

란게르한스 세포의 출현횟수 에 대한 통계적 고찰¹⁾

이 기 원²⁾

요 약

자궁경부암을 대상으로 란게르한스 세포와 악성변화의 연관성을 연구할 때 사용할 수 있는 통계적 방법을 제시하였다. 포아슨 확률모형에 바탕을 두어 설정된 여러 가능한 부모형 가운데 관찰치에 가장 적합한 모형을 AIC유형의 모형선택 기준에 의하여 선택하였다. 모형선택 기준의 표본분포는 불스트랩을 이용하여 근사시키고 추정량의 표본분포는 정규근사를 이용하여 구하였다.

1. 문제의 개요

이민철 등(1989)은 자궁경부암을 대상으로 S-100단백을 이용하여 검출되는 란게르한스 세포와 악성변화의 연관성에 대하여 연구한 바 있다. 이 연구에서는 한림대학교 의과대학 부속병원 병리과에 의뢰된 생검 및 외과적출물 중 자궁경부 이형성증, 상피내암 및 침윤성편평상피세포암으로 진단된 37예와 대조군으로 자궁경부암과 자궁근종으로 수술한 16예의 조직이 사용되었다. 관찰되는 양성세포의 갯수에 대하여는 다음과 같이 등급을 정하였다.

양성세포의 갯수	0	1	2~4	5이상
등 급	-	+	++	+++

이러한 방식에 따라 각 관찰 대상의 상태와 세포 갯수의 관계를 분류한 결과는 다음과 같았다.

1) 이 연구는 1992년도 한림대학교 학술연구조성비에 의하여 이루어졌다.

2) (200-702) 강원도 춘천시 옥천동 1번지 한림대학교 통계학과 조교수

	-	+	++	+++	계
Chronic cervicitis (대조군)	8	8	0	0	16
Dysplasia (이형성증)	0	6	7	0	13
Carcinoma <i>in situ</i> (상피내암)	0	2	6	6	14
Invasive carcinoma (침윤)	0	1	3	6	10
계	8	15	14	16	53

이 결과에 대하여 이민철 등(1989)은 란게르한스 세포가 이형성증, 상피내암 그리고 침윤암으로 진행함에 따라 숫적으로 증가되어 나타났으며, 따라서 란게르한스 세포가 증가함에 따라 암변형(neoplastic transformation)을 일으키며 종양세포와 밀접한 관계를 가지고 있지 않은가라고 결론내리고 있다.

본 연구에서는 모형선택(model selection)의 관점에서 이 자료의 통계적 분석 방법을 제시하고 이에 수반되는 제문제에 대하여 답하고자 한다. 일정면적에서 관찰되는 세포의 갯수에 대하여 확률모형을 세우는 문제이므로 포아슨분포를 그 바탕으로 하여 각 등급에 따른 출현률을 비교하는 문제로 파악할 수 있는 데, 원래의 출현횟수가 기록에 남아 있지 않고 위의 등급에 따른 분할표만 있기 때문에 피어슨타일의 최소카이제곱법이 자연스럽게 출현률의 추정방법으로 떠오르게 된다. 처음에는 그 분포에 제한을 두지 않고 적합시켜 모형선택기준을 비교하고 다음에는 분포를 적절히 절단시킨 후 같은 방법으로 관찰치에 가장 적합한 모형을 고른다. 여러 가지 최소카이제곱법에 대한 소개와 최우추정법과의 비교에 대한 참고문헌으로는 Berkson(1980)을 들 수 있다.

제 2절에서는 각 부모형(submodel)들을 소개하고 각 부모형에 대한 포아슨 출현률을 최소카이제곱법으로 구하여 비교한다. 또한 이 절에서는 AIC형태의 모형선택기준을 이용하여 어떤 부모형이 가장 관찰치에 적합한지를 판정한다. 제 3절에서는 모형선택기준과 추정된 출현률의 통계적 성질을 규명한다.

