

디피리다몰 부하 심근관류 SPECT의 장기예후 예측능

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 내과학교실,¹ 자연과학대학 통계학과²

이동수 · 천기정 · 장명진 · 강원준 · 정준기 · 이명묵¹ · 이명철 · 강위창² · 이영조²

Long-term Prognostic Value of Dipyridamole Stress Myocardial SPECT

Dong Soo Lee, M.D., Gi Jeong Cheon, M.D., Myung Jin Jang, M.S., Won Jun Kang, M.D.,
June-Key Chung, M.D., Myoung Mook Lee, M.D.,¹ Myung Chul Lee, M.D.,
Wee Chang Kang, Ph.D.² and Young Jo Lee, M.D.²

Department of Nuclear Medicine and Internal Medicine,¹ Seoul National University College of Medicine,
Department of Statistics,² Seoul National University College of Natural Sciences, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Dipyridamole stress myocardial perfusion SPECT could predict prognosis, however, long-term follow-up showed change of hazard ratio in patients with suspected coronary artery disease. We investigated how long normal SPECT could predict the benign prognosis on the long-term follow-up. **Materials and Methods:** We followed up 1169 patients and divided these patients into groups in whom coronary angiography were performed and were not. Total cardiac event rate and hard event rate were predicted using clinical, angiographic and SPECT findings. Predictive values of normal and abnormal SPECT were examined using survival analysis with Mantel-Haenszel method, multivariate Cox proportional hazard model analysis and newly developed statistical method to test time-invariance of hazard rate and changing point of this rate. **Results:** Reversible perfusion decrease on myocardial perfusion SPECT predicted higher total cardiac event rate independently and further to angiographic findings. However, myocardial SPECT showed independent but not incremental prognostic values for hard event rate. Hazard ratio of normal perfusion SPECT was changed significantly ($p < 0.001$) and the changing point of hazard rate was 4.4 years of follow up. However, the ratio of abnormal SPECT was not. **Conclusion:** Dipyridamole stress myocardial perfusion SPECT provided independent prognostic information in patients with known and suspected coronary artery disease. Normal perfusion SPECT predicted least event rate for 4.4 years. (**Korean J Nucl Med 2000;34:39-54**)

Key Words: Myocardial SPECT, Cardiac event, Prognosis, Dipyridamole stress, Proportional hazard ratio

Received Oct. 29, 1999; revision accepted Feb. 14, 2000
Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D., Department
of Nuclear Medicine, Seoul National University College of
Medicine 28 Yungundong Chongnogu Seoul, 110-744
Tel: 02-760-2501, Fax: 02-766-7083
E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr
* 서울대학교병원 지정연구비(02-1997-3520)의 지원으로
이루어졌음.

서 론

심근 관류 SPECT는 검사 전 유병가능성, 운동부하심전도 검사 후 가능성, 관동맥질환으로 밝혀졌는지 여부와 상관없이 예후를 예측하는데 부가적으로 유용하다고 알려졌다.¹⁾ 관동맥조영술을 시행한

환자에서도 심근 SPECT 결과를 보아서 예후를 더 세분하여 계층화된다. 관동맥조영술을 시행하지 않은 환자에서도 예후를 마찬가지로 예측할 수 있는지에 따라 심근 관류 SPECT만을 참고하여 침습적인 관동맥조영술을 하지 않고 예후를 참고하여 치료 방침을 정할 수 있다.

심근 관류 SPECT에 정상인 환자가 얼마나 오래 예후가 양호한 상태를 유지하는지 알려져 있지 않다.^{2,3)} 관동맥질환이 있지만 경증이어서 심근 SPECT에 허혈이 나타나지 않은 경우 동맥경화가 진행성인 질환이기 때문에 영구적으로 정상인과 같은 예후를 보일거라고 추측할 수 없다. 오랫동안 추적하여 보면 심근 SPECT가 정상이었던 환자 중에도 심근 SPECT에 이상군과 같은 위험률을 보이는 시기를 찾으면 정상 SPECT의 인증기간(warranty period)을 정의할 수 있을 것이다.

Cox의 비례위험도 모델을 이용하여 분석하되 비례위험도가 추적기간이 경과함에 따라 달라지는지 조사하여 초기 또는 후기에 예후 악화를 예측할 지

표가 어떤 것들이 있는지 찾게 되면 SPECT 검사 후 시기별 검사결과와 참조범위를 제시할 수 있다.^{4,9)}

이 연구에서는 평균 4년 추적한 환자 군을 대상으로 비례위험도의 시기별 변동을 분석하는 방법을 개발하여 적용하여 정상 SPECT 소견으로 언제까지 예후가 양호할 것이라고 안심할 수 있는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1989년 1월 1일부터 1995년 12월 31일 사이에 디피리다몰 부하 심근 관류 SPECT를 시행한 2,292명 중 6개월 이상 경과한 환자들을 대상으로 검사 전에 재관류술을 시행하였거나(238명), 검사 후 2개월 이내에 재관류술을 시행한(171명) 환자를 제외하고 1,169명을 대상으로 하였다(Fig. 1).

358명은 운동부하심전도를 시행한 후에 심근

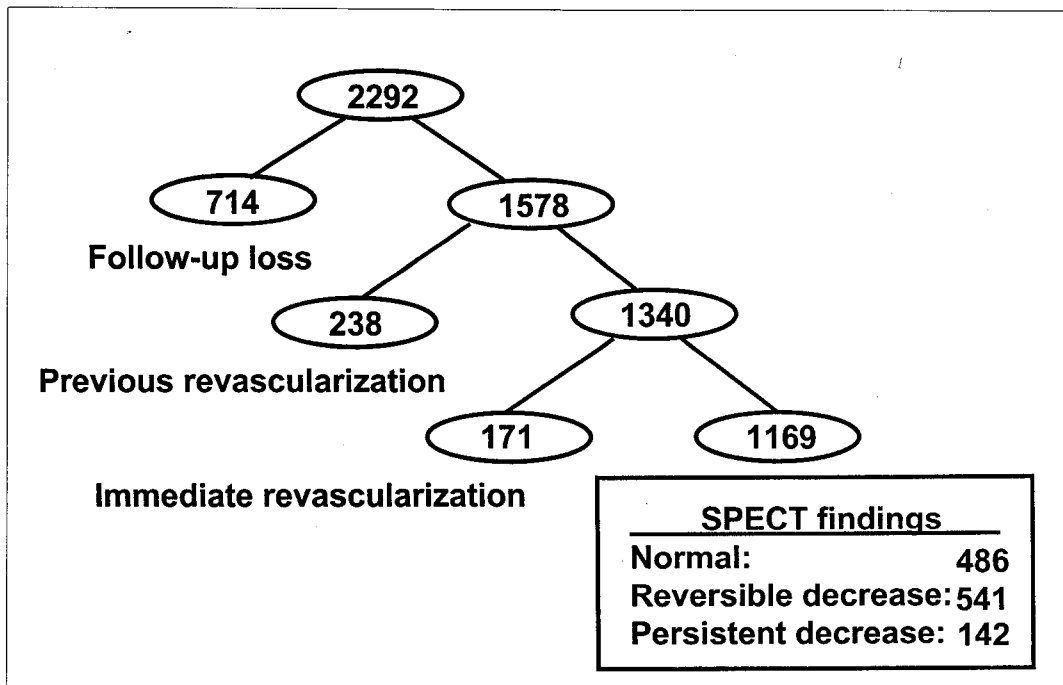


Fig. 1. Study Population. 171 patients in whom CABG or PTCA were performed within 2 months after SPECT studies were excluded because SPECT findings were used for the preparation of revascularization.

SPECT를 하였다. 운동부하심전도 결과 정상인 환자가 153명, 이상이 있었던 환자가 205명 이었다. 758명은 디피리다몰 부하/휴식 순서의 하루 심근 SPECT를 하였고 411명은 휴식/디피리다몰 부하 순서의 이중동위원소 순차촬영 심근 SPECT를 하였다.

