

지역사회 임상시험시 개인별 무작위배정과 군집 무작위배정의 효율성 비교

구혜원, 박민정¹⁾, 이영조¹⁾, 박병주

서울대학교 의과대학 예방의학교실, 서울대학교 자연과학대학 통계학과¹⁾

Comparison of Efficiency between Individual Randomization and Cluster Randomization in the Field Trial

Hye Won Koo, Min Jeong Kwak¹⁾, Youngjo Lee¹⁾, Byung Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Department of Statistics, Seoul National University College of Natural Science¹⁾

Objectives : In large-scale field trials, randomization by cluster is frequently used because of the administrative convenience, a desire to reduce the effect of treatment contamination, and the need to avoid ethical issues that might otherwise arise. Cluster randomization trials are experiments in which intact social unit, e.g., families, schools, cities, rather than independent individuals are randomly allocated to intervention groups. The positive correlation among responses of subjects from the same cluster is in matter in cluster randomization. This thesis is to compare the results of three randomization methods by standard error of estimator of treatment effect.

Methods : We simulated cholesterol data varying the size of the

cluster and the level of the correlation in clusters and analyzed the effect of cholesterol-lowering agent.

Results : In intra-cluster randomization the standard error of the estimator of treatment effect is smallest relative to that in inter-cluster randomization and that in individual randomization.

Conclusions : Intra-cluster randomization is the most efficient in its standard error of estimator of treatment effect but other factor should be considered when selecting a specific randomization method.

Korean J Prev Med 2000;33(1):51-55

Key Words: Field trial, Randomization, Cluster, Efficiency

서 론

임상시험의 종류를 3가지로 분류할 수 있는데, 첫 번째는 특정 질병에 걸린 환자들을 대상으로 특정 약물의 치료효과와 안전성을 평가하는 임상시험(clinical trial)으로 주로 병원에서 환자를 대상으로 수행된다. 특정 질병에 걸린 환자들 가운데 연구대상 선정기준에 맞으면서 연구에 참여하기로 자발적으로 동의한 사람들을 대상으로 선정하여 특정 약물투여군과 위약투여군으로 무작위배정한 후 그 결과를 비교 평가하는 비교임상시험을 대표적인 예로 들 수 있다. 두 번째는 지역사회 주민들을 대상으로 수행되는

지역사회 임상시험(field trial)을 들 수 있다. 흔히 지역행정단위나 작업장, 가정, 학교 등을 연구단위로 하여 대규모로 수행되므로, 병원환자를 대상으로 하는 임상시험의 경우보다 비용이 많이 들 수 있다. 이러한 지역사회 임상시험의 대표적인 예로는 초등학생들을 대상으로 수행된 소아마비 백신 시험(Francis 등, 1955), 감기 예방을 목적으로 비타민 C를 다량 복용하였을 때의 효능을 평가하기 위하여 수행된 시험(Dykes와 Meier, 1975; Karlowski 등, 1975), 뉴욕 시의 동성애자를 대상으로 수행된 B형 간염 백신 시험(Szmuness, 1980), 심근경색증 고위험군 환자들을 대상으로 혈청 콜레스테롤 수

준저하 효과를 평가한 시험(Leren, 1966; Detre와 Shaw, 1974) 등을 들 수 있다. 세 번째로 공동체 임상시험(community trial)은 지역사회 임상시험의 확장으로 좀 더 규모가 큰 전체 지역사회를 대상으로 수행되는 실험적 연구를 지칭한다. 예로는 중치예방을 목적으로 두 지역의 공동체에 각각 불소를 함유한 식수와 그렇지 않은 식수를 공급하여 연구한 시험(Ast 등, 1956)등이 있다.

지역사회 임상시험은 질병 예방을 목적으로 지역사회주민을 대상으로 대규모로 수행되는 실험적 연구이므로, 연구대상을 군집 단위로 나누어 무작위 배정하는 것이 연구수행을 매우 용이하게 해준다. 여기서 그룹을 단위로 하는 군집 무작위배정은 연구 수행상의 편리성, 연구대

상 집단 내에서 처치된 내용이 오염될 가능성, 윤리적 문제 등을 고려하여 개인보다는 가정이나 학교, 도시 등을 무작위배정의 단위로 삼는 것을 말한다. 한편, 군집 무작위배정을 이용하여 얻은 자료를 분석할 경우, 군집내에서 개개인들이 가지는 상관정도를 고려하여야 한다.