2. 출현률의 추정

란게르한스세포의 출현횟수가 암 상태의 악화에 따라 증가하는지 여부를 알기 위하여 다음과 같이 문제를 파악하였다. 먼저 표현을 간결히 하기 위하여 대조군을 1집단, 이형성증으로 진단된 집단을 2집단, 상피내암으로 진단된 집단을 3집단, 그리고 침윤성편평상피세포암으로 진단된 집단을 4집단이라고 부르자. 우선

제안된 포아슨 분포에 대하여 절단시키지 않는 경우와 절단을 시키는 경우로 나누어 모형을 세울 수 있다.

2.1. 절단시키지 않는 경우

각 상태에서의 포아슨 출현률을 각각 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, 그리고 λ_4 라 하면 위의 자료에 대하여 $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3 \leq \lambda_4$ 인 관계를 설정할 수 있으며 등호의 성립 여부에 따라 여러 가지 부모형들을 생각할 수 있다. 모두 $2^3=8$ 개의 부모형들을 생각할 수 있으며 각 부모형들이 의미하는 바는 자명하므로 그 설명은 생략하기로 한다. 예를 들어서 B모형은 S-100단백으로 1집단과 2집단은 판별하기가 힘들지만 그 이상의 증증은 잘 판별해 낼 수 있음을 의미한다. 여기서 p 는 그 모형에 관련되는 모수의 갯수를 의미한다.

A모형 ($p=4$); $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 < \lambda_4$.

B모형 ($p=3$); $\lambda_1 = \lambda_2 < \lambda_3 < \lambda_4$.

C모형 ($p=3$); $\lambda_1 < \lambda_2 = \lambda_3 < \lambda_4$.

D모형 ($p=3$); $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 = \lambda_4$.

E모형 ($p=2$); $\lambda_1 < \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4$.

F모형 ($p=2$); $\lambda_1 = \lambda_2 < \lambda_3 = \lambda_4$.

G모형 ($p=2$); $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 < \lambda_4$.

H모형 ($p=1$); $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4$.

이와 같이 분류된 자료를 분석할 때 모형선택의 관점에서 많이 쓰이는 상위(discrepancy)들로는 최우추정법을 사용하는 쿨백-라이블러 상위 (Kullback-Leibler discrepancy)와 최소카이제곱법을 사용하는 네이만 타입 카이제곱 상위 (Neyman type chi-square discrepancy)와 피어슨 타입 카이제곱 상위 (Pearson type chi-square discrepancy)가 있다. 이 중 네이만 타입 상위는 관찰치가 없는 경우에 그 기대값으로 대치하여야 하는 번거로움이 있고 쿨백-라이블러 상위는 출현률을 추정하는 단계까지는 별 문제가 없으나 카이제곱통계량과 같은 취급을 받는 디비언스(deviance)의 계산에서 네이만 타입 상위와 같은 문제점을 야기시킨다. 그러므로 서론에서 지적한 바와 같이 본 문제에 있어서 포아슨 출현률을 추정하는 데에는 피어슨 타입의 최소카이제곱법이 적합하다고 판단된다. 따라서 출현률의 추정값은 다음의 양을 최소로 하는 λ 값으로 결정된다.

$$\sum \{O - E(\lambda)\}^2 / E(\lambda), \quad (2.1)$$

단 여기서 O값들은 각 등급에서 실제로 관찰된 대상의 숫자를 의미하고 E값들은 포아슨 확률분포로부터 각 등급에 기대되는 수효율을 의미한다. (2.1)식을 최소로 하는 λ 값을 찾는 데 있어서는 이 식이 λ 에 대하여 볼록함수라는 사실이 매우 중요하게 쓰인다. 이 경우의 E값들을 구체적으로 표현하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned} E(-) &= n \exp(-\lambda), \\ E(+) &= n\lambda \exp(-\lambda), \\ E(++) &= n \exp(-\lambda)(\lambda^2/2! + \lambda^3/3! + \lambda^4/4!), \\ E(+++) &= n - E(-) + E(+) + E(++) . \end{aligned} \quad (2.2)$$