전체 1169명의 환자 중 559명의 환자에서 관동맥조영술을 하여 189명은 단일혈관질환, 160명은 두혈관질환, 81명은 세혈관질환으로 진단되었다. 관동맥조영술에 정상인 환자가 129명이었다. 환자의 나이는 59.7 ± 10.2 세 이었으며, 남자 710명, 여자 459명 이었다.

2. 디피리다몰 부하/휴식 심근 SPECT

디피리다몰 부하/휴식 심근 Tc-99m-MIBI SPECT는 먼저 디피리다몰 부하 후에 370 MBq의 Tc-99m-MIBI를 주사하고 부하기 SPECT를 촬영하고 4시간 후에 1,110 MBq의 Tc-99m-MIBI를 주사하고 휴식기 SPECT를 촬영하였다.

이중동위원소 휴식/부하 SPECT는 먼저 111 MBq의 Tl-201을 주사하여 휴식기 SPECT를 얻고 디피리다몰 부하 후 Tl-201을 이용하여 얻었고 부하기 영상은 925 MBq의 Tc-99m MIBI를 이용하여 얻었다.

단일헤드 SPECT 카메라인 Orbitor (Siemens, Germany), 삼중헤드 SPECT 카메라인 Prism3000 (Picker, OH, USA)를 사용하였다.

3. 영상 판독

심근은 각 동맥영역으로 나누어 극성지도와 분절육안 분석방법을 이용하여 판독하였다. 판독결론으로 지속성 관류감소, 부분가역성 관류감소, 가역성 관류감소와 정상으로 나누었다. 부분 가역관류 감소는 가역 관류감소에 포함하였다.

관동맥조영술에 나타난 관동맥 협착이 50% 이상일 때 단일 혈관질환, 두혈관질환, 세혈관질환으로 나누어서 분류하였다.

운동부하심전도 검사는 수정 Bruce 프로토콜에 따라 답차검사를 하였다. 전형적 흉통의 발현과 ST-T 분절의 변동을 기준으로 검사양성 여부를 판정하였다.

4. 경과 추적

의무 기록을 열람하고 전화 인터뷰를 추가하였다. 심혈관계 질환으로 인한 사망이나 심근 경색이 생기면 “중한 사건(Hard event)”이 발생한 것으로 관동맥우회로술이나 관동맥성형술을 한 경우 “경한 사건(Soft event)”이 발생한 것으로 보았다. 중한 사건과 경한 사건을 합하여 전체 심장 사건 발생률로 보았다. 사건이 발생한 경우 관찰이 완결되었다고 보았고(uncensored, complete observation) 관찰기간이 만료되었어도 사건이 발생하지 않았거나 추적 소실된 경우 불완전 관찰례(censored cases, incomplete observation)로 보았다. 불완전 관찰례는 생존 분석의 통상 방법⁴⁾으로 다루어 분석에 포함하였다.

고혈압, 당뇨, 흡연력, 심근 경색 병력, 흉통의 증상, 고지혈증, 나이, 성별 등을 임상적 지표로 독립변인 후보 또는 간섭변인으로 분석에 포함하였다. 고지혈증은 콜레스테롤은 240 mg/dL 이상으로 정하였다. 당뇨병은 공복기 혈당이 140 mg/dL 이상이거나 경구포도당부하검사에서 당뇨병의 기준에 맞는지 보아 진단하였다.

5. 기술 통계

SPECT에 정상으로 나타난 군과 이상소견이 있는 군 사이에 여러 특성의 차이를 Student *t* 검정법을 이용하여 비교하였다. 심장 사건의 발생률 차이는 카이제곱 검정법을 이용하여 비교하였다. *p* 값이 0.05 이하일 경우 두 군간의 차이를 통계적으로 의미 있다고 보았다.

6. 생존 분석

생존 분석을 위하여 생명표법(Life table method)을 이용하여 각 군의 생존 곡선을 그렸다. 생존 곡선은 Mantel-Haenszel 방법을 이용하여 비교하였다. *p* 값이 0.05 이하일 경우 군간의 차이를 통계적으로 의미 있다고 보았다.

7. Cox의 다변량 비례위험도 모델

임상지표와 운동부하 심전도 결과, 심근 SPECT 결과가 독립적 예후 인자인지 Cox의 단변량 비례

위험도 모델로 분석하였다. p 값이 0.05 이하일 경우 통계적으로 의미 있다고 보았다. 예측능력이 있는 여러 변수를 간섭변인으로 포함하여 SPECT 결과의 예측능력을 조사하였다. SAS for Windows 6.12를 사용하여 분석하였다.

8. SPECT 정상군 위험률의 시간에 따른 변이와 변이점 탐색

SPECT 정상군의 생존함수(S(t))의 위험률(hazard rate)이 관찰 전 기간동안 일정하지 알아보기 위해, $-\log(S(t))$ 그래프를 그렸다. $-\log S(t)$ 의 기울기가 변하는 것이 통계적으로 유의한지를 검정하고 변하는 경우에 변화 시점이 어디인지 추론할 통계 검정법을 개발하였다(부록 참조).¹⁰⁻¹²⁾ 귀무가설(H_0)은 위험률이 전체 관찰기간 동안 일정하다고 두고, 대립가설(H_1)은 위험률이 어느 시점(τ)에

서 변한다고 가설검정을 하였다. 귀무가설(H_0)이 기각되면 위험률이 변하는 시점(τ)을 찾고 그 시점의 신뢰구간을 구하였다.

결 과

1. 전체심장사건과 중한 사건의 발생률

심근 SPECT 소견이 정상인 환자 486명, 이상소견을 보인 환자가 683명이었고 이 중 지속관류 감소가 142명, 가역관류 감소가 541명이었다. 심근 SPECT에 정상인 환자군과 이상소견을 보인 환자군 사이에 나이 당뇨병률 고지혈증의 빈도 운동부하심전도의 양성률에 차이 없었다. 이상소견을 보인 환자가 남자가 많고 고혈압의 유병률이 높고 증상이 있을 빈도가 높았으며 경색병력이 많고 흡연력 빈도가 높았다(Table 1). 대상환자 1,169명과

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients who Showed Normal or Abnormal Findings on Myocardial Perfusion SPECT

Myocardial SPECT	Normal (%)	Abnormal (%)	p-value*
Number	486	683	
Age	58.9±10.1	60.3±10.2	n.s.†
Sex (Male)	239 (49)	471 (69)	<0.001
Hypertension	289 (60)	327 (48)	<0.001
Diabetes Mellitus	140 (29)	183 (27)	n.s.
Previous			
Myocardial Infarction	17 (3.5)	211 (31)	<0.001
Smoking	122 (25)	322 (47)	<0.001
Hypercholesterolemia	96 (20)	111 (16)	n.s.
Exercise ECG (n=358)	81 (54)	124 (60)	n.s.
Clinical Symptom			
Typical	69 (14)	448 (66)	<0.001
Atypical	244 (50)	185 (27)	<0.001
Asymptomatic	173 (36)	50 (7.3)	<0.001
Coronary Angiography (n=559)			
Normal	55 (47)	74 (17)	<0.001
One vessel	33 (28)	156 (35)	n.s.
Two vessel	25 (22)	135 (31)	0.08
Three vessel	3 (2.6)	78 (18)	<0.001

* Chi square test was used to calculate p values. Difference was considered significant when p value was less than 0.05.

† n.s., not significant.

Table 2. Cardiac Event and Annual Event Rates in the Patients with Suspected Coronary Artery Disease with Normal and Abnormal SPECT Findings.

