The Korean Journal of Applied Statistics (2013) DOI: http://dx.doi.org/10.5351/KJAS.2013.26.3.453
26(3), 453–470

Bayesian Analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation

Minjea Lee[a] · Taeryon Choi[a,1] · Jeongseon Kim[b] · Hae Dong Woo[b]

[a]Department of Statistics, Korea University
[b]Molecular Epidemiology Branch, National Cancer Center

(Received March 29, 2013; Revised May 13, 2013; Accepted May 21, 2013)

Abstract

In this paper, we consider a Bayesian analysis of the dose-effect relationship of cadmium to evaluate a benchmark dose(BMD). For this purpose, two dose-response curves commonly used in the toxicity study are fitted based on Bayesian methods to the data collected from the scientific literature on cadmium toxicity. Specifically, Bayesian meta-analysis and hierarchical modeling build an overall dose-effect relationship that use a piecewise linear model and Hill model, where the inter-study heterogeneity and inter-individual variability of dose and effect such as gender, age and ethnicity are accounted. Estimation of the unknown parameters is made by using a Markov chain Monte Carlo algorithm based user-friendly software `WinBUGS`. Benchmark dose estimates are evaluated for various cut-offs and compared with different tested subpopulations with with gender, age and ethnicity based on these two Bayesian hierarchical models.

Keywords: Benchmark dose, cadmium toxicity, dose-effect modeling, meta analysis, `WinBUGS`.

1. 서론

베이지안 모형을 통한 통계적 분석방법은 다중 모수 문제와 초모수에 대한 불확실성을 이해하는데 유용한 통계적 방법을 제공하며 의학, 기상학, 생물학, 독성학 등의 다양한 응용분야에서 활용되고 있다 (Choi 등, 2010; Choi, 2010; Lee 등, 2011; Jo 등, 2012). 예를 들어, Choi 등 (2010)과 Choi (2010)에서는 계층적 베이지안 모형을 통한 용량반응(dose-response)자료를 분석하였으며, 특히 Choi (2010)에서는 독성효과(toxicity)에 대한 위해성 평가를 위한 기준치 설정을 위하여 계층적 베이지안 모형을 활용하였다. 유해물질의 독성효과에 대한 용량반응에서 사용되는 대표적인 기준치 중의 하나는 Benchmark dose(기준용량, BMD)로서 여러 국내외 관련기관과 연구에서 다양하게 사용되고 있으며, 특히 주어진 확률모형으로부터 추정되는 기준치이므로 불확실성을 반영할 수 있다는 장점으로 카드뮴과 같은 각종 유해물질의 독성효과에 대한 위해성 평가에 많이 사용되고 있다 (U.S.EPA, 2002; Lee 등, 2002).

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (No. 2012R1A1A2041370).
This research was partially supported by a grant from Korea Food and Drug Administration (KFDA 10162KFDA994).
[1]Corresponding author: Associate Professor, Department of Statistics, Korea University, Anam-dong, Seongbuk-Gu, Seoul 136-701, Korea. E-mail: trchoi@korea.ac.kr

카드뮴(cadmium)은 산업활동에 의한 오염뿐만 아니라 자연적으로도 발생하는 것으로 알려져 있으며, 오염된 토양이나 농업용수 등에 의해 식품을 오염시키기 때문에 일반인구 집단에서의 주요 카드뮴 인체 노출 경로는 식품 섭취를 통해서 발생한다. 따라서 카드뮴은 완전히 제어하기 힘든 중금속 중의 하나이며 꾸준한 관리와 위해평가를 통해 통제해야 하는 위험 물질로 분류되고 있다. JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), EFSA(European Food Safety Authority) 등과 같은 외국기관에서는 여러 차례 카드뮴의 위해평가를 실시하고 식품섭취에 대한 모니터링을 실시해왔다 (EFSA, 2009; JECFA, 2011). 특히 EFSA (2009)와 JECFA (2011) 연구에서는 식품을 통해 발생할 수 있는 카드뮴 노출에 대해 더 나은 정보를 제공하기 위해 여러 나라에서 카드뮴 발생 자료를 바탕으로 카드뮴 노출량에 대한 연구를 실시하였다. 카드뮴 노출의 대표적 초기 증상으로는 저분자 단백질이 세뇨관에서 재흡수되지 못하고 소변으로 배출되는 현상이 알려져 있으며, EFSA (2009), JECFA (2011)와 같은 연구에서는 이러한 요중 카드뮴 수치(urinary cadmium)와 저단백질의 일종인 $\beta 2MG$(Beta2-Microglobulin)를 바탕으로 한 용량반응자료에 대하여 통계적 분석을 실시하고 이를 통해 카드뮴 위해 수치를 계산하고 기준치를 설정하는 연구를 실시하였다. 특히 EFSA (2009)의 연구에서는 2003–2007년에 걸쳐 수집한 20개국의 카드뮴 발생 자료의 용량-반응 관계를 평가한 연구들의 결과들에 대한 베이지안 관점에서의 메타분석을 고려하였다.

그러나 이러한 여러 선행 연구에서의 분석결과와 연구보고서 (EFSA, 2009; JECFA, 2011)들은 국외에서 이루어진 연구로서, 카드뮴 위해평가에 대한 전반적인 연구에 치중했으며 용량반응자료에 대한 통계적 분석에 있어서는 다소 미흡한 면을 보이며, 특히 베이지안 관점에서의 용량반응모형에 대한 자세한 분석이 기대되는 바이다. 아울러 우리나라에서도 이러한 카드뮴 위해평가에 대한 연구는 진행 중이다. 이에, 본 논문에서는 기존의 EFSA (2009)의 자료와 추가적인 문헌검색을 통해 수집된 요중 카드뮴 수치와 $\beta 2M$의 용량반응 연구 자료를 포함한 새로운 자료를 바탕으로 베이지안 분석을 고려하고 카드뮴 위해성 평가를 실시하였다. 따라서 본 논문의 사례연구는 베이지안 분석을 통한 카드뮴 위해성 평가에 사용되었으며, 본 논문의 구체적인 분석결과들은 향후 유사한 독성물질에 대한 베이지안 용량반응분석과 이를 바탕으로 한 기준용량(BMD)계산에 활용될 것으로 예상하는 바이다.

따라서, 본 논문에서는 EFSA (2009)의 자료와 추가적인 문헌검색을 통해 수집한 카드뮴 연구자료를 바탕으로 카드뮴의 용량반응관계에 대한 베이지안 분석을 실시하고 기준용량에 대한 추정값들을 유도하고 비교한다. 이를 위하여 독성물질에 대한 용량반응곡선에서 많이 활용되는 두 가지 모형(조각별 선형(piecewise-linear)모형, Hill 모형)을 사용하고 수집된 자료에 대한 이분산성과 성별, 나이, 인종 등과 소집단 간의 개별적 형질을 반영할 수 있는 베이지안 메타분석 관점에서의 모형분석을 실시한다. 이러한 두 가지 모형에 대한 베이지안 분석을 위하여 마르코프 연쇄 몬테칼로(Markov Chain Monte Carlo; MCMC) 방법을 통하여 모수를 추정하고 이에 따른 다양한 기준치들을 계산하고 비교한다. 모형구현에 있어서는 실제 베이지안 응용분석에 주로 활용되는 WinBUGS를 이용하고 아울러 두 가지 용량반응모형에 대한 모형선택기준을 제시하도록 한다. 구체적으로, 2절에서는 기준용량에 대한 기본적인 개념을 소개하고 수집된 자료에 대하여 설명한다. 3절에서는 구체적인 두 가지 용량반응모형을 바탕으로 한 베이지안 분석을 실시하고 다양한 기준용량들을 계산하고 이에 따른 결과들을 비교 분석하도록 한다. 4절에서는 결론을 통해 본 논문을 정리하고 추가 연구의 방향과 향후과제에 대해서 논의하도록 한다.

2. 기본개념: 기준용량 및 카드뮴 용량반응자료 소개

2.1. 기준용량 (Benchmark Dose; BMD)

기준용량(Benchmark Dose; BMD)은 주어진 용량반응곡선(dose-response curve)에서 기준반응(Ben-

chmark Response; BMR)이라고 정의되는 특정한 위험수준에 대응되는 용량(dose)값으로서 반응변수의 형태에 따라서 다르게 계산된다. 반응변수가 이산형일 경우에는 반응확률에 대한 용량반응곡선이 계산되어지기 때문에 무용량(zero dose) 또는 기본용량(background dose; bd)에 대하여 기준반응 또는 주어진 부작용 반응(adverse response)이 발생할 확률에 대응하는 용량으로 직접적으로 계산할 수 있으나 (Choi, 2010), 연속형 반응변수의 경우에는 반응변수에 대한 평균함수를 모형화하기 때문에 직접적으로 계산할 수 없기 때문에 여러가지 정의방식이 존재할 수 있으나, 흔히 독성학 분야에서는 정규성 가정을 바탕으로, 주어진 절단값(cut-off; c^*)과 누적확률을 통해 정의된 기준용량을 사용한다 (Crump, 2002; Suwazono 등, 2006; Sand 등, 2008). 구체적으로는, 먼저 기준반응을 설정하는데 대표적으로 다음과 같이 두 가지 위험수준(additional risk/extra risk)에 대응하는 기준반응을 계산한다.

$$\text{BMR} = (1 - P(\text{BMD})) - (1 - P(bd)), \quad \text{for additional risk,} \tag{2.1}$$

$$\text{BMR} = \frac{(1 - P(\text{BMD})) - (1 - P(bd))}{P(bd)}, \quad \text{for extra risk,} \tag{2.2}$$