(2.1)을 최소로 하는 λ 값을 구하기 위하여 본 연구에서는 보통 사용되는 반복적 방법(iterative method) 대신 탐색방법(search method)을 사용하였는데, 이는 후자가 더 간편하게 사용할 수 있었기 때문이다. 탐색방법의 경우 일정한 크기의 격자(grid)를 놓고 그 중 (2.1)의 최소값을 주는 점을 찾는 방법과 필요한 점들을 일양분포(uniform distribution)로부터 랜덤(random)하게 추출하여 늘어 놓고 그 중 (2.1)의 최소값을 주는 점을 찾는 방법이 있는데 양쪽을 다 사용하여 본 결과 랜덤탐색방법이 더 시간이 걸린다는 것 외에는 별 차이가 없어서 격자탐색방법에 의한 결과만을 기록하였다.

A모형의 경우가 기본이 되는 데 포아슨분포의 평균과 분산이 모두 λ 라는 사실을 이용하여 (2.2)중 $E(-) = n \exp(-\lambda)$ 인 관계에서 E대신 O를 대입하여 얻는 λ 값 0.6931을 격자의 가운데 점으로 놓고 대략 $\pm 2 \times 0.6931^{1/2}$ 만큼 양쪽으로 격자점들을 늘어놓고 그중 가장 작은 카이제곱값을 주는 점을 찾으면 된다. 2집단 및 기타 경우에는 - 등급에서 관찰치가 없으므로 두번째 관계식, $E(+) = n\lambda \exp(-\lambda)$ 을 이용하여 격자점들을 늘어놓게 된다. 일단 A모형에서의 출현률들을 추정하고 나면 그 밖의 모형들에 대하여 출현률을 추정하는 것은 쉬운 일이 된다.

탐색작업이 끝나면 출현률의 추정값과 그 점에서의 최소카이제곱값이 기록된다. 이 최소제곱값은 3절에서 모형선택기준을 계산하는 데 쓰이게 된다. 이 때에 추정된 출현률의 표준오차는 Rao(1957)에 근거하여 계산하였는데 이에 대하여는 3절에서 자세히 검토하고자 한다. 원 자료로부터 기대하던 바와 같이 상태가 악화됨에 따라 란게르한스세포의 출현률도 증가함을 알 수 있다.

표1. 출현률의 추정값과 최소카이제곱값 (절단 않는 경우)

모형	출현률의 추정값	표준오차	최소카이제곱값
A	$\lambda_1 = 0.62$	0.1994	3.4288
	$\lambda_2 = 1.73$	0.4171	3.8095
	$\lambda_3 = 3.95$	0.6024	1.6049
	$\lambda_4 = 4.73$	0.8685	1.4937
B	$\lambda_1=\lambda_2 = 1.06$	0.2104	1.7730
C	$\lambda_2=\lambda_3 = 2.81$	0.3179	5.8248
D	$\lambda_3=\lambda_4 = 4.26$	0.4457	3.1552
E	$\lambda_2=\lambda_3=\lambda_4 = 3.26$	0.3066	8.8147
F	B모형과 D모형 참조		
G	$\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3 = 2.09$	0.2156	12.8178
H	$\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3=\lambda_4 = 2.76$	0.2275	29.4361

2.2 절단된 포아슨 모형

한편 실제 란게르한스세포의 검출작업을 수행한 연구원들의 의견에 의하면 대조군의 경우에 양성세포의 출현횟수는 기껏해야 하나 정도이고 그 외의 경우에 있어서 양성세포가 하나도 검출되지 않는 경우는 없다는 것이었다. 그들의 의견을 참작하여 절단된 형태의 포아슨 분포를 고려하여 보자. 이 경우에 바뀌는 것은 (2.2)에 주어진 E값들이다. 먼저 1집단의 경우에는 성공확률이 $\lambda/(1+\lambda)$ 인 이항분포와 같아서 그 기대값들이 다음과 같이 주어진다.

