Journal of the Korean Data & Information Science Society
2015, **26**(6), 1317–1325

http://dx.doi.org/10.7465/jkdi.2015.26.6.1317
한국데이터정보과학회지

후향적연구의 집단 간 동등성확보를 통한 임상자료분석†

곽상규[1] · 신임희[2]

[12]대구가톨릭대학교 의과대학 의학통계학교실

접수 2015년 10월 12일, 수정 2015년 10월 30일, 게재확정 2015년 11월 16일

요 약

두 집단간을 비교하는 다양한 임상연구에서 수집된 데이터를 분석할 때 질환에 미치는 영향을 알아보는 방법으로는 현 시점에서 어떤 특정 질환을 일으킬 수 있는 위험요인포함 우, 무에 따라 연구대상자를 나누어, 추적 관찰하는 전향적 임상연구에서의 분석과 현 시점에서 질환 유, 무에 따라 위험요인을 과거의 연구대상자의 관찰기록을 바탕으로 확인하는 후향적 임상연구에서의 분석이 있다. 접근 방법과 연구 설계는 다르지만 두 가지 연구의 목적은 두 집단 간 명확한 차이를 확인하는데 있으며, 나아가 두집단의 분류에 영향을 주는 변수가 무엇인지를 알아보는 방법이다. 특히 임상연구에서 두 집단을 비교할 때 성별과 나이와 같은 기본적 특성변수의 영향을 통제한 상태에서 임상적 변수들의 집단 간 차이와 영향을 살펴보아야 한다. 하지만 후향적 연구에서는 과거의 관찰기록을 바탕으로 분석이 진행되는 연구이므로 연구대상자를 두 집단으로 무작위 할당하지 못했기 때문에 기본적인 특성변수들이 차이가 나는 경우가 빈번하게 발생할 수 있다. 이를 해결하기 위하여 임상자료를 분석하는 방법으로 공변량을 사용한다. 대표적으로 공변량을 사용하는 분석방법으로는 공분산분석, 수정회귀모형, propensity score matching 방법 등이 있다. 본 연구는 후향적 임상연구에서 공변량을 이용한 자료 분석 방법 및 propensity score matching 방법을 소개하고, 실제 위암 환자들의 재발관련 자료에 적용하여, 그 필요성을 확인한다.

주요용어: 공변량, 성향점수 대응, 임상자료, 후향적 연구.

1. 서 론

두 집단을 비교하는 다양한 임상연구에서 수집된 데이터를 분석할 때 질환에 미치는 영향을 알아보는 방법으로는 전향적 접근 연구에서의 분석과 후향적 접근 연구에서의 분석이 있다. 현 시점에서 어떤 특정 질환을 일으킬 수 있는 위험요인포함 우, 무에 따라 연구대상자를 나누어, 추적 관찰하는 전향적 연구에서의 분석과 현 시점에서 질환 유, 무에 따라 위험요인을 과거의 연구대상자의 관찰기록을 바탕으로 확인하는 후향적 임상연구에서의 분석이 있다. 접근 방법과 연구 설계는 다르지만 두 가지 연구의 목적은 두 집단 간 명확한 차이를 확인하는데 있으며, 나아가 영향을 주는 변수가 무엇인지를 알아보는 방법이다. 후향적 연구란 현시점에서 과거의 관찰기록을 대상으로 위험요인이나 영향변수를 탐색하는 연구이다. 이에 반대로 전향적 임상연구는 전향적 관측연구와 실험연구로 나누어지며, 연구설계에 따른 새로운 연구대상자를 모집하여야 하거나, 시험군과 대조군을 임의로 나누어 현 시점으로부터 연구대상자

† 본 연구는 보건복지부 보건산업육성지원 통합의료센터 건립지원 연구사업에 의하여 이루어 진 것임 (과제번호 : 20-11-0-090-091-3000-3033-320)
[1] 교신저자: (705-718) 대구광역시 남구 두류공원로 17길, 대구가톨릭대학교 의과대학 의학통계학교실, 교수.
E-mail: sgkwak@cu.ac.kr.
[2] (705-718) 대구광역시 남구 두류공원로 17길, 대구가톨릭대학교 의과대학 의학통계학교실, 교수.