즉, 용량 d에 대응하는 반응변수 Y_d가 용량에 대한 함수 $\mu(\cdot)$를 평균으로, 상수값 σ^2을 분산으로 갖는 정규분포, $Y_d \sim N(\mu(d), \sigma^2)$를 따른다고 하면, Y_d가 주어진 절단값 c^* 이하일 확률은 다음과 같으며

$$P(d) \equiv P(Y_d < c^*) = \Phi\left(\frac{c^* - \mu(d)}{\sigma}\right). \tag{2.3}$$

독성학 자료분석의 경우에서는 많은 경우 (EFSA, 2009; National Cancer Center, 2012), 로그 변환된 용량($\log d$)을 사용하며 식 (2.2)의 기준용량을 사용하면 $P(\log(\text{BMD}))$는 식 (2.4)와 같이 표현된다.

$$P(\log(\text{BMD})) = (1 - \text{BMR})\Phi\left(\frac{\log c^* - \mu\left(\log bd\right)}{\sigma}\right) \equiv p^* \tag{2.4}$$

따라서 식 (2.4)와 (2.3)을 정리하면 최종적으로 식 (2.5)와 같이 BMD를 유도할 수 있으며,

$$\text{BMD} = \exp\left\{\mu^{-1}\left[\log c^* - \sigma\Phi^{-1}(p^*)\right]\right\}. \tag{2.5}$$

식 (2.5)은 hybrid-approach (Crump, 2002)라고 불리어지기도 하며 연속형 용량반응자료에서의 기준용량으로 활용되어 왔다 (Sand 등, 2008; EFSA, 2009).

식 (2.1)–(2.5)에서 논의된 바와 같이 연속형 반응변수를 위한 용량반응분석에서는 평균반응함수 $\mu(d)$를 설정하는 것이 관건이며 실제로 사례분석에서는 선형모형(linear model)에서부터 Hill 모형까지 다양한 용량반응모형들이 사용될 수 있으며 (Crump, 2002; Sand 등, 2008) USEPA에서는 이러한 모형을 바탕으로 전통적인 통계적 접근방법으로 구현된 BMD 추정 소프트웨어 (BenchMarkDose Software; BMDS, www.epa.gov/NCEA/bmds)를 제공하고 있다. 본 논문에서는 선행연구 (EFSA, 2009)에서 사용된 조각별 선형(Piecewise Linear; PL)모형과 Hill 모형을 고려하며 이러한 모형 두 가지를 고려하며 모형분석 뿐만 아니라 DIC(Deviance Information Criterion)와 같은 베이지안 모형선택 기준을 통해 주어진 자료에 대하여 어떤 모형이 더 적합한지에 대한 실증적 분석을 고려하도록 한다. 두 모형의 구체적인 형태는 식 (2.6)–(2.7)과 같이 각각 주어지는데, PL 모형은 식 (2.6)에서 보듯이 특정한 구분값(breakpoint, δ)을 기준으로 기울기(β)가 달라지는 조각별 선형모형을 의미하고 Hill 모형은 식 (2.7)에 주어진 것처럼 β의 부호에 따라 단조 증가 또는 감소하는 비선형 모형을 나타낸다.

$$\mu(d) = \begin{cases} \alpha_1 + \beta_1 d, & \text{if } d < \delta, \\ \alpha_2 + \beta_2(d - \delta), & \text{if } d > \delta, \end{cases} \tag{2.6}$$

$$\mu(d) = \alpha + \beta \times \left(\frac{d^\eta}{d^\eta + \epsilon_{50}^\eta}\right), \quad d > 0. \tag{2.7}$$

PL 모형의 모수에는 기본적으로 α_1, α_2, β_1, β_2, δ 다섯 개의 모수가 필요하지만 조각별 선형 모형의 구조에서 알 수 있듯이, α_2는 실제로는 구분값 δ에서의 효과를 의미하기 때문에 $\alpha_2 = \alpha_1 + \beta_1\delta$와 같음을 알 수 있다. Hill 모형에서는 식 (2.7)에서 볼 수 있듯이 기본적으로 α, β, η, ϵ_{50}의 네 가지 모수로 구성되어 있는데, 이 중 ϵ_{50}은 가장 큰 반응변수의 절반에 해당하는 적합값을 갖는 용량에 대응된다고 할 수 있다. PL 모형과 Hill 모형 모두 $\mu(d)$가 단순한 선형함수가 아님을 알 수 있으며, 특히 이러한 비선형 함수와 식 (2.5)을 바탕으로 한 전통적인 접근방식(예, BMDS 사용)에서는 기준용량에 대한 추정치(estimate) 계산이나 그에 따른 신뢰구간 설정은 복잡하며 실제 응용문제에서의 적용에 어려움이 따르고 있다. 이에 반해 본 논문에서 고려하고 있는 베이지안 접근 방식을 통한 기준용량 계산에서는 기준용량에 대한 사후분포를 제공함으로써 불확실성에 대한 설명을 할 수 있으며 아울러 몬테칼로 방법을 사용하기 때문에 신뢰구간계산이 용이함을 알 수 있다. 아울러 실제 베이지안 응용문제에서 주로 사용되는 WinBUGS를 통해 구현하기 때문에 다른 여타 관련분야에서도 쉽게 적용됨을 알 수 있다.

2.2. 카드뮴 용량반응 자료 및 관련문헌

1절에서 언급된 바와 같이, 카드뮴 노출에 대한 위해성 평가에서는 주로 요중 카드뮴 농도(urinary cadmium)와 저단백질의 일종인 $\beta 2MG$(Beta2-Microglobulin)를 바탕으로 한 용량반응자료을 바탕으로 통계적 분석을 실시하였다 (EFSA, 2009; JECFA, 2011). 이와 유사하게, 본 논문에서 다루고자 하는 자료 역시 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$의 용량반응연구 자료로서, 2009년도에 유럽 식품안전청에서 이루어진 용량반응연구 자료 (EFSA, 2009)와 카드뮴 위해 평가를 위해 본 논문의 연구에서 EFSA (2009) 연구 이후 발표된 문헌에 대한 검색을 통해 추가한 자료로 구성되어 있다. EFSA (2009)의 연구에서는 카드뮴 발생 자료의 용량-반응 관계를 평가한 여러 연구논문들의 분석결과들을 바탕으로 메타분석을 실시하였으며 베이지안 접근방법을 고려하였다. 메타분석은 서로 다른 논문이나 연구결과들로부터 얻어진 정보를 살펴보고 종합 및 요약하여 새롭게 재분석하는데 활용될 수 있는 대표적인 통계적인 기법으로서, 의학, 생물학, 문헌정보학 등의 다양한 응용분야에 적용되고 있으며 (Noh, 2008; Kulinskaya 등, 2008), 특히 베이지안 메타분석 역시 계층적 베이지안 방법과 결부되어 서로 다른 연구결과들을 결합하는데 있어서 매우 유용하게 활용되고 있다 (Parmigiani, 2002; Spiegelhalter 등, 2004; Ntzoufras, 2009). 아울러 카드뮴 용량반응분석에 있어서도 메타분석은 활용되어 왔으며 (Gamo 등, 2006; Omarova와 Phillips, 2007), 특히 EFSA (2009)에서는 베이지안 메타분석을 통하여 기존의 카드뮴 용량반응분석 연구논문의 결과를 종합하여 기준용량을 계산하였다. EFSA (2009)에서는 카드뮴 노출과 신장, 뼈의 생체지표에 연관된 키워드(renal: ($\beta 2MG$, $\alpha 1M$(or HC), NAG-total, NAG-A, NAG-B, RBP; proteinuria, bone mineral density 등)를 사용하여 1966년부터 2008년에 걸친 광범위한 문헌 검색을 바탕으로 요중 카드뮴 수치와 $\beta 2MG$의 이루어진 165개의 자료를 35개의 서로 다른 연구 논문으로부터 얻을 수 있었다. 이러한 165개의 자료 중 74개는 여성에 관한 관측값이며, 56개는 남성, 나머지 35개의 관측치는 성별에 대한 구분 없이 관측되었고, 연령에 관한 자료에는 50세 이상 여부(이상/미만)에 관한 자료가 6개의 누락값을 포함하여 관측되었고 이 중 누락된 경우를 제외한 165개의 자료 중 159개의 자료만 실제 모형분석에 사용되었다. 또한 자료가 수집된 연구논문의 임의효과(random effect)를 고려하기 위하여 각 관측값에 대해서 1에서 88까지 가능한 study code가 부여되었고 159개의 관측값에는 총 33개의 study code가 부여되어 있었다. 예를 들면 첫 번째 자료값은 7번 study code, 두 번째 자료값에는 9번 study code 등으로 이루어져 있다. Table 2.1에는 카드뮴 용량반응자료분석을 수집된 변수들이 이산형과 연속형으로 각각 요약되어 있으며, 이러한 변수들은 EFSA (2009)의 자료(이하 EFSA-2009로 지칭함)와 실제로 본 논문에서 사용된 자료(이하 NCC-2012로 지칭함) 모두에서 공통적으로 포함되어 있다. Table 2.1에 요약된 내용들 중 이산형 변수들을 구체적으로 살펴보면, 성별(sex)은 두 가지 기본적인

