

A Bayesian Poisson model for analyzing adverse drug reaction in self-controlled case series studies

Eunchae Lee^a · Beom Seuk Hwang^{a,1}

^aDepartment of Applied Statistics, Chung-Ang University

(Received January 7, 2020; Revised January 10, 2020; Accepted January 11, 2020)

Abstract

The self-controlled case series (SCCS) study measures the relative risk of exposure to exposure period by setting the non-exposure period of the patient as the control period without a separate control group. This method minimizes the bias that occurs when selecting a control group and is often used to measure the risk of adverse events after taking a drug. This study used SCCS to examine the increased risk of side effects when two or more drugs are used in combination. A conditional Poisson model is assumed and analyzed for drug interaction between the narcotic analgesic, tramadol and multi-frequency combination drugs. Bayesian inference is used to solve the overfitting problem of MLE and the normal or Laplace prior distributions are used to measure the sensitivity of the prior distribution.

Keywords: Bayesian inference, drug interaction, Metropolis-Hastings algorithm, self-controlled case series, tramadol

1. 서론

자기-대조 환자군(self-controlled case series; SCCS) 연구는 1990년대 초반에 백신의 안정성 연구를 위해서 처음으로 등장한 역학 연구의 한 방법이다 (Farrington, 1995). 기존에 주로 사용하던 환자대조군연구(case-control study), 코호트 연구(cohort study), 단면조사연구(cross-sectional study) 방법들을 대체하는 방법으로 약물의 부작용 또는 상호작용 분석에 흔히 사용되고 있다 (Whitaker 등, 2006; Petersen 등, 2016; DiDiodato와 Fruchter, 2019). SCCS 방법은 별도의 대조군 없이 각 환자의 처리(treatment)에 대한 비노출기간을 대조기간으로 설정하여 노출기간에 대한 상대적인 발생 위험도를 측정하는 연구 형태로서 대조군 설정의 측면에서 큰 장점을 가지고 있다.

Tramadol은 중추신경계에서 통증 자극 전달에 관여하여 진통효과를 나타내는 마약성 진통제이다. 신경전달물질인 노르에피네프린(norepinephrine)과 세로토닌(serotonin)이 신경말단으로 다시 흡수되는 것을 막아 이 성분들의 부족으로 인한 통증을 감소시키는데, 다른 마약성 진통제에 비해 의존성과 부

This research was supported by the Chung-Ang University Graduate Research Scholarship in 2018, and supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT (NRF-2019R1C1C1011710).

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

작용이 비교적 낮은 편이어서 가장 널리 사용되는 진통제 중 하나이다. 하지만, tramadol의 사용량이 급증함에 따라 그에 따른 부작용의 발생 위험 또한 증가하고 있는 추세이다. Tramadol의 흔한 부작용으로는 메스꺼움, 현기증, 소화 불량, 복통, 구토, 졸음 및 두통이 있고, 중대한 부작용으로 중독 및 경련, 발작, 세로토닌 증후군과 자살 위험, 의존성, 습관성, 내성의 우려가 있는 것으로 보고되고 있다 (Scheck, 2016). 또한 최근에는 tramadol의 복용으로 인한 간질발작, 저혈당증 등의 이상반응 발생 위험 증가 가능성도 제기되고 있다. 특히 tramadol은 세로토닌 재흡수를 억제하는 작용으로 인해 세로토닌 증후군이 발생할 수 있으며, 세로토닌 수용체 작용약물 및 tramadol 대사저해 약물들과 병용했을 경우 약물이상반응(adverse drug reaction)의 위험이 증가할 수 있다 (Kesavan과 Sobala, 1999; Mahlberg 등, 2004; Farajidana 등, 2012; Spoelhof 등, 2017). Tramadol과의 잠재적 상호작용약물로서 항우울제 또는 항정신성 의약품 사용력의 대표적인 약물들인 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitors; SRIs)와 벤조디아제핀계(benzodiazepines; BDZ)를 고려할 수 있다. Tramadol과 SRIs, BDZ를 병용했을 경우 부작용의 발생 가능성은 약물 기전적으로는 설명이 되지만 임상적 연구는 아직 부족한 상황이다.

본 논문에서는 건강보험심사평가원에서 제공하는 고령환자데이터셋을 이용하여 SCCS 연구를 기반으로 tramadol과 다빈도 병용약물 (SRIs, BDZ)의 병용이 세로토닌 증후군, 낙상, 신부전 및 간질 발작과 같은 부작용에 미치는 효과와 약물 간 상호작용에 따른 부작용 발생률을 분석하고자 한다. 고령환자와 같이 만성 통증 환자들은 여러 의료기관에서 의약품을 사용하는 경우가 많아서 의도치 않게 잠재적으로 위험한 병용약물을 사용하고 있을 가능성이 크기 때문에 다양한 약물의 상호작용과 부작용에 대해 특별히 주의해야 할 필요가 있다. 본 논문의 구성은 다음과 같다. 2장에서는 이 연구의 기반이 되는 SCCS 연구 방법에 대해 간략히 설명하고, 약물의 부작용 발생률을 계산하기 위해 조건부 포아송 모형을 소개한다. 이때 하나의 약물에 대한 기본적인 모형을 먼저 소개한 후 두 개 이상의 약물의 동시 복용에 대한 보다 일반적인 모형을 소개한다. 3장에서는 조건부 포아송 모형에 대한 베이지안 추론 방법을 간략히 소개한다. 두 가지 다른 사전분포를 차례로 소개하고 사후분포를 계산한 후 이를 실현하기 위한 MCMC 방법을 설명한다. 4장에서는 실제 데이터를 활용하여 tramadol과 SRIs, BDZ의 병용이 환자에 미치는 영향에 대하여 분석한다. 마지막으로 5장에서는 본 논문의 의의와 한계에 대하여 논의하고, 향후 후속 연구 방향을 제시한다.