SPECT	Normal	Abnormal
Number	486	683
Mean follow-up	3.9±2.1 ear	3.4±2.1 year
Soft cardiac event	10	59
Hard cardiac event	7	32
Annual total cardiac event rate	0.90%/year	3.92%/year
Annual hard event rate	0.37%/year	1.38%/year

p<0.01 by χ^2 -test.

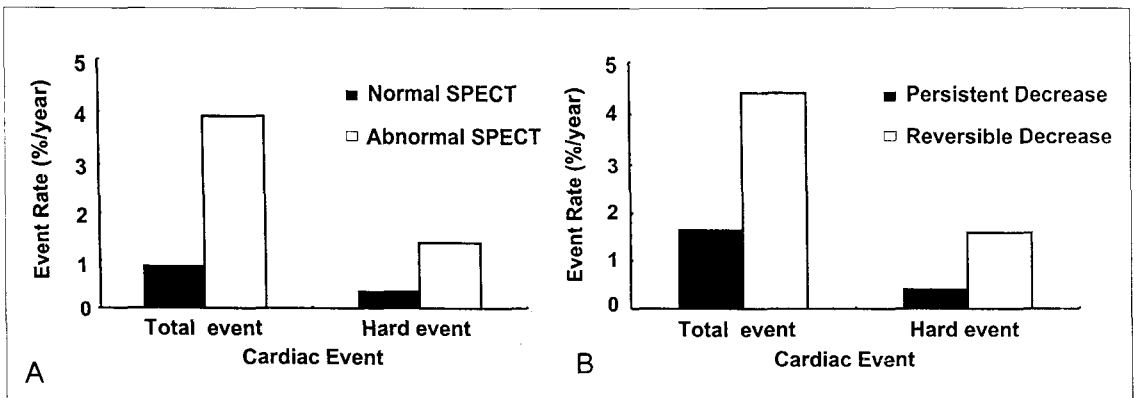


Fig. 2. (A) Yearly total and hard event rates among the patients showing normal or abnormal SPECT findings. Statistical difference (chi square test, p<0.01) was found in both the total event rates and in hard event rates. (B) Yearly total and hard event rates by SPECT findings. Reversible perfusion decrease included partially reversible perfusion decreases. Total and hard event rates were significantly higher in patients having reversible perfusion decrease.

재관류술을 한 환자 171명을 포함하여 1,340명 중에서 모두 730명에서 관동맥조영술을 하였으며 그 중 12.8% (171/1340)가 2개월 이내에 재관류술을 하였고 87.2%가 일단 보존적 치료와 관찰을 시작하였다.

일단 보존적 치료에 들어간 환자 1,169명 중에 108명에서 중한 사건과 경한 사건을 포함한 전체 심장사건이 발생하였다. 11명이 심장원인으로 사망하였고, 28명에서 급성심근경색증이 생겨서 중한 사건은 모두 39명에서 발생하였다. 추적 중 재관류술을 하게된 환자가 69명 있었다. 전체 연평균 심장사건 발생률은 2.6%, 중한 사건 발생률은 0.9%이었다.

심근 SPECT 결과가 비정상인 환자의 연간 전체 심장사건 발생률은 3.92%, 연간 중한 사건 발생률은 1.38%이었다. 심근 SPECT 결과가 정상인 환자의 심장사건 발생률은 연간 전체 심장사건 발생률은 0.90%, 연간 중한 사건 발생률은 0.37%이었다 (Table 2). 심근 SPECT 결과가 정상인가 비정상인가에 따라 전체 심장 사건 발생률이나 중한 사건 발생률이 모두 유의하게 달랐다(Fig. 2A, 카이제곱 검정 p<0.01)

심근 SPECT 결과가 비정상인 환자 중에서 지속성관류 감소를 보인 환자의 전체 심장 사건 발생률은 연간 1.66%이었으며 중한 사건은 연간 0.41%이었다. 가역성관류 감소를 보인 환자의 전체 심장

사건의 발생률은 4.4% 이었으며 중한 사건의 발생률은 1.58% 이었다(Fig. 2B). 심근 SPECT에 가역성관류감소를 보인 군과 지속성관류 감소를 보인 환자 사이에 전체 심장사건 발생률이나 중한 사건 발생률이 모두 유의하게 달랐다(카이제곱검정 $p < 0.01$).

2. 관동맥조영술을 한 군과 하지 않은 군에서 심장사건의 발생률

관동맥조영술을 한 군과 하지 않은 군 사이에 추적 중 전체 심장사건 발생률은 각각 연간 4.33%, 0.77%, 중한 사건 발생률은 1.51%, 0.34%로 차이가 있었다($p < 0.0001$). 관동맥조영술을 한 군 559명(남자 397명, 여자 162명)을 따로 심근 SPECT 소견이 정상인 환자 116명, 지속관류 감소가 95명, 가역관류감소가 348명이었다. 이와 비교하여 관동맥조영술을 하지 않은 군 610명(남자 313명, 여자 297명)의 심근 SPECT 소견은 정상인 환자 370명, 지속관류 감소가 47명, 가역관류감소가 194명이었다.

관동맥조영술을 한 군에서 심근 SPECT 결과가 비정상인 환자와 정상인 환자의 연간 전체 심장사건 발생률은 각각 5.08%, 2.06%로 유의하게 차이가 있었다($p = 0.03$). 연간 중한 사건 발생률은 각각 1.88%와 0.75%이었으며 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.14$). 관동맥조영술을 한 군에서 심근 SPECT 결과가 정상인가 비정상인가에 따라 전체 심장 사건 발생률에는 차이가 있었으나 중한 사건 발생률은 유의하게 차이나지 않았다.

반면에 관동맥조영술을 하지 않은 군에서는 심근 SPECT 결과가 비정상인 환자와 정상인 환자의 연간 전체 심장사건 발생률은 각각 1.34%와 0.45%로 차이가 유의하였다($p = 0.05$). 연간 중한 사건 발생률은 각각 0.54%, 0.23%으로 차이가 없었다($p = 0.56$). 관동맥조영술을 하지 않은 군에서는 심장 사건 발생률이 적었는데 심근 SPECT 이상여부에 따라 전체 심장사건 발생률은 조금 차이 있었다.

3. 심장사건 없이 지낼 생존률

관동맥조영술 결과에 상관없이 전체 환자에서 생존분석결과 심근 관류 SPECT에서 정상인 군과 지

속관류감소를 지닌 군, 가역성관류 감소를 보인 군 사이에 전체 심장사건 없이 지낼 생존 곡선의 차이가 유의하였다(Henzel-Maentel 검정, $p = 0.0001$). 정상과 지속관류감소 군 사이에 차이 없었고($p = 0.16$), 지속관류감소와 가역관류감소 사이($p = 0.002$)와 정상과 가역관류감소 사이($p < 0.0001$)에는 차이가 유의하였다(Fig. 3A). 심근 관류 SPECT에서 정상인 군과 지속관류감소를 지닌 군, 가역성관류 감소를 보인 군 사이에 중한 심장사건 없이 지낼 생존 곡선의 차이도 유의하였다(Henzel-Maentel 검정, $p = 0.0002$) 정상과 지속관류감소 사이에 차이 없었고($p = 0.88$), 지속관류 감소와 가역관류감소 사이($p = 0.02$)와 정상과 가역관류감소 사이($p < 0.0001$)의 차이는 유의하였다(Fig. 3B).

관동맥조영술을 한 환자만을 대상으로 한 생존분석 결과 심근 관류 SPECT에서 정상인 군과 지속관류감소를 지닌 군, 가역성관류 감소를 보인 군 사이에 생존 곡선의 차이가 유의하였다(Henzel-Maentel 검정, $p = 0.0004$). 정상과 지속관류감소 사이에 차이 없었고($p = 0.68$), 지속관류 감소와 가역관류감소 사이($p = 0.013$), 정상과 가역관류감소 사이($p = 0.0004$)에 차이가 있었다. 관동맥조영술을 한 환자를 대상으로 심근 관류 SPECT에서 정상인 군과 지속관류감소를 지닌 군, 가역성관류 감소를 보인 군 사이에 중한 심장사건 없이 지낼 생존 곡선의 차이도 유의하였다(Henzel-Maentel 검정, $p = 0.0082$). 정상과 지속관류감소 사이에는 차이 없었고($p = 0.253$), 지속관류감소와 가역관류감소 사이($p = 0.00298$), 정상과 가역관류감소 사이($p = 0.0076$)의 차이가 유의하였다.