$$E(-) = n/(1+\lambda), \quad E(+) = n\lambda/(1+\lambda). \quad (2.3)$$

그 외의 경우에는 출현횟수가 1 이상일 확률이 $1 - \exp(-\lambda)$ 이므로 그 기대값들이 각각 다음과 같이 주어진다.

$$\begin{aligned} E(+) &= n\lambda \exp(-\lambda) / \{1 - \exp(-\lambda)\}, \\ E(++) &= n \exp(-\lambda) (\lambda^2/2! + \lambda^3/3! + \lambda^4/4!) / \{1 - \exp(-\lambda)\}, \\ E(++) &= n - E(+) + E(++) . \end{aligned} \quad (2.4)$$

이렇게 모형을 설정하면 2.1에서와는 달리 가능한 부모형들이 다음의 4 가지이다.

A모형 ($p=4$); $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 < \lambda_4$.

C모형 ($p=3$); $\lambda_1 < \lambda_2 = \lambda_3 < \lambda_4$.

D모형 ($p=3$); $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 = \lambda_4$.

E모형 ($p=2$); $\lambda_1 < \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4$.

2.1절에서와 같은 방법으로 출현률의 추정값 및 표준오차, 그리고 그 점에서 구해지는 최소카이제곱값을 구하여 표2에 기록하였다. 이항분포모형인 λ_1 을 제외하면 그 출현률이 절단시키지 않은 포아슨분포를 사용하였을 때와 거의 같으나 최소카이제곱값들은 절단시키지 않은 포아슨분포를 사용하였을 때보다 대부분 줄어들었음을 알 수 있다.

표2. 출현률의 추정값과 최소카이제곱값 (절단시킨 경우)

모형	출현률의 추정값	표준오차	최소카이제곱값
A	$\lambda_1 = 1.00$	0.2500	0.0000
	$\lambda_2 = 1.35$	0.4376	0.2400
	$\lambda_3 = 3.91$	0.6313	1.2981
	$\lambda_4 = 4.70$	0.8421	1.3906
C	$\lambda_2 = \lambda_3 = 2.72$	0.3883	3.7581
D	$\lambda_3 = \lambda_4 = 4.23$	0.5052	2.7649
E	$\lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = 3.20$	0.3529	7.0065

2.3. 모형선택

Linhart and Zucchini(1986)는 모형선택분야에 대한 개관을 알 수 있는 참고문헌이다. 이 책의 4.1.2절에서는 이와 같은 피어슨 타이의 모형선택기준에 대하여 자세한 설명이 나와 있다. 위의 문제에 대하여는 계산의 편리를 도모하는 뜻에서 AIC타이의 모형선택기준인 $\text{sum}(\chi^2) + 2p$ 를 사용하기로 한다. 이와 유사한 다른 모형선택기준을 사용하더라도 결론에는 큰 차이가 없게 된다. 먼저 절단시키지 않은 경우에 각 부모형의 모형선택기준값들을 계산하여 표3에 기록하였다.

표3. 모형선택기준값 (절단 않는 경우)

모형	$\text{sum}(\chi^2)$	p	$\text{sum}(\chi^2) + 2p$
A	10.3369	4	18.3369
B	4.8786	3	10.8786
C	10.7473	3	16.7473
D	10.3935	3	16.3935
E	12.2435	2	16.2435
F	4.9281	2	8.9281
G	14.3115	2	16.3115
H	29.4361	1	31.4361

가장 작은 기준값을 주는 부모형을 선택하는 것이 규칙이므로 F모형이 가장 관찰치를 잘 적합시키고 있는 것으로 나타났다. 이는 즉 대조군과 이형성증집단, 편평상피집단과 침윤집단은 잘 판별이 되지 않지만 대조군과 이형성증집단을 한 집단으로 보고 편평상피집단과 침윤집단을 한 집단으로 묶어서 보았을 때, 그 두 집단은 잘 판별이 된다는 의미이다.