2. Self-controlled case series models

2.1. Self-controlled case series 방법

SCCS 연구는 별도의 대조군 없이 각 환자의 처리에 대한 비노출기간을 대조기간으로 설정하여 노출 기간에 대한 상대적인 발생 위험도를 측정하는 연구형태이다. 개인 간 비교가 이루어지는 기존의 역학 연구와는 달리 개인 내 비교이기 때문에, 대조군 설정이 어려운 경우 대안이 될 수 있으며, 대조군 선정 시 발생하는 편의를 최소화할 수 있는 장점이 있다. SCCS 연구는 코호트 연구를 기반으로 하며, 사건의 발생 전후가 모두 분석에 포함되는 전향연구이자 후향연구의 성격을 지닌다. 백신의 부작용 연구에 주로 사용되다가 2003년 처음으로 백신이 아닌 항우울제 사용과 고관절 골절 위험의 연관성 연구에 사용된 이후로, 이를 확장·적용하여 약물 치료의 부작용 연구 등에 많이 적용되고 있다 (Whitaker와 Ghebremichael-Weldeslassie, 2019).

본 논문에서는 연구대상자가 여러 개의 약물을 병용해서 복용하는 상황을 가정한다. 예를 들어, tramadol과 다빈도 병용약물인 SRIs나 BDZ 중 하나의 약물을 하루라도 복용한 자 중, 한 번이라도 부작용(adverse event; AE)이 발생한 자를 연구 대상으로 한다. Figure 2.1은 SCCS 방법의 기본 모식도로 연구대상자가 가질 수 있는 약물복용과 부작용 발생의 세 가지 상황을 보여주고 있다.

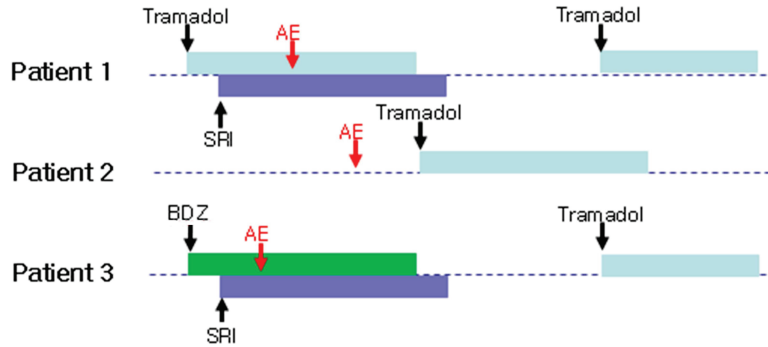


Figure 2.1. Illustration of self-controlled case series method for individuals with 3 exposures. AE = adverse event; SRI = serotonin reuptake inhibitor; BDZ = benzodiazepines.

약물을 복용 또는 노출되었을 때를 위험기간(risk period), 그렇지 않은 기간을 기준기간(baseline period)으로 설정하면, SCCS 연구에서는 위험기간에서의 부작용 발생률과 기준기간에서의 부작용 발생률을 비교하는 상대발병률(incidence rate ratio; IRR)을 추정하는 것을 목적으로 하고 있다. Figure 2.1에서 환자 1의 경우 tramadol과 SRIs 두 약물의 병용기간 중에 부작용이 발생하였고, 환자 2는 약물 비노출기간에 부작용이 발생하였다. 환자 3은 BDZ와 SRIs 두 약물의 병용 기간 중에 부작용이 발생한 경우를 보여준다.

SCCS 연구는 시간에 따라 변하지 않는 교락효과(나이, 인종 등)가 자동으로 통제(self-controlled)되며, 적어도 하나의 사건이 발생하는 개인(case only)을 대상으로 하는 연구라는 특징이 있다. 대부분의 관찰 연구는 측정되지 않은 교락효과들을 통제할 수 없다는 단점이 존재하지만, SCCS 연구는 이러한 관찰 연구의 단점을 보완하는 좋은 대안이 되고 있다.

2.2. One-drug exposure model

SCCS 연구를 바탕으로 한 종류의 약물에 노출이 되었을 때 한 종류의 부작용이 발생하는 경우를 분석하는 모형을 Madigan 등 (2015)의 연구를 토대로 제시한다. 본 논문에서 사용할 건강보험심사평가원 처방전 데이터는 약물의 사용과 부작용의 발생 여부가 일별로 기록되어 있기 때문에 날짜를 나타내는 지수(index)를 d 로 나타내서 사용한다. 이때 y_{id} 를 i 번째 사람의 d 번째 날 (i, d)에 발생하는 부작용의 횟수로, 이진수 변수 x_{id} 는 약물의 사용 여부로 정의한다 (약물을 복용했으면 1, 그렇지 않으면 0의 값을 가진다). SCCS 연구는 약물의 부작용이 동질적이지 않은 포아송 과정(non-homogeneous Poisson process)에 따라 발생한다고 가정한다. 즉, i 번째 사람은 자신만의 기준 사건 발생률(baseline event rate) e^{ϕ_i} 을 가지고 있고, 이는 시간에 따라 변하지 않는다. 또한 약물의 복용이 기준 부작용 발생률에 e^{β} 만큼의 승법적인 효과를 가지게 된다고 가정한다. 즉, i 번째 사람의 d 번째 날에 대한 사건의 강도(event intensity)는 다음과 같이 약물의 복용 x_{id} 의 함수로 표현된다.