4. Cox 비례위험도 모델의 심장 사건의 예측 인자

고혈압, 당뇨, 흡연력, 심근 경색 병력, 흉통의 증상, 고지혈증, 나이, 성별 등을 임상적 지표로 독립변인으로 계산한 Odds비(Odds ratio: OR)와 신뢰구간을 Table 3A에 제시하였다. 전체 심장사건을 예측하는 상대위험도가 유의하게 높은 변수는 증상 유무와 심근경색 병력, 운동부하심전도 양성소견, 관동맥조영술에 관동맥질환이 발견된 것, 심근 SPECT에 가역적 관류이상 나타났것들 이었다.

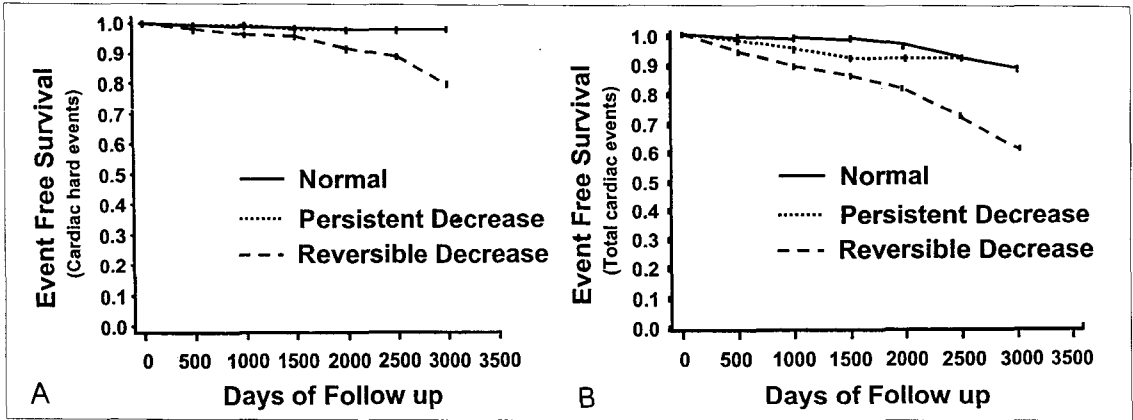


Fig. 3. (A) Survival curves showing event-free survival of total cardiac events. The difference between normal group or group with persistent perfusion decrease and group with reversible perfusion decrease was significant, however, the difference between normal group and group with persistent perfusion decrease was not significant. (B) Survival curves showing event-free survival of cardiac hard events. The difference between normal group or group with persistent perfusion decrease and group with reversible perfusion decrease was significant, however, the difference between normal group and group with persistent perfusion decrease was not significant.

관동맥조영술을 시행한 환자 부분집단에서 시행한 다변량 분석에서는 Odds비의 순서대로 관동맥조영술에 나타난 세혈관 관동맥질환(OR=12.8), 두혈관 관동맥질환(OR=5.4), 단일혈관 관동맥질환(OR=5.1), 심근 SPECT에 가역적 관류이상인 나타났던 것(OR=2.0), 전형적인 흉통(OR=1.9) 이 유의한 예측 인자이었다(Table 3B).

중한 심장사건을 예측하는 상대위험도가 유의하게 높은 변수는 심근경색병력, 관동맥조영술에 다혈관질환이 나타난 것과 심근 SPECT에 가역적 관류결손이 나타난 것, 임상증상, 고지혈증, 흡연력 등이었다(Table 4A). 관동맥조영술을 시행한 환자 부분집단에서 시행한 다변량분석에서는 위험도의 순서대로 관동맥조영술에 나타난 세혈관 관동맥질환(OR=8.7), 과 고지혈증(OR=2.6)이 유의한 예측 인자이었다(Table 4B). 관동맥조영술을 시행한 군에서 중한 심장사건을 예측하는데는 심근 SPECT 결과가 도움되지 않았다.

5. 심근 SPECT 이상이 있는 군에서 비례 위험도의 시간 의존성

전체 환자를 대상으로 Cox 비례위험도 모델을 적용한 경우의 생존함수(S(t))의 로그값을 얻고 이

값의 음수의 로그값 $[y=\log(-\log(S(t)))]$ 을 취하여 그래서 시간 비의존성 가정을 만족하는지 보았다(Fig. 4A). 전체 심장사건 발생률을 예측하는 비례 위험도는 SPECT 정상인 군과 지속관류 감소군 가역관류감소 군 사이에 추적기간 대부분 동안 교차하지 않았다. 기간이 경과함에 따라 비례위험도가 모든 군에서 증가하였다. 가역성 관류 감소군의 위험도도 시간이 갈수록 증가하였으며 해가 갈수록 기울기가 더 증가하였다. 지속성관류 감소와 정상인 군의 위험도는 정상군의 비례위험도가 추적기간 마지막에 증가하여 교차하였다.

중한사건 발생률을 예측하는 비례위험도는 SPECT 정상인 군과 지속관류감소 군 가역관류감소 군 사이에 추적기간 동안 교차하지 않았다(Fig. 4B). 기간이 경과함에 따라 비례위험도가 가역성 관류감소 군과 지속성 관류감소군 모두에서 조금씩 증가하였다. 증가 기울기가 관찰기간 동안 유의하게 달라지지 않았다.

6. 심근 SPECT에 정상인 군의 위험률의 추적기간에 따른 변동과 변이점

전체 심장 사건을 예측하는 심근 SPECT 정상인 군의 비례위험도는 기울기가 일정하다가 육안으로

Table 3A. Predictive Values of Parameters for Total Cardiac Events by Univariate Cox Proportional Hazard Model.

Variables	Odds Ratio	C.I.*	p-value
Age	0.994	0.976-1.013	n.s. [†]
Sex	1.065	0.722-1.572	n.s.
Hypertension	0.927	0.631-1.363	n.s.
Diabetes Mellitus	1.305	0.861-1.977	n.s.
Previous			
Myocardial Infarction	1.904	1.271-2.852	0.001
Smoking	1.332	0.907-1.956	n.s.
Hypercholesterolemia	1.114	0.689-1.801	n.s.
Clinical Symptom	3.883	2.471-6.101	0.001
Exercise ECG	9.826	2.350-41.093	0.002
Coronary Angiography			
One vessel	1.928	1.280-2.905	0.002
Two vessel	2.083	1.346-3.223	0.001
Three vessel	5.642	3.676-8.659	0.0001
SPECT			
Reversible decrease	4.218	2.696-6.599	0.0001
Persistent decrease	0.647	0.314-1.331	n.s.

* C.I, confidence interval; [†] n.s., not significant.

Table 3B. Predictive Values of Parameters for Total Cardiac Events by Multivariate Cox Proportional Hazard Model*

Variables	Odds Ratio	C.I. [†]	p-value
Age	0.983	0.826-1.856	n.s. [‡]
Sex	0.676	0.412-1.108	n.s.
Hypertension	1.238	0.826-1.856	n.s.
Diabetes Mellitus	1.335	0.862-2.067	n.s.
Previous			
Myocardial Infarction	0.779	0.479-1.269	n.s.
Smoking	0.982	0.597-1.617	n.s.
hypercholesterolemia	0.862	0.518-1.436	n.s.
Clinical Symptom	1.869	1.162-3.005	0.010
Coronary Angiography			
One vessel	5.095	2.506-10.359	0.001
Two vessel	5.399	2.613-11.158	0.001
Three vessel	12.816	5.891-27.883	0.001
SPECT			
Reversible decrease	1.965	1.077-3.588	0.027
Persistent decrease	0.976	0.389-2.449	n.s.