본 연구는 모의실험을 통하여 얻어진 자료를 이용하여, 연구대상을 개인별로 무작위 배정한 경우, 연구대상의 단위를 군집으로 하면서 군집의 규모를 고정시키고 군집내에서 개인을 무작위 배정한 경우, 군집을 연구단위로 삼아 군집별로 무작위 배정한 경우 등으로 나누어 약물 효과 추정치의 표준오차를 산출하므로써 세 가지 무작위배정 방법이 연구결과에 미치는 영향을 비교하고자 수행되었다.

연구 방법

1. 분석 자료

SAS를 이용한 가상의 콜레스테롤 자료로서 군집으로 구성된 전체 10,000명의 인구집단을 연구대상으로 무작위배정의 방법을 달리하면서 '항콜레'라는 약의 효과를 평가하는 연구를 가상적으로 설정하였다. 연구대상이 되는 10,000명은 모두 콜레스테롤 수치 240mg/dl 이상인 고위험군의 사람들이며, 무작위배정의 방법은 첫 번째가 전체 연구대상을 개인별로 무작위 배정하는 경우이고, 두 번째는 군집내에서 개인별로 무작위 배정하는 경우, 세 번째는 군집을 단위로 무작위 배정하는 경우이다. 다시 말해, 두 번째의 경우는 각 군집내에 '항콜레'를 투여받는 사람과 위약을 투여받는 사람이 함께 존재하며, 세 번째 실험의 경우에는 각 군집내의 모든 사람은 같은 약물을 투여받게

되는 것이다. 이와 같이 세 가지의 무작위배정방법을 적용하는 경우, 대조군과 실험군의 콜레스테롤 자료는 분산은 같고 평균이 다른 정규분포에서 난수 발생을 통하여 얻은 가상의 수치이며, 군집의 크기를 6, 50, 100, 500, 1,000으로 변화시키고, 군집내의 상관정도를 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7로 변화시켜 가면서 자료를 얻었다. 참고로, 자료는 SAS의 rannorm 함수를 이용하여 발생시켰으며, 상관이 있는 경우에는 상관관계 $\rho = \sigma_{12} / (\sigma_1 + \sigma_2)$ 를 이용하여, 집단내 개체의 효과를 각각 정규분포에서 발생시켰다.

Table 1과 Table 2는 세 가지 다른 무작위배정 방법을 적용한 경우의 자료를 간단히 요약한 것이다. Table 1은 전체 10,000명의 집단을 개인별 무작위 배정한 경우 난수발생법을 통하여 얻은 자료의 요약으로서, 약의 투여 이후에 위약투여군과 '항콜레' 투여군의 경우, 콜레스테롤 수치의 범위가 각각 240mg/dl - 280mg/dl 와 210mg/dl - 250mg/dl 이 되도록 정규분포 $N(\mu, \sigma)$ 에서 난수를 발생시켰다. 여기서 μ 와 σ 은 두 군에 속하는 피험자들의 콜레스테롤 수치가 해당 범위 안에 들어갈 확률이 95%가 되도록

Table 1. Distribution of cholesterol level by hypothetical experiment group before and after treatment in case of individual randomization

	Range	Mean ± Standard error
Before treatment	240mg/dl-280mg/dl	259.96 ± 8.83
After treatment		
placebo group	240mg/dl-280mg/dl	258.30 ± 8.74
Anti-chole group	210mg/dl-250mg/dl	230.20 ± 8.65

Table 2. Distribution of cholesterol level after treatment by cluster size and correlation level in the cluster in case of inter-cluster and intra-cluster randomizations