Table 2.1. Cadmium Data: Discrete/Continuous

변수명	수준(이산형)	변수명	내용(연속형)
sex	Female (1) : Male (0) : Mixed (0.5)	UCd-n	요중 카드뮴 기하평균 당 관측대상 수
age	>=50 years (1) : <50 years (2)	UCd-GM	요중 카드뮴 기하평균 관측값
etn	Asian (1) : Caucasian (2)	UCd-SD	요중 카드뮴 표본분산 관측값
study code	1-88 / 1-103	b2M-n	$\beta 2M$ 기하평균 당 관측대상 수
		b2M-GM	$\beta 2M$ 기하평균 관측값
		b2M-SD	$\beta 2M$ 표본분산 관측값

값(0 = 남성, 1 = 여성) 이외에 조사된 연구논문에서 남성과 여성의 결과가 혼합(mixed)된 경우에는 0.5의 값이 할당되었고, 연령 변수(age)는 각 연구가 이루어진 하위 그룹 평균 연령이 50세를 초과 하였는지 여부에 따라 두 단계(50세 이상, 50세 미만)로 구분지었다. 인종 변수(etn, ethnicity)는 아시아인(Asian)과 백인(Caucasian)으로 구분하였으며, study code는 1부터 88까지의 가능한 값 중의 하나를 갖는다. 인종 변수에 있어서는 대부분의 아시아인은 일본인이지만 다른 아시아 인과의 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 보고되었기 때문에 일본, 한국인 등을 모두 아시아인으로 통합하였다 (EFSA, 2009). 연속형 변수로는 기존의 연구결과에서 얻어진 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$의 기하평균들이 각각(UCd-GM, b2M-GM) 베이지안 메타분석에 사용되었다. 또한 UCd-n과 b2M-n은 각 연구논문에서 수집된 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$의 기하평균 값에서 사용된 관측대상의 수를 의미한다. 예를 들어, Jakubowski 등 (1987)에서 수집된 자료를 살펴보면 study code는 8번에 해당하며 총 여섯 집단의 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$의 기하평균 값과 관측대상 수를 제공한다. 그 중 한 집단의 경우, UCd-n은 38, b2M-n은 34로서 서로 다른 관측대상자 수임을 확인해 볼 수 있는데, 이와 같이 EFSA (2009) 분석에서 사용된 자료에서는 UCd-n과 b2M-n이 서로 다른 값을 갖는 경우가 종종 존재하였으며, 이는 Long-term follow-up 연구를 통한 자료수집 시 발생할 수 있는 관측 대상자의 사망이나, 거주이전 등으로 발생할 수 있는 문제라고 할 수 있다 (Iwata 등, 1993). 본 논문의 분석에서 사용한 자료, NCC-2012는 이러한 기존의 EFSA-2009 자료를 바탕으로 그 이후 추가로 발표된 연구논문으로 부터 얻어진 자료를 합하여 총 41개의 논문에서 204개의 관측자료 구성되어 있으며 study code는 1부터 103까지의 가능한 값을 갖는다. 실제 자료분석에 있어서는 age변수 중 누락된 자료 값이 있기 때문에 이를 제외한 190개만을 고려하였다. 이러한 두 자료의 이산형 변수들은 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$ 두 연속형 자료를 추가적으로 설명하는데 사용되며, 구체적인 study code는 임의효과(random effect), 그 이외의 이산형 변수들은 고정효과(fixed effect)를 설명하는데 사용된다. 보다 자세한 설명은 3절에서 계속되며, 이산형 변수들의 도수는 Table 2.2와 같이 요약되며, 연속형 변수들의 요약통계량 값은 Table 2.3과 같이 요약된다. 두 자료의 비교를 위하여 본 논문의 분석에서 직접 사용한 NCC-2012 자료뿐만 아니라 EFSA-2009 자료 역시 함께 요약되어 있다. 다만 Table 2.2에 요약되어 있는 바와 같이 NCC-2012 자료는 EFSA-2009를 바탕으로 추가적으로 수집한 자료로 구성되어 있으나 EFSA-2009의 자료를 모두 포함하지는 않는다. 구체적으로는, EFSA-2009의 159개의 관측 값 중 70개 관측 값이 NCC-2012에 포함되어 있는데, 이러한 70개의 관측 값은 14개의 study code, 즉 14편의 논문에서 수집되었으며, NCC-2012에서도 공통적으로 사용되었다. 예를 들어 Iwata 등 (1993) 논문으로부터의 값은 EFSA-2009와 NCC-2012 데이터에 모두 포함되어 있는 반면 Jakubowski 등 (1987) 논문으로부터의 수집값은 NCC-2012 데이터에만 포함되어 있다. 아울러 EFSA-2009에서는 1966–2008년의 문헌에서 자료 수집을 한 반면, NCC-2012 자료는 1982–2012년의 문헌에서 얻어진 자료를 사용하였음을 밝혀둔다.

실제 본 논문의 반응용량분석에서 사용한 NCC-2012 자료의 주요한 두 연속형 변수, 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$에 대해서는 Table 2.3에 기술된 요약통계량 뿐 만 아니라 Figure 2.1–2.3과 같이 여러가지 그

Table 2.2. Frequency Table of Discrete Covariates

	EFSA-2009			NCC-2012		
Gender	Male	Female	Mixed	Male	Female	Mixed
	54	72	33	93	65	32
Age	age >50		age <50	age >50		age <50
	104		55	119		71
Ethnicity	Asian		Caucasian	Asian		Caucasian
	127		32	153		37

Table 2.3. Summary statistics of UCd-GM and $\beta 2MG$-GM after logarithmic transformation

통계량	EFSA-2009		NCC-2012	
	log(UCd-GM)	log($\beta 2MG$-GM)	log(UCd-GM)	log($\beta 2MG$-GM)
Min	-2.04	2.71	-2.66	2.29
Q1	0.34	4.52	0.34	4.08
Median	0.88	4.91	1.13	4.96
Q3	1.60	5.53	1.97	5.50
Max	3.27	12.065	3.58	12.06
Mean	0.93	5.33	1.09	5.09

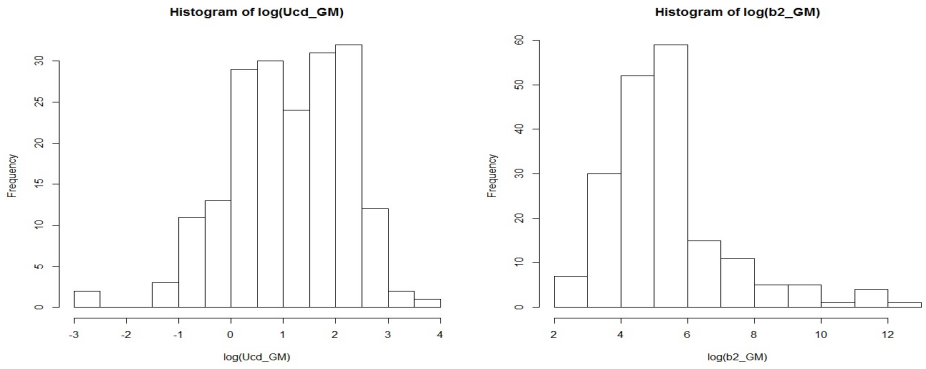

Figure 2.1. Histograms of Ucd-GM (left) and $\beta 2MG$-GM(right)

래프를 통해 탐색적 분석을 고려하였다. 구체적으로, Figure 2.1과 같이 히스토그램을 통해 두 변수 각각의 분포를 살펴보고 Figure 2.2–2.3의 산점도를 통해 두 변수 간의 관계를 살펴보았다. Figure 2.1–2.3에서는 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$은 로그 변환된 값을 사용하였으며, Figure 2.2에서는 EFSA-2009와 NCC-2012 자료에 대한 두 산점도가 그려져 있으며 Figure 2.3에서는 이산형 변수의 효과들 간의 차이를 반영한 산점도를 고려하였다. 산점도의 X축에는 로그변환된 요중 카드뮴이 Y축에는 이에 대응하는 로그 변환된 $\beta 2MG$이 그려져 있으며, 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$의 경우 각각 한쪽으로 치우쳐 있었고, 두 변수의 관계는 선형보다는 비선형 관계가 적절해 보임을 알 수 있었으며, 선형관계를 고려한다면 요중 카드뮴의 특정한 용량 값을 기준으로 기울기가 달라지는 선형관계를 고려해보는 것이 타당하게 보였다.