* Exercise ECG was deleted because the number of patients in whom exercise ECG was performed were too small (358 among 1169 patients); [†] C.I, confidence interval; [‡] n.s., not significant.

Table 4A. Predictive Values of Parameters for Cardiac Hard Events by Univariate Cox Proportional Hazard Model

Variables	Odds Ratio	C.I.	p value
Age	1.010	0.978-1.043	n.s.
Sex	1.814	0.913-3.846	n.s.
HT	1.038	0.553-1.949	n.s.
DM	1.360	0.698-2.650	n.s.
Previous MI	3.304	1.613-5.707	0.001
Smoking	2.384	1.239-4.568	0.009
Hypercholesterolemia	2.167	1.113-4.219	0.02
Clinical Sx.	2.818	1.449-5.480	0.002
Exercise ECG	6.967	0.899-54.016	n.s.
CAG			
One vessel	1.271	0.601-2.688	n.s.
Two vessel	1.352	0.596-3.065	n.s.
Three vessel	9.304	4.875-17.759	0.0001
SPECT			
Reversible decrease	4.273	2.011-8.929	0.0001
Persistent decrease	0.439	0.106-1.826	n.s.

MI, myocardial infarction; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; Sx, symptoms; CAG, coronary angiography; C.I, confidence interval; n.s., not significant.

Table 4B. Predictive Values of Parameters for Cardiac Hard Events by Multivariate Cox Proportional Hazard Model*

Variables	Odds Ratio	C.I.	p-value
Ag	1.005	0.971-1.040	n.s.
Sex	1.263	0.517-3.086	n.s.
HT	1.548	0.789-3.038	n.s.
DM	1.494	0.737-3.030	n.s.
MI	1.425	0.660-3.077	n.s.
Smoking	1.733	0.752-3.993	n.s.
hypercholesterolemia	2.579	1.247-5.333	0.011
Clinical Sx	1.534	0.757-3.107	n.s.
CAG			
One vessel	1.805	0.605-5.386	n.s.
Two vessel	1.791	0.569-5.634	n.s.
Three vessel	7.083	2.365-21.211	0.001
SPECT			
Rereversible decrease	1.805	0.662-4.925	n.s.
Persistent decrease	0.415	0.075-2.288	n.s.

MI, myocardial infarction; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; Sx, symptoms; CAG, coronary angiography; C.I, confidence interval; n.s., not significant; * Exercise ECG was deleted because the number of patients in whom exercise ECG was performed were too small (205 among 1169 patients).

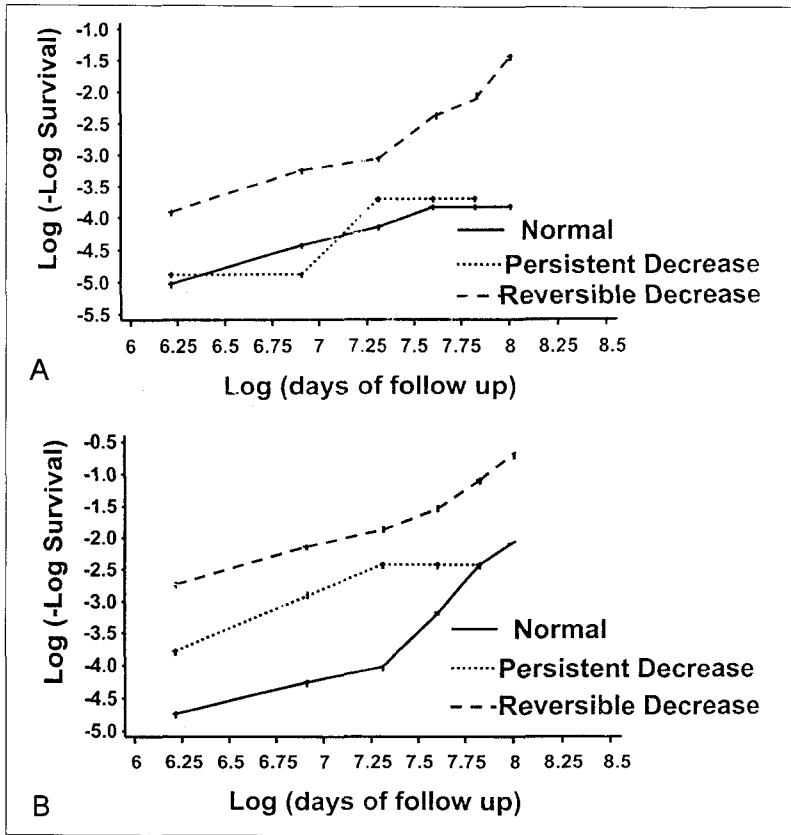


Fig. 4. (A) Log (-log survival distribution function) of total cardiac events rates in patient groups who showed normal, reversible perfusion decrease and persistent perfusion decrease on myocardial SPECT. Proportional hazard rate increased as follow-up continued in the groups with reversible and persistent decrease. The hazard rate increased abruptly at the point of the last third of follow-up. (B) Log (-log survival distribution function) of of hard events rates. Proportional hazard rate increased as follow-up prolonged in the group with reversible decrease.

보아 4~5년 사이에 유의하게 커졌다. 심근 SPECT가 정상인 군 486명 중에 발생한 17예의 전체 심장사건을 표적으로 분석하였다. 데이터에서 $u_0=1-u_1=0.01$ 을 이용해서 구한 $\max l$ 이 19.8이었다. 모두 10000번의 시뮬레이션을 하여 찾은 역치(critical value) 12.4와 이 통계량($\max l$)을 비교하여 검증하였다. 이 때의 log likelihood ratio는 15.02이었다. 관찰 데이터의 $\max l$ 이 12.4보다 크므로 전체 관찰기간 동안 위험률이 일정하다는 귀무가설(H_0)을 기각하였다. τ 의 추정치($\hat{\tau}$)은 4.875 이었고 τ 의 99% 신뢰구간에 대한 c_1 은 4.78 이었다. τ 의

99% 신뢰구간은(4.46, 4.90)년이었다. 이 결과를 심근 SPECT의 결과가 정상이어도 4.4년 후에는 비례 위험도가 유의하게 달라진다고 해석하였다.

고 찰

심근 관류 SPECT에 이상소견이 있는 경우 연간 심장사건 발생률은 3.92%, 가역성관류 감소가 나타난 경우 발생률은 4.4%이었다. 여러 보고^{1,13-20}에서 공론화된 대로 심근 SPECT 소견 중에서도 가역성 관류 감소가 예후 예측에 중요한 소견이었다. 심근

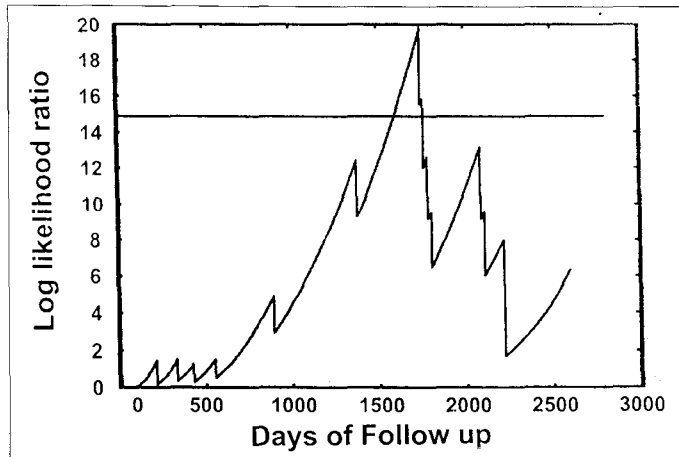


Fig. 5. Log likelihood ratio of the patients having normal SPECT according to the days of follow-up. The point of significant change was 15.02 and the graph of log likelihood ratio trespassed the value at 4.4 years of follow-up.