m \ ρ	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
6	253.77 ± 10.03*	251.61 ± 14.71	247.01 ± 10.71	251.95 ± 15.79	252.21 ± 18.14	257.32 ± 9.57	255.57 ± 8.44
	221.84 ± 10.04**	221.97 ± 11.23	233.99 ± 8.91	235.56 ± 9.57	235.79 ± 10.34	232.33 ± 8.72	236.05 ± 15.89
	237.39 ± 24.23***	236.52 ± 14.16	232.73 ± 18.2	244.28 ± 12.76	237.56 ± 7.02	233.94 ± 17.64	236.12 ± 19.14
10	254.08 ± 13.27	256.44 ± 9.83	250.70 ± 12.33	258.00 ± 11.05	258.25 ± 9.38	253.05 ± 13.37	264.29 ± 8.80
	223.56 ± 10.25	226.85 ± 10.36	228.09 ± 12.25	231.12 ± 12.35	233.96 ± 8.11	234.23 ± 6.98	237.24 ± 8.39
	233.41 ± 21.40	243.77 ± 20.50	246.70 ± 20.38	245.34 ± 20.08	242.95 ± 20.27	239.55 ± 17.42	242.66 ± 17.78
16	257.57 ± 12.49	254.99 ± 12.16	256.63 ± 10.69	258.43 ± 10.90	253.61 ± 9.94	258.43 ± 13.71	258.92 ± 7.70
	229.37 ± 11.58	227.47 ± 10.82	230.00 ± 9.70	233.27 ± 7.78	236.00 ± 8.33	233.19 ± 10.67	239.44 ± 4.82
	238.88 ± 16.86	243.83 ± 19.03	245.32 ± 19.11	238.56 ± 17.04	243.89 ± 14.36	242.70 ± 24.26	243.58 ± 22.17
20	255.95 ± 10.20	253.22 ± 12.50	257.14 ± 10.51	259.34 ± 12.65	258.37 ± 13.39	260.12 ± 12.03	259.38 ± 12.85
	226.02 ± 8.54	226.35 ± 10.12	233.74 ± 9.94	234.91 ± 11.67	235.97 ± 11.40	236.09 ± 7.28	236.20 ± 13.12
	240.48 ± 17.58	242.19 ± 17.75	238.28 ± 18.19	243.58 ± 18.00	243.23 ± 19.01	238.65 ± 20.12	245.32 ± 21.25
24	255.99 ± 12.02	257.34 ± 11.09	255.12 ± 12.30	260.15 ± 13.21	258.12 ± 10.32	257.68 ± 10.41	260.32 ± 10.47
	231.28 ± 10.10	232.49 ± 11.57	228.60 ± 13.13	232.15 ± 11.78	235.69 ± 10.88	237.00 ± 9.49	235.81 ± 7.13
	239.79 ± 23.95	240.11 ± 19.14	239.76 ± 19.77	244.99 ± 17.75	237.77 ± 19.92	242.97 ± 18.64	241.76 ± 18.98

* : Sample Mean ± Standard error in case of inter-cluster randomization
 ** : Sample Mean ± Standard error in case of inter-cluster randomization
 *** : Sample Mean ± Standard error in case of intra-cluster randomization

설정하였다. 이 자료로 두 군간 콜레스테롤치의 강하정도를 비교하기 위한 t-검정을 실시하면, p-값이 0.0001로 매우 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있다.

Table 2는 군집별 무작위배정의 경우와 군집내 무작위배정의 경우 얻어진 자료의 요약값들을 표로 나타낸 것이다. 열 들은 군집내의 상관정도 ρ 를 나타내며, 행 들은 군집의 크기 m 을 나타낸다. 각 셀의 상단에 있는 값은 군집별 무작위배정의 경우 위약투여군에서 얻어진 수치이다. 하단에 있는 값은 군집내 무작위배정의 경우 '항콜레' 투여군에서 얻어진 수치이다. 마지막으로 세 번째 값은 군집내 무작위배정의 경우 군집의 평균과 표준편차를 나타낸 수치이다. 세 번째 수치에서 볼 수 있듯이 군집내 무작위배정의 경우, 동일한 군집 내에 위약투여군과 '항콜레' 투여군이 함께 있으므로 자료의 편차가 크게 나타남을 알 수 있다.

2. 통계적 모형

위의 세 가지 무작위배정 방법에 대응하는 모형은 다음과 같다.