아울러 Figure 2.3은 NCC-2012 자료의 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$의 산점도에 연령, 인종, 성별의 변수를 각각 포함하였을 때의 차이를 보기 위하여 각각의 이산형 변수의 고정 효과(fixed effect)를 포함했을 때의 산점도를 나타낸다. Figure 2.3을 살펴보면 맨 왼쪽의 plot에서는 50세 미만인 사람들에 비해서는 50세 이상인 사람들이, 가운데 plot에서는 Caucasian에 비해서는 Asian이 상대적으로 더 높은

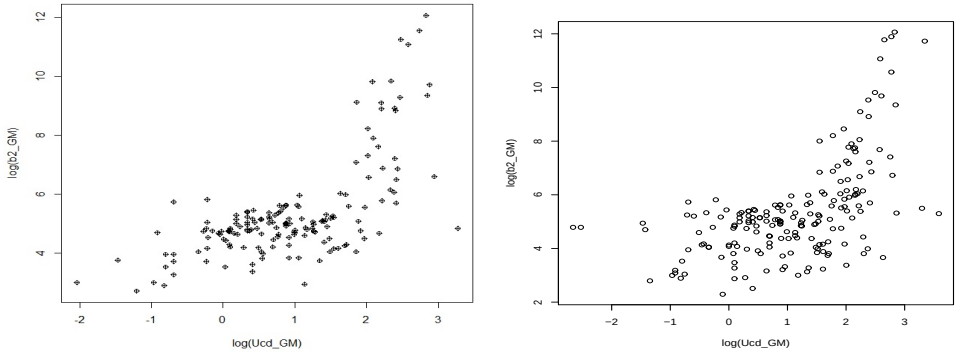

Figure 2.2. Scatter plots of Ucd-GM *vs.* $\beta 2MG$-GM : EFSA-2009 (left) / NCC-2012 (right)

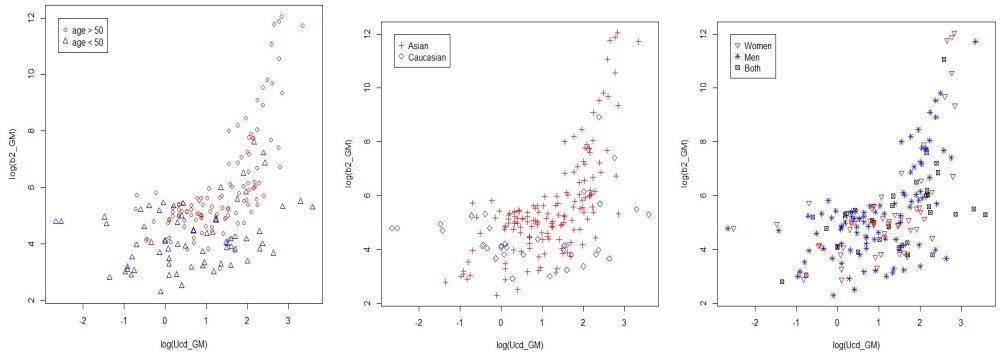

Figure 2.3. Scatter plots of Ucd-GM *vs.* $\beta 2MG$-GM with fixed effects

$\beta 2MG$의 수치를 보임을 알 수 있었다. 따라서 모형 적합 시 연령과 인종에 대한 변수를 포함하는 것이 적절해 보였다. 성별에 따른 맨 오른쪽의 plot에서는 육안으로 확인하기에는 체계적인 차이를 알기는 힘들었으며 실제 모형 적합 시 해당 계수의 값이 0에 가까울 것으로 예상되었다.

3. 베이지안 분석: Piecewise Linear 모형 및 Hill 모형기반

3.1. 반응용량모형 설정: Piecewise Linear 모형 및 Hill 모형

3절에서는 본 논문에서 고려하고자 하는 두 가지 반응용량모형을 구체적으로 설명하고 이를 바탕으로 NCC-2012 자료에 대한 베이지안 분석을 실시한다. 이를 위하여 2절에서 소개된 바와 같은 두 가지 반응용량 모형–조각별 선형모형(PL)과 Hill 모형–을 NCC-2012 자료에 적용하여 각 모형 하에서의 베이지안 적합과 BMD 계산 및 모형선택에 대한 분석을 수행한다. 2절의 Figure 2.2–2.3에서 알 수 있듯이 두 변수간의 반응용량관계는 비선형이 적합해이기 때문에, 선행연구에서도 고려되었던 PL 모형과 Hill 모형을 분석에 고려하였다. 구체적으로는 식 (3.1)–(3.7)과 같이 모형과 사전분포를 설정하고 베이지안 자료 분석을 실시하도록 한다.

이를 위하여 먼저, $\beta 2MG$ 변수를 B_{ijk}로 정의하고 로그 정규 분포(log-normal distribution; LN)를 따른다고 가정하면, 실제 수집된 $\beta 2MG$은 기하평균 값, Y_{ij}로서 식 (3.1)과 같은 분포를 따른다고 가정한

다.

$$Y_{ij} \equiv \frac{1}{n_i}\sum_{k=1}^{n_i} \log B_{ijk} \sim N\left(\mu_{ij}, \frac{\sigma^2}{n_i}\right), \quad i = 1, \ldots, t_j,\ j = 1, \ldots, J. \tag{3.1}$$

실제로 NCC-2012 자료에 수집된 $\beta 2MG$의 관측값은 기하평균 값으로서 식 (3.1)과 같이 190개의 값이 관측되었고, j는 서로 다른 study code를 의미하며 1부터 $J = 103$의 가능한 값을 가질 수 있으며, NCC-2012 자료는 41개의 study code를 갖는다. 다시 말하면, 190개의 NCC-2012 자료값들은 각각 중복이 가능한 개별적인 study code를 갖게 되며, 190개의 자료값에 할당된 서로 다른 study code의 총 갯수는 41이 됨을 의미한다($\sum_{j=1}^{J} t_j = 190$). 반응변수 $\beta 2MG$에 대한 설명변수로는 요중 카드뮴이 관측되었으며 이 경우 요중 카드뮴은 흡수되는 실제 카드뮴 용량(dose; d)에 의해 모형화된다. 즉 요중 카드뮴 변수를 U_{ijl}로 정의하고 $\beta 2MG$과 마찬가지로 로그 정규 분포를 따른다고 가정하면, 실제 수집된 요중 카드뮴은 기하평균 값, X_{ij}로서 식 (3.2)와 같은 분포를 따른다고 가정한다.

$$X_{ij} \equiv \frac{1}{m_i}\sum_{l=1}^{m_i} \log U_{ijl} \sim N\left(d_{ij}, \frac{\theta^2}{m_i}\right), \quad i = 1, \ldots, t_j,\ j = 1, \ldots, J. \tag{3.2}$$

따라서 관측된 두 자료값 (Y_{ij}, X_{ij})과 식 (3.1)–(3.2)을 가정하고, 용량반응곡선 μ_{ij}에 대해서는 식 (3.3)의 PL 모형과 식 (3.4)의 Hill 모형을 고려하도록 한다. 아울러 자료가 발췌된 서로 다른 연구논문에서 부터 발생할 수 있는 임의효과는 study code로 수집되었으며, μ_{ij}에서는 s_j로 모형화 되어 식 (3.3)에 포함되며, 식 (3.5)와 같이 정규분포를 가정한다.

$$\mu_{ij} = \begin{cases} \alpha_1 + \beta_1 d_i + \gamma_e e_i + \gamma_a a_i + \gamma_g g_i + s_j, & \text{if } d_i < \delta, \\ \alpha_2 + \beta_2 (d_i - \delta), & \text{if } d_i > \delta, \end{cases} \tag{3.3}$$

$$\mu_{ij} = \alpha + \gamma_e e_i + \gamma_a a_i + \gamma_3 g_i + s_j + \beta \times \left(\frac{d_i^{\eta}}{d_i^{\eta} + \epsilon_{50}^{\eta}}\right), \quad d_i > 0, \tag{3.4}$$

$$s_j \sim N(0, \tau_{st}). \tag{3.5}$$

식 (3.3)에서 γ_e, γ_a, γ_g는 각각 이에 대응하는 세 가지 이산형 변수, e_i(인종), a_i(연령), g_i(성별)의 효과를 나타내고, β_1과 β_2는 조각별 선형 모형에서의 각 구간에서의 선형모형의 기울기(slope), δ는 구분점(breakpoint)을 α_1(background)과 α_2는 두 구간에서의 선형모형에서의 절편(intercept)을 나타낸다. α_2의 경우는 조각별 선형모형에서의 두 번째 구간에서의 절편에 해당하기 때문에, 실제로 $\alpha_2 = \alpha_1 + \beta_1(\delta - bd)$의 관계를 만족함을 알 수 있다. Hill 모형에서는 기본적으로 α, β, η, ϵ_{50}의 네 가지 모수가 필요하며, α(background)는 가장 낮은 dose에서의 적합값을, β(amplitude)는 Hill 곡선에서 가장 높은 부분과 낮은 부분의 차이를, 거듭제곱 모수인 η는 S자 곡선의 형태를, ϵ_{50}는 `ed50`라고 알려진, 최대반응효과의 50%에 대응하는 용량을 각각 의미한다. Figure 3.1에서는 이산형 변수의 효과를 고려하지 않은 기본적인 PL 모형과 Hill 모형의 형태를 기본적인 모수와 함께 나타내고 있다.