SPECT 소견은 검사전 유병가능성과 독립적인 부가 예후 예측능이 있었으며¹⁵⁾ 운동부하심전도 검사 후 유병가능성에 대하여도 부가 예후 예측능도 있었다.¹⁾ 심근 SPECT에 정상소견을 보이면 연간 심장사건 발생률은 0.9%이었으나 추적기간이 길었을 때 사건 발생이 편중되어 비례위험도가 시간에 대한 상승곡선을 보였다.

전체 대상환자는 크게 두 군으로 나눌 수 있다. 즉 SPECT 소견을 참조하여 관동맥조영술을 시행한 군과 관동맥조영술을 시행하지 않은 군이다. 관동맥조영술을 시행한 군은 관동맥질환이 있는지 없는지 분명하게 밝힌 군으로서 SPECT 소견이 도움 되려면 관동맥조영술 소견에 더하여 SPECT 소견이 부가 예측효능이 있어야 하였다. 우리는 강 등의 이전 보고²⁰⁾에서 관동맥조영술 소견에 더하여 심근 SPECT의 부가 예측효능은 통계적으로 유의하지 않았고 하였다. 그러나 추적기간을 늘리고 대상환자 수를 늘린 이 연구 결과 SPECT의 위험도 계층화 성능이 나타났다. 관동맥조영술을 한 환자에서 전체심장사건발생률이 심근 SPECT 소견에 따라 차이났으며 다변량분석에서 심근 SPECT에 보이는 가역적 관류결손은 관동맥조영술 소견을 간섭변인으로 고려한 후에도 부가적 예측 성능을 보였다.

중한 사건 발생률을 예측하는 예후 예측 인자는

관동맥조영술에 확인된 다혈관질환과 가역성관류감소 소견과 증상유무, 고지혈증 등이었다. 다변량분석에서 이들 간섭변인의 효과를 고려하면 심근 SPECT는 중한 사건의 발생을 예측하는데 도움되는 유의한 지표가 아니었다. 중한 사건을 예측하는 인자는 관동맥질환 중 세혈관질환을 가졌거나 고지혈증 뿐이었다.

위의 여러 결과를 얻는데 사용한 분석방법이 Cox의 비례 위험도 모델 분석법이다. Cox의 비례 위험도 모델을 이용할 때 기본 가정은 비례위험도가 선형 결합이 가능하다는 것과 비례위험도가 시간에 대하여 불변이라는 것이다. 이 두 가지 가정 중에 특히 뒤의 가정이 맞는지 검증하는 방법도 입 개발하여 심근 SPECT 정상군의 위험도 분석에 이용하였다. 로그(-로그 생존함수)를 공변인에 대하여 그린 후 이 공변인이 추적기간에 따라 어떻게 변하는지 보는 그래프 방법을 이용하였다(Fig. 5). 이 그림에서 SPECT 소견이 정상인 군과 가역관류감소를 보인 군과 고정관류감소를 보인 군 사이에 로그(-로그생존함수)가 평행하다가 정상인군과 고정관류감소 군 사이에 추적기간 말기에 교차한 것은 Cox의 비례 위험도 모델의 기본가정을 위반한 것을 뜻한다. 따라서 이 시기에는 Cox의 비례 위험도 모델에서 예측한 예측인자들의 상대위험도가 맞

지 않다고 보아야 하였다. 중한 사건을 예측하는 모델에서 가역관류감소 군과 정상군의 로그(-로그 생존함수)는 교차하지 않았다.

로그(-로그생존함수)를 그린 Fig. 5에서 추적기간이 길어지면 각 군의 비례위험도가 모두 점점 상승하는 경향을 보였다. 관동맥질환이 확인된 환자에서 심근 SPECT에 가역성관류 감소를 보인 군과 관동맥조영술을 하지 않은 군에서도 마찬가지로 가역성관류감소를 보인 군은 관동맥질환의 기저 병변인 동맥경화가 진행성이므로 충분히 기대되는 결과이었다. 그러나 심근 SPECT가 정상이었던 환자도 추적말기에 가까워질수록 로그비례위험도가 상승하는 경향을 보이는 것은 심근 SPECT 소견이 정상인 것이 영구적으로 예후가 양성임을 보장하지 못하는 것을 뜻하였다. 특히 추적기간 후기에는 심근 SPECT 정상군의 로그(-로그 생존함수)가 급격히 증가하였다.

심근 관류 SPECT에 정상이었던 환자가 얼마나 오래 위험부담이 적은 상태를 유지하는지 알려고 장기 예후를 조사하고 사건발생없는 생존곡선을 그려 대체적인 예후 인증기간을 알아내려는 시도가 보고되었다.^{2,3)} 우리는 이 연구에서 생존함수 위험률이 전 기간동안 일정한지 검정하는 통계를 개발하고 도입하여 심근 SPECT 결과가 정상일 때 위험률이 일정하지 않다는 것을 검증하였다. 이어서 이 연구에서 개발한 방법(부록)으로 로그(-로그 생존함수)가 유의하게 상승하는 변이점을 찾을 수 있었다. 이 변이점은 추적 후 4.4년이었다.

심근 SPECT 정상인 군에서 위험률의 변이점은 비례위험도의 전환점이라 할 수 있는데 심근 SPECT에 정상이라도 4.4년 후에는 정상심근 SPECT 군에 통용되는 심장사건이 생길 가능성이 적은 낙관적 예후를 기대할 수 없었다. 위험률이 변하는 전환점의 신뢰구간은 4.4년에서 5.86년이었으며 이중 작은 값인 4.4년까지 예후가 양호할 것이라고 예측할 수 있다고 생각하였다. 이 것을 우리는 정상 심근 SPECT의 인증기간이라고 생각한다.

검사 전 유병가능성과 운동부하심전도 검사 후 유병가능성에 대하여 계층화한 모델을 만들었을 때 정상심근 SPECT의 부가 예후 예측능이 정상 심근

SPECT의 인증기간에 영향을 미치지 조사하여야 할 것으로 보인다. 특히 관동맥조영술을 하지 않은 군에서 SPECT전 임상적 또는 운동부하심전도에서 산출된 유병가능성에 대하여 계층화한 SPECT 소견의 예후 예측능 조사결과에 정상 또는 가역성관류감소 소견이 나타났을 때 비례위험도에 대한 시간의존성을 조사하면 부가 예후예측능을 논할 수 있게 되어 이 결과를 비용효과 분석에 사용할 수 있을 것이라고 생각한다.

관동맥조영술 뿐 아니라 심근 SPECT 소견을 참조하여 재판류술을 정하기도 하기 때문에 이 연구의 결과는 재판류술을 안 하거나 못한 경우의 예후 예측능을 나타낸다고 보아야 한다. 만일 심근 SPECT를 시행한 후 모든 환자를 치료하지 않고 추적한 경우에 심근 SPECT에 가역성 또는 지속관류 감소가 보인 경우는 사건 발생률이 훨씬 높고 검사소견에 따른 사건발생률의 차이나 비례위험도 차이도 크게 달랐을 것이라고 추측한다. 특히 지속관류를 보인 경우도 예후는 재판류술을 하지 않은 환자에 대하여서 비교적 짧은 추적기간동안 관찰하여 역시 과소 평가되었을 수 있다. 지속관류감소 분절은 더 오래 추적하게 되면 동면 생존 심근일 수도 있고 경색 비생존심근일 수도 있으며 인공산물일 수 있으므로 그 의미가 다를 것으로 보인다. 심근경색 후 심근 SPECT의 효용을 조사하였을 때²¹⁾와 같이 좌심실 구혈률과 함께 다루었을 때 예후예측 성능을 조사하여야 한다고 생각한다.