를 추적 탐색하는 연구이다. 특히 암에 대한 연구를 할 때는, 연구대상자들을 암 진단 후 3년 또는 5년 이상을 추적 관찰하여야 함으로 전향적 연구설계를 적용하여 연구할 경우 시간이 많이 소요된다. 따라서 후향적 임상연구를 통하여 두 집단 간 차이를 알아보고 영향을 주는 변수를 파악하는 연구도 많이 진행되는 연구이다. 후향적 임상연구의 한 예로 Kang 과 Lee (2010)는 기존의 자료를 이용하여 한국인의 위함의 특성을 조기위함 증가를 중심으로 연구한 바 있다. 하지만 후향적 임상연구에서는 과거의 기록을 바탕으로 분석이 진행되는 연구이므로 전향적 실험연구에서 행해지는 무작위배정법, 즉 연구대상자를 두 집단으로 무작위 할당하지 못했기 때문에 기본적인 특성변수들이 차이가 나는 경우가 빈번하게 발생할 수 있다. 그러나, 임상연구에서는 두 집단을 비교할 때 성별과 나이와 같은 기본적 특성변수의 영향을 통제하거나, 동등성이 확보된 상태에서 임상적 변수들의 집단 간 차이와 영향을 살펴보는 것이 임상적인 설명력을 더 높일 수 있고, 임상적 해석을 용이하게 한다. 다시 말해 시험군과 대조군이 기본적인 특성변수들에 있어 동질하지 않은 경우 연구결과가 과소 또는 과대평가되어 나타날 수 있고, 선택편의가 발생하는 문제점이 있다.

예를 들어, 두 가지 수술방법을 비교하고자 하는 경우, 두 수술방법 간에 기본적인 특성변수인 성별 또는 나이가 차이가 있을 때 일반적으로 나이가 낮은 그룹에서 수술의 예후가 좋게 나타날 것이고 이에 따라 나이가 낮은 수술방법이 더 좋다고 해석할 수 있다는 것이다. 이와 같이 비동등성 실험설계 연구에서 최대한 선택편의을 줄일 수 있는 자료분석 방법으로 공변량을 사용한다. 공변량을 이용한 연구는 다양하게 진행되고 있으며 Han 등 (2014)은 공변량을 고려한 자기회귀누적이동평균 모형과 성장곡선 모형을 이용하여 프로야구 관중 수에 대한 예측 모형을 연구하여 공변량을 추가하여 기존의 모형보다 더 나은 모형을 제시될 수 있음을 보였다. Park 과 Park (1998)은 환자의 수명과 치료횟수의 모형화를 위해 관측가능한 공변량을 포함하는 동시에 치료횟수에 대해 관측 불가능한 환경요인을 고려하기 위한 주변 환경 효과모형을 연구하였다. 공변량을 사용하여 자료를 분석하는 방법에는 공분산분석, 공변량을 적용한 수정 회귀모형 분석 그리고 짝짓기 방법, propensity score matching 방법 등이 있다. 공분산분석이란 변량분석과 회귀분석을 혼합한 분석방법으로 공변량의 영향을 통제한 상태에서 반응변수에 영향을 주는 변수들을 분석하는 방법이다. 공변량을 적용한 수정 회귀모형 분석은 모형을 설정할 때 공변량을 함께 설명변수로 사용함으로써 공변량이 다른 변수들의 영향을 조정해주는 분석방법이다. 짝짓기 방법 (D'agonistino, 1998)은 시험군과 대조군에 영향을 줄 수 있는 기본적인 특성변수인 연령, 성별 등에 대해 시험군에 맞는 대조군을 짝짓는 방법이다.

하지만 기본적인 특성변수의 수가 많아지면 대조군 선정에 어려움이 생기게 되고, 통제가 필요한 많은 변수를 통제 할 수 없음이 한계점으로 지적되고 있다 (Dehejia 과 Sadek, 1998). 또한 변수의 수와 상관없이 선택편의을 줄이는 방법으로 1980년대 초반에 소개되어 최근에 사회과학과 의학 및 역학 분야에서 다양하게 활용되고 있는 propensity Score Matching (PSM) 방법이 있다 (Rosenbaum 과 Rubin, 1983). Propensity Score라는 용어는 Rosenbaum과 Rubin (1983)이 그들의 논문에서 관찰 자료의 인과관계를 보다 명확히 계산하기 위한 방법으로 처음 소개 되었다. PSM 방법은 모든 대상자의 기본적인 특성변수를 제어한 상황에서 각 그룹에 대한 조건부 확률 값인 propensity Score점수를 구하고, 이를 이용하여 두 그룹 간 유사한 대상자들끼리 짝짓기 하는 방법으로서 선택편의를 줄인 상태에서 시험군과 대조군을 다시 구성하는 방법이다 (Rosenbaum 과 Rubin, 1983). 이에 따라 propensity score matching 방법을 사용하여 다양한 연구를 하고 있는데 한 예로 Park (2015)은 몬테칼로 방법으로 공변량이 적용된 회귀분석에서 propensity score matching에 대하여 연구하였다.

