

반복측정자료 분석에 대한 고찰: 신장이식 환자의 신기능 부전 연구를 중심으로 *

박태성¹⁾ 이승연²⁾ 성건형³⁾ 강종명⁴⁾ 강경원⁵⁾

요약

신장이식 수술을 받은 114명의 환자를 대상으로 이식 수술 후에 나타나는 신기능 부전에 영향을 미치는 인자들을 밝히기 위한 통계분석을 실시하였다. 신기능의 변화는 혈청 크레아티닌값을 통해 조사하였고 각 환자들로부터 이식 후 1년에서 5년 사이의 혈청 크레아티닌값을 평균 3개월 간격으로 반복적으로 측정하였다. 크레아티닌의 역수값에 영향을 미치는 인자를 조사하기 위해 반복측정자료 분석에 사용되는 회귀모형을 사용하였다. 본 논문에서는 이러한 반복측정자료의 분석 시에 발생하는 상관행렬의 선택에 관한 통계적인 문제점들을 고찰해 보았다.

1. 서론

신장이식 후의 이식신의 평균 수명은 7년 정도로 알려져 있다. 장기적인 이식신 소실의 원인으로는 이식신의 만성 기능부전이 가장 큰 요인이다(Dennis, et al., 1989; Dunn, et al., 1990). 이식신의 만성적인 기능 부전은 만성 신부전 환자에게서 신기능의 감소가 점차적으로 진행되는 것과 유사하다(Lemstrom, et al., 1995). 일반적으로 신기능의 정도를 추정하는데 혈청 크레아티닌값의 역수를 많이 사용한다. 이는 사구체의 여과율의 측정에 비해 정확도는 떨어지지만 검사가 용이하므로 일반적으로 신장질환 환자의 추적 중 반복 검사에 보편적으로 사용된다. 또한 신부전 환자에서 시간에 따라 신기능이 감소하는 것과 혈청 크레아티닌의 역수값이 감소하는 것은 선형의 관계가 있어 신기능 감소의 정도를 예측할 수 있다고 알려져 있다.

본 연구에서는 1988년 이후 한양대학 병원에서 신장 이식 수술을 받은 환자 중 최소 18개월 이상 이식신 기능이 유지된 환자를 대상으로 전향적(prospective)으로 조사하였다(Sung, 1996). 각 환자를 대상으로 하여 수여자의 나이, 수여자의 성별, 공여자의 나이, 공여자의 성별, 거부 반응의 유무를 확인하고 수술 후 시간 경과에 따른 거부 반응의 유무, 혈압, 혈중 요소질소 등을 평균 3개월 간격으로 이식 후 1년부터 5년까지 조사하였다. 총 114명의 환자 중에서 남자는 87명 여자는 27명이었고 평균 연령은 34.1세였다. 신장 공여자는 생체혈연이 75명, 생체 비혈연이 37명, 사체 신이식이 2명이었다. 공여자의 평균 나이는 45.4세

* 이 연구는 96년도 한국과학재단 연구비지원(과제번호: 96-0701-01-01-3)에 의한 결과임.

- 1) (449-791) 경기도 용인시 모현면 왕산리 89, 한국외국어대학교 자연과학대학 통계학과, 부교수
- 2) (143-747) 서울시 광진구 군자동 98, 세종대학교 응용통계학과, 부교수
- 3) (133-791) 서울시 성동구 행당동 산 17번지, 한양대학교 의과대학 내과학 교실, 박사과정 졸업
- 4) (133-791) 서울시 성동구 행당동 산 17번지, 한양대학교 의과대학 내과학 교실, 교수
- 5) (133-791) 서울시 성동구 행당동 산 17번지, 한양대학교 의과대학 내과학 교실, 조교수

표 1.1: 신장 이식 자료의 변수들

변수		변수설명
종속변수	1/CR	혈청 크레아티닌(mg/dl) 역수
독립변수	BUN	혈중 요소질소(mg/dl)
	Bp1	환자의 수축기 혈압(mg/Hg)
	Bp2	환자의 이완기 혈압(mg/dl)
	uGlu	소변의 당 검출(0.5,1,2,3,4)
	uPRO	소변의 단백 검출(0.5,1,2,3,4)
	uWBC	소변의 백혈구 (0:0-4; 1:5-9; 2:10-19; 3:20-29; 4:30-)
	uRBC	소변의 적혈구 (0:0-4; 1:5-9; 2:10-19; 3:20-29; 4:30-)
	Hb	혈중 hemoglobin치(g/dl)
	WBC	혈중 WBC 수
	Plt	혈중 혈소판 수
	UA	uric acid(mg/dl)
	TP	total protein(g/dl)
	Alb	albumin(g/dl)
	Ca	calcium(mg/dl)
	P	phosphorus(mg/dl)
	Chol	cholesterol(mg/dl)
	TG	triglyceride(mg/dl)
	Glu	glucose(mg/dl)
	Tbil	total bilirubin(mg/dl)
	Sex	이식환자의 성별(0:여자, 1:남자)
	Age	이식환자의 수술시 나이
	Reop	2차 이식여부
	D-sex	신장공여자의 성별(0:여자, 1:남자)
	D-age	신장공여자의 나이
	Reject	이식 후 첫1년간 거부반응의 유무
	AZA	면역 억제제로 cyclosporine 사용유무
	Relative	이식환자와 신장 증여자와의 관계(1:혈연관계, 2:비혈연 관계, 3:사체 cadaver 비혈연 관계)

였고 재 이식은 4명이었다. 수술 후 평균 추적 시간은 1년에서 2년 사이가 4명, 2년에서 3년 사이가 8명, 3년에서 4년 사이가 26명, 4년 이상 5년까지가 66명이었다. 전체 환자 중 급성 거부 반응은 36명에게서 발생하였고 이식 후 1년 이후에는 한 환자에게서만 발생하였다. 환자들의 이식 후 1년째의 평균 크레아티닌값은 1.71(mg/dl)이었다. 표 1.1에는 신장 이식 자료에 포함되어 있는 중요한 변수들을 정리해 보았다.