기존의 연구논문으로부터 수집된 요중 카드뮴과 $\beta 2MG$ 자료는 기하평균 자료 들이며, 아울러 이러한 수집된 자료들에 대한 표본분산에 대한 값들이 수집되었으며 Table 2.1에 요약되어 있는 바와 같이 UCd-SD와 b2M-SD의 변수명을 갖는다. 예를 들어, 2절에서 설명된 바와 같이 Jakubowski 등 (1987)에서 수집된 자료 중의 하나는 UCd-n은 38, b2M-n은 34로서 서로 다른 관측대상자 수를 가지며, 38명의 요중 카드뮴과 34명의 $\beta 2MG$에 대한 각각의 기하평균과 표본분산이 기록되어 있다. 이러한 표본분산의 자료값 역시 모형 적합에 다음과 같은 방식으로 사용된다. 즉 식 (3.1)와 (3.2)에서 각각의 $\log B_{ijk}$와 $\log U_{ijl}$가 모든 연구결과에서 동일한 각각의 분산 σ^2와 θ^2을 갖는 정규분포를 따른다

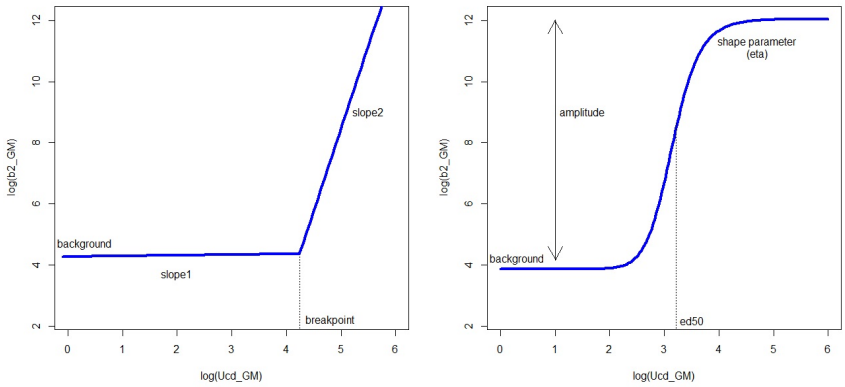

Figure 3.1. Left: Piecewise Linear Model (4 parameters) / Right: Hill Model (4 parameters)

고 가정하면, 실제로 수집된 $\beta 2MG$의 표본분산($S^2_{i,\beta 2M}$, $S^2_{i,\mathrm{UCd}}$)은 식 (3.6)과 같이 각각 χ^2분포를 따름을 알 수 있다.

$$S^2_{i,\beta 2M} \sim \frac{\sigma^2}{n_i}\chi^2\,(n_i-1)\,, \quad i=1,\ldots,190, \tag{3.6}$$
$$S^2_{i,\mathrm{UCd}} \sim \frac{\theta^2}{m_i}\chi^2\,(m_i-1)\,, \quad i=1,\ldots,190.$$

식 (3.1)–(3.5)에 기술된 사항을 바탕으로 PL 모형에 대한 베이지안 분석을 수행하기 위하여 각 모수에 대하여 식 (3.7)과 같이 사전분포를 설정하도록 한다.

$$\begin{aligned}
&\alpha_1 \sim N(0.001,1000)I(0,100), && \delta \sim N(0.001,1000),\\
&\beta_1 \sim N(0.001,1000)I(0,100), && \beta_2 \sim N(0.001,1000)I(0,100),\\
&\gamma_g \sim N(0.001,1000), && \gamma_e \sim N(0.001,1000),\\
&\gamma_a \sim N(0.001,1000), && \frac{1}{\sigma^2} \sim \mathrm{Gamma}(0.01,0.01),\\
&\frac{1}{\theta^2} \sim \mathrm{Gamma}(0.01,0.01), && \frac{1}{\tau_{st}} \sim \mathrm{Gamma}(0.01,0.01),\\
&d_i \sim N(0.001,1000). &&
\end{aligned} \tag{3.7}$$

식 (3.7)에 설정된 바와 같이 사전분포들은 분산이 큰 정보적 사전분포(informative prior)를 사용하였으나 모수에 대한 사전지식이 충분하지 않기 때문에 분산을 가능한 크게 함으로써 무정보적 사전분포와 비슷한 효과를 가지며 아울러 무정보적 사전분포를 사용했을 때 실제 모형 분석에서 발생할 수 있는 사후분포가 이상분포(improper distribution)가 되는 문제를 방지하도록 하였다. 이와 같은 사전분포는 EFSA (2009)에서도 사용되었으며, 동일한 사전분포를 사용함으로써 두 결과를 비교가능하도록 하였다. 아울러 기울기(slope) 모수인 β_1, β_2에 대해서는 요중 카드뮴 농도의 양이 증가함에 따라 $\beta 2MG$의 양이 증가하는 것이 타당하기 때문에 양수의 값을 갖는 절단정규분포(truncated normal)를 사용하였고, 절편 모수 α_1 역시, 기본적으로 존재하는(background) $\beta 2MG$의 양에 해당하므로 양수의 값을 갖는 절단정규분포를 사용하였다. 또한, 실제 인체에 노출된 카드뮴의 양(d_i)는 관측되지 않고 요중 카드뮴의 양과 이에 대응하는 $\beta 2MG$의 양이 관측되기 때문에 잠재변수로 고려하고 정규사전분포를 할당하였다.

Table 3.1. Summary of posterior samples based on WinBUGS implementation (PL model)

PL 모형	Parameter	Mean	Standard error	5%	Median	95%
	γ_a(Age)	0.2114	0.0549	0.1213	0.2117	0.3029
	γ_e(Asian)	0.3286	0.3763	−0.3016	0.3277	0.9847
	α_1(Background)	3.9550	0.3383	3.3640	3.9630	4.4820
	δ(Breakpoint)	1.7320	0.0204	1.6980	1.7320	1.7650
	β_1(Slope1)	0.0155	0.0132	0.0009	0.0117	0.0424
	β_2(Slope2)	5.2540	0.2804	4.8220	5.2340	5.7470
	γ_g(Women)	−0.0037	0.0213	−0.0388	−0.0037	0.0313
	τ_{st}(Study)	1.215	0.2989	0.7744	1.188	1.746

Table 3.2. Summary of posterior samples based on WinBUGS implementation (Hill model)

Hill 모형	Parameter	Mean	Standard error	5%	Median	95%
	γ_a(Age)	0.1951	0.0545	0.1049	0.1948	0.2865
	β(Amplitude)	9.0550	0.5825	8.3300	8.9500	10.0900
	γ_e(Asian)	0.4975	0.3258	−0.0812	0.5521	0.9424
	α(Background)	3.8230	0.2449	3.4910	3.7930	4.2920
	ϵ_{50}(`ed50`)	2.483	0.0521	2.412	2.478	2.576
	η(Shape)	18.7800	1.4220	16.4500	18.7700	21.1000
	γ_g(Women)	−0.0383	0.0214	−0.0736	−0.0384	−0.0036
	τ_{st}(Study)	1.251	0.3172	0.7878	1.219	1.823

Hill 모형에 대한 베이지안 분석에서도 마찬가지로 식 (3.8)과 같이 각 모수에 대하여 분산이 큰 정보적 사전분포를 사용하였으며 α(background)와 β(amplitude), η(shape), ϵ_{50}(`ed50`)의 경우 truncated normal을 가정하였다.

$$\begin{aligned}
&\alpha \sim N(0.001, 1000)I(0, 100), && \eta \sim N(0.001, 1000)I(1, 100),\\
&\beta \sim N(0.001, 1000), && \epsilon_{50} \sim N(0.001, 1000)I(0, 100),\\
&\gamma_g \sim N(0.001, 1000), && \gamma_e \sim N(0.001, 1000),\\
&\gamma_a \sim N(0.001, 1000), && \frac{1}{\sigma^2} \sim \text{Gamma}(0.01, 0.01),\\
&\frac{1}{\theta^2} \sim \text{Gamma}(0.01, 0.01), && \frac{1}{\tau_{st}} \sim \text{Gamma}(0.01, 0.01).
\end{aligned} \tag{3.8}$$

3.2. WinBUGS를 이용한 분석

본 절에서는 3.1절에서 기술된 PL 모형과 Hill 모형과 이에 할당된 사전분포 (3.7)–(3.8)를 바탕으로 베이지안 분석을 실시하도록 한다. 자료분석을 위해서 실제 베이지안 응용문제에서 주로 사용되는 WinBUGS (Spiegelhalter 등, 2003; Ntzoufras, 2009) 프로그램을 이용한다. WinBUGS에서는 베이지안 사후추론에서 필요한 다양한 통계량을 제공함으로써 사용자에게 편의를 제공하기 때문에 BMD 계산을 위한 베이지안 분석이나 다양한 실제 문제에서도 활용되어 왔으며 (Choi 등, 2010; Choi 등, 2010), 아울러 선행연구인 EFSA (2009)에서도 WinBUGS를 통한 모형적합을 고려하였다. WinBUGS에서는 모형적합 뿐 아니라 사후표본의 수렴 여부 확인과 편차정보기준(DIC; deviance information criterion)을 통한 모형선택이 용이하기 때문에, 본 절에서는 NCC-2012 자료에 대하여 WinBUG를 이용한 마르코프 체인 몬테칼로(Markov chain Monte Carlo; MCMC) 방법을 통해 사후표본을 추출하고

Table 3.3. Gelman-Rubin statistics

PL 모형	Gelmen-Rubin 통계량	Hill 모형	Gelmen-Rubin 통계량
γ_a(Age)	1.004	γ_a(Age)	0.9994
γ_e(Asian)	1.277	γ_e(Asian)	1.072
α_1(Background)	1.231	α(Background)	1.153
δ(Breakpoint)	1.03	β(Amplitude)	1.022
β_1(Slope1)	1.002	ϵ_{50}(ed50)	1.016
β_2(Slope2)	1.037	η(Shape)	1.007
γ_g(Women)	1.006	γ_g(Women)	1.002
τ_{st}(Study)	1.001	τ_{st}(Study)	1.001