이에 본 연구는 2절에서 후향적 임상연구로 확보된 데이터를 분석하는 방법으로 공변량을 사용하여 분석하는 수정회귀 모형과 propensity score matching 방법을 중심으로 소개한다. 그리고 3절에서는 실제 위암 환자에서 재발에 관한 임상데이터를 예제로 들어 2절에서 소개한 방법을 적용하여 보고, 4절에서 후향적 임상연구에서 집단간 동등성 확보의 필요성을 확인하여, 결론으로 맺고자 한다.

2. 방 법

공변량 (covariate)이란 여러 변수들이 공통적으로 함께 공유하고 있는 변량을 뜻한다. 임상연구에서 처리요인 또는 설명변인이 아니면서 반응변수에 영향을 주는 요인이다. 이는 임상연구에서 두 그룹에 영향을 줄 수 있는 성별, 나이 등의 기본적인 특성변수를 포함한 다양한 변수들로 생각할 수 있다.

2.1. 수정 모형

수정 모형은 회귀모형이나 로지스틱 회귀모형 등과 같이 반응변수에 영향을 주는 설명변수들을 분석할 때 공변량을 함께 설명변수로 설정함으로써 공변량이 다른 변수들의 영향을 조정해주는 분석방법이다. 가령 이분형 로지스틱 회귀분석에서 설명변수의 수가 p개 인 다음의 다중 이분형 로지스틱 회귀모형을 가정하여 보자.

$$\ln\left(\frac{Y_i}{1-Y_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \cdots + \beta_p X_{pi},\ i = 1, \cdots, n \tag{2.1}$$

여기서, Y_i는 i번째 반응변수의 값이며 $X_{1i}, X_{2i}, \cdots, X_{pi}$는 반응변수에 영향을 주는 i번째 설명변수의 값이고 $\beta_0, \beta_1, \cdots, \beta_p$는 상수항과 각 설명변수에 해당하는 로지스틱 회귀계수이다. 위 다중 이분형 로지스틱 회귀모형에서에서 p개의 설명변수를 제외하고 r개의 공변량을 고려한다면 식 (2.1)은 다음과 같이 수정이 된다.

$$\ln\left(\frac{Y_i}{1-Y_i}\right) = \beta_0' + \beta_1' X_{1i} + \cdots + \beta_p' X_{pi} + \delta_1 C_{1i} + \cdots + \delta_r C_{ri} + \epsilon_{i,},\ i = 1, \cdots, n \tag{2.2}$$

여기서, $C_1, \cdots, C_r$는 공변량이고 $\delta_1, \cdots, \delta_r$는 각 공변량에 해당하는 회귀계수이다. 식 (2.2)에서 산출되는 상수항과 각 설명변수 $X_{1i}, X_{2i}, \cdots, X_{pi}$에 해당하는 회귀계수 $\beta_0, \beta_1, \cdots, \beta_p$는 r개의 공변량 $C_1, \cdots, C_r$에 의해 조정된 회귀계수의 값인 $\beta_0', \beta_1', \cdots, \beta_p'$로 산출되게 된다. 이는 설명변수가 반응변수에 주는 영향을 공변량을 이용하여 조정한 결과이며 연구대상자 수가 변화하지 않는 상태에서의 결과이다.

2.2. PSM 방법

Propensity score matching (PSM) 방법은 시험군과 대조군 선정 시 나타나는 선택편의를 줄이기 위해 산출한 Propensity Score를 기준으로 두 그룹을 새로이 짝짓기 하는 방법이다. Propensity Score (PS)는 대상자들의 관찰 가능한 특성들이 주어 졌을 때 이들이 시험군이 될 조건부 확률을 나타내는 값으로, 대상자의 서로 다른 공변량의 차이에 근거하여 0에서 1사이의 값으로 계산된다. 이는 Rosenbaum과 Rubin에 의해 처음으로 소개된 이후 (Rosenbaum과 Rubin, 1983), 공변량 (x_i)이 주어 졌을 때 시험군 ($Y_i = 1$)에 속할 조건부 확률 값 (PS_1)과 대조군 ($Y_i = 2$)에 속할 조건부 확률 값 (PS_2)으로 식 (2.3)과 같이 계산된다.