1) 군집별 무작위배정

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + s_j + e_{ijk}, \quad s_j; iid N(0, \sigma_s^2)$$

$$e_{ijk}; iid N(0, \sigma_e^2)$$

$i=1, 2, j=1, 2, \dots, n(\text{군집의 개수}),$
 $k=1, 2, \dots, m(\text{군집의 크기})$

단, s_j 와 e_{ijk} 는 서로 독립.
 α_i ; i 번째 약물의 효과
 s_j ; j 번째 군집의 효과
 e_{ijk} ; 오차항

2) 군집내 무작위배정

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + s_j + e_{ijk}, \quad s_j; iid N(0, \sigma_s^2)$$

$$e_{ijk}; iid N(0, \sigma_e^2)$$

$i=1, 2, j=1, 2, \dots, n(\text{군집의 개수}),$
 $k=1, 2, \dots, m(\text{군집의 크기})$

단, s_j 와 e_{ijk} 는 서로 독립.
 α_i ; i 번째 약물의 효과
 s_j ; j 번째 군집의 효과
 e_{ijk} ; 오차항

3) 개체별 무작위배정

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + e_{ij}^*, \quad e_{ij}^*; iid N(0, \sigma_e^2)$$

$i=1, 2, j=1, 2, \dots, 5000$
 α_i ; i 번째 약물의 효과
 e_{ij}^* ; 오차항

위의 모형들에서, μ 는 관측치 y_{ijk} 의 전체 평균을 나타낸다. α_i 는 i 번째 처리의 효과를 나타내며, 효과의 수준을 마음대로 제어할 수 있는 모수 인자를 나타낸다. s_j 는 j 번째 군집의 효과를 나타내며, 효과의 수준을 마음대로 제어할 수 없는 변량 인자이다. 대체로 우리의 관심은 모수 인자인 α_i 의 추정과 그 추정치의 표준 오차가 된다. 모형 (1)와 모형 (2)은 설계행렬 (design matrix)에 있어 차이가 있다.

간단히 $m=4, n=2$ 인 경우를 예로 들어 추정치의 표준 오차를 이론적으로 구해 보면 다음과 같다. 군집 1에 관측치 $y_{11}, y_{12}, y_{13}, y_{14}$ 가 있고, 군집 2에 $y_{21}, y_{22}, y_{23}, y_{24}$ 가 있다고 가정하자. 첫 번째로, 군집내 무작위배정의 경우, $y_{11}, y_{12}, y_{21}, y_{22}$ 가 α_1 처리를 받고, 나머지 관측치들이 α_2 처리를 받은 것이라고 생각하면, 처리 효과 α_1 의 추정치 $\hat{\alpha}_1$ 는 $(y_{11} + y_{12} + y_{21} + y_{22})/4$ 가 되고, α_2 의 추정치 $\hat{\alpha}_2$ 는 $(y_{13} + y_{14} + y_{23} + y_{24})/4$ 가 되며, 처리 효과 차에 대한 추정치의 표준오차는 다음과 같이 계산된다.

$$Var(\hat{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_2)$$

$$= Var\left(\frac{(y_{11} + y_{12} + y_{21} + y_{22})}{4} - \frac{(y_{13} + y_{14} + y_{23} + y_{24})}{4}\right)$$

$$= \frac{1}{16} Var(e_{11} + e_{12} + e_{21} + e_{22} - e_{13} - e_{14} - e_{23} - e_{24})$$

$$= \frac{\sigma_e^2}{2}$$

두 번째로, 군집별 무작위배정의 경우, 집단 1, 즉, $y_{11}, y_{12}, y_{13}, y_{14}$ 가 처리 α_1 를 받았다고 가정하면, 처리 효과 추정치의 표준오차는 다음과 같다.

$$Var(\hat{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_2)$$

$$= Var\left(\frac{(y_{11} + y_{12} + y_{13} + y_{14})}{4} - \frac{(y_{21} + y_{22} + y_{23} + y_{24})}{4}\right)$$

$$= \frac{1}{16} Var(4s_1 + e_{11} + e_{12} + e_{13} + e_{14} - 4s_2 - e_{21} - e_{22} - e_{23} - e_{24})$$

$$= 2\sigma_s^2 + \frac{\sigma_e^2}{2}$$

즉, 군집별 무작위배정의 경우, 군집내 무작위배정의 경우보다 표준 오차가 $2\sigma_s^2$ 만큼 커진다. 개인별 무작위배정의 경우도 같은 방법으로 계산하면, 추정치의 표준오차는 $\frac{\sigma_e^2}{2}$ 가 됨을 쉽게 알 수 있다. 여기서 σ_s^2 는 군집의 변동과 개인의 변동을 모두 포함한다고 생각하면, 이론적으로 군집내 무작위배정의 경우, 추정치의 표준오차가 개인별 무작위배정과 군집별 무작위배정의 경우에 비하여 항상 작아짐을 보일 수 있다.