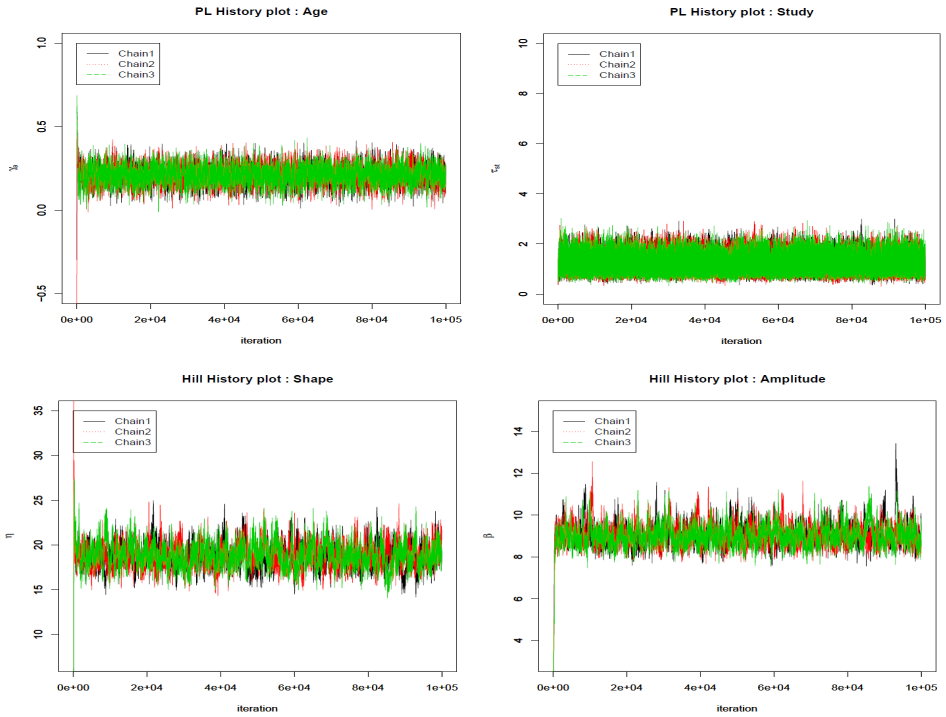

Figure 3.2. Trace plots for posterior samples(γ_a,τ_{st}) from PL model(top) / (η,β) from Hill model(bottom)

PL 모형과 Hill 모형을 각각 적합하고 두 모형 중 어떤 모형이 NCC-2012 자료를 잘 적합 하는지 살펴보았다. WinBUGS 구현을 위해서 세 개의 마르코프 연쇄(Markov chain)를 사용하였고 각 chain에서는 100,000번의 반복(iteration)과 이 중 80,000번의 소각과정(burn-in)을 거쳤고 20,000개의 사후표본을 모형적합에 사용하였다. 이를 통한 사후표본에 대한 요약은 Table 3.1–3.2과 같으며 Table 3.3에 요약된 Gelman-Rubin 통계량의 결과에서 알 수 있듯이 대부분 1에 매우 가까움을 알 수 있었고 이는 80,000번 이후의 사후표본들이 잘 수렴됨을 나타내고 있다. 추가적으로 서로 다른 세 개의 마르코프 연쇄에서 나온 각 모수에 대한 사후표본의 trace plot의 일부가 Figure 3.2에 주어져 있고, 이러한 trace plot에서도 역시 주기성이나 추세가 없이 특정한 범위 안에서 흩어져 있음을 알 수 있으며 따라서 사후표본들이 적절하게 잘 수렴하는 것을 확인할 수 있다.

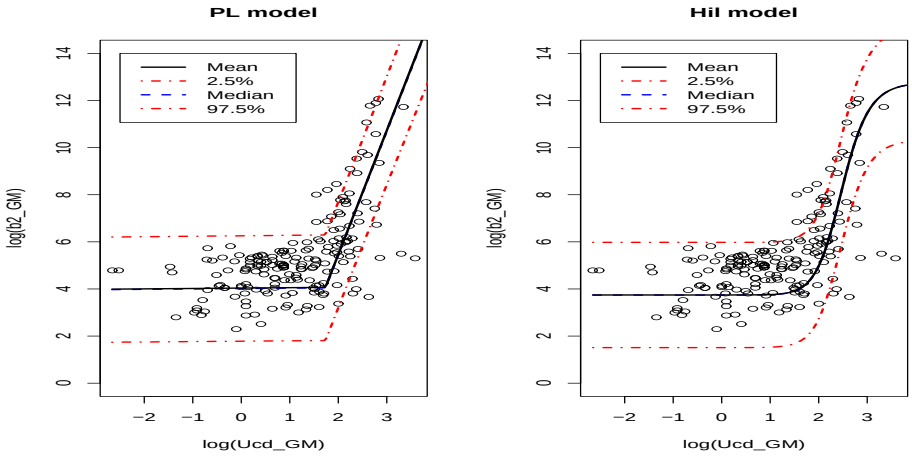

Figure 3.3. Dose-response mean prediction curve from PL model(left) / (η,β) from Hill model(right)

식 (3.1)–(3.2)에 요약된 사후표본을 바탕으로 PL 모형과 Hill 모형에서의 평균반응용량에 대한 예측곡선(dose-response mean prediction curve)은 Figure 3.3과 같다. 평균반응용량은 식 (3.3)–(3.4)에 정의된 μ_{ij}를 의미하며 이러한 평균반응용량에 대한 예측곡선을 얻어내기 위하여, MCMC 방법으로 추출된 20,000개의 사후표본으로부터 μ_{ij}를 계산하였다. Figure 3.3에서 알 수 있듯이 예측곡선에 대한 사후평균곡선(posterior mean curve)과 사후중위수곡선(posterior median curve)이 매우 유사하며, 아울러 Figure 3.3은 예측곡선에 대한 95% 신뢰구간을 포함하고 있다.

NCC-2012 전체 자료에 대한 PL 모형과 Hill 모형으로부터 얻어진 평균반응용량 예측곡선 뿐만 아니라 Figure 3.4–3.5에서는 연령(50세 이상/미만)과 인종(Asian/Caucasian)에 따른 평균반응용량곡선의 차이를 보여준다. Figure 3.4–3.5에서의 두 곡선의 차이는 Table 3.1–3.2에서의 사후표본 요약 값과 대응됨을 알 수 있다. 즉, Table 3.1–3.2에 요약된 바와 같이, 연령에 따른 차이(γ_a; Age)와 인종에 따른 차이(γ_e; Asian)는 0이 아닌 유의미한 값을 가지며, 이러한 차이가 Figure 3.4–3.5에 반영됨을 알 수 있는데, 각각 50세가 넘는 경우와 아시아인의 경우가 50세 미만의 경우와 Caucasian인 경우에 비해서 요중카드뮴값이 높아질수록 $\beta 2MG$의 수치가 높아짐을 알 수 있었다. 아울러, Table 3.1–3.2에 요약된 바와 같이, 성별에 따른 차이(γ_g; Women)는 0에 매우 가까움을 알 수 있으며, 이 경우, 평균반응용량곡선을 그리면 두 곡선의 차이는 나타나지 않았기 때문에 본 논문의 결과에서는 생략하였다.

3.3. 기준용량 계산 및 DIC를 통한 모형선택

3.2절에서는 WinBUGS를 사용하여 PL 모형과 Hill 모형에 대한 베이지안 분석을 실시하였고, 이를 통하여 각 모수에 대한 사후표본을 추출할 수 있었다. 본 절에서는, 이러한 결과를 바탕으로 기준용량(BMD)를 계산을 수행하도록 하고, 아울러 PL 모형과 Hill 모형 가운데 NCC (2012) 자료를 분석하는데 있어서 더 합당한 모형이 어떤 것인가를 베이지안 모형선택 관점에서 살펴보았다.

BMD 계산을 위해서 식 (2.2)에 정의된 extra risk를 바탕으로 한 BMD 계산을 고려하며 이 경우 기준반응(BMR)에 대해서는 5% 또는 10%의 위험수준에 대응되는 용량값을 고려하고, 각각 BMD5, BMD10이라고 지칭하도록 한다. 구체적으로 PL 모형과 Hill 모형을 설명하는 각각의 모수에 대한 20,000개의 사후표본을 BMD를 유도한 식 (2.5)에 대입하여 20,000개의 BMD 사후표본 값을 계산하

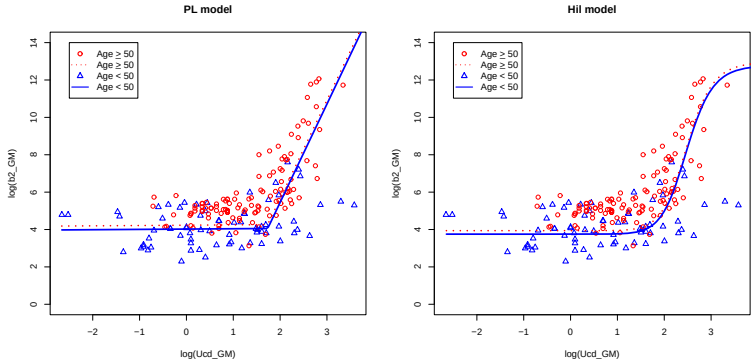

Figure 3.4. Dose-response mean prediction curve with age effect from PL model(left) / from Hill model(right)

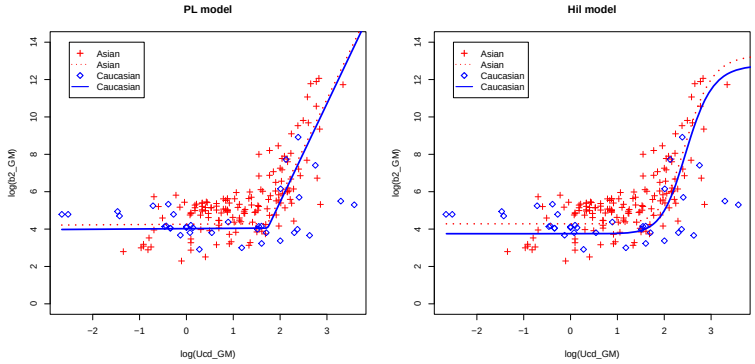

Figure 3.5. Dose-response mean prediction curve with ethnicity effect from PL model(left) / from Hill model(right)