$$PS_1 = P(Y_i = 1|X_i = x_i), \quad PS_2 = P(Y_i = 2|X_i = x_i) \tag{2.3}$$

공변량이 주어진 상태에서 시험군과 대조군에 속할 확률값이 각각 추정되면 (2.4)의 수식을 만족하는 방법으로 시험군과 대조군을 짝짓기 하여 새로운 자료를 구성한다.

$$|PS_1 - PS_2| < k \tag{2.4}$$

여기서 k는 특정 상수값으로 k값을 작게 하면 할수록 시험군과 대조군을 짝짓기 한 새로운 자료의 수는 상대적으로 k값이 클 때보다 줄어들게 된다. 만약 공변량의 수가 많을 경우에는 짝짓기 해야 하는 조합이 상당히 많아지게 되고, 따라서 시험군과 같은 특성을 가진 대조군을 짝짓기 할 수 없는 경우도 발생할 수 있다. 이럴 경우 k값을 조정함으로써 짝짓기를 할 수는 있겠지만 연구대상자 수는 그만큼 많이 줄어들 것이다.

먼저 A명의 시험군과 B명의 대조군으로 임상시험이 이루어 졌고 이때 $A < B$라고 가정해보자. 기존의 일대일 짝짓기 방법으로는 A명의 시험군과 A명의 짝지어진 대조군이 요구된다. 그러나 만약 시험군과 대조군의 연구대상자 수가 아주 많이 차이가 나는 경우에는 A명의 시험군과 A명의 짝지어진 대조군으로 새로운 자료를 구성하면 대조군에서 짝짓기가 되지 않는 연구대상자 수가 너무 많으므로 이럴 경우 일대일 짝짓기 방법보다는 일대다 짝짓기 방법으로 새로운 자료를 구성한다.

예를 들어 원자료에서 시험군과 대조군의 연구대상자수가 각각 100명과 1,000명이였다면 일대일 짝짓기 방법으로는 각각 100명씩으로 총 200명의 연구대상자로 새로운 자료가 구성이 되겠지만 일대다 짝짓기 방법으로 1:2 또는 1:3으로 시험군과 대조군의 연구대상자 수를 짝짓는다면 각각 300명 또는 400명의 연구대상자 수로 새로운 자료가 구성이 된다. 이를 통해서 시험군과 대조군의 선택편의를 최대한 줄이고, 무작위 할당을 실시한 연구와 같이 두 그룹 간 기본적인 특성변수들인 공변량에 대해서 동질한 자료를 얻을 수 있다. 그러나 시험군과 대조군의 각 propensity score를 이용하여 짝짓기하는 과정에서 짝짓기 되지 않은 자료를 제외하고 새로운 자료를 구성함으로 연구대상자 수가 달라지는 단점이 있다.

3. 예 제

3.1. 자료

예제 자료로는 대구가톨릭대학교병원, 경북대학교병원, 계명대학교병원, 영남대학교병원의 4개 대학병원에서 1998년 3월부터 2012년 3월까지 지난 13년간 수집된 위암 수술환자 중 면역조직학 검사에서 CD117, CD34가 모두 양성인 406명의 자료를 사용하였다. 자료는 후향적 접근방법으로 나이, 성별, 종양의 위치 (tumor location), 종양의 크기 (tumor size), 유사 분열 수 (mitotic count), 미국 국립보건원 분류 (NIH), AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7번째 분류, 추적관찰기간 (follow up period), 병리학적 검사결과 (Histopathologic classification), 세포 수 (cellularity), 점막 침입 유무 (mucosal invasion), 재발유무 (recurrence)의 변수를 수집하였다. 본 자료에 대한 임상연구는 각 병원의 연구윤리심의위원회 (IRB)의 승인을 받아 진행되었으며 본 병원의 승인번호는 DCMC-CR-13-011이다. 예제 자료를 이용하여 위암 수술 환자들의 재발에 미치는 위험요인을 살펴보았으며 이때 공변량으로 고려할 변수는 나이, 성별, 종양 위치이다. 또한 총 406명 중 11명에서 위암 수술 후 재발이 있었으며 전체에서 2.7%를 차지하고 있다.