3. 분석 방법

SAS 6.12의 Proc Mixed를 이용하여 가상적으로 얻은 자료를 처리하여 위약투여군에 비하여 '항콜레' 투여군에서 콜레스테롤 강하 효과에 유의한 차이가 있는지를 비교 분석하였고, 무작위배정 방법과 군집의 크기 및 군집내 상관성 정도의 크기에 따른 효과 추정치의 표준오차를 산출하였다.

Table 3. Standard error of estimator after treatment by cluster size and correlation level in the cluster in case of inter-cluster and intra-cluster randomization

ρ	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
m							
6	0.2133 *	0.2502	0.2907	0.3191	0.3574	0.4051	0.4510
	0.1722 **	0.1712	0.1652	0.1639	0.1598	0.1554	0.1487
50	0.4119	0.5829	0.7210	0.8461	0.9835	1.1368	1.3042
	0.1723	0.1706	0.1670	0.1642	0.1604	0.1546	0.1479
100	0.5945	0.8489	1.0541	1.2728	1.4624	1.6717	1.9442
	0.1733	0.1696	0.1665	0.1639	0.1596	0.1537	0.1470
500	1.0906	1.5524	2.1505	2.6537	3.1504	3.7372	4.3215
	0.1743	0.1719	0.1683	0.1638	0.1599	0.1562	0.1483
1000	1.2528	1.7819	2.2738	2.7904	3.3040	3.7235	4.3324
	0.1749	0.1723	0.1700	0.1679	0.1646	0.1609	0.1549

* : Standard error of estimator in case of inter-cluster randomization
 ** : Standard error of estimator in case of intra-cluster randomization

연구 결과

1. 군집크기와 군집내 상관정도가 효과추정치의 표준오차에 미치는 영향

Table 3은 군집별 무작위배정의 경우와 군집내 무작위배정의 경우 추정치의 표준오차를 군집의 크기와 군집내의 상관정도에 따라 산출하여 정리한 것이다. 세로축이 군집의 크기를 나타내며, 가로축은 군집 내의 상관정도를 나타낸다. 각 셀에서 위에 있는 값은 군집별 무작위배정의 경우, 아래에 있는 값은 군집내 무작위배정으로 얻은 수치이다. 모든 셀에서 효과 추정치의 표준오차가 군집별 무작위배정의 경우보다 크게 나타남을 알 수 있다. 주목할 것은 군집내 상관정도가 커지고 군집의 크기가 커질수록, 군집내 무작위배정의 경우는 효과 추정치의 표준오차가 작아지는데 반하여, 군집별 무작위배정의 경우에는 효과 추정치의 표준오차가 커진다는 사실이다.

2. 무작위배정 방법에 따른 상대효율 비교

Figure 1과 Figure 2는 군집내 무작위배정의 경우와 군집별 무작위배정의 경우 각각에 대하여 개인별 무작위배정에 대한 상대효율을 그림으로 나타낸 것이다. 여기서 상대효율은 개인별 무작위배정에 의한 효과 추정치의 표준오차에 대한 군집내 또는 군집별 무작위배정에 의한 효과 추정치의 표준오차의 비로 정의하였다. 그림에서 볼 수 있듯이, 군집내 무작위배정의 경우 군집의 크기는 상대효율에 크게 영향을 미치지 않는 반면에, 군집내 상관정도에 비례하여 상대효율이 증가하는 현상을 관찰할 수 있다. 군집별 무작위배정의 경우는 개인별 무작위배정의 경우보다 같은 조건들에서 상대효율이 떨어짐을 알 수 있다.