이 연구에서는 심장원인 사망과 급성심근경색증을 더한 중한 사건을 함께 하여 예측 성능을 조사하였다. 최근 보고^{22,23)}에 따르면 심근관류이상의 중증도와 심장사망의 발생률이 비례하고 심근관류 이상의 유무와 심근경색증의 발병율이 비례하였다. 추후 조사가 필요하다고 생각한다. 또한 검사 후 추적 중에 재판류 술에 들어간 경우 이분성 시간의 존성 공변인의 시간에 대한 상호작용을 분석하는 방법⁷⁾이 제안되었으므로 방법을 개발하여 적용하여야 한다.

요 약

부 록

목적: 디피리다몰 부하 심근 관류 SPECT 를 관동맥질환 환자의 예후 예측에 이용하여 장기간 추적하였을 때 정상 심근 SPECT 소견의 비례위험도가 달라지는지를 조사하여 정상 SPECT로 언제까지 예후가 양호하다고 예측할 수 있는지 보았다. **대상 및 방법:** 관동맥질환이 의심되어 심근 관류 SPECT를 시행한 환자 1,169명을 대상으로 심장원인 사망이나 심근 경색이 발생한 중한 사건과 관동맥 우회로술이나 관동맥성형술을 시행한 경한 사건을 합한 전체 심장사건의 발생률과 예측성능을 분석하였다. 비례위험도의 시간의존성을 분석하는 통계적 방법을 개발하고 적용하여 추적기간에 따른 예측도 차이를 조사하였다. **결과:** 다변량 Cox 비례위험도 모델에서 전체 심장 사건을 예측하는데 심근 관류 SPECT의 가역성관류 감소가 독립적인 예후 예측성능을 보였으며 관동맥조영술 소견에 대하여 부가효용을 나타냈다. 심근 SPECT의 가역성관류감소는 중한 사건을 예측하는 독립적 예측성능을 보였으나 관동맥조영술에 대하여 부가효용을 나타내지는 않았다. SPECT 소견의 비례위험도는 추적기간이 경과하면서 증가하였다. 전체 심장사건을 예측하는 비례위험도가 심근 SPECT 정상군에서 추적기간 말기에 유의하게 달라졌으며($p < 0.001$) 정상심근 SPECT의 위험률의 변이점은 4.4년이었다. **결론:** 심근 SPECT에 나타난 가역성 관류 감소는 전체심장 사건을 예측하는 독립적이고 부가적인 성능을 보였다. 심근 관류 SPECT에서 정상일 때 장기추적 중 4.4년 후에는 예후 예측 위험도가 유의하게 증가하였다.

색인단어: 심근관류 SPECT, 심장사건, 예후, 디피리다몰부하, 비례 위험도

1. 통계 검정

$$\begin{aligned}
 H_0 &: h(t) = \lambda_0, \quad 0 < t < \infty \\
 H_1 &: h(t) = \begin{cases} \lambda_0, & 0 < t < \tau \\ \lambda_1, & t > \tau \end{cases}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

SPECT 정상군의 생존시간(T_1, T_2, \dots, T_n) 이 독립적이고 동일한 분포(independent and identical distribution)에서 나온 값이라고 가정한다. 귀무가설(H_0)과 대립가설(H_1)하에서, 각각 확도(likelihood)를 계산한다.

귀무가설하에서 T_1 의 확률밀도(density), $f(t)$ 은 다음과 같다.

$$f(t) = h(t) \exp \left\{ - \int_0^t h(u) du \right\} = \lambda_0 \exp(-\lambda_0 t),$$

여기서 $f(t) = P(T_1 = t)$, $h(t)$: 위험률이다. 따라서 T_1, T_2, \dots, T_n 의 확도 $L(\lambda_0)$ 은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 L(\lambda_0) &= \prod_{j=1}^n f(T_j) \prod_{j=0}^n (1 - F(T_j)) \\
 &= \lambda_0^N \exp(-\lambda_0 \sum_{j=1}^n T_j) \exp(-\lambda_0 \sum_{j=0}^n T_j) \\
 &= \lambda_0^N \exp(-\lambda_0 \sum_{j=1}^n T_j)
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

$$\text{여기서 } J_i = \begin{cases} 0 & T_i: \text{ censored} \\ 1 & T_i: \text{ uncensored} \end{cases}$$

$$F(t) = P(T \leq t), \quad f(t) = P(T = t),$$

N : $J_i = 1$ 인 데이터의 수, n : 전체 데이터의 수이다.

식(2)에서 λ_0 가 미지수이므로 λ_0 의 추정치를 구한 후, 식(2)에 대입하여 $L(\hat{\lambda}_0)$ 를 구한다. λ_0 의 추정방법으로서 최대확도(maximum likelihood) 방법을 사용하였다. λ_0 의 최대확도 추정치는 식(2)가

최대가 될 때의 λ_0 값으로써 식(2)를 λ_0 에 대해 미분해서 구할 수 있고 그 값은 다음과 같다.

$$\hat{\lambda}_0 = \frac{N}{\sum_{i=1}^n T_i} = \frac{11}{\sum_{i=1}^{646} T_i}$$

따라서

$$L(\hat{\lambda}_0) = \left(\frac{N}{\sum_{i=1}^n T_i} \right)^N * \exp(-N)$$

대립가설하에서 T_i 의 확률밀도(density), $f(t)$ 는 다음과 같다.

$$f(t) = h(t) \exp \left\{ - \int_0^t h(u) du \right\} \\ = \begin{cases} \lambda_0 \exp(-\lambda_0 t) & , t \leq \tau \\ \lambda_1 \exp(-\lambda_0 \tau - \lambda_1(t-\tau)^+) & , t > \tau \end{cases}$$

따라서 T_1, T_2, \dots, T_{646} 의 확도, $L(\lambda_0, \lambda_1, \tau)$ 은 다음과 같다.

$$L(\lambda_0, \lambda_1, \tau) = \prod_{j=1}^n f(T_j) \prod_{j=0}^n \{1 - F(T_j)\} \\ = \lambda_0^{X(\tau)} \lambda_0^{N-X(\tau)} \exp(-\lambda_0 \sum_{j=1}^n (T_j \wedge \tau) \\ - \lambda_1 \sum_{j=1}^n (T_j - \tau)^+) \\ * \exp(-\lambda_0 \sum_{j=0}^n (T_j \wedge \tau) - \lambda_1 \sum_{j=0}^n (T_j - \tau)^+) \\ = \lambda_0^{X(\tau)} \lambda_0^{N-X(\tau)} \exp(-\lambda_0 \sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau) \\ - \lambda_1 \sum_{i=1}^n (T_i - \tau)^+) \quad (3)$$

여기서 $X(\tau)$: τ 시간까지 관찰된 심장사건의 수,

$$(T_i \wedge \tau) = \begin{cases} T_i, & T_i < \tau \\ \tau, & T_i \geq \tau \end{cases}, \\ (T_i - \tau)^+ = \begin{cases} 0, & T_i < \tau \\ T_i - \tau, & T_i \geq \tau \end{cases} \text{이다.}$$

식(3)에서 τ 가 고정된 값이라고 가정하고 λ_0, λ_1 의 최대확도 추정치를 구했다.

$$\hat{\lambda}_0 = \frac{X(\tau)}{\sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau)}$$

$$\hat{\lambda}_1 = \frac{N - X(\tau)}{\sum_{i=1}^n (T_i - \tau)^+}$$

따라서

$$L(\hat{\lambda}_0, \hat{\lambda}_1, \tau) = \left(\frac{X(\tau)}{\sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau)} \right)^{X(\tau)} * \\ \left(\frac{N - X(\tau)}{\sum_{i=1}^n (T_i - \tau)^+} \right)^{N-X(\tau)} * \exp(-N)$$