3.2. 분석결과 및 해석

우선 원자료에서 위암 재발 유무에 따라 차이가 나는 변수들을 살펴보기 위해 카이제곱검정, 두 집단 평균 차이 검정을 이용하여 단변량 분석 (univariate analysis)을 실시한 결과는 Table 3.1과 같다. 기본적 특성변수인 나이, 성별, 종양의 위치 중 나이에 따라 재발유무 그룹 간 이질한 것으로 나타났다. 또한 종양의 크기, 유사 분열 수, 미국 국립보건원 분류, 세포 수, 점막 침입 유무는 재발 유무에 따라 통계학적으로 유의한 차이가 나는 것으로 나타났고 AJCC 7번째 분류, 추적관찰기간, 병리학적 검사결과는 재발 유무에 따라 통계학적으로 유의한 차이가 나지 않는 것으로 나타났다.

Table 3.1 Comparison for baseline characteristic by recurrence using raw data

Variable		Recurrence		p-value
		No (n=395)	Yes (n=11)	
Age, n (%)	≤60	337 (85.5)	7 (63.6)	0.045*
	>60	57 (14.5)	4 (36.4)	
Sex, n (%)	Male	150 (38.0)	7 (63.6)	0.085
	Female	245 (62.0)	4 (36.4)	
Tumor location, n (%)	Upper	204 (51.6)	3 (27.3)	0.111
	Middle	191 (48.4)	8 (72.7)	
Tumor Size (cm), Mean (S.D)		2.17 (0.709)	3.45 (0.934)	0.000*
Mitotic count, Mean (S.D)		1.24 (0.444)	2.36 (0.809)	0.000*
NIH, n (%)	Very Low	61 (15.4)	0 (0)	0.000*
	Low	175 (44.3)	2 (18.2)	
	Intermediate	85 (21.5)	0 (0)	
	High	74 (18.7)	9 (81.8)	
AJCC 7th, n (%)	I	279 (70.6)	9 (81.8)	0.340
	II	73 (18.5)	0 (0)	
	III	36 (9.1)	2 (18.2)	
	IV	7 (1.8)	0 (0)	
Follow up period (Month), Mean (S.D)		42.70 (37.294)	48.15 (32.884)	0.362
Histopathologic classification, n (%)	Epitheloid	62 (15.8)	2 (18.2)	0.950
	Mixed	29 (7.4)	1 (9.1)	
	Spindle	301 (76.8)	8 (72.7)	
Cellularity, n (%)	Low	203 (51.4)	1 (9.1)	0.002*
	intermediate	108 (27.3)	3 (27.3)	
	high	84 (21.3)	7 (63.6)	
Mucosal invasion, n (%)	Negative	350 (88.6)	7 (63.6)	0.012*
	Positive	45 (11.4)	4 (36.4)	

* : Statistically significant with p <0.05, S.D : standard deviation

다음으로 원자료를 이용하여 위암 재발 유무에 따라 차이가 나는 변수들을 살펴보기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하여 단변량 분석에서 유의한 변수들을 사용하여 다변량 분석을 실시한 결과는 Table 3.2에서 (a)와 같다. 다변량 분석 (multivariate analysis)결과 유사 분열 수, 세포 수, 점막 침입 유무의 변수가 유의한 것으로 나타났으나 이는 공변량으로 고려하여야 할 나이, 성별, 종양의 위치 변수가 재발 유무에 영향을 주는 효과를 전혀 고려하지 않은 결과이다. 따라서 다변량 분석으로 사용한 이분형 로지스틱 회귀모형에 공변량을 설명변수로 추가하여 공변량의 효과를 조정한 결과를 분석 하였으며 그 결과는 Table 3.2에서 (b)와 같다. 나이, 성별, 종양의 위치를 공변량으로 고려한 분석 결과 유사 분열 수, 점막 침입 유무의 변수가 유의한 것으로 나타났으며 이 결과는 나이, 성별, 종양의 위치가 암환자의 재발 유무에 영향 주는 효과를 조정한 결과이다.