이 자료는 전형적인 반복측정자료의 형태로 같은 환자에게서 얻은 혈청 크레아티닌의 역수값을 다변량 정규분포에서 관측된 종속변수로 간주할 수 있다. 또 관심있는 인자들은 시간에 따라 값이 변하지 않는 개체간(between-subject) 인자와 시간에 따라 값이 변하는 개체내(within-subject) 인자로 구성되어 있다. 대표적인 개체간 인자는 수여자와 공여자의 성별이며 개체내 인자는 혈압과 혈중 요소질소 등이다.

이러한 반복측정자료는 자료를 얻을 수 있는 개체 (subject)의 수가 적어서 많은 자료를 얻을 수 없을 때 한 개체로부터 반복적인 관측을 통해 많은 자료를 얻어 효과적인 분석을 하기 위해 사용된다. 반복측정자료는 그 종속변수의 종류에 따라 여러 형태의 통계 모형이 사용된다. 종속변수가 연속이고 대략 다변량 정규분포를 따르는 경우는 최소제곱법(least squares method)과 최대우도(maximum likelihood) 추정법에 근거한 모수적 통계 모형이 많이 사용된다 (Potthoff and Roy, 1964; Harville, 1977; Laird and Ware, 1982; Jennrich and Schluchter, 1986; Park and Woolson, 1992). 최근 들어 연속형의 종속변수와 이산형 혹은 범주형의 종속변수를 모두 다룰 수 있는 일반화선형모형(generalized linear model)을 확장한 회귀모형이 개발되어 널리 사용되고 있다. 이 모형의 추정은 일반량 변수의 콰지우도(quasi-likelihood) 추정법을 확장한 일반추정식(generalized estimating equations, GEE)에 근거한다.

반복측정자료를 분석할 때 같은 환자로부터 얻어진 자료(종속변수)들은 서로 상관성이 있으므로 이 상관관계를 잘 설명할 수 있는 상관행렬을 선택하는 것이 필요하다. 본 논문에서는 이 자료의 분석을 통해서 상관행렬의 형태가 인자의 유의성에 미치는 영향에 대한 통계적인 고찰을 실시하였다.

2절에서는 이식 후 1년에서 5년 사이의 기간 중의 1/CR에 유의한 영향을 미치는 인자들을 찾기 위해 반복측정자료 분석에 사용되는 Jennrich and Schluchter(1986)의 다변량 회귀분석 모형을 사용하여 모형을 적합시켜 보았다. 3절에서는 상관행렬의 형태가 회귀모수의 유의성에 미치는 영향을 알아보기 위해 소표본 모의실험을 실시하였고, 마지막 절에서 결론을 내렸다.

2. 자료 분석

이 자료분석에서 이식 후 1년에서 5년 사이의 기간 중의 1/CR에 유의한 영향을 미치는 인자들을 찾기 위해 반복측정자료 분석에 사용되는 Jennrich and Schluchter (1986)의 다변량 회귀분석 모형을 사용하였다. 먼저 모형을 설명하기 위해 i 번째 ($i = 1, \dots, n$) 환자로 부터 관측시간 j ($j = 1, \dots, t$)에 얻어진 크레아티닌의 역수값(1/CR)을 y_{ij} 라고 표시하고 이에

대응되는 $p \times 1$ 독립변수 벡터를 $x_{ij} = (x_{ij1}, \dots, x_{ijp})'$ 라고 표현하자. 또한 i 번째 환자로부터 얻은 모든 y 값의 벡터를 $y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{it})'$ 로 나타내고 y_{ij} 는 다변량 정규분포를 따른다고 가정하자.

y_{ij} 의 평균을 μ_{ij} 로 표시하면 모형은

$$\mu_{ij} = x_{ij}^T \beta$$

로 정의된다. 여기서 $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$ 는 미지의 $p \times 1$ 모수 벡터이다. 또한 y_{ij} 의 표준편차를 j 번째 원소로 갖는 대각선행렬을 Φ_j 라고 표시하고 y_i 의 상관행렬(correlation matrix)은 미지의 모수 벡터 α 의 함수이고 $R_i(\alpha)$ 로 표현하자. 그러면 y_i 의 공분산행렬은

$$\text{var}(y_i) = \Phi_i R_i \Phi_i$$

로 주어진다. 여기서 y 들간의 상관관계를 나타내는 $R_i(\alpha)$ 는 여러 형태의 구조적(structured)행렬이나 비구조적(unstructured)행렬이 사용될 수 있다. 반복측정자료가 t 개의 서로 다른 시간에 관측되어 얻어졌다면 상관행렬은 $t \times t$ 행렬로 주어진다. 그러나 실제 상관행렬을 알 수가 없기 때문에 일정한 형태의 가짜 상관행렬을 가정한 후에 이 상관행렬이 참상관행렬(true correlation matrix)인 것처럼 가정한 후에 모수를 추정하게 된다. 이 상관행렬을 가상상관행렬(working correlation matrix)이라고 부르고 이러한 분산 추정법을 나이브한(naive) 추정법이라고 부른다. 흔히 사용되는 가상상관행렬은