고, 이를 이용하여 BMD의 신용구간(credible interval)을 구하고 주어진 신뢰수준에 대한 BMD 하한값(lower bound; BMDL)을 구하도록 한다. 이러한 실제 BMD 계산은 모형적합을 통한 모수에 대한 사후표본을 직접 식 (2.5)에 대입하여 구할 수도 있으며, 대안적으로는 WinBUGS를 통해서 구현이 가능하다. 식 (2.5)에 주어진 BMD 식과 같이 BMD 계산을 위해서는 절단값(cut-off; c^*)이 필요하며, 본 논문에서는 EFSA (2009)에서 사용된 값들 중에서 반응변수 $\beta 2MG$에 대해 고정된 두 가지 절단값, ($300\mu g/gcreatinine$, $1000\mu g/gcreatinine$)을 사용하였다. Table 3.4에 요약된 바와 같이, BMD에 대하여 사후평균을 통한 점추정 값(BMD5, BMD10)과 MCMC 방법을 통해 추출된 사후표본의 표본분위수에 대응하는 BMD 하한값(BMDL)을 구할 수 있으며, 구체적으로 Table 3.4에 요약된 값 BMDL5와 BMDL10은 각각 추출된 BMD5와 BMD10의 사후표본 중의 5% 하한 표본분위수를 의미한다. Table 3.4에서는 Asian 인종에 대한 성별과 연령에 따른 BMD 값들을 요약되어 있으며, 이러한 결과를 통해 살펴볼 때, 연령이 50세가 넘어가면 카드뮴 수치에 대한 기준용량이 낮아지는 것을 모든 확인할 수 있었으며, 성별에 따라 기준용량에서는 작은 차이가 있었으나 연령에 따른 차이보다는 매우 미세한 것으로 보이며, 이러한 결과는 3.2절의 모형적합 결과와 대응됨을 알 수 있다.

Table 3.5에서는 NCC-2012 자료를 바탕으로 본 논문에서 계산한 BMD 값과 EFSA (2009)에서 보고된 결과를 비교하였다. EFSA (2009)의 Table 18에서는 Caucasian인 50세 이상인 남자에 대하여, 절단값 300 $\mu g/gcreatinine$과 1000 $\mu g/gcreatinine$을 사용한 BMD가 계산이 되었으며, 이러한 결과들

Table 3.4. Estimates of BMDs: PL model/Hill model

절단값 : $300\mu g/g creatinine$				
PL model	Asian, Men, age <50	Asian, Women, age <50	Asian, Men, age ≥ 50	Asian, Women, age ≥ 50
BMD10	6.1280	6.1300	6.0100	6.0120
(BMDL10)	(5.8740)	(5.8790)	(5.7790)	(5.7830)
BMD5	5.8980	5.9000	5.8170	5.8190
(BMDL5)	(5.6680)	(5.6730)	(5.5780)	(5.5860)
절단값 : $1000\mu g/g creatinine$				
BMD10	7.3380	7.3430	7.0670	7.0710
(BMDL10)	(6.9120)	(6.9180)	(6.6700)	(6.6790)
BMD5	6.9040	6.9080	6.6590	6.6630
(BMDL5)	(6.5080)	(6.5130)	(6.2950)	(6.3030)

절단값 : $300\mu g/creatinine$				
Hill model	Asian, Men, age <50	Asian, Women, age <50	Asian, Men, age ≥ 50	Asian, Women, age ≥ 50
BMD10	5.7080	5.7680	5.4110	5.4670
(BMDL10)	(5.1100)	(5.1690)	(4.8500)	(4.9080)
BMD5	5.0100	5.0710	4.7140	4.7680
(BMDL5)	(4.3990)	(4.4600)	(4.1510)	(4.2060)
절단값 : $1000\mu g/creatinine$				
BMD10	7.6710	7.7290	7.3590	7.4190
(BMDL10)	(7.0600)	(7.1280)	(6.7510)	(6.8220)
BMD5	7.1180	7.1830	6.7760	6.8430
(BMDL5)	(6.4410)	(6.5160)	(6.1020)	(6.1770)

Table 3.5. Comparison of BMD estimates between EFSA-2009 and NCC-2012

	Caucasian, Men, age ≥ 50	PL model 300	PL model 1000	Hill model 300	Hill model 1000
EFSA-2009	BMD10	5.86	6.92	5.73	6.77
	(BMDL10)	(5.41)	(6.17)	(4.97)	(5.94)
	BMD5	5.57	6.43	5.25	6.33
	(BMDL5)	(5.09)	(5.78)	(4.45)	(5.46)
NCC-2012	BMD10	6.32	7.71	5.86	7.83
	(BMDL10)	(5.96)	(7.14)	(4.99)	(6.89)
	BMD5	6.04	7.25	5.52	7.29
	(BMDL5)	(5.73)	(6.71)	(4.30)	(6.26)

은 Table 3.5에 요약된 것과 마찬가지로, NCC-2012 자료에 대해 계산한 BMD 값들과 비교하였다.

PL 모형과 Hill 모형을 통한 NCC-2012 자료에 대한 모형적합과 이를 통한 BMD 계산뿐만 아니라, 두 모형 가운데, 어떠한 모형이 NCC-2012 자료를 분석함에 있어서 더 합당한 모형인가를 베이지안 모형선택 관점에서 살펴보도록 하였다. 이러한 베이지안 모형 선택을 위해서는 베이지안 자료 분석에서 실제적으로 자주 사용되는 기준 중의 하나인 편차정보기준(Deviance Information criterion; DIC, Spiegelhalter 등 (2002))을 이용도록 한다. DIC를 기준으로 모형을 선택하는 경우에는 더 작은 값의 DIC를 갖는 모형이 선호되며, 특히 WinBUGS에서는 이러한 DIC 값을 자동적으로 제공하기 때문에

Table 3.6. DIC values from simulation data as well as NCC-2012 data

	$\overline{D}$	$\widehat{D}$	P_D	DIC
PL 모의실험자료/PL 모형	30340.800	30113.400	227.489	**30568.300**
PL 모의실험자료/Hill 모형	30400.000	30167.700	232.350	30632.400
Hill 자료/Hill 모형	31096.600	30910.700	185.903	**31282.500**
Hill 자료/PL 모형	31119.500	30892.700	226.801	31346.300
NCC-2012/PL 모형	31874.400	31652.500	221.925	**32096.400**
NCC-2012/Hill 모형	31913.600	31683.600	229.921	**32143.500**

(Ntzoufras, 2009), 실제 베이지안 자료 분석에서 유용하게 사용된다 (Lee 등, 2011; Oh 등, 2012).

편차 정보 기준(DIC)은 식 (3.9)와 같이 정의되며,

$$\text{DIC} = \overline{D} + P_D. \tag{3.9}$$

$\overline{D}$는 모형의 적합도를 측정하는 값으로서 편차의 사후기대치를 나타내며 P_D는 모형의 복잡도를 나타내는 값으로서 유효 모수의 개수를 의미한다 (Spiegelhalter 등, 2002). DIC에서는 사후 평균을 이용하여 모형의 적합도를 계산하는 것으로서 AIC나 BIC와 같은 일반적인 모형선택 기준의 특수한 경우에 해당하는 것으로 간주할 수 있으며, 베이지안 모형선택의 기준으로 유용하게 사용된다 (Spiegelhalter 등, 2002). DIC는 그 값이 작은 모형일수록 주어진 자료를 더 잘 설명하는 모형으로 간주되며, 이를 바탕으로 NCC (2012) 자료에 대하여 PL 모형과 Hill 모형하에서의 DIC 값을 WinBUGS를 통해 계산해보도록 하였다. 이를 위하여 먼저 PL 모형과 Hill 모형이 참(true)인 모형이라고 가정하고 모의실험 자료를 각각 생성하고 각 자료에 대하여 PL 모형과 Hill 모형을 각각 적합하여 이에 대응하는 DIC를 계산하여 실제로 참인 모형에서 자료가 생성되었을 때, DIC가 더 작게 나오는지 확인해보고, NCC-2012 자료에 적용해보았다. 이러한 결과는 Table 3.6에 요약되어 있다. 요약결과와 특히 진하게 표시된 값들을 살펴볼 때, DIC는 참인 모형에서 생성된 모의실험자료가 참인 모형을 적합했을 때 더 작게 나옴을 확인할 수 있으며, NCC-2012 자료에 적합했을 때는 PL 모형에서의 DIC 값이 좀 더 작게 계산되었으며, 이를 통해 PL 모형이 NCC-2012 자료를 설명하기에 좀 더 나은 모형이라고 결론을 내리는 것이 타당해보였다.

