ -값은 0.061이다. 한편 오른쪽 그래프는 AR(1) 모형에 대한 그래프로 다수의 관찰치를 제거한 후에 적합되었다. 함수 간 차이는 그 전 보다 줄어들었지만 관찰치를 제거하는 과정에서 명확한 기준이 존재하지 않았고, 이때의  $p$ -값도 0.0533로 선형적 관계에 약한 증거가 아직 남아 있으므로 모형이 뚜렷하게 선형성을 가진다고 말하기 어렵다. 이는 모형의 한계로 보이며 이에 대하여 결론에서 다시 언급하겠다.

### 3.4. BMDL의 도출

2장에서 소개했듯이 BMR은 특정 독성 물질에 노출된 실험군의 반응 변수를 노출되지 않은 대조군의 반응 변수와 비교하였을 때, 사전에 지정한 크기에 해당하는 반응 변수의 증가분으로 BMDL을 산출하



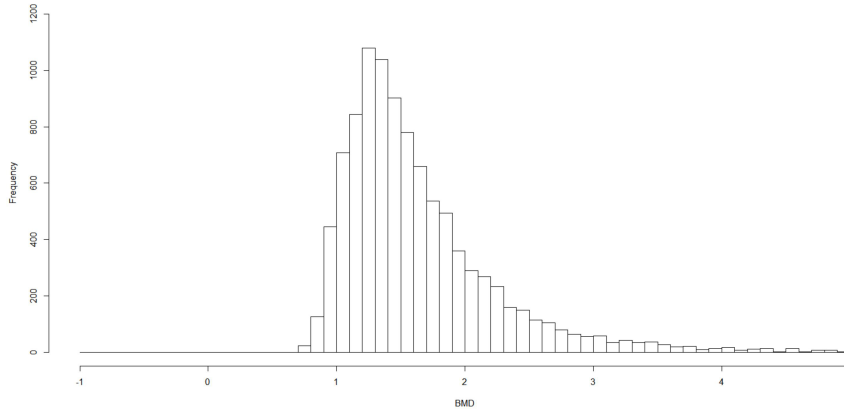
**Figure 3.5.** The distribution of BMD from the 2005 cohort data set. BMD = benchmark dose.



**Figure 3.6.** The distribution of BMD from the 2006 cohort data set. BMD = benchmark dose.

기 전에 지정한다. EFSA (2010)에서는 BMR과 반응변수 평균이나 표준 편차와의 관계를 구체적으로 특정하지는 않았고 IQ 1을 BMR로 결정하였다. 그런데 통상적으로 IQ가 평균 100, 표준 편차 15의 정규분포를 따른다고 볼 때 EFSA에서 특정한 IQ 1의 BMR은 평균의 1%, 또는 표준 편차의 1/15에 해당되는 것을 알 수 있다. CHEER 자료에 대한 종전의 연구에서는 반응변수의 표준편차의 1/10과 1/15를 BMR로 지정하였으며 본 연구에서도 아동 별 ADHD\*의 표준편차의 1/10과 1/15에 해당하는 값을 BMR로 선정하겠다.

Table 3.5는 지정된 BMR에 대하여 BMD와 BMDL을 식 (2.2)와 시뮬레이션을 이용하여 도출한 결과이다. 도출된 각 BMDL은 식 (2.2)를 이용하여 구한 BMDL보다 약간 작은 값을 취한다는 것을 알 수 있다. Table 3.6과 Table 3.7은 선행논문에서 병합되기 이전의 2005년 동집단과 2006년 동집단을 각각 이용하여 BMDL을 도출한 결과이다 (Kim 등, 2014; Lee 등, 2016). 한편, 병합된 자료의 BMDL은 각 동집단에서 따로 구한 BMDL 보다 모든 경우에 큰 값을 취한다는 것을 알 수 있다. 그 원인은 다음 두 가지 요인의 복합적 결과로 사료된다. 우선 BMD를 구하는 과정에서 용량-반응 곡선의 기울기가 작으면 주어진 BMR에 대하여 더 큰 BMD를 결과하게 된다. 2005년 동집단의 경우 BLL 고정 효과의 추정