- (1) 단위행렬(identity matrix) 또는 독립행렬
- (2) 일차자기상관(first-order autocorrelation AR-1) 행렬
- (3) 복합대칭형(compound symmetry, CS) 또는 교환가능(exchangeable) 행렬
- (4) 비구조적(unstructured) 행렬

등으로 분류할 수 있다. 단위행렬은 같은 개체로부터 다른 시간에 얻어진 종속변수들 간에 서로 독립 관계가 성립함을 가정한다. 일차 자기 상관행렬은 1개의 미지모수 α 의 함수로 임의의 두 관측시간 $j, j' (= 1, \dots, t)$ 에 대해 $\text{corr}(y_{ij}, y_{ij'}) = \alpha^{|j-j'|}$ 가 성립하며 교환가능 행렬도 역시 1개의 미지 모수 α 의 함수이지만 j, j' 에 대해 $\text{corr}(y_{ij}, y_{ij'}) = \alpha$ 가 성립한다. 비구조적행렬은 상관행렬의 고유한 $t(t-1)/2$ 개의 원소가 모두 모수로 간주되는 경우이다. 예를 들어 $t = 5$ 인 경우에 상관행렬은 다음과 같은 형태가 된다.

단위행렬(독립)	AR-1	CS
$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & \alpha & \alpha^2 & \alpha^3 & \alpha^4 \\ \alpha & 1 & \alpha & \alpha^2 & \alpha^3 \\ \alpha^2 & \alpha & 1 & \alpha & \alpha^2 \\ \alpha^3 & \alpha^2 & \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha^4 & \alpha^3 & \alpha^2 & \alpha & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & \alpha & \alpha & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha & \alpha & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & \alpha & \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & \alpha & \alpha & 1 \end{bmatrix}$

표 2.1: 나이브한 분산 추정법으로 추정된 결과

변수	가상관행렬								
	Independence			AR-1			CS		
	추정량	표준오차	p-값	추정량	표준오차	p-값	추정량	표준오차	p-값
Intercept	1.0844	0.0520	0.0001	1.0708	0.0649	0.0001	1.1214	0.0796	0.0001
Follow	-0.0010	0.0003	0.0042	-0.0009	0.0004	0.0319	-0.0016	0.0003	0.0001
BUN	-0.0058	0.0006	0.0001	-0.0050	0.0006	0.0001	-0.0046	0.0006	0.0001
uRBC	-0.0205	0.0115	0.0737	-0.0100	0.0121	0.4094	-0.0020	0.0118	0.8676
Hb	0.0090	0.0022	0.0001	0.0065	0.0029	0.0225	0.0046	0.0032	0.1498
WBC	-0.0041	0.0016	0.0088	-0.0044	0.0018	0.0186	-0.0032	0.0020	0.1177
UA	-0.0252	0.0028	0.0001	-0.0254	0.0032	0.0001	-0.0315	0.0031	0.0001
P	-0.0326	0.0078	0.0001	-0.0216	0.0076	0.0045	-0.0164	0.0074	0.0264
Sex	0.0791	0.0111	0.0001	0.0783	0.0157	0.0001	0.0606	0.0237	0.0124
Age	0.0030	0.0005	0.0001	0.0032	0.0007	0.0001	0.0031	0.0011	0.0059
D-age	-0.0026	0.0004	0.0001	-0.0029	0.0006	0.0001	-0.0028	0.0009	0.0018
Reject	-0.0443	0.0072	0.0001	-0.0481	0.0104	0.0001	-0.0550	0.0160	0.0009
CSA	-0.0001	0.0001	0.0976	-0.0001	0.0001	0.0347	-0.0001	0.0001	0.0367

표 2.1은 표 1.1에 있는 여러 개의 독립변수를 포함하는 모형(full model)을 적합한 후에 독립, AR-1, CS의 3가지 가상관행렬의 결과 중에서 유의수준 10%에서 1개 이상 유의하다고 판정되는 변수들을 선택한 후에 축소모형(reduced model)을 적합한 결과이다. 관측 시점의 수가 많기 때문에 비구조적 행렬은 사용하지 않았다. 이 추정을 하기 위한 SAS 프로그램은 부록에 수록하였다.

표 2.1에서 보는 것처럼 가상관행렬의 형태에 따라 유의성 결과가 상당히 다르게 나올 수 있다. 그러나 각 변수들의 추정량 값은 그리 차이가 나지 않음을 알 수 있다. 독립 가상관행렬의 경우는 비현실적인 가정을 요구하므로 그 결과를 신뢰하기가 곤란하지만 나머지 두 상관행렬 중에서 어떤 결과를 받아들여야할지 선택하기가 쉽지 않다. 왜냐하면 어떤 가상관행렬을 선택하느냐에 따라 서로 다른 결론을 내려야만 하기 때문이다.