$$\lambda_{id} = e^{\phi_i + \beta x_{id}}.$$

이때 현재의 약물 복용 상태가 주어졌을 때 (i, d)에서 관찰되는 부작용의 숫자는 비율 λ_{id} 를 가지는 포아송 분포를 따른다

$$P(y_{id}|x_{id}) = \frac{e^{-\lambda_{id}} \lambda_{id}^{y_{id}}}{y_{id}!}.$$

이 포아송 모형이 가정하고 있는 두 가지 조건은 다음과 같다.

- (i) 약물의 복용 여부가 주어졌을 때, 부작용들은 서로 조건부 독립을 만족한다.

$$y_{id} \perp y_{id'} | \mathbf{x}_i, \quad \text{for } d \neq d',$$

여기에서 $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{i\tau_i})^T$ 이다.

- (ii) 현재의 약물 복용 여부가 주어졌을 때, 과거의 부작용은 미래의 약물 복용과 조건부 독립을 만족한다.

$$y_{id} \perp x_{id'} | x_{id}, \quad \text{for } d \neq d'.$$

위의 가정을 만족하는 포아송 모형에서 충분통계량은 i 번째 사람이 전체 관찰기간 동안에 발생하는 사건의 전체 합으로 $n_i = \sum_d y_{id}$ 로 나타낼 수 있고, 이때 n_i 는 다음과 같은 포아송 모형을 따르게 된다.

$$n_i | \mathbf{x}_i \sim \text{Poisson} \left(\sum_{d=1}^{\tau_i} \lambda_{id} = e^{\phi_i} \sum_{d=1}^{\tau_i} e^{\beta x_{id}} \right),$$

여기에서 τ_i 는 i 번째 사람이 관찰되는 총기간을 나타낸다. 이때 환자들이 서로 독립이라는 가정에 따라 전체 조건부 가능도 함수는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$L^c \propto \prod_{i=1}^N \prod_{d=1}^{\tau_i} \left(\frac{e^{\beta x_{id}}}{\sum_{d'} e^{\beta x_{id'}}} \right)^{y_{id}}.$$

2.3. Multi-drug exposures model

2.2절에서는 하나의 약물과 하나의 부작용에 대한 모형을 고려하였지만, 일반적으로 환자들은 여러 개의 약물을 동시에 복용하는 경우가 많기 때문에 이 절에서는 여러 개의 약물의 상호작용에 대한 효과를 분석하기 위한 모형을 고려한다. p 개의 서로 다른 약물이 있다고 가정하고, 각 약물의 사용 여부는 x_{idj} 로 나타낸다. 즉, i 번째 사람의 d 번째 날 (i, d)에 j 번째 약물을 사용했으면 1, 그렇지 않으면 0의 값을 가진다. j 번째 약물의 사건 발생률에 대한 승법적인 효과를 e^{β_j} 라고 하면, i 번째 사람의 d 번째 날의 사건의 강도는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\lambda_{id} = e^{\phi_i + \beta' \mathbf{x}_{id}} = e^{\phi_i + \beta_1 x_{id1} + \dots + \beta_p x_{idp}},$$

여기에서 $\mathbf{x}_{id} = (x_{id1}, \dots, x_{idp})^T$, $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ 이다. 하나의 약물의 경우에서처럼 n_i 가 ϕ_i 의 충분통계량이기 때문에 개체특정적(person-specific) 효과를 조건부로 하는 i 번째 사람의 조건부 가능도 함수는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$L_i^c = P(\mathbf{y}_i | n_i, \mathbf{X}_i) \propto \prod_{d=1}^{\tau_i} \left(\frac{e^{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{id}}}{\sum_{d'} e^{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{id'}}} \right)^{y_{id}}, \quad \text{where } \mathbf{X}_i = \begin{bmatrix} x'_{i1} \\ \vdots \\ x'_{i\tau_i} \end{bmatrix}.$$

개별 환자에 대해서 같은 약물을 복용한 날들을 하나의 그룹으로 묶어서 표현한다면, i 번째 환자는 K_i 개의 서로 다른 약물 복용의 조합을 가지고 있다고 가정할 수 있다. 이때 i 번째 환자가 k 번째 ($k = 1, \dots, K_i$) 약물 복용 조합에 속할 때 발생하는 사건의 수(y_{ik})와 그 조합에 노출되는 시간의 길이(l_{ik})를

고려하여 조건부 가능도 함수를 다음과 같이 바꿔서 표현할 수 있다.

$$L^c \propto \prod_{i=1}^N \prod_{k=1}^{K_i} \left(\frac{e^{\beta' \mathbf{x}_{ik}}}{\sum_{k'} l_{ik'} e^{\beta' \mathbf{x}_{ik'}}} \right)^{y_{ik}}. \quad (2.1)$$

일반적으로 K_i 가 기존의 τ_i 보다 훨씬 더 작기 때문에 이런 형태의 가능도 함수는 더 효율적으로 이용될 수 있다.