**Figure 3.7.** The distribution of BMD from the pooled data set. BMD = benchmark dose.

치는 0.0459이고 (Lee 등, 2016, Table 3.5), 병합된 동집단은 Table 3.5에서 보듯이 0.0387이므로 다른 조건이 같다면 병합된 동집단의 BMD가 더 크게 나타난다. 두 번째는 BMD의 표준 오차의 크기에 의존적인 점을 들 수 있다. 여타의 조건이 일정할 때 BMD의 표준오차가 크면 BMDL은 더 작은 값을 갖게 된다. 병합된 동집단의 표본크기가 4,335이고 2005년 동집단의 표본크기가 1,820이므로 병합된 동집단에서는 표본크기의 증가로 인한 표준오차의 감소를 기대할 수 있고, 반면에 두 개의 (이질적) 동집단의 병합이므로 이로 인한 분산의 증가도 있을 수 있다. 실제로 2005년 동집단의 BMD의 표준오차는 2.8396이고 병합된 동집단의 BMD 표준오차는 2.8464로 거의 같게 계산되었으므로 표본크기 증가로 인한 감소효과와 이질적 동집단의 병합으로 인한 증가 효과가 서로 균형을 이루었음을 알 수 있다. 따라서, BMD의 분산은 두 경우 거의 비슷한데 병합된 동집단의 BLL 고정효과가 2005년 동집단의 BLL 고정효과보다 더 작으므로 병합된 동집단에서 더 큰 BMDL을 결과한 것으로 파악된다.

Figure 3.5와 Figure 3.6은 BMR이  $sd(\overline{ADHD}^*)/15$ 와  $sd(\overline{ADHD})/15$ 인 각각의 경우에 각 동집단에 Lee 등 (2016)과 Kim 등 (2014)에서 구축한 임의 기울기 모형을 각각 적용하여 구한 BMD의 분포이다. Figure 3.7은 동일한 BMR에서 병합된 동집단에 식 3.2를 적용하여 구한 BMD의 분포이다. Figure 3.5와 Figure 3.7은 육안으로는 거의 식별이 가능하지 않을 정도로 일치함을 알 수 있다.

#### 4. 결론 및 토의

본 연구에서는 Kim 등 (2014)와 Lee 등 (2016)에서 다룬 두 개의 동집단 자료를 병합하여, ADHD를 종점으로 하는 혈중 납 농도의 95% 신뢰 하한을 도출하고자 하였다. 특히 두 개의 동집단 병합으로 인하여 축소된 벤치마크 용량의 분산 값을 반영하여, 선행 결과보다 증가한 혈중 납 농도의 신뢰 하한을 도출하였다. 먼저 Lee 등 (2016)에서 제시한 별집화 스플라인 모형을 사용하여 모든 년도에 대하여 척도를 ADHD\*로 통일하였고, 자료의 탐색을 통하여 혈중 납 농도, 나이, 성별, 아버지의 교육기관과 ADHD\*간의 관련성을 파악하였다. 또한 아동에 대한 임의 절편향으로 경시적 자료의 특성을 확인하였고, 아동의 나이에 대하여 평균으로의 회귀 현상을 발견하였다. 나이에 대한 평균으로의 회귀의 존재는 Kim 등 (2014)과 Lee 등 (2016)에서도 확인한 사실로, 병합된 동집단에서도 평균으로의 회귀는 유지된다는 것을 확인하였다. 그리고 평균으로의 회귀 현상을 반영한 임의 기울기 모형과 연속된 조사 년도 간의 관련성을 고려한 AR(1) 모형을 구축하였고, 정규확률그림을 통하여 구축된 모형을 진단하였다. 두

모형으로 혈중 납 농도와 ADHD\*간의 선형 관계도 진단하였으며, 마지막으로 두 모형을 바탕으로 하여 BMDL을 식 (2.2)와 시뮬레이션으로 도출하였다. 병합된 동집단의 BMD의 분산이 2005년 동집단의 BMD의 분산과 거의 일치하지만 병합된 동집단의 BLL 고정 효과가 더 낮게 추정되어 2005년 동집단보다 더 큰 BMDL을 결과하였다. 이와 같은 결과는 CHEER자료 전체를 대상으로 한 BMDL의 도출이라는 점에 의미가 있다.