이러한 문제점을 극복하기 위해 사용할 수 있는 대안은 로버스트한 분산 추정법을 사용하는 것인데 이 방법은 이미 Liang and Zeger(1986)가 이산형의 반복측정자료 분석을 위한 GEE 방법을 제안하면서 사용했던 방법이다. 로버스트한 분산 추정법은 가상관행렬을 사용하되 참상관행렬과 가상관행렬이 다름으로 인해 발생할 수 있는 차이를 조정하는 추정법이다. 로버스트한 분산 추정법을 사용하여 모형을 추정한 결과가 표 2.2에 정리되어 있다. 그러나 로버스트한 분산 추정법도 나이브한 추정법보다는 표준오차의 추정값들간의 변동이 조금은 줄었지만 그래도 가상관행렬에 따라 제법 차이를 보이고 있는 것으로 나타났다.

이산형 반복측정자료에 대한 여러 사례 연구들을 통해서 GEE방법의 로버스트한 분산 추정법은 가상관행렬의 형태에 상관없이 거의 비슷한 결과를 제공하는 것으로 알려져 있다(예, Davis, 1991). 그러나 이 사례에서 보는 것처럼 정규분포를 따르는 반복측정자료의

표 2.2: 로버스트한 분산 추정법으로 모형을 추정한 결과

변수	가상관행렬								
	Independence			AR-1			CS		
	추정량	표준오차	p-값	추정량	표준오차	p-값	추정량	표준오차	p-값
Intercept	1.0844	0.0944	0.0000	1.0749	0.0909	0.0000	1.1177	0.0857	0.0000
Follow	-0.0010	0.0005	0.0723	-0.0010	0.0005	0.0619	-0.0016	0.0004	0.0003
BUN	-0.0058	0.0011	0.0000	-0.0049	0.0009	0.0000	-0.0046	0.0008	0.0000
uRBC	-0.0205	0.0140	0.1419	-0.0090	0.0118	0.4445	-0.0025	0.0087	0.7760
Hb	0.0090	0.0041	0.0269	0.0061	0.0037	0.0970	0.0049	0.0033	0.1391
WBC	-0.0041	0.0031	0.1816	-0.0043	0.0024	0.0751	-0.0032	0.0019	0.0840
UA	-0.0252	0.0046	0.0000	-0.0248	0.0037	0.0000	-0.0314	0.0039	0.0000
P	-0.0326	0.0093	0.0005	-0.0216	0.0094	0.0210	-0.0167	0.0069	0.0151
Sex	0.0791	0.0189	0.0000	0.0782	0.0197	0.0001	0.0615	0.0189	0.0012
Age	0.0030	0.0010	0.0031	0.0032	0.0010	0.0011	0.0031	0.0009	0.0008
D-age	-0.0026	0.0009	0.0029	-0.0031	0.0008	0.0002	-0.0028	0.0008	0.0004
Reject	-0.0443	0.0133	0.0009	-0.0487	0.0134	0.0003	-0.0547	0.0149	0.0002
CSA	-0.0001	0.0001	0.2263	-0.0001	0.0001	0.0276	-0.0001	0.0001	0.0372

경우에는 로버스트한 분산 추정법도 가상관행렬의 형태에 따라 다양한 유의성 결과를 보여주고 있는 것을 알 수 있다.

이와 같이 가상관행렬의 형태에 따라 회귀계수의 유의성에 차이가 날 때에는 어떻게 결론을 내려야 할 것인가? 이런 상태에서 쉽게 결정할 수 있는 방법은 여러 가상관행렬을 사용한 결과 중에서 모두 다 유의하게 나온 독립변수들은 유의하다고 판정하며, 모두 다 유의하지 않게 나온 것은 유의하지 않다고 판단하는 것이다. 서로 상반되는 결과가 나온 독립변수들은 결론을 보류하면 된다. 예를 들면 BUN, UA, P, SEX, AGE, D-AGE, REJECT, CSA는 유의한 효과가 있다고 판정하고 uRB와 Hb와 WBC는 유의하지 않다고 판정하고 FOLLOW에 대한 결론을 보류하는 것이다. 다음절에서는 소표본 모의실험을 통해서 이러한 문제를 좀 더 구체적으로 살펴보았다.

3. 모의실험

이 절에서는 가상관행렬의 구조가 모수 β 의 추정에 미치는 영향을 조사하기 위해 모의 실험 연구를 실시하였다. 종속변수가 다변량 정규분포를 따르고 2개의 서로 다른 처리 그룹에서 각 개체로부터 t 번 반복되어 자료가 얻어졌다고 가정한 후 설정한 모형은

$$\mu_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{1ij} + \beta_2 x_{2ij}$$

이다. 여기서 x_{1ij} 는 처리군을 나타내는 변수로 첫번째 처리군이면 0이고 두 번째 처리군이면 1의 값을 갖는다고 가정하고 x_{2ij} 는 시간의 선형효과를 나타내는 변수로 $x_{2ij} = j, i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, t$ 의 값을 갖는다고 가정하자. 구체적으로 다음과 같은 단계별로 모의 실험을 진행하였다.