4. 결론

본 논문에서는 기존의 관련 연구 EFSA (2009)에서 사용한 카드뮴 자료와 본 연구에서 문헌검색을 통해 추가한 카드뮴의 용량 반응 연구에 대한 자료를 바탕으로 카드뮴의 용량반응관계에 대한 베이지안 분석을 실시하고 이를 바탕으로 기준용량에 대한 추정값들을 계산하였다. 이를 위하여 독성물질에 대한 용량반응곡선에서 많이 활용되는 두 가지 모형(PL 모형, Hill 모형)을 사용하고 수집된 자료에 대한 성별, 연령, 인종, study code 등과 같은 소집단 간의 개별적 형질을 반영할 수 있는 베이지안 메타분석 관점에서의 모형분석을 실시하였다. 이러한 두 가지 모형에 대한 베이지안 분석을 위하여 WinBUGS를 이용한 마르코프 연쇄 몬테칼로(Markov chain Monte Carlo; MCMC) 방법을 통하여 모수를 추정하고 이에 따른 다양한 기준용량들을 계산하고 비교해보았다. 베이지안 모형 적합뿐만 아니라 편차정보기준을 통해서 주어진 자료를 더 잘 설명하는 모형을 선택하는 베이지안 모형 선택을 고려하였고, 이를 실제 자료에 적용해보았다.

베이지안 모형적합을 위해서 PL 모형과 Hill 모형 두 가지 모형을 고려하고 성별, 인종, 연령에 따른 차이를 확인하기 위해 각각을 지시변수를 추가하였으며 아울러 study code에 따른 차이를 살펴보기 위하

여 임의효과(random effect)를 모형에 포함시켰다. PL 모형의 적합결과 Asian일 때, Age가 50 이상일 때 적합선이 더 높아지는 것을 확인하였으며, 성별에 따른 차이를 비교해보았을 때는 두드러지는 차이를 확인할 수 없었고, 이는 EFSA (2009)의 결과와도 유사한 분석결과임을 확인할 수 있었다. 기준용량(BMD)은 사전에 정해진(5%, 10%) 기준반응에 대해서 두 가지 절단값을 사용하여 계산하였으며 연령별, 인종별, 성별에 따른 BMD 추정값의 비교가 가능하였다. 실제로 BMD 추정결과에서도 성별에 따른 차이는 두드러지지 않았으며 Asian이고 Age가 50 이상일 때 더 낮게 추정되었음을 알 수 있었고, 이러한 결과들은 주로 Caucasian의 결과에 중점을 두었던 EFSA (2009)의 결과를 보완할 수 있었다.

본 논문에서는 개별적인 카드뮴 용량반응자료들이 관측되기 어려울 때, 유사한 카드뮴 용량반응에 대한 연구결과가 보고된 연구문헌들에서 수집된 자료들을 재분석하는 용량반응에 대한 메타분석을 베이지안 관점에서 고려하였다. 이러한 분석방법은 카드뮴뿐만 아니라 다양한 독성물질에 대한 용량반응분석에 적용될 수 있으며, 이를 바탕으로 제공되는 BMD 계산은, 독성물질에 대한 위해성 평가에 유용하게 활용될 것이다. 본 논문에서 고려한 베이지안 분석은 기본적인 메타 모형을 기반으로 한 것이며, 이를 확장하여 보다 일반적인 계층적 베이지안 방법을 통한 메타분석을 향후과제로 고려할 것이다. 이를 위하여, 본 논문에서 사용한 설명 변수 이외에 추가적인 설명변수들을 고려하고, 본 논문에서 사용하였던 지시변수를 통한 나이, 성별, 인종에 따른 차이를 고려하는 방식 외에 Choi 등 (2010)에서 연구했던 바와 같은 보다 일반적이고 대안적인 계층적 베이지안 관점에서의 모형적합과 이를 통한 BMD 계산을 향후과제로 생각해 볼 것이다.

References

Choi (2010). Estimating a benchmark dose in dose response studies via Bayesian hierarchical methods, *Journal of The Korean Data Analysis Society*, **12**, 119–133.

Choi, T., Schervish, M. J., Schmitt, A. K. and Small, M. J. (2010). Bayesian analysis for fitting multiple health endpoints in a toxicity study, *Journal of Agricultural, Biological and Environmental Statistics*, **15**, 290–307 .

Crump, K. (2002). Critical issues in benchmark calculations from continuous data, *Critical Reviews in Toxicology*, **32**, 133–153.

EFSA (2009). Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark, *EFSA Scientific Report*, **254**, 1–62.

Gamo, M., Ono, K. and Nakanishi, J. (2006). Meta-analysis for deriving age-and gender-specific dose-response relationships between urinary cadmium concentration and {*beta*}{*sub*2}-microglobulinuria under environmental exposure, *Environmental Research*, **42**, 45–62.

Iwata, K., Saito, H., Moriyama, M. and Nakano, A. (1993). Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: A ten-year follow-up, *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **48**, 157–163.

Jakubowski, M., Trojanowska, B., Kowalska, G., Gendek, E., Starzyński, Z., Krajewska, B. and Jajte, J. (1987). Occupational exposure to cadmium and kidney dysfunction, *Int Arch Occup Environ Health*, **59**, 567–577.

JECFA (2011). World Health Organization (WHO). Cadmium. In: Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminant, *Prepared by the Seventy-third Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO food additives series, Geneva, 2011.*

Jo, Y., Lim, Y., Kim, H. and Lee, J. (2012). Bayesian analysis for heat effects on mortality, *Communications of the Korean Statistical Society*, **19**, 705–720.

Kulinskaya, E., Morgenthaler, S. and Staudte, R. G. (2008). *Meta Analysis*, John Wiley & Sons Ltd., New York.

Lee, H., Yoon, E., Yum, Y. N., Hwang, M. S., Yang, K. and Shin, H. S. (2002). Estimating permissible intake level for endosulfan using Benchmark dose based on reproductive toxicity, *Journal of Toxicology and Public Health*, **18**, 65–71.

Lee, J., Choi, T. and Woo, Y. (2011). Bayesian approaches to zero inflated Poisson model, *The Korean Journal of Applied Statistics*, **24**, 677–693.

National Cancer Center (2012). Evaluation report for the integration of heavy metals by oral ingestion: Cadmium, *National Cancer Center*, Seoul, Korea.

Noh, J. (2008). A review of the meta-analysis in library and information Science, *Journal of the Korean Society for Library and Information Science*, **42**, 45–62.

Ntzoufras (2009). *Bayesian Modeling Using WinBUGS*, John Wiley & Sons Ltd., New York.

Oh, Y., Choi, T. and Cho, M. (2012). Empirical study on Bayesian model selection of stochastic volatility models using deviance information criterion, *Journal of The Korean Data Analysis Society*, **14**, 1871–1888.

Omarova, A. and Phillips, C. J. C. (2007). A meta-analysis of literature data relating to the relationships between cadmium intake and toxicity indicators in humans, *Environmental Research*, **103**, 432–440.

Parmigiani, G. (2002). *Modeling in Medical Decision Making*, John Wiley & Sons Ltd., New York.

Sand, S., Victorin, K. and Filipsson, A. F. (2008). The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment, *Journal of Applied Toxicology*, **28**, 405–421.

Spiegelhalter, D. J., Best, N. G., Carlin, B. P. and Van Der Linde, A. (2002). Bayesian measures of model complexity and fit, *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, **64**, 583–639.

Spiegelhalter, D. J., Abrams, K. R. and Myles, J. P. (2004). *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*, John Wiley & Sons Ltd., New York.

Spiegelhalter, D. J., Thomas, A., Best, N. G. and Lunn, K. (2003). *WinBUGS User Manual, MRC Biostatistics Unit*, Imperial College School of Medicine, UK.

Suwazono, Y., Sand, S., Vahter, M., Filipsson, A. F., Skerfving, S., Lidfeldt, J. and Akesson, A. (2006). Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans, *Environmental Health Perspectives*, **114**, 1072.

US. EPA (2002). Perchlorate Environmental Contamination : Toxicological Review and Risk Characterization, 2002 External Review, *U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Envionmental Assessment*, Washington Office, Washington, DC. NCEA-1-0503, 2002.

카드뮴 반응용량 곡선에서의 기준용량 평가를 위한 베이지안 분석연구

이민제[a] · 최태련[a,1] · 김정선[b] · 우해동[b]

[a]고려대학교 통계학과, [b]국립암센터 분자역학연구과

(2013년 3월 29일 접수, 2013년 5월 13일 수정, 2013년 5월 21일 채택)

요 약

본 논문에서는 카드뮴의 반응-용량 모형에 대한 베이지안 분석을 실시하고 기준용량에 대한 추정값들을 유도하고 비교한다. 이를 위하여 독성물질에 대한 용량반응곡선에서 많이 활용되는 두 가지 모형을 사용하고, 카드뮴의 독성연구에 관련한 기존의 문헌으로 수집된 자료에 대한 성별, 연령, 인종, study code 등과 같은 소집단 간의 개별적 형질을 반영할 수 있는 베이지안 메타분석 관점에서의 모형분석을 실시한다. 이러한 두 가지 모형에 대한 베이지안 분석을 위하여 WinBUGS를 이용한 마르코프 연쇄 몬테칼로(Markov chain Monte Carlo; MCMC) 방법을 통하여 모수를 추정하고 이에 따른 다양한 기준용량들을 계산하고 비교해보았다. 베이지안 모형 적합뿐만 아니라 편차정보기준을 통해서 주어진 자료를 더 잘 설명하는 모형을 선택하는 베이지안 모형 선택을 고려하였고, 이를 실제 자료에 적용해본다.

주요용어: 기준용량, 카드뮴 독성, 반응-용량 모형, 메타 분석, WinBUGS.

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2012R1A1A2041370).

본 연구는 식품의약품안전평가원 용역과제(KFDA 10162위해평가994)의 일부로 진행됨.

[1]교신저자: (136-701) 서울시 성북구 안암동, 고려대학교 통계학과, 부교수. E-mail: trchoi@korea.ac.kr