본 연구의 후속연구로는 본 모형이 가지는 한계를 극복하는 모형을 고려할 수 있다. 3.2절에서 언급한 임의의 기율기 모형에서 정규성 가정에 더 부합하는 모형을 구축함으로써 기존 모형의 발전을 추구할 수 있다. 그리고 3.3절에서 한계점으로 제기된 두 모형의 비선형성에 착안하여, 기존의 모형에 비선형성 요소를 나타내는 수식을 첨가하여 문제의 해결을 꾀할 수 있다. 또 다른 연구로는 ADHD 판정 여부를 이진형(binary) 반응 변수로 하여 로지스틱 모형을 구축하고, 이를 통하여 BMDL을 산출하는 연구를 고려할 수 있다. 이 연구로는 ADHD 판정에 대하여 구체적인 확률 모형이 구축되고, 사전에 정해진 확률을 BMR로하여 해당 확률의 BMDL 도출을 기대할 수 있게 된다.

## References

- Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention (2012). Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., and Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. Children, *Environmental Health Perspectives*, **114**, 1904–1909.
- Budtz-Jørgensen, E. (2010). An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children. Scientific/technical report submitted to EFSA.
- Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N., and Grandjean, P. (2001). Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics*, **57**, 698–706.
- Canfield, R. L., Henderson, C. R. Jr, Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., and Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter, *The New England Journal of Medicine*, **348**, 1517–1526.
- Chen, A., Cai, B., Dietrich, K. N., Radcliffe, J., and Rogan, W. J. (2007). Lead exposure, IQ, and behavior in urban 5-to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ?, *Pediatrics*, **119**, e650–e658.
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., and Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels, *Neurotoxicol Teratol*, **26**, 359–371.
- Chiodo, L. M., Covington, C., Sokol, R. J., Hannigan, J. H., Jannise, J., Ager, J., Greenwald, M., and Delaney-Black, V. (2007). Blood lead levels and specific attention effects in young children, *Neurotoxicol Teratol*, **29**, 538–546.
- Crainiceanu, C. M. and Ruppert, D. (2004). Likelihood ratio tests in linear mixed models with one variance component, *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, **66**, 165–185.
- Crump, K. S. (1984). A new method for determining allowable daily intakes, *Fundamental and Applied Toxicology*, **4**, 854–871.
- Crump, K. S. (1995). Calculation of benchmark doses from continuous data, *Risk Analysis*, **15**, 79–89.
- EFSA (2010). EFSA panel on contaminants in the food chain (CONTAM): Scientific opinion on lead in food, *EFSA Journal*, **8**, 1570–1720.
- Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J. N., Braun, J., and Kahn, R. S. (2009). Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Pediatrics*, **124**, e1054–e1063.
- Ha, M. N., Kwon, H. J., Lim, M. H., Jee, Y. K., Hong, Y. C., Leem, J. H., Sakong, J., Bae, J. M., Hong, S. J., Roh, Y. M., and Jo, S. J. (2009). Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: A report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology*, **30**, 31–36.
- Huang, S., Hu, H., Sanchez, B. N., Peterson, K. E., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Schnass, L.,