Table 3.2 Result of multivatiate analysis for recurrence using raw data
(a) no adjusted, (b) adjusted by age, sex, tumor location

Variable		(a) No adjusted			(b) adjusted		
		OR	95% C.I. for OR	p-value	OR	95% C.I. for OR	p-value
Tumor Size		1.043	(0.940, 1.157)	0.428	1.053	(0.946, 1.172)	0.341
Mitotic count		0.111	(0.060, 0.205)	0.000*	0.145	(0.074, 0.282)	0.000*
NIH	Very Low	1.000	-	-	1.000	-	-
	Low	0.360	(0.069, 1.871)	0.224	0.364	(0.061, 2.158)	0.266
	Intermediate	0.281	(0.036, 2.168)	0.223	0.449	(0.050, 4.016)	0.473
	High	5.046	(0.571, 44.602)	0.145	5.823	(0.490, 69.174)	0.163
Cellularity	Low	1.000	-	-	1.000	-	-
	intermediate	4.486	(1.130, 17.805)	0.033*	3.289	(0.745, 14.520)	0.116
	high	1.623	(0.257, 10.266)	0.607	1.353	(0.174, 10.525)	0.773
Mucosal invasion	Negative	1.000	-	-	1.000	-	-
	Positive	6.492	(2.144, 19.651)	0.018*	6.078	(1.863, 19.833)	0.003*

* : Statistically significant with p <0.05, OR : Odds Ratio, C.I. : Confidence Interval

Table 3.2에서 (a)와 (b)를 비교해 보았을 때 오즈비, 신뢰구간, 유의확률의 모든 값들이 다르게 산출된다. 따라서 재발 유무에 영향을 주는 변수들을 살펴볼 때 공변량의 효과를 수정하여 조정된 결과인 (b)의 결과가 의학적 측면에서 더 타당한 결과를 산출하는 것으로 판단된다.

다음으로 공변량을 사용하여 propensity score matching 방법을 사용하였다. 원자료에서 재발을 한 연구대상자 수가 11명이고 재발을 하지 않은 연구대상자 수가 395명으로 크게 차이가 나므로 재발 유무에 따른 두 그룹의 연구대상자수 비율은 새롭게 짝지은 자료에서 연구대상자 수를 전체 자료인 406명에서 10% 정도를 선택하기 위해 총 연구대상자 수를 44명으로 선정하였다. 이에 따라 재발 유무에 따른 연구대상자 수의 비율은 1:3로 하였으며 propensity score matching에 사용된 초기값은 34567을 사용하였으며 나이, 성별, 종양의 위치를 공변량으로 고려하였다. 이에 따라 공변량이 주어졌을 때 각 그룹에 속할 조건부 확률 값 propensity score를 산출하였고 두 propensity score의 차이 값의 절대값이 0.2보다 적을 경우로 짝짓기하여 새로운 자료를 구성하였다. 그 결과 Figure 3.1과 같이 새롭게 짝지은 자료로 재발 한 그룹에서 11명, 재발 안한 그룹에서 33명으로 선택되었다.

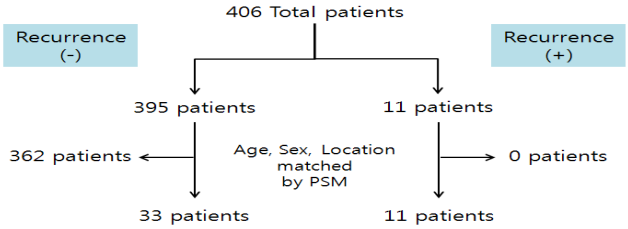

Figure 3.1 Study flow diagram showing the patient selection using PSM

짝지은 자료 (matched data)를 이용하여 재발 유무에 따라 측정된 변수들을 단변량 분석한 결과는 Table 3.3과 같다. 공변량으로 고려한 나이, 성별, 종양의 위치는 p-value가 1.000으로 재발유무에 따라 차이가 나지 않는 것을 확인할 수 있었다. 종양의 크기, 유사 분열 수, 미국 국립보건원 분류, 점막 침입 유무 변수가 재발유무에 따라 통계학적으로 유의한 차이가 나는 것으로 나타났다.