위의 multi-drug exposures 모형은 약물의 상호작용과 시간에 따라 변하는 공변량을 고려하는 모형으로 확장할 수 있다. 즉, 이원 약물 상호작용(two-way drug interactions)과 시간에 따른 공변량의 벡터 \mathbf{z}_{id} 를 포함하고 있는 (i, d) 에 대한 사건의 강도는 다음과 같이 바뀌게 된다.

$$\lambda_{id} = e^{\phi_i + \beta' \mathbf{x}_{id} + \sum_{r \neq s} \gamma_{rs} x_{idr} x_{ids} + \alpha' \mathbf{z}_{id}},$$

여기에서 γ_{rs} 는 r 번째 약물과 s 번째 약물 사이의 이원 상호작용을 나타내며, α' 는 공변량 벡터에 대한 계수를 나타낸다.

3. 베이지안 추론

처방전 데이터는 방대한 양의 약물정보와 진료내역으로 인해 추정해야 할 약물효과의 개수가 많은 고차원 데이터이다. 일반적으로 고차원 데이터를 조건부 maximum likelihood estimation (MLE) 방법을 이용하여 분석할 경우, 과대적합(overfitting) 현상이 발생할 수가 있다 (Cawley와 Talbot, 2010). 따라서, 본 논문에서는 과대적합 현상을 해결하기 위해 베이지안 접근법을 사용하려고 한다. 먼저 tramadol과 다빈도 병용약물인 SRIs, BDZ에 대하여 각각 one-drug exposure model에 적용하여 약물의 부작용 발생 효과를 추정하였다. 그리고 tramadol과 SRIs가 병용되었을 때, tramadol과 BDZ가 병용되었을 때의 효과를 고려하기 위해 각각 multi-drug exposures model에 적용하여 약물의 효과 및 약물 상호작용 효과를 추정하였다.

3.1. 사전분포의 선택

앞에서 언급한 과대적합 문제를 해결하기 위해 모수의 추정치를 0으로 축소시키는 여러가지 사전분포 중 정규 사전분포(normal prior)와 라플라스 사전분포(Laplace prior) 두 가지를 고려한다 (Madigan 등, 2015).

- (i) 정규 사전분포: 각 모수에 독립적인 정규 사전분포를 가정함으로써 추정치를 0으로 축소시킨다. 이때 사후분포의 평균을 추정치로 사용하게 되면 능형 포아송(ridge Poisson) 회귀모형 추정치와 같은 경우가 된다.
- (ii) 라플라스 사전분포: 사후 평균 추정치의 한 부분이 0으로 축소되며 거기에 해당되는 설명변수들은 모형 내에서 효과적으로 선택될 것이다. 이때의 결과는 Lasso 포아송 회귀모형의 결과와 일치하게 된다. 주효과 계수 β 와 상호작용 계수 γ 에 대한 라플라스 사전분포는 다음과 같다.

$$p(\beta_j) \propto \exp\left(-\frac{|\beta_j - \mu_j|}{b_j}\right), \quad j = 1, \dots, p,$$

$$p(\gamma) \propto \exp\left(-\frac{|\gamma - \mu_\gamma|}{b_\gamma}\right),$$

여기에서 μ 와 b 는 각각 위치(location)와 척도(scale)에 대한 모수이다.

본 논문에서는 두 가지의 사전분포를 모형에 각각 적용하여 그 결과를 비교해본다. 이때 모수 β 와 γ 에 대한 결합사후분포(joint posterior distribution)는 식 (2.1)의 가능도 함수와 두 가지의 사전분포를 결합하여 각각 계산한다. 이를 바탕으로 각 모수에 대한 조건부 사후분포(conditional posterior distribution)를 계산한 후 Markov chain Monte Carlo (MCMC) 방법을 사용하여 모수의 추정치를 구한다.

3.2. Markov chain Monte Carlo

3.1절에서 계산된 조건부 사후분포는 특정 분포의 형태를 가지고 있지 않기 때문에 대표적인 MCMC 알고리즘인 깁스 샘플러(Gibbs sampler) 방법을 사용할 수가 없다. 따라서 본 논문에서는 사후분포의 불규칙적인 형태에 적용할 수 있는 보다 일반적인 MCMC 방법인 메트로폴리스-헤스팅스(Metropolis-Hastings; M-H) 알고리즘을 적용하려고 한다. 특히 chain의 수렴을 개선하기 위해 분산조정 메트로폴리스(adaptive Metropolis) 알고리즘 (Haario 등, 2005)을 사용하였다. 즉, 각 단계에서 샘플들의 경험적(empirical) 분산과 조정계수를 사용하여 제안분포(proposal distribution)의 분산을 조정하였다. 예를 들어, $t + 1$ 시점의 모수 $\beta^{(t+1)}$ 을 업데이트하기 위해서 제안분포인 정규분포에서 다음과 같이 후보값(candidate value) β^* 를 추출하여 사용한다.