귀무가설 대 대립가설의 가설검정을 위한 검정통계량인 $2 * \log$ likelihood ratio를 구하면 다음과 같다.

$$l(\tau) = 2 * \log \left(\frac{L(\hat{\lambda}_0, \hat{\lambda}_1, \tau)}{L(\hat{\lambda}_0)} \right) \\ = 2 * \left\{ X(\tau) \log \left(\frac{X(\tau) \sum_{i=1}^n T_i}{N \sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau)} \right) \right. \\ \left. + (N - X(\tau)) \log \left(\frac{(N - X(\tau)) \sum_{i=1}^n T_i}{N \sum_{i=1}^n (T_i - \tau)^+} \right) \right\}$$

τ 가 고정된 값이지만 그 값을 모르기 때문에 τ 값을 바꾸어가면서 $l(\tau)$ 의 최대값을 찾는다. 그런데 관찰기간 처음과 끝부분은 불안정(unstable)하므로 절단된 영역에서 $l(\tau)$ 의 최대값을 찾고 그 최대값을 $\max l$ 라고 한다.

$$\max l = \max_{\tau_0 \leq t \leq \tau_1} l(t),$$

여기서 τ_0 와 τ_1 은 다음의 조건을 만족하는 값

이다.

$$\frac{\sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau_0)}{\sum_{i=1}^n (T_i)} = u_0,$$

$$\frac{\sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau_1)}{\sum_{i=1}^n (T_i)} = u_1,$$

$0 \leq u_0 < u_1 \leq 1$ 이다.

대개 데이터가 많은 경우에는 $u_0=1-u_1=0.01$ 을, 적은 경우에는 $u_0=1-u_1=0.05$ 또는 0.1 을 사용한다.

일반적으로는 $2 \cdot \log$ likelihood ratio는 근사적으로 $\chi^2(2)$ 의 분포를 따르고, $\chi^2(2)$ 의 99%을 역치(critical value)로 정한다. 그러나 $\max l$ 의 분포의 99%이 $\chi^2(2)$ 의 99%보다 높다는 사실이 Worsley¹⁰⁾에 의해서 알려져 있다. 따라서 $\max l$ 의 역치를 $\chi^2(2)$ 를 사용해서 구할 수 없기 때문에, 시뮬레이션을 통해 $\max l$ 의 분포를 구한다. 시뮬레이션은 다음과 같이 행해진다. 매 시뮬레이션동안 귀무가설 하에서 데이터를 생성하되, 실제로 관측한 데이터 수 (n)와 censored 데이터 수 ($n-N$)를 같도록 생성해서 그 시뮬레이션된 데이터에서 $\max l$ 를 구한다. 이런 과정을 s 번 반복해서 s 개의 $\max l$ 를 구한다. 그러면 s 개의 $\max l$ 은 $\max l$ 의 분포에서 나온 값과 같으므로, s 개의 $\max l$ 의 99%를 구해 역치로 정한다. 실제 데이터에서 구한 $\max l$ 이 역치보다 크면 귀무가설을 기각한다. 귀무가설이 기각되면, 통계적으로, 위험률이 어느 시점(τ)에서 유의하게 변한다는 사실을 받아들인다.

2. 통계 추론

귀무가설이 기각되면 τ 를 추정하고 그 추정된 τ 의 신뢰구간을 구한다. τ 의 추정치($\hat{\tau}$)는 $l(t)$ 가 최대값($\max l$)을 가지는 시점이고 τ 의 신뢰구간은 Siegmund의 확도비 방법¹²⁾을 이용해 구한다. 먼저 구간을 다음과 같이 놓는다.

$$I = \left\{ t : l(t) \geq \max_{\tau_0 \leq t \leq \tau_1} l(t) - c_1 \right\}$$

구간 I 가 τ 의 $(1-\alpha)\%$ 신뢰구간이 되려면 다음의 조건을 만족해야 한다.

$$1 - \alpha = P(\tau \in I \mid X(\tau) = m, \sum_{i=1}^n (T_i \wedge \tau)) \quad (3)$$

$$= ny_1, \quad \sum_{i=1}^n T_i = ny$$

구간 I 에서 c_1 만이 미지수이므로, 식(3)을 만족하는 I 를 구하는 것은 식(3)을 만족하는 c_1 을 구하는 것과 같다.

Siegmund의 보고¹²⁾에 따라 c_1 은 근사적으로 다음과 같다.

$$c_1 = \log(v(\hat{\delta})) - \log(a) \quad (4)$$

여기서

$$v(\delta) = \frac{1 - |\delta| / (e^{|\delta|} - 1)}{|\delta| / (1 - e^{-|\delta|}) - 1},$$

$$\hat{\delta} = -\log\left(\frac{my}{ny_1}\right) + \log\left(\frac{(n-m)y}{n(y-y_1)}\right),$$

m, y, y_1 는 $\hat{\tau}$ 시점에서의 값이다.

따라서 τ 의 신뢰구간은

$$\left\{ t : l(t) \geq \max_{\tau_0 \leq t \leq \tau_1} l(t) - c_1 \right\} \text{을 만족하는}$$

t 이다(여기서, c_1 은 식(4)에서 구한 값이다).

참고 문헌

1. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, Stanberry CD, Wasserleben V, Cave V. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomography thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:665-70.
2. Gibbons RJ, Iskandrian AS, Akinboboye OO, Heo J, Hodge DO, Berman DS. Long-term outcome in patients with intermediate risk exercise electrocardiograms but normal myocardial perfu-

- sion images. *Circulation* 1997;96:I-195(abstr).
3. Omezzano O, Machecourt J, Vanzetto G, Fagret G, Denis B. Maintained prognostic value over 6 years of exercise-stress-redistribution thallium SPECT: Follow up of 1130 patients. *Circulation* 1996;94:I-511(abstr).
 4. Kleinbaum DG. Survival analysis. New York Springer 1996.
 5. Esdaile JM, Abrahamowicz M, MacKenzie T, Hayslett JP, Kashgarian M. The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:359-68.
 6. Ng'andu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of Cox's model. *Stat Med* 1997; 16:611-26.
 7. Hess KR. Assessing time-by-covariate interactions in proportional hazards regression models using Cubic spline functions. *Stat Med* 1994;13: 1045-62.
 8. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1990;81:515-26.
 9. Heinzl H, Kaider A. Assessing interactions of binary time-dependent covariates with time in Cox proportional hazards regression models using cubic spline functions. *Stat Med* 1996;15: 2589-601.
 10. Worsley KJ. Exact percentage points of the likelihood-ratio test for a change-point hazard-rate model. *Biometrics* 1988;44:259-63.
 11. Loader CR. Inference for a hazard rate change point. *Biometrics*, 1991;78:749-57.
 12. Siegmund DO. Confidence sets in change-point problems. *Int Statist Rev* 1988;56:31-48.
 13. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole-thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1635-41.
 14. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole-thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:109-16.
 15. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
 16. Marie PY, Danchin N, Durand JF, Feldmann L, Grentzinger A, Olivier P, et al. Long-term predictor of major ischemic events by exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:879-86.
 17. Machecourt J, Longere P, Farget D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C, et al. Prognostic value of thallium-201 single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1096-106.
 18. Heller GV, Herman SD, Travin MI, Baron JJ, Santos-Ocampo C, McClellan JR. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admission. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1202-8.
 19. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:905-14.
 20. Kang WJ, Lee DS, Chung J-K, Lee MM, Lee MC. Prognostic value of dipyridamole stress myocardial single photon emission computed tomography (SPECT). *Korean Circulation J* 1998;28:1260-71.
 21. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, Pratt CM, Verani MS. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1333-40.
 22. Hachamovich R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-43.
 23. Nallamothu N, Acio ER, Bala-Gupta S, VanDecker W, Heo J, Iskandrian AE. Are the predictors of hard and soft events similar in patients with stable CAD? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:121A (abstr).