Figure 1의 경우, 군집내 상관정도가 증가함에 따라 상대효율이 완만하게 증가함을 볼 수 있으며, 이러한 상대효율의 변화는 군집의 크기에는 별로 영향을 받지

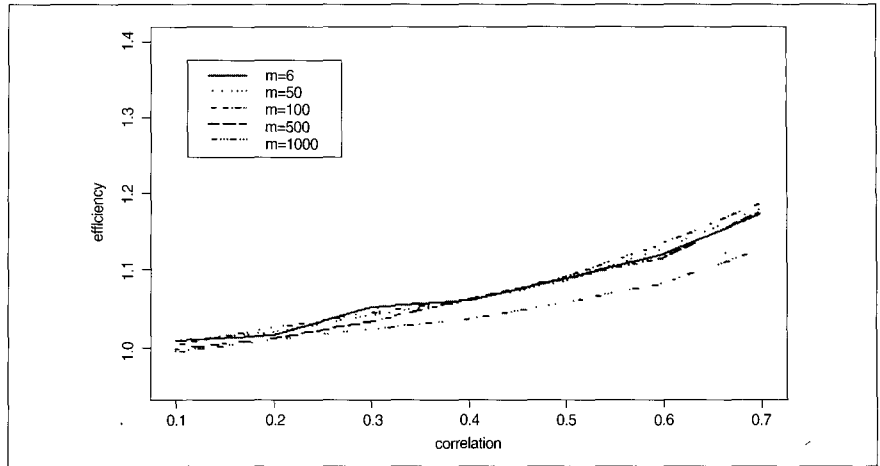


Figure 1. Efficiency of intra-cluster randomization relative to individual randomization by cluster size and correlation level in the cluster.

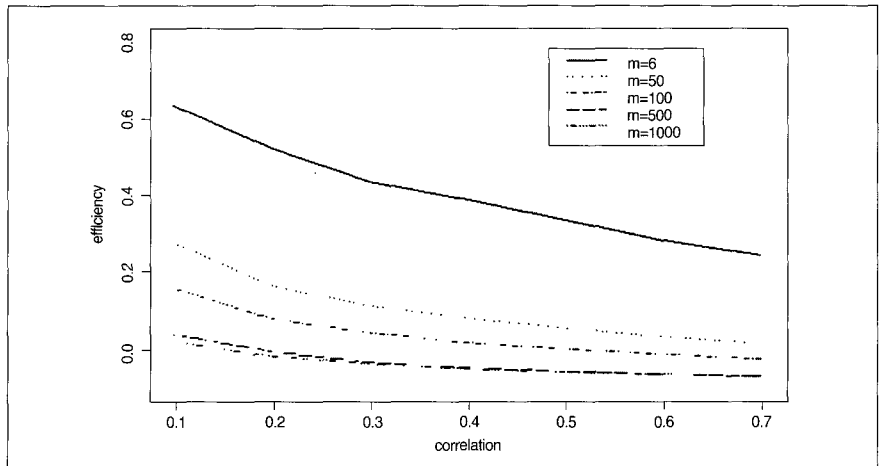


Figure 2. Efficiency of inter-cluster randomization relative to individual randomization by cluster size and correlation level in the cluster.

않는 듯이 보인다. Figure 2의 경우, 상대효율이 감소하는 정도는 군집내 상관정도에 반비례하여 거의 선형적으로 감소하는 것으로 나타나고, 군집의 규모에 크게 영향을 받는 것으로 나타났다. 특히 군집의 규모가 작을수록 군집내 상관정도의 변화에 더욱 민감하게 영향을 받는 것으로 나타났다.

고 찰

무작위배정 방법에 관한 연구는 최근 들어 그 수행이 활발해지고 있는 연구중의 하나로서, 서론에서 예로 든 논문에서 볼 수 있듯이 군집을 연구단위로 하여 백신의 효과를 평가하는가 하면, 최근에 발표된 Gortmaker 등(1999) 논문에서는 미국의 10개 초등학교를 대상으로 5개의

학교에는 대조 프로그램을, 나머지 5개의 학교에는 치료 프로그램을 실시하여 아이들의 비만 감소를 평가하는 등 실제로 군집을 단위로 무작위배정이 이루어지는 연구가 늘어가고 있다. 이에 본 논문에서는 기본적으로 서로 다른 무작위배정 방법을 사용하였을 때 추정치의 표준오차가 어떻게 변화하는지를 밝혔으며, 실제 역학 연구에서 특정한 방법의 무작위배정을 적용하고자 할 때 이와 같은 사실들을 염두에 두어야 할 것이다.