$$\beta^* \sim N\left(\beta^{(t)}, V^{(t)}\right),$$

$$V^{(t)} = \begin{cases} V^{(0)}, & \text{if } t \leq t_0, \\ s\text{Var}\left(\beta^{(0)}, \dots, \beta^{(t-1)}\right) + s\varepsilon, & \text{if } t > t_0, \end{cases}$$

여기서 $V^{(0)}$ 는 모수 β 에 대한 제안분포의 초기 분산값이고, ε 은 분산이 0이 되는 것을 막기 위한 아주 작은 상수값을 나타낸다. 이때 s 는 후보값의 채택 비율(acceptance rate)을 조정해주는 조정 계수로서 d -차원에 대해 $2.4/\sqrt{d}$ 의 값이 최적이라고 알려져 있다 (Gelman 등, 2014). 또한 모수의 여러 다양한 값들을 초기값으로 설정해서 MCMC를 실행한 후에 trace plot과 Gelman과 Rubin의 Potential Scale Reduction Factor, \hat{R} 을 사용하여 알고리즘의 수렴 여부를 확인한다. 베이지안 포아송 모형에 기반한 MCMC를 실행하기 위해 R (ver. 3.6.1) 프로그램을 사용하였다.

4. 자료의 분석

4.1. 자료의 탐색

건강보험심사평가원에서 제공하는 2016년 고령환자데이터셋(HIRA-APS)을 이용하여 SCCS 연구를 바탕으로 분석을 시행하였다. 고령환자데이터셋은 요양급여비용명세서를 진료년월 기준 1년 단위로 표본 추출한 자료로 국내 만 65세 이상 고령환자의 약 20%에 해당하는 100만명 정도의 환자를 포함하고 있다. 본 논문에서는 2016년 1월부터 12월까지의 데이터를 Figure 4.1에 나와 있는 방식으로 실제 연구대상자를 추출하여 모형에 적용하였다. 부작용 발생력(event history)이 있는 환자를 제외하기 위해 1월과 2월에 부작용이 발생한 적이 있는 환자는 연구대상자에서 제외하고, 또한 그 기간에 약물을 복용한 적이 있는 환자 역시 연구대상자에서 제외하였다. 본 연구가 비암성통증조절을 위해 사용되는 tramadol에 관한 연구이기 때문에 암 진단 환자 역시 제외하였다. 결론적으로 tramadol을 처방 받은 연구대상자는 4,847명, SRIs를 처방 받은 연구대상자는 1,067명, BDZ를 처방 받은 연구대상자는 3,223명이다. Figure 4.2는 연구대상자에 대한 벤다이어그램으로, tramadol을 하루라도 처방받은 자 중, SRIs를 하루라도 처방받은 자는 349명, BDZ를 하루라도 처방받은 자는 1,182명으로, tramadol과 SRIs의 병용과, tramadol과 BDZ의 병용이 상당히 많이 발생하고 있음을 알 수 있다.

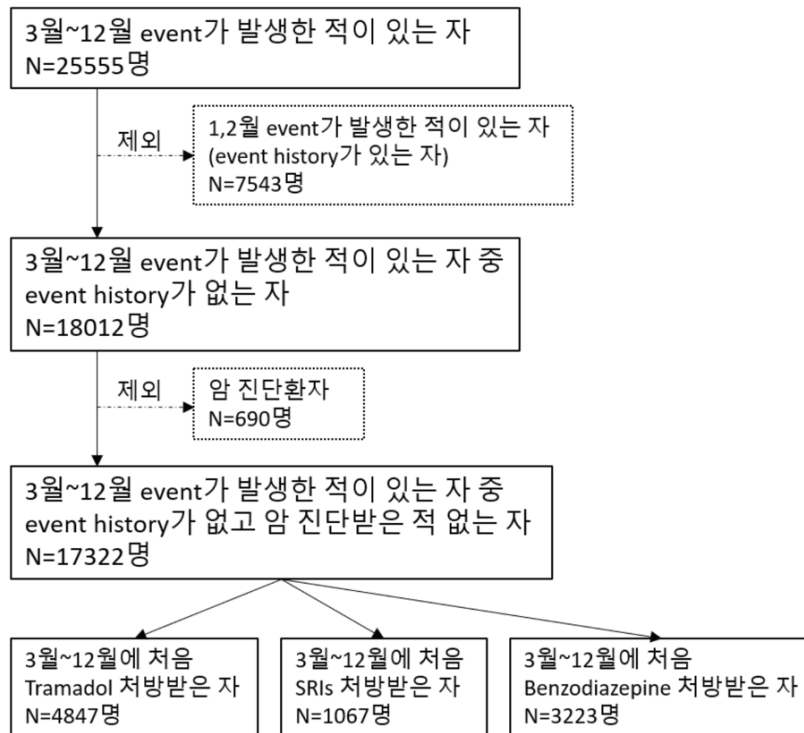


Figure 4.1. Flow diagram of patient selection.

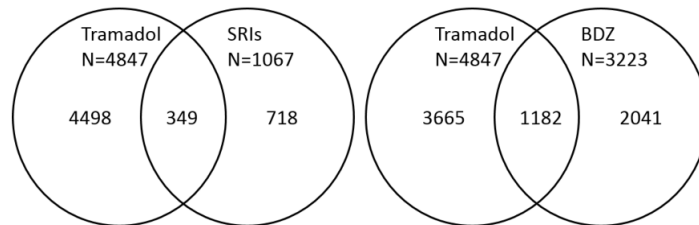


Figure 4.2. Venn diagram of patients taking tramadol, SRIs, and BDZ. SRI = serotonin reuptake inhibitor; BDZ = benzodiazepines.