Table 3.3 Comparison by recurrence using matched data

Variable		Recurrence		p-value
		No (n=33)	Yes (n=11)	
Age, n (%)	≤60	21 (63.6)	7 (63.6)	1.000
	>60	12 (36.4)	4 (36.4)	
Sex, n (%)	Male	21 (63.6)	7 (63.6)	1.000
	Female	12 (36.4)	4 (36.4)	
Tumor Location, n (%)	Lower	9 (27.3)	3 (27.3)	1.000
	Middle	24 (72.7)	8 (72.7)	
Tumor Size (cm), Mean (S.D)		6.676 (1.963)	15.045 (8.448)	0.000*
Mitotic count, Mean (S.D)		3.379 (2.359)	17.364 (14.706)	0.000*
NIH, n (%)	Very Low	4 (12.1)	0 (0)	0.002*
	Low	17 (51.5)	2 (18.2)	
	Intermediate	6 (18.2)	0 (0)	
	High	6 (18.2)	9 (81.8)	
AJCC 7th, n (%)	I	23 (69.7)	9 (81.8)	0.244
	II	7 (21.2)	0 (0)	
	III	2 (6.1)	2 (18.2)	
	IV	1 (3)	0 (0)	
Follow up period (Month), Mean (S.D)		49.324 (34.324)	48.149 (32.884)	0.921
Histopathologic classification, n (%)	Epitheloid	4 (12.1)	2 (18.2)	0.811
	Mixed	2 (6.1)	1 (9.1)	
	Spindle	27 (81.8)	8 (72.7)	
Cellularity, n (%)	Low	18 (54.5)	1 (9.1)	0.013*
	intermediate	8 (24.2)	3 (27.3)	
	high	7 (21.2)	7 (63.6)	
Mucosal invasion, n (%)	Negative	29 (87.9)	7 (63.6)	0.071
	Positive	4 (12.1)	4 (36.4)	

* : Statistically significant with p <0.05, S.D : standard deviation

이 결과는 나이, 성별, 종양의 위치가 재발유무에 대해 동질한 상태에서 다른 변수들이 재발유무에 따라 차이가 나는지를 살펴본 결과라고 할 수 있다. 또한 Table 3.3의 단변량 자료 분석 결과를 이용한 다변량 자료 분석결과는 Table 3.4와 같다. 다변량 분석결과 위암 수술 후 재발에 영향을 미치는 요인으로 종양크기 (cm)의 오즈비가 1.360, 오즈비의 95% 신뢰구간은 (1.018, 1.817)로 나타났으며 통계적으로 유의하였다 (p-value=0.037). 또한 유사분열 수의 오즈비가 0.101, 오즈비의 95% 신뢰구간은 (0.022, 0.477)이였으며 통계적으로 유의하였다 (p-value=0.004). 이 결과는 공변량으로 고려한 나이, 성별, 종양의 위치가 암환자의 재발 유무에 따른 효과를 제어한 상태에서 다른 변수들이 재발 유무에 영향을 주는 정도를 알아본 결과이다.

Table 3.4 Result of multivatiate analysis for recurrence using matched data

Variable		OR	95% C.I. for OR	p-value
Tumor Size		1.360	(1.018, 1.817)	0.037*
Mitotic count		0.101	(0.022, 0.477)	0.004*
NIH	Very Low	1.000	-	-
	Low	0.695	(0.024, 19.959)	0.832
	Intermediate	0.088	(0.001, 8.083)	0.292
	High	22.200	(0.216, 285.322)	0.190
Cellularity	Low	1.000	-	-
	Intermediate	5.481	(0.546, 55.05)	0.148
	High	1.394	(0.081, 24.027)	0.819

* : Statistically significant with p <0.05, OR : Odds Ratio, C.I. : Confidence Interval

4. 결 론

후향적 임상연구에서 공변량을 이용한 자료 분석 방법 소개하고 또한 실제 위암환자 임상 자료에 적용해 보았다. 우선적으로, 원자료를 이용하여 단변량 분석과 다변량 분석을 실시하였고, 공변량을 적용한 수정모형과의 비교를 통하여 공변량의 효과를 조정한 결과를 살펴볼 수 있었다. 또한 propensity score matching을 통한 방법을 적용하여 공변량의 효과를 제어한 상태에서 다른 변수들의 반응변수에 어떤 영향을 미치는지도 파악해 보았다.