- (1) 모형을 설정하고 모수의 값을 결정한다.
- (2) A라는 형태의 상관행렬을 가정한 후에 반복측정자료를 생성한다. 바른 상관행렬인 A 형태를 가정한 후에 모수를 추정한다. 잘못된 가상관행렬 B 형태를 가정한 후에 모수를 추정한다.
- (3) 모수의 추정결과를 상대편차(relative bias), 평균제곱합(MSE), 95% 신뢰구간의 포함 확률(coverage probability)을 이용하여 정리한다.

자료를 생성하기 위해서 $(\beta_0, \beta_1, \beta_2) = (0.1, 0.1, 0.1)'$ 이고 각 개체 당 반복측정자료의 수는 3인 경우($t=3$)와 5인 경우($t=5$)로 나누어 실험을 했으나 결과 양상이 비슷해서 $t=5$ 인 경우만 제시하였다. 또한 표본의 크기는 처리군의 크기가 각각 15인 경우(전체 $n=30$)와 25인 경우(전체 $n=50$)로 나누어서 실험을 실시하였다. 모의실험 후에 상대편차(relative bias), 평균제곱오차(MSE)와 95% 신뢰구간의 포함확률(coverage probability)을 구해서 그 결과를 정리해보았다. 모의실험에서는 상관행렬의 형태가 회귀계수의 유의성에 미치는 영향을 살펴보는 것이 주된 목적이기 때문에 나이브한 분산 추정법만을 사용하여 결과를 비교하였다. 모의실험 결과는 표 3.2에서부터 표 3.5까지 정리되어 있고 표 3.1에서는 전체표본의 크기와 상관행렬의 형태를 나타내었다.

표 3.1: 참상관행렬과 가상관행렬의 형태

	전체 표본크기	참(true)상관행렬	가상관행렬		
			독립	AR-1	교환가능
표 3.2	n=30	교환가능($\alpha=0.3, 0.5, 0.7$)	독립	AR-1	교환가능
표 3.3	n=30	AR-1 ($\alpha=0.3, 0.5, 0.7$)	독립	AR-1	교환가능
표 3.4	n=50	교환가능($\alpha=0.3, 0.5, 0.7$)	독립	AR-1	교환가능
표 3.5	n=50	AR-1 ($\alpha=0.3, 0.5, 0.7$)	독립	AR-1	교환가능

표 3.2의 결과는 참상관행렬이 CS일 때 세 종류의 가상관행렬을 사용하여 모형을 적합했을 때의 결과를 보여 주고 있다. 먼저 $\hat{\beta}$ 에 대한 결과를 보면 상대편차와 MSE값으로부터는 별 다른 문제점을 발견할 수 없다. 그러나 포함확률 값을 보면 역시 예상했던 대로 참상관행렬의 형태와 가상관행렬의 형태가 일치하지 않는 경우에는 포함확률의 값이 95%와는 많은 차이를 보이고 있다. 이들 결과 중에서 특히 가상관행렬이 독립인 경우에는 포함확률 값이 심각하게 작아지거나 오히려 커지는 경향을 볼 수 있다. 이와는 달리 참상관행렬의 형태와 가상관행렬의 형태가 일치하는 경우에는 포함확률의 값이 95%로 상당히 근접하고 있음을 볼 수 있다. 또한 $\hat{Var}(\hat{\beta})$ 의 추정 결과에서도 상대편차의 절대값과 MSE값이 참상관과 가상관행렬이 서로 일치하지 않는 경우가 서로 일치하는 경우에 비해 상대적으로 큰 값을 갖게 됨을 알 수 있다. 또한 이러한 양상은 β 의 값에 상관없이 공통적으로 나타나는 현상이다.

이러한 양상은 표 3.3에서도 역시 나타난다. 즉 참상관행렬이 AR-1이므로 가상관행렬이 AR-1인 경우에는 좋은 결과를 보이나 가상관행렬이 독립이거나 CS인 경우에는 포함확률의 값이 95%와는 많은 차이를 보이고 있고 상대편차의 절대값과 MSE값도 AR-1인 경우에 비해 상대적으로 큰 값을 갖게 됨을 알 수 있다.

표 3.4과 표 3.5에서는 표본의 크기가 더 늘어난 $n=50$ 인 경우를 다루고 있으나 $n=30$ 인 경우와 마찬가지로의 양상을 발견할 수 있다. 전반적으로 $n=50$ 인 경우는 $n=30$ 인 경우에 비해 상대편차의 절대값과 MSE값이 줄어드는 경향을 보이고 있으며 포함확률의 값도 95%로 더 근접해 있음을 볼 수 있다. 그러나 역시 참상관과 가상관행렬이 서로 일치하지 않는 경우는 참상관과 가상관행렬이 서로 일치하는 경우에 비해 많은 문제점이 있음을 알 수 있다.

이상의 결과를 요약하면 반복측정된 자료의 분석에 있어서 잘못된 형태의 가상관행렬을 사용하면 모형의 모수의 추정에 큰 문제가 발생하기 때문에 자료에 적절한 형태의 가상관행렬의 선택은 꼭 필요함을 알 수 있다.