본 연구에서 사용될 사건은 약물의 복용에 의한 부작용으로 다음과 같은 원인에 의한 입원, 응급실의 방문으로 정의한다: F11(아편유사제 사용에 의한 정신 및 행동장애), G25(기타 추체외로 및 운동장애), 뇌전증(epilepsy), 신부전(renal failure), 낙상(fall), 고관절 골절(hip fracture).

연구대상자의 일반적인 특성은 Table 4.1에서 확인할 수 있다. tramadol, SRIs, BDZ 세 약물 모두 성별, 연령별 분포에 큰 차이는 없다. 하지만, 총 약물 복용 기간에는 어느 정도 차이가 존재한다. 즉, tramadol, BDZ, SRIs 순으로 개인별 총 약물 복용 기간이 길게 나타나는데, 이는 tramadol보다 항정신성 의약품으로 사용되는 BDZ가 장기 복용의 경향이 크고, 항우울제로 사용되는 SRIs는 장기 복용의 경향이 더 큰 특징을 반영하고 있다.

Table 4.1. Characteristics of patients taking tramadol, SRIs, and BDZ

		Tramadol (<i>N</i> = 4,847)	SRIs (<i>N</i> = 1,067)	BDZ (<i>N</i> = 3,223)
Sex	Male	1,809 (37.3%)	366 (34.3%)	1,214 (37.7%)
	Female	3,038 (62.7%)	701 (65.7%)	2,009 (62.3%)
Age(years)	Min	65	65	65
	Q1	72	73	73
	Median	78	77	78
	Q3	83	82	83
	Max	100	96	100
Total exposure period (days per patient)	Min	1	2	1
	Q1	4	24	8
	Median	11	59	22
	Q3	33	129.5	67
	Max	304	300	305

SRI = serotonin reuptake inhibitor; BDZ = benzodiazepines.

4.2. 베이지안 포아송 모형

4.1절에서 결정된 연구대상자의 데이터를 one-drug exposure 모형과 multi-drug exposures 모형에 차례로 적용하였다. 베이지안 접근법으로 분석하기 위해 3.1절에서 소개한 정규분포와 라플라스분포를 사전분포로써 각각 고려하였다. 이때 각 계수들에 대해서 무정보적인 사전분포를 가정하기 위해 $N(0, 100)$ 인 정규분포와 $Laplace(\mu = 0, b = 5)$ 인 라플라스분포를 사용하였다. 라플라스분포의 척도 모수 $b = 5$ 는 분산값이 50으로 무정보적인 사전분포로써 사용하기에 충분히 크다고 판단하였다. 모수 추정방법으로는 3.2절에서 제시한 분산조정 메트로폴리스 알고리즘을 사용하였는데, 50,000번의 반복시행과 25,000번의 제거(burn-in)를 통해 얻은 표본을 바탕으로 추정치를 계산하였다. 각 모수들의 trace plot과 Gelman과 Rubin의 \hat{R} 을 사용하여 추정치의 수렴여부를 확인하였다.

4.3. 분석 결과

MCMC 알고리즘을 통해 추출된 각 모수의 표본값들의 trace plot 확인 결과 수렴에 큰 문제가 없음을 보여주었고, Gelman과 Rubin의 \hat{R} 값 역시 반복수(iteration)가 증가함에 따라 1에 가까운 값에 수렴하고 있었기 때문에 모든 모수들의 수렴에 큰 문제가 없음을 확인할 수 있었다. 또한, 정규 사전분포와 라플라스 사전분포의 결과가 크게 차이가 나지 않았기 때문에 본 모형은 사전분포에 크게 민감하지 않다는 결론을 내릴 수 있었다. 따라서 분석 결과로써 정규 사전분포의 경우만을 제시하려고 한다.

Tramadol, SRIs, BDZ 세 약물을 각각 독립적으로 분석한 one-drug exposure 모형의 결과에 따르면, tramadol에 대한 β 추정값은 0.84로 tramadol을 복용한 기간에서의 부작용 발생률은 복용하지 않은 기간에서의 부작용 발생률보다 약 2.31($= \exp(0.84)$)배 더 높게 나왔다 (C.I. = (2.14, 2.51)). SRIs와 BDZ에 대해서는 각각 1.63배, 1.84배로 약간 더 낮지만 여전히 유의한 정도의 효과를 보여주었다.

Table 4.2에서는 multi-drug exposures 모형의 결과로써 tramadol과 다빈도 병용약물인 SRIs, BDZ의 동시 사용에 따른 부작용 발생의 상호작용에 대한 효과를 보여주고 있다. Tramadol만을 단독으로 복용한 기간에서의 부작용 발생률은 아무것도 복용하지 않은 기간에서의 부작용 발생률보다 약 2.46배 높고, SRIs만을 단독으로 복용한 기간에서의 부작용 발생률은 그렇지 않은 경우의 부작용 발생률보다 약 1.97배 높게 나타났다. Tramadol과 SRIs 두 약물을 고려한 모형에서의 결과는 하나의 약물만 고려한

Table 4.2. Multi-drug exposures model results: posterior means and 95% credible intervals of event rate

Parameter		Posterior mean	95% credible interval
Tramadol + SRIs model	tramadol	2.46	(2.26, 2.67)
	SRIs	1.97	(1.73, 2.28)
	Interaction	4.85	(3.17, 7.14)
Tramadol + BDZ model	tramadol	2.58	(2.38, 2.81)
	BDZ	2.16	(1.97, 2.39)
	Interaction	4.95	(3.93, 6.33)

SRI = serotonin reuptake inhibitor; BDZ = benzodiazepines.