분석 결과를 살펴보면, 군집내 상관정도가 커지고, 군집의 크기가 커질수록 군집내 무작위배정의 경우 효과 추정치의 표준오차가 작아지는 데 반하여, 군집별 무작위배정의 경우에는 효과 추정치의 표준오차가 커짐을 알 수 있다. 또한 앞에서 본 바와 같이 군집별 무작위배정의 경

우 개인별 무작위배정의 경우보다 항상 효율이 낮는데, 군집의 크기가 커질수록, 군집내의 상관계수가 클수록 상대효율이 급격히 떨어진다. 한편 군집내 무작위배정의 경우 효과 추정치의 분산이 작아지는 것은 군집이라는 변량 효과를 제거했기 때문이라고 해석할 수 있다.

결론적으로 군집을 무작위배정의 단위로 하면 처리내용을 연구대상자들에게 배정하는 작업이 편리하고 비용이 절약되는 면이 있으나 순수한 처리효과를 얻어낼 수 없다는 점과, 개인별 무작위배정이나 군집내 무작위배정의 경우에 비하여 효율이 떨어진다는 단점이 있다. 군집내의 상관계수와 군집의 크기가 작다면 행정적 편의나 오염의 영향을 고려하여 군집별 무작위배정을 수행할 수는 있겠지만, 처리오염의 영향을 잘 제어할 수 있다면 처리효과를 보다 정밀도 높게 추정해낼 수 있는 군집내 무작위배정이 권장된다.

경제발전으로 인하여 국민들의 건강에 관한 관심이 높아지면서 인삼을 포함한 생약성분의 질병 예방 및 질병 치료효과에 대한 관심도 높아지고 있다. 따라서, 이러한 대상들의 효능과 안전성을 객관적이고 과학적으로 평가하기 위하여 대규모 지역사회 인구집단을 대상으로 잘 계획된 지역사회 임상시험 수행의 필요

성이 커지고 있다. 규모가 큰 인구집단을 대상으로 비교 임상시험을 수행하려면, 연구단위를 개인으로 하여 비교하고자 하는 처치내용을 무작위배정하는 과정이 매우 복잡하고 현실적인 수행 가능성이 떨어지게 된다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 자연히 대체 가능한 여러 무작위배정법들을 고려하게 된다. 유념할 것은, 처치 오염의 정도에 대한 우려가 심하거나 수행상의 편의성을 이유로 군집별 무작위 배정방법이 이용되는 경우에는 군집내의 개체들이 이질적인 경우, 즉 서로 상관관계가 적은 경우에만 처리 효과를 정밀도 높게 추정할 수 있다는 점이다. 본 논문에서 보인 바와 같이 군집의 크기가 아주 작고 개인들간의 상호 관련성이 아주 큰 경우(예, 가족)에는 군집의 효과와 처리 효과를 분간해 내기 어려우므로 주의하여야 한다.

한편, 본 논문에서는 혼합모형 분석을 위한 SAS 프로시저를 이용하여 처리효과와 추정치에 대한 표준오차를 가지고 서로 다른 무작위배정 방법을 비교하였는데, 모형 적합시에 몇 가지 다른 방법을 이용하여 분산추정을 하는 등 여러 가지 모형을 적합해 볼 수 있고, 서로 다른 무작위배정 방법의 비교는 단순히 추정치 표준오차의 비교를 통해서만이 아니라 현실적인 상황이나 수행시 소요되는 비

용 등을 종합적으로 고려하여 수행되어야 할 것이다.

참고문헌

- 박성현. 현대실험계획법. 민영사. 1995
- 박홍래. 통계조사론. 영지문화사. 1996; 241-303쪽
- Detre KM, Shaw L. Long-term changes of serum cholesterol with cholesterol-altering drugs in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1974; 50:998-1005
- Dykes MHM, Meier P. Ascorbic acid and the common cold. Evaluation of its efficacy and toxicity. *JAMA* 1975;231:1073-1079
- Francis TF, Korns RF, Voight RB, et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. *Am J Public Health* 1955;45[May Suppl.]:1-63
- Gortmaker SL, Peterson K, Weicha J, Sobol AM, Dixit S, et al. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet Health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:409-18
- Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, et al. Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. *JAMA* 1975;231:1038-1042
- Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. *Acta Med Scand [Suppl.]* 1966;466:5-92
- Szmuness W. Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833-841