4. 결론

반복측정자료를 분석할 때 관측시점의 수가 많지 않은 경우에는 비구조적 가상관행렬을 사용하여 자료를 분석하는 것이 바람직하다. 그러나 본 논문에서와 같이 오랜 시간 동안 반복되어 얻어진 자료의 분석을 위해서는 구조적인 공상관행렬을 사용해야 하는데 대표적으로 많이 사용되는 것이 AR-1과 CS 형태이다. 또 다른 여러 형태의 상관행렬도 사용할 수 있는데 SAS의 PROC MIXED와 BMDP의 5V 프로그램들을 이용해서 모형을 적합할 수 있다. 그러나 본 자료의 분석과 모의실험을 통해서 본 것처럼 올바르게 않은 가상관행렬을 쓴 경우에는 잘못된 결론을 유도할 수 있으므로 가상관행렬의 선택에 주의를 해야한다.

이러한 문제를 극복할 수 있는 대안으로 로버스트한 분산 추정법을 고려할 수 있다. 그러나 이 방법도 앞의 2절에서 본 것처럼 가상관행렬의 형태에 따라 차이가 조금씩 나는 결과를 보여주고 있다. 지금까지 많은 연구에서 GEE 방법을 포아송분포나 이항분포와 같은 이산형의 반응변수를 갖는 반복측정 자료를 분석하는데 사용해 왔다. 또한 GEE방법의 로버스트한 분산 추정법을 이용한 많은 사례 분석에서 가상관행렬의 형태에 상관없이 거의 비슷한 결과를 보여주는 연구 결과들이 많이 출판되었다. 그러나 이 결과들이 본 논문에서 살펴본 것처럼 정규분포의 연속형 반응변수를 갖는 반복측정 자료의 분석에서도 동일하게 적용되지는 않는 것 같다. 앞으로 이러한 문제점들을 좀 더 체계적으로 밝히기 위한 연구를 진행하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

마지막으로 가상관행렬의 형태에 대한 검정을 할 수 있는 방법의 개발도 향후 연구과제로 가치가 있다고 할 수 있다. CS의 상관행렬은 구형성(sphericity)의 특별한 형태이고 구형성을 검정하기 위한 검정법은 개발되어 있으므로 이를 이용하여 CS의 적합성 여부를 검정해볼 수 있다. 또한 시계열분석에서 응용되는 오차항의 차수를 결정하는 여러 기법을 응용해 보는 것도 가능하다고 생각된다.

표 3.2: 반복측정된 정규분포자료의 분석에서 참상관행렬이 CS이고
 $t=5, n=30$ 인 경우의 모의실험결과

참상관행렬 (CS)							
α	가상관 행렬	모수	$\hat{\beta}$			$\hat{Var}(\hat{\beta})$	
			상대편차	MSE	포함확률	상대편차	MSE
0.3	독립	β_0	0.18243	0.05233	0.926	-0.08746	0.00059
		β_1	-0.02038	0.00249	0.974	0.17550	0.00009
		β_2	-0.17743	0.06231	0.792	-0.33693	0.00678
	AR-1	β_0	-0.02625	0.05395	0.953	0.02229	0.00048
		β_1	-0.00771	0.00265	0.979	0.25154	0.00017
		β_2	0.07227	0.05807	0.884	-0.18148	0.00257
	CS	β_0	-0.11339	0.05254	0.937	-0.03044	0.00035
		β_1	0.19191	0.00237	0.945	-0.00696	0.00001
		β_2	0.03952	0.06092	0.928	-0.05213	0.00111
0.5	독립	β_0	0.05453	0.05746	0.898	-0.13279	0.00126
		β_1	-0.00629	0.00170	0.988	0.38168	0.00027
		β_2	0.00232	0.07813	0.742	-0.43593	0.01538
	AR-1	β_0	-0.07088	0.05743	0.950	0.03848	0.00070
		β_1	-0.00236	0.00170	0.994	0.47501	0.00040
		β_2	0.11780	0.08627	0.867	-0.18524	0.00388
	CS	β_0	-0.16283	0.05163	0.951	-0.02808	0.00050
		β_1	0.01152	0.00164	0.942	-0.00760	0.00001
		β_2	0.12168	0.07739	0.934	-0.03862	0.00132
0.7	독립	β_0	0.06356	0.06036	0.883	-0.17509	0.00229
		β_1	0.01171	0.00095	0.999	0.76726	0.00062
		β_2	-0.15258	0.10457	0.654	-0.50344	0.02597
	AR-1	β_0	-0.11845	0.06293	0.942	0.02191	0.00078
		β_1	0.01528	0.00115	0.996	0.72370	0.00054
		β_2	0.06272	0.10332	0.889	-0.16494	0.00445
	CS	β_0	-0.01523	0.06243	0.929	-0.03603	0.00070
		β_1	-0.00204	0.00102	0.945	-0.00744	0.00000
		β_2	0.14615	0.10250	0.931	-0.04277	0.00166