모형에서의 결과보다 약간 높은 추정값을 보이고 있는 것을 확인할 수 있다. 또한, tramadol과 SRIs의 상호작용의 효과는 4.85로 tramadol과 SRIs를 병용할 경우 부작용 위험은 tramadol 단독 복용 시의 부작용 위험보다 약 9.6배(= 4.85×1.97) 더 높게 나타났다. 또한 SRIs 단독 복용 시의 위험보다도 약 12배(= 4.85×2.46) 더 높게 나타나서 tramadol과 SRIs를 병용할 경우 부작용 위험은 더욱 증가한다는 것을 알 수 있다.

또 다른 다빈도 병용약물인 BDZ 역시 비슷한 결과를 보여주고 있다. 오히려 효과의 크기에서는 SRIs보다 더 크게 나타나고 있음을 알 수 있다. 예를 들어, tramadol과 BDZ를 병용할 경우 부작용 위험은 tramadol 단독 복용 시의 부작용 위험보다 약 10.7배(= 4.95×2.16) 더 높게 나타났다. tramadol과 BDZ 역시 병용할 경우 부작용 위험은 더욱 증가한다는 것을 알 수 있다.

5. 결론 및 논의

자기-대조 환자군(self-controlled case series; SCCS) 연구는 비교적 최근에 제안된 새로운 역학 연구 방법으로써 개인 간 비교가 아닌 개인 내 비교를 가정하고 있기 때문에 대조군의 설정이 자유롭고 그에 따라 통계적인 편의를 줄일 수 있는 장점을 가지고 있다. 이런 SCCS 연구를 기반으로 최근에 사용량이 급격히 증가하고 있는 마약성 진통제인 tramadol이 항우울제나 항정신성 의약품인 SRIs나 BDZ와 동시에 사용되었을 때 어떤 상호작용을 일으키는지를 분석해보았다. 분석 결과 tramadol과 SRIs 사이에는 약물 상호작용이 존재하며, tramadol과 BDZ 사이에도 역시 약물 상호작용이 존재함을 확인할 수 있었다. Tramadol과 SRIs, BDZ를 병용할 경우 뇌전증, 신부전, 낙상, 고관절 골절 등의 부작용 위험이 크게 증가함을 알 수 있었다. 또한 분석 방법으로 사용한 베이지안 조건부 포아송 모형에서 사전분포의 민감도를 고려하기 위해 가정한 두 가지 서로 다른 사전분포 (정규 사전분포, 라플라스 사전분포)는 추정치의 결과에서 큰 차이를 보여주지 않았다. 이러한 분석 결과를 통해 만성 통증 환자들은 여러 의료가 관을 통해 의도치 않게 tramadol과 다빈도 병용약물들을 병용하게 되어 부작용 위험이 증가할 수 있고 특히 고령 환자의 경우는 부작용에 더 민감하기 때문에 약물의 상호작용이 있는 약물들의 병용에 주의해야 한다는 사실을 알게 되었다.

본 모형에서는 2.2절에서 언급한대로 두 가지 기본적인 조건을 가정하고 있다: (i) 약물의 복용 여부를 조건부로 부작용들의 발생은 서로 독립이다 (ii) 현재의 약물 복용 여부를 조건부로 과거의 부작용 발생이 미래의 약물 복용에 영향을 미치지 않는다. 통상적으로 부작용이 한 번만 발생하기도 하지만 한 번 이상 반복적으로 발생하는 환자의 경우도 종종 생기기 때문에 부작용들 사이의 독립성을 확실히 보장할 수가 없다. 또한 과거의 부작용 발생으로 인한 약물의 복용도 흔히 일어나는 현상이기 때문에 위의 두 가정은 위배되기 쉽다. 이러한 단점을 보완하기 위해 부작용들 사이의 연관성을 고려한 SCCS 모형 (Farrington과 Hocine, 2010; Farrington 등, 2011; Simpson, 2012)을 본 데이터에 적용해 보는

것은 좋은 후속 연구가 될 수 있을 것이다. 또한, 본 논문에서는 임상적으로 다소 짧은 기간의 데이터 (1년 치)를 사용하여 분석하였는데 이때 연구대상자를 추출할 때 부작용 발생력과 약물 복용력을 단 2개월 (1월과 2월)만 고려하여 그 효과를 충분히 제거하지 못했을 수도 있다. 따라서 분석 데이터의 기간을 확장하여 부작용 발생력과 약물 복용력 등을 더욱 보수적으로 반영할 필요가 있을 것이다. 여기에 나이 또는 기타 다른 약물의 사용을 공변량으로 사용한다면 모형의 의미가 더욱 풍부해질 수 있을 것이다. 또한, 부작용의 발생이 자주 일어나는 것은 아니므로 발생 여부를 반응변수로 하여 로지스틱 회귀 모형을 시행하여 포아송 모형의 결과와 비교해보는 것도 의미있는 추가 분석이 될 것이다. 마지막으로 약물의 종류를 여러 개로 하는 multi-drug exposures 모형에 여러 개의 다른 부작용의 종류를 고려하는 multi-drug/multi-event 모형으로 일반화하는 것 또한 향후 연구과제가 될 수 있을 것이다.