그 다음의 기준값은 B모형에 주어졌는데, 이는 대조군과 이형성증집단은 잘 판별이 되지 않으나 그 외의 집단과는 잘 판별이 된다는 의미이다. 이러한 결론은 실제 자료에서 느낄 수 있는 바와는 상당히 거리가 있다. 역시 대조군은 별개의 집단으로 보는 것이 타당하다고 생각된다. 이러한 느낌에 바탕을 둔 절단모형에 대하여 모형선택기준값을 구하면 표4의 결과가 얻어진다.

이 때 가장 작은 기준값은 D모형 즉 편평상피집단과 침윤집단의 판별이 잘 안 된다는 모형이 주고 있다. 이는 절단시키지 않은 경우의 F모형에 해당한다고 볼 수 있다. 그 다음으로 작은 기준값은 A모형이 주고 있는 데 이는 절단시키지 않은 경우의 B모형에 해당하여 두 가지 다른 접근방법이 대조군을 어떻게 보느냐의 관점을 제외하고는 일치된 결론을 끌어내고 있음을 알 수 있다. 두 가지 경우를 통틀어서 절단시키지 않은 경우의 F모형이 가장 작은 모형선택기준값을 주고 있다.

표4. 모형선택기준값 (절단시킨 경우)

모형	sum(χ^2)	p	sum(χ^2) + 2p
A	2.8287	4	10.8287
C	5.1487	3	11.1487
D	3.0049	3	9.0049
E	7.0065	2	11.0065

3. 추정된 출현률과 모형선택기준의 표본분포

2.3절에서 계산한 출현률의 추정값과 모형선택기준값들은 다같이 표본의 변동에 따라 역시 바뀔 수 있는 값들이다. 따라서 전반적인 변동의 폭, 즉 표준오차를 계산할 필요가 생긴다. 추정된 출현률의 표본분포에 대하여는 Rao(1957)의 결과가 있는데 이를 우리 문제에 적용시키면 다음과 같이 요약할 수 있다.

2.1절 및 2.2절의 가정하에서 $p_j(\lambda)$ 를 j 번째 등급의 출현확률이라하고 $p'_j(\lambda)$ 를 그 λ 에 대한 도함수라고 하면 (2.1)을 최소로 하는 $\hat{\lambda}$ 에 대하여 $n^{1/2}(\hat{\lambda}-\lambda)$ 의 분포는 표본의 크기 n 이 증가함에 따라 평균이 0이고 분산이 $(\sum p'^2/p)^{-1}$ 인 정규분포로 수렴하게 된다. 단 여기서 \sum 는 모든 등급에 대하여 합하는 것이고 p 및 p' 은 $p_j(\lambda)$ 및 $p'_j(\lambda)$ 를 각각 나타낸다. 또한 $\sum p'(\hat{\lambda})^2/p(\hat{\lambda})$ 는 표본의 크기가 커짐에 따라 $\sum p'^2/p$ 으로 약수렴한다.

표1과 표2에 주어진 표준오차값들은 이 사실을 이용하여 계산한 것이다. 또한 이 사실은 추정량의 표본분포가 정규곡선에 가까울 것임을 시사해 준다. 이러한 생각은 불스트랩분포의 확률적근사(stochastic approximation to the bootstrap distribution)를 이용하여 다음과 같이 확인할 수 있다.

그림 1은 출현률의 추정량, $\hat{\lambda}$ 의 분포를 불스트랩 방법으로 근사시킨 것인 데 이 방법의 개요는 다음과 같다.

- (i) 절단시키지 않은 경우의 B모형에 대하여 $\lambda_1 = \lambda_2$ 를 적합시키면 출현률 1.06인 포아슨분포가 얻어진다.
- (ii) 출현률 1.06인 포아슨분포로부터 크기가 29인 랜덤표본을 추출하여 1절에 기술한 방식에 따라 여러 등급으로 나누어 이 불스트랩 표본에 대한 최소카이제곱추정량을 계산한다.