본 연구에서 적용한 후향적 임상연구에서 공변량을 이용하는 자료분석 방법은 몇 가지의 장점을 가진다. 첫 번째 후향적 임상연구에서 빈번하게 발생할 수 있는 경우인 그룹 간 기본적 특성변수가 차이나는 경우 기본적인 특성변수 즉 공변량의 효과를 조정 또는 제어한 결과를 산출할 수 있다. 또한 propensity score matching 방법을 적용하면 그룹 간 공변량이 주어진 상태에서의 조건부 확률이 비슷한 값을 연구대상자로 선택함으로써 새로운 짝지은 자료에서는 선택편의를 제거할 수 있다. 더불어, 공변량을 이용하여 그룹 간 조건부 확률 값으로 짝짓기를 할 때 그룹 간 연구대상자의 수가 차이가 많이 나는 경우 일대일 짝짓기 뿐만 아니라 1:2 또는 1:3 등 일대다 방식의 짝짓기를 통하여 새로운 자료를 구성할 수 있다. 마지막으로 후향적 임상연구에서도 기본적인 특성변수인 공변량을 그룹 간 동질하게 설계하는 전향적 임상연구와 같이 자료를 선택 및 짝짓기 하여 탐색 및 분석할 수 있다. 그러나 공변량을 통한 자료분석의 경우 몇 가지의 한계점도 존재한다. 공변량을 사용하는 분석 중 하나인 공분산분석에서는 공변량에 대한 선형성과 상호작용에 대한 가정이 필요하다. 또한 propensity score matching 방법은 짝짓기 후 자료의 불균형 또는 자료 분포의 다름에 따라 연구대상자 수가 애초에 수집한 자료의 수보다 줄어든다는 단점도 있다. 임상연구에서는 연구대상자가 사람이므로, 자료를 수집하는데 비용과 시간이 많이 들지만, 공변량을 사용한 자료 분석인 경우 어느 정도의 자료는 탈락할 수 밖에 없으므로, 표본수의 고려도 동시에 이루어 져야 한다. 그러므로, 앞으로도 많이 이루어질 후향적 임상연구에 따른 통계적 분석 방법 또한 다양하게 적용되어 신뢰성 있는 분석결과를 바탕으로, 바람직한 임상해석에 기여하기를 기대한다.

References

D'agostino. R. B. (1998). Tutorial in biostatistics propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistical Medicine*, **17**, 2265-2281.

Dehejia, R. H. and Sadek, W. (1999). Causal effects in nonexperimental studies: Reevaluating the evaluation of training programs. *Journal of American Statistic Association*, **94**, 1053-1062.

Han G. H., Chung J. and Yoo J. K. (2014). A study on prediction for attendances of Korean probaseball games using covariates.*Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **25**, 1481-1489.

Kang K. J. and Lee J. H. (2010). Characteristics of Gastric Cancer in Korea - with an Emphasis on the Increase of the Early Gastric Cancer (EGC). *Journal of Korean Medical Association*, **53**, 283-289.

Park H. C. and Park J. P. (1998). Joint modeling of daeth times and counts considering a marginal frailty model. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **9**, 311-322.

Park J. (2015). Performance study of propensity score methods against regression with covariate adjustment. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **26**, 217-227.

Rosenbaum, P. R. and Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, **70**, 41-55.

Journal of the Korean Data & Information Science Society
2015, **26**(6), 1317–1325

http://dx.doi.org/10.7465/jkdi.2015.26.6.1317
한국데이터정보과학회지

Clinical data analysis in retrospective study through equality adjustment between groups†

Sang Gyu Kwak[1] · Im Hee Shin[2]

[12]Department of Medical Statistics, School of Medicine, Catholic University of Daegu

Received 12 October 2015, revised 30 October 2015, accepted 16 November 2015

Abstract

There are two types of clinical research to figure out risk factor for disease using collected data. One is prospective study to approach the subjects from the present time and the other is retrospective study to find the risk factor using the subject's information in the past. Both approached and study design are different but the purpose of the two studies is to identify a significant difference between two groups and to find out what the variables to influence groups. Especially when comparing the two groups in clinical research, we have to look at the difference between the impact clinical variables by group while controlling the influence of the baseline characteristics variables such as age and sex. However, in the retrospective study, the difference of baseline characteristic variables can occur more frequently because the past records did not randomly assign subjects into two groups. In clinical data analysis use covariates to solve this problem. Typically, the analysis method using the analysis of covariance of variance, adjusted model, and propensity score matching method. This study is introduce the way of equality adjustment between groups data analysis using covariates in retrospective clinical studies and apply it to the recurrence of gastric cancer data.

Keywords: Clinical research, covariate, propensity score matching, retrospective study.

† This study was supported by grant of Korea of Health &Welfare, Korea (Project No: 20-11-0-090-091-3000-3033-320).

[1] Corresponding author: Professor, Department of Medical Statistics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu 705-718, Korea. E-mail: sgkwak@cu.ac.kr.

[2] Professor, Department of Medical Statistics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu 705-718, Korea.