References

- Cawley, G. C. and Talbot, N. L. C. (2010). On over-fitting in model selection and subsequent selection bias in performance evaluation, *Journal of Machine Learning Research*, **11**, 2079–2107.
- DiDiodato, G. and Fruchter, L. (2019). Antibiotic exposure and risk of community-associated *Clostridium difficile* infection: a self-controlled case series analysis, *American Journal of Infection Control*, **47**, 9–12.
- Farajidana, H., Hassanian-Moghaddam, H., Zamani, N., and Sanaei-Zadeh, H. (2012). Tramadol-induced seizures and trauma, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **16**, 34–37.
- Farrington, C. P. (1995). Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation, *Biometrics*, **51**, 228–235.
- Farrington, C. P., Anaya-Izquierdo, K., Whitaker, H. J., Hocine, M. N., Douglas, I., and Smeeth, L. (2011). Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods, *Journal of the American Statistical Association*, **106**, 417–426.
- Farrington, C. P. and Hocine, M. N. (2010). Within-individual dependence in self-controlled case series models for recurrent events, *Journal of the Royal Statistical Society, Series C*, **59**, 457–475.
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., Dunson, D. B., Vehtari, A., and Rubin, D. B. (2014). *Bayesian Data Analysis*, CRC Press, New York.
- Haario, H., Saksman, E., and Tamminen, J. (2005). Componentwise adaptation for high dimensional MCMC, *Computational Statistics*, **20**, 265–273.
- Kesavan, S. and Sobala, G. M. (1999). Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **92**, 474–475.
- Madigan, D., Simpson, S., Hua, W., Paredes, A., Fireman, B., and Maclure, M. (2015). The self-controlled case series: recent developments, *Self-Controlled Case Series 1*, Columbia University.
- Mahlberg, R., Kunz, D., Sasse, J., and Kirchheiner, J. (2004). Serotonin syndrome with tramadol and citalopram, *American Journal of Psychiatry*, **161**, 1129.
- Petersen, I., Douglas, I., and Whitaker, H. (2016). Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs, *The BMJ*, **354**, i4515.
- Scheck, J. (2016). Tramadol: The Opioid crisis for the rest of the world, *The Wall Street Journal*. Available from: <https://www.wsj.com/>
- Simpson, S. E. (2012). A positive event dependence model for self-controlled case series with applications in postmarketing surveillance, *Biometrics*, **69**, 128–136.
- Spoelhof, B., Farrokh, S., and Rivera-Lara, L. (2017). Drug interactions in neurocritical care, *Neurocritical Care*, **27**, 287–296.
- Whitaker, H.J., Farrington, C.P., Spiessens, B., and Musonda, P. (2006). Tutorial in biostatistics: The self-controlled case series method. *Statistics in Medicine*, **25**, 1768–1798.
- Whitaker, H. J. and Ghebremichael-Weldeselassie, Y. (2019). Self-controlled case series methodology, *Annual Review of Statistics and Its Application*, **6**, 241–261.

베이저안 포아송 모형을 적용한 자기-대조 환자군 연구에서의 약물상호작용 위험도 분석

이은채^a, 황범석^{a,1}

^a중앙대학교 응용통계학과

(2020년 1월 7일 접수, 2020년 1월 10일 수정, 2020년 1월 11일 채택)

요약

자기-대조 환자군(self-controlled case series; SCCS) 연구는 별도의 대조군 없이 환자의 비노출기간을 대조기간으로 설정하여 노출기간에 대한 상대적인 발생 위험도를 측정하는 역학 연구의 한 방법이다. 이 방법은 대조군을 선정할 때 발생하는 편의를 최소화할 수 있는 장점이 있어서 약물 복용 후 이상반응 발생 위험도를 측정하기 위한 방법으로 전통적으로 많이 사용되어왔다. 본 연구는 SCCS 연구를 바탕으로 두 개 이상의 약물을 동시에 사용했을 때 그 부작용의 위험이 어떻게 증가하는지 살펴보고자 한다. 마약성 진통제 유사체인 tramadol과 다빈도 병용 약물 간 약물상호작용에 대해 조건부 포아송 모형을 가정하고 분석하였다. 이때 베이저안 추론법을 사용하여 최대가능도추정량이 지니고 있는 과대적합 문제를 해결하며, 사전분포의 민감도를 측정하기 위해 정규 사전분포와 라플라스 사전분포를 가정하여 모형화하였다.

주요용어: 메트로폴리스-헤스TINGS 알고리즘, 베이저안 추론, 약물상호작용, 자기-대조환자군 연구, Tramadol

이 논문은 2018년도 중앙대학교 CAU GRS 지원에 의하여 작성되었고, 2019년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (NRF-2019R1C1C1011710). 본 논문에서 사용한 자료는 건강보험심사평가원 환자표본자료(HIRA-APS-2016)를 활용한 것이며, 연구결과는 건강보험심사평가원 및 보건복지부와 관련이 없음을 밝힙니다.

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