(iii)(ii)의 작업을 여러 번 반복하여 각 블스트랩표본마다 출현률의 최소카이제곱 추정량 및 그 때의 최소카이제곱값들을 구한다. 본 연구에서는 이러한 반복추출의 횟수를 100번으로 하였다.

(vi) 이와 같이 구한 블스트랩추정량 100개의 밀도함수를 추정한다.

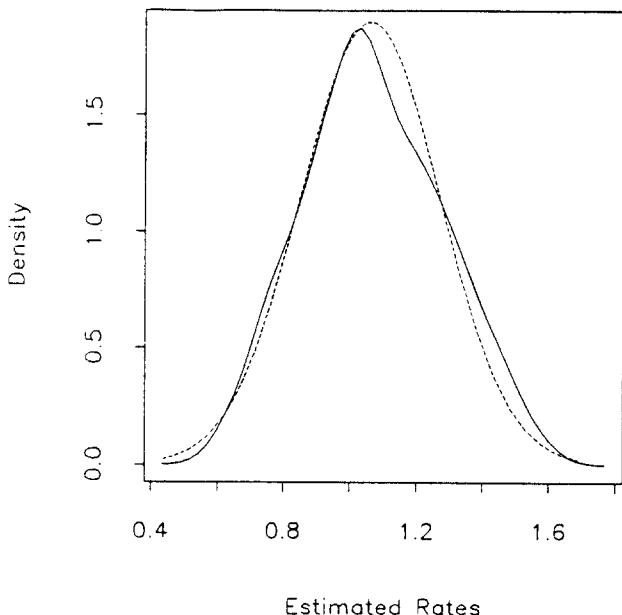


그림 1. Distribution of Estimated Rate

그림 1에서 짙게 이어져 있는 곡선은 100개의 블스트랩 추정량에 대하여 S-PLUS의 density함수에 width를 0.25로 하여 그린 추정된 밀도함수이고 그 배경에 있는 점선은 평균이 1.06이고 표준편차가 0.2104인 정규곡선이다.

다음 모형선택기준의 표본분포에 대하여도 같은 방법을 쓸 수 있는 테 여기서는 절단시키지 않은 경우의 F모형에 국한하여 그 표본분포를 근사시켜 보았다. 이 방법의 개요는 다음과 같다.

- (i) 출현률 1.06인 포아슨분포로부터 크기가 29인 랜덤표본을, 출현률 4.26인 포아슨분포로부터는 크기가 24인 랜덤표본을 추출하여 1절에 기술한 방식에 따라 여러 등급으로 나누어 이 블스트랩 표본들에 대한 최소카이제곱추정량들과 최소카이제곱값들을 계산한다.
- (ii) (i)에서 계산한 최소카이제곱값들로부터 블스트랩 모형선택기준값을 표 4에서 와 같이 구한다.

- (iii) 위의 작업을 여러 번 반복하여 각 블스트랩표본마다 모형선택기준값들을 구한다. 이러한 반복추출의 횟수는 역시 100번으로 하였다.
- (vi) 이와 같이 구한 100개의 블스트랩 모형선택기준값들의 밀도함수를 추정한다.