표 3.3: 반복측정된 정규분포자료의 분석에서 참상관행렬이 AR-1이고
t=5, n=30인 경우의 모의실험결과

참상관행렬 (AR-1)							
α	가상관행렬	모수	$\hat{\beta}$			$\hat{Var}(\hat{\beta})$	
			상대편차	MSE	포함확률	상대편차	MSE
0.3	독립	β_0	-0.06190	0.05606	0.912	-0.13343	0.00119
		β_1	0.02971	0.03378	0.933	-0.08833	0.00004
		β_2	-0.01340	0.04220	0.870	-0.21693	0.00209
	AR-1	β_0	-0.04992	0.05740	0.929	-0.02368	0.00038
		β_1	0.03572	0.00421	0.930	-0.02256	0.00002
		β_2	-0.08483	0.04287	0.933	-0.02651	0.00049
	CS	β_0	0.00226	0.05707	0.919	-0.10773	0.00087
		β_1	-0.00875	0.00395	0.890	-0.15668	0.00011
		β_2	0.02305	0.04191	0.928	-0.03798	0.00079
0.5	독립	β_0	-0.03998	0.06635	0.877	-0.19082	0.00250
		β_1	0.00855	0.00387	0.911	-0.09035	0.00005
		β_2	-0.02595	0.06365	0.783	-0.33250	0.00644
	AR-1	β_0	-0.10891	0.06292	0.952	-0.02454	0.00041
		β_1	0.00572	0.00404	0.936	-0.02312	0.00002
		β_2	0.11422	0.05911	0.932	-0.02771	0.00070
	CS	β_0	-0.06840	0.06389	0.915	-0.12801	0.00134
		β_1	0.01103	0.00405	0.849	-0.23407	0.00022
		β_2	0.06917	0.05820	0.931	-0.01971	0.00100
0.7	독립	β_0	0.02364	0.06981	0.845	-0.22129	0.00359
		β_1	0.01524	0.00325	0.945	-0.00165	0.00002
		β_2	-0.06758	0.07827	0.713	-0.43224	0.01478
	AR-1	β_0	0.00743	0.07026	0.942	-0.02671	0.00059
		β_1	-0.01828	0.00321	0.945	-0.02268	0.00001
		β_2	0.12315	0.08238	0.933	-0.03235	0.00136
	CS	β_0	-0.00421	0.06904	0.907	-0.11797	0.00145
		β_1	-0.02514	0.00357	0.803	-0.29553	0.00029
		β_2	0.13334	0.07596	0.943	-0.01162	0.00134

표 3.4: 반복측정된 정규분포자료의 분석에서 참상관행렬이 CS이고
t=5, n=50인 경우의 모의실험결과

참상관행렬 (CS)							
α	가상관 행렬	모수	$\hat{\beta}$			$\hat{Var}(\hat{\beta})$	
			상대편차	MSE	포함확률	상대편차	MSE
0.3	독립	β_0	0.09709	0.03126	0.926	-0.08392	0.00029
		β_1	-0.00192	0.00135	0.979	0.18005	0.00005
		β_2	-0.06690	0.03147	0.825	-0.33436	0.00398
	AR-1	β_0	-0.08695	0.02992	0.957	0.00895	0.00020
		β_1	0.01618	0.00142	0.979	0.27282	0.00011
		β_2	0.02112	0.0346	0.894	-0.1657	0.00119
	CS	β_0	-0.00773	0.02939	0.939	-0.01728	0.00012
		β_1	-0.01869	0.00137	0.951	-0.00570	0.00000
		β_2	0.05192	0.03657	0.945	-0.02718	0.00036
0.5	독립	β_0	0.02023	0.03269	0.910	-0.12699	0.00062
		β_1	-0.00904	0.00095	0.995	0.39092	0.00016
		β_2	0.01732	0.05035	0.745	-0.43216	0.00902
	AR-1	β_0	-0.01183	0.03508	0.951	0.05100	0.00032
		β_1	0.00373	0.00109	0.995	0.49178	0.00025
		β_2	-0.01918	0.04988	0.891	-0.17402	0.00188
	CS	β_0	-0.03199	0.02872	0.961	-0.01754	0.00018
		β_1	0.00384	0.00102	0.948	-0.00363	0.00000
		β_2	0.03545	0.04623	0.944	-0.02450	0.00048
0.7	독립	β_0	0.04560	0.03259	0.915	-0.16207	0.00110
		β_1	-0.00354	0.00058	1.000	0.79517	0.00392
		β_2	0.09019	0.05773	0.689	-0.49560	0.01503
	AR-1	β_0	0.00024	0.03665	0.963	0.03873	0.00031
		β_1	-0.00567	0.00072	0.997	0.74770	0.00034
		β_2	0.10615	0.06476	0.894	-0.14837	0.00193
	CS	β_0	-0.12761	0.03695	0.939	-0.02237	0.00028
		β_1	0.00883	0.00059	0.949	-0.00378	0.00000
		β_2	0.16482	0.06036	0.945	-0.02670	0.00066