- Mercado-Garcia, A., Wright, R. O., Basu, N. and Cantonwine, D. E. (2016). Childhood blood lead levels and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a cross-sectional study of mexican children, *Environmental Health Perspectives*, **124**, 868–874.
- Kim, A. H., Ha, M. N., and Kim, B. S. (2012). Determining a BMDL of blood lead based on ADHD scores using a semi-parametric regression, *The Korean Journal of Applied Statistics*, **25**, 389–401.
- Kim, B. S., Ha, M. N., and Kwon, H. J. (2011). A benchmark dose analysis for lead exposure on the attention deficit hyperactivity disorder data of Korean children, *Biometrie und Medizinische Informatik*, **18**, 59–69.
- Kim, B. S., Kim, D. H., Ha, M. N., and Kwon, H. J. (2014). Derivation of benchmark dose lower limit of lead for ADHD based on a longitudinal cohort data set, *Journal of the Korean Data and Information Science Society*, **25**, 987–998.
- Kim, M. J., Park, I., Lim, M. H., Paik, K. C., Cho, S., Kwon, H., Lee, S. G., Yoo, S. J., and Ha, M. (2016). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and its comorbidity among Korean children in a community population, *Journal of Korean Medical Science*, **32**, 401–406.
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Green, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., and Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children’s intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*, **113**, 894–899.
- National Health Insurance Service (2017). Data request on personal communication, Cited July 26, 2017. <http://www.nhis.or.kr>
- Lee, J., Kim, S. Y., Ha, M., Kwon, H., and Kim, B. S. (2016). Derivation of a benchmark dose lower bound of lead for attention deficit / hyperactivity disorder using a longitudinal data set, *The Korean Journal of Applied Statistics*, **29**, 1295–1310.
- Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W., and Rappley, M. D. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control, *Biological Psychiatry*, **63**, 325–331.
- Nigg, J. T., Nikolas, M., Knottnerus, G. M., Cavanagh, K., and Friderici, K. (2009). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **51**, 58–65.
- Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., Barrett, P. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels, *N Engl J Med*, **300**, 689–695.
- Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S., Wright, R. O., Bouchard, M., Palaniappan, K., and Balakrishnan, K. (2009). Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environmental Health Perspectives*, **117**, 1607–1611.
- Schwarz, A. (2016). ADHD:the statistics of a “national disaster”, *Significance*, **13**, 20–23.
- US CDC (1991). *Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Centers for Disease Control*. Centers for Disease Control, Atlanta, GA.
- US CDC (2005). Blood lead levels-United States, 1999–2002, *Morbidity and Mortality Weekly Reports*, **54**, 513-516.
- Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., Ghandour, R. M., Perou, R., and Blumberg, S. J. (2014). Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **53**(1), 34-46.
- Wang, H. L., Chen, X. T., Yang, B., Ma, F. L., Wang, S., Tang, M. L., Hao, M. G., and Ruan, D. Y. (2008). Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children, *Environmental Health Perspectives*, **116**(10), 1401–1406.
- WHO (1995). *Environmental health criteria 165-Inorganic Lead*, International programme on chemical safety, World Health Organization, Geneva.
- Yolton, K., Cornelius, M., Ornoy, A., McGough, J., Makris, S., and Schantz, S. (2014). Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood, *Neurotoxicology and teratology*, **44**, 30–45.

# 주의력 결핍 과잉 행동장애를 중심으로 하는 혈중 납의 벤치마크 용량 하한 도출: 두 동집단 자료의 병합

김시연<sup>a</sup> · 하미나<sup>b</sup> · 권호장<sup>b</sup> · 김병수<sup>c1</sup>

<sup>a</sup>Department of Biostatistics, University of North Carolina at Chapel Hill;

<sup>b</sup>단국대학교 의과대학 예방의학교실; <sup>c</sup>연세대학교 응용통계학과

(2017년 8월 3일 접수, 2017년 12월 15일 수정, 2017년 12월 27일 채택)

## 요약

우리나라 환경부에서는 지난 2005년과 2006년, 매 2년마다 세 번에 걸친 추적 조사를 하여 두 개의 독립적인 자료를 구축하였고, 2010년에 두 자료를 병합하여 Children's Health and Environmental Research (CHEER) 자료라 명명하였다. 본 연구는 CHEER 자료를 이용한 Kim 등 (*Journal of the Korean Data and Information Science Society*, **25**, 987–998, 2014)과 Lee 등 (*The Korean Journal of Applied Statistics*, **29**, 1295–1310, 2016)의 후속 연구로서, 두 동집단을 병합한 자료에서도 기존 연구에서 보고되었던 결과가 재현되는지 확인하고 ADHD를 중심으로 한 혈중 납 농도의 95% 신뢰 하한 (BMDL) 도출하였다. Lee 등 (2016)에서 제시한 별점화 스플라인 모형을 이용하여 모든 년도의 ADHD 척도를 통일하였고, 경시적 자료의 특성과 아동의 나이에 대한 평균으로의 회귀 현상을 반영하여 임의 기울기 모형과 AR(1) 모형을 구축하였다. 두 모형을 바탕으로 혈중 납 농도의 벤치마크 용량 하한을 공식과 모의실험을 이용하여 도출한 결과, 종전의 연구보다 작은 벤치마크 용량의 분산 값으로 인하여 벤치마크 용량 하한 값이 증가한다는 사실을 확인할 수 있었다.

주요어: 독립적인 동집단의 병합, 벤치마크 용량 하한, 선형혼합모형, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 혈중 납 농도

<sup>1</sup>교신저자: (03722) 서울 서대문구 연세로 50번지, 연세대학교 상경대학 응용통계학과.

E-mail: bskim@yonsei.ac.kr