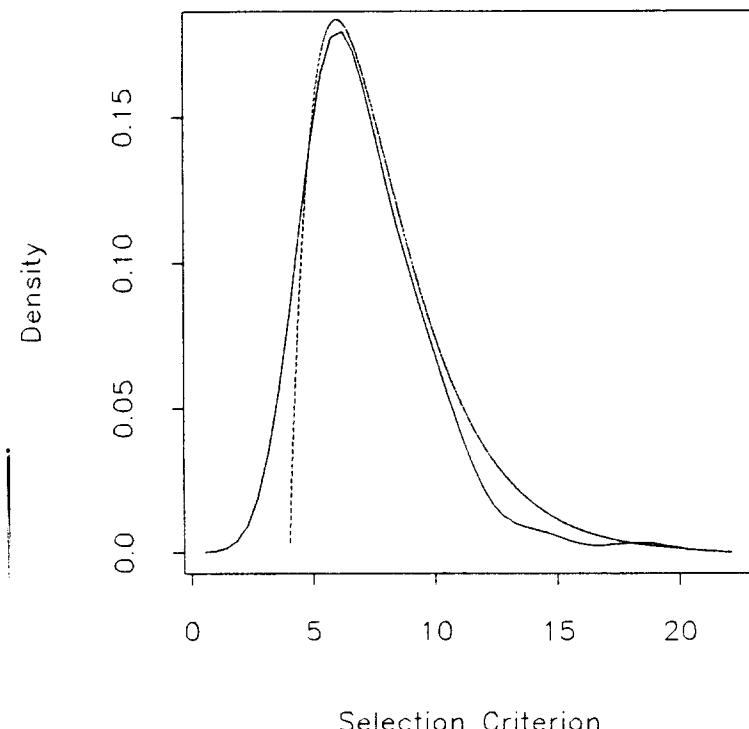


그림 2. Distribution of Selection Criterion

그림 2에서 짙게 이어져 있는 선은 F모형에 대하여 100번 반복하여 구한 모형선택기준들에 대하여 S-PLUS의 density함수에 width를 5.0으로 하여 그린 추정된 밀도함수이고 그 배경에 있는 점선은 자유도가 4인 카이제곱분포를 4만큼 오른쪽으로 옮긴 분포의 확률밀도함수이다. 이는 최소카이제곱값이 작으므로 $\text{sum}(\chi^2)$ 의 분포가 카이제곱분포의 가법성에 의하여 근사적으로 자유도 4인 카이제곱분포에 따를 것으로 예측되기 때문이다.

B모형과 F모형에 대하여 이와 같은 반복작업을 수행하는 가운데 얻어진 모형선택기준값들의 표준오차는 B모형의 경우 3.652, F모형의 경우는 2.356이 나오는데 이는 카이제곱근사로부터 얻어지는 표준오차값, $(2 \times 6)^{1/2}$ 및 $(2 \times 4)^{1/2}$ 과 상당히 근사하다고 볼 수 있다. 따라서 두 모형을 비교할 때 등장한 모형선택기준값들의 차이는 이 표준오차로 충분히 설명이 되므로 이 두 모형간의 차이를 규명

하기 위해서는 보다 많은 표본이 필요하리라고 보여진다.

4. 감사의 글

위의 자료를 사용할 수 있도록 허락하여 주신 한림대학교 의과대학 병리학교실의 이민철교수님께 감사드린다.

< REFERENCES >

- [1] Berkson, J.(1980). "Minimum chi-square, not maximum likelihood," *Annals of Statistics* 8, 457-469.
- [2] Efron, B.(1979). "Bootstrap methods," *Annals of Statistics*, 7, 1-26.
- [3] Lee, M.C., Park, K.M., Kang, G., Lee, D.Y., Shin, H.S., and Park, Y.E.(1989). "An immunohistochemical study on the subpopulation of Langerhans cells in cervical carcinoma using S-100 protein." *Technical Report, Dept. of Pathology, Hallym University*.
- [4] Linhart and Zucchini(1986). *Model Selection*, Wiley, New-York.
- [5] Rao, C.R.(1957). "Theory of the method of estimation by minimum chi-square." *Bulletin of the International Statistical Institute*, 35(2), 25.

A Statistical Consideration on the Number of Occurrences of Langerhans Cells

Kee-Won Lee¹⁾

Abstract

A statistical method to investigate the relationship between the occurrence of Langerhans cells and the neoplastic transformation of uterine cervix. The best fitting submodel which satisfies the selection criterion similar in type to AIC is selected among the possible submodels based on Poisson probability models. A bootstrap method is used to approximate the sampling distribution of the selection criterion and the usual normal approximation is used to find the asymptotic distribution of the estimated rates.

1)Department of Statistics, Hallym University, Chunchon 200-702, Korea.