표 3.5: 반복측정된 정규분포자료의 분석에서 참상관행렬이 AR-1이고
t=5, n=50인경우의 모의실험결과

참상관행렬 (AR-1)							
α	가상관 행렬	모수	$\hat{\beta}$			$\hat{Var}(\hat{\beta})$	
			상대편차	MSE	포함확률	상대편차	MSE
0.3	독립	β_0	-0.12684	0.03365	0.906	-0.13182	0.00065
		β_1	0.01640	0.00243	0.924	-0.08558	0.00002
		β_2	0.09444	0.02701	0.860	-0.21456	0.00121
	AR-1	β_0	-0.01132	0.03213	0.949	-0.01257	0.00013
		β_1	0.00072	0.00228	0.948	-0.01176	0.00001
		β_2	-0.01868	0.02463	0.942	-0.01454	0.00017
	CS	β_0	-0.03950	0.03153	0.940	-0.09994	0.00042
		β_1	0.00357	0.00222	0.907	-0.15427	0.00006
		β_2	0.00087	0.02388	0.947	-0.01968	0.00026
0.5	독립	β_0	-0.07584	0.03846	0.888	-0.18208	0.00134
		β_1	0.02020	0.00239	0.921	-0.08053	0.00002
		β_2	0.06689	0.03364	0.805	-0.32529	0.00368
	AR-1	β_0	-0.06832	0.03670	0.941	-0.01848	0.00018
		β_1	0.02351	0.00227	0.948	-0.01604	0.00001
		β_2	-0.06489	0.03661	0.926	-0.02242	0.00031
	CS	β_0	0.01903	0.04002	0.889	-0.12245	0.00069
		β_1	0.00587	0.00238	0.866	-0.22857	0.00012
		β_2	-0.04523	0.03673	0.933	-0.01186	0.00037
0.7	독립	β_0	0.04622	0.03839	0.895	-0.21153	0.00193
		β_1	-0.00715	0.00183	0.950	0.01087	0.00001
		β_2	0.05705	0.05461	0.704	-0.42512	0.00855
	AR-1	β_0	0.01890	0.03874	0.943	-0.01536	0.00022
		β_1	-0.00004	0.00178	0.949	-0.01392	0.00001
		β_2	-0.09000	0.04751	0.941	-0.01790	0.00049
	CS	β_0	-0.09546	0.04514	0.898	-0.11270	0.00069
		β_1	0.01772	0.00202	0.816	-0.29253	0.00017
		β_2	0.02628	0.05190	0.937	-0.00390	0.00047

참고문헌

- [1] Davis, C. S. (1991). Semi-parametric and non-parametric methods for the analysis of repeated measurements, with applications to clinical trials. *Statistics in Medicine*, 10, 1959-1980.
- [2] Dennis, M. J. S., Foster, M. C., Ryan, J. J., Burden, R. P., Morgan, A. G., Blamey R. W. (1989). The increasing importance of chronic rejection as a cause of renal allograft failure. *Transplantation International*, 2, 214-225.
- [3] Dunn, J., Golden, D., Van Buren, C. T., Lewis, R. M., Lawren, J., Kahan, B. (1990). Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation*, 49, 349-358.
- [4] Harville, D. A. (1977). Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *Journal of the American Statistical Society*, 72, 320-340.
- [5] Jennrich, R. I. and Schluchter, M. D. (1986). Unbalanced repeated-measures models with structured covariance matrices. *Biometrics*, 42, 805-820.
- [6] Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38, 963-974.
- [7] Lemstrom, K., Koskinen, P., Hayry, P. (1995). Molecular mechanism of chronic renal allograft rejection. *Kidney International*. 52, 2-10.
- [8] Liang, K. Y. and Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73, 13-22.
- [9] Park, T. and Woolson, R. F. (1992). Generalized multivariate linear models for repeated measurements. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 21, 925-946.
- [10] Potthoff, R. F. and Roy, S. N. (1964). A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for growth curve problems. *Biometrika*, 51, 313-326.
- [11] Sung, K. H. (1996). *Study on the Factors Affecting the Chronic Renal Allograft Dysfunction*. Unpublished Ph. D. Thesis. Post-graduate School of Medicine, Hanyang University, Korea.

[1997년 5월 접수, 1998년 1월 최종수정]

부록: 반복측정자료를 분석하기 위한 SAS 프로그램

```
proc mixed data=hormone method=ml;
  class ID uRBC SEX REJECT;
  model crinv=FOLLOW BUN uRBC Hb WBC UA P SEX AGE D-AGE REJECT CSA/s
  repeated / type=ind subject=id r;
title3 'Independence Correlation';
run;
```

```
proc mixed data=hormone method=ml;
  class ID uRBC SEX REJECT;
  model crinv=FOLLOW BUN uRBC Hb WBC UA P SEX AGE D-AGE REJECT CSA/s
  repeated / type=cs subject=id r;
title3 'CS Correlation';
run;
```

```
proc mixed data=hormone method=ml;
  class ID uRBC SEX REJECT;
  model crinv=FOLLOW BUN uRBC Hb WBC UA P SEX AGE D-AGE REJECT CSA/s
  repeated / type=ar(1) subject=id r;
title3 'AR(1) Correlation';
run;
```

Analysis of Repeated Measures Data: Chronic Renal Allograft Dysfunction Data from the Renal Transplanted Patients

Park, T.¹⁾ Lee, S. Y.²⁾ Sung, K. H.³⁾ Kang, J. M.⁴⁾ Kang, K. W.⁵⁾

ABSTRACT

Statistical analyses have been performed to find factors affecting chronic renal allograft dysfunction for 114 renal transplanted patients. Renal function was evaluated using serum creatinine values every three months during 1 year to 5 years after transplantation. Statistical models for the repeated measures were considered to evaluate factors affecting the reciprocal of serum creatinine values. This paper focuses on some common problems on the choice of correlation matrices occurred in the analysis of repeated measures.

1) Associate Professor, Department of Statistics, Hankuk University of Foreign Studies

2) Associate Professor, Department of Applied Statistics, Sejong University

3) Graduate, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hanyang University

4) Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hanyang University

5) Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hanyang University