

콕스 모형에서  
비례성 위험 가정 검토에 대한 연구

연세대학교 대학원  
의학전산통계학협동과정  
의학통계학전공  
배 수 희

코스 모형에서  
비례성 위험 가정 검토에 대한 연구

지도 남 정 모 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2011년 12월 일

연세대학교 대학원  
의학전산통계학협동과정  
의학통계학전공  
배 수 회

# 배수희의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2011년 12월 일

# 차 례

그림 차례 .....	ii
표 차례 .....	iii
국문 요약 .....	iv
제1장 서론 .....	1
1.1 연구 배경 및 목적 .....	1
1.2 연구 내용 및 방법 .....	2
1.3 논문의 구성 .....	3
제2장 이론적 배경 .....	4
2.1.Cox 비례위험모형 .....	4
2.2 비례성가정에 대한 판단방법 .....	5
2.2.1 log-log survival plot .....	6
2.2.2 Schoenfeld residuals를 이용한 plot .....	7
2.2.3 시간 의존형 변수를 이용한 방법 .....	8
2.2.4 Schoenfeld test .....	9
제3장 모의실험 .....	10
제4장 모의실험 결과 .....	13
4.1 상황1에 대한 모의실험 결과 .....	13
4.2 상황2에 대한 모의실험 결과 .....	17
4.3 상황3에 대한 모의실험 결과 .....	21
4.4 상황4에 대한 모의실험 결과 .....	25
제 5장 결론 및 고찰 .....	29
참고문헌 .....	31
영문요약 .....	33

## 그림 차례

그림 1. 와이블 분포의 생존 곡선(상황1) .....	12
그림 2. 두 위험함수가 어긋나는 경우의 생존 곡선(상황2) .....	12
그림 3. 두 위험함수가 어긋나는 경우의 생존 곡선(상황3) .....	12
그림 4. 두 위험함수가 어긋나는 경우의 생존 곡선(상황4) .....	12
그림 5. 상황1 : log-log survival plot ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	15
그림 6. 상황1 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프 ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	16
그림 7. 상황2 : log-log survival plot ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	19
그림 8. 상황2 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프 ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	20
그림 9. 상황3 : log-log survival plot ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	23
그림 10. 상황3 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프 ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	24
그림 11. 상황4 : log-log survival plot ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	27
그림 12. 상황4 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프 ( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우) .....	28

## 표 차례

표 1. 와이블 분포에서 형태모수, 척도모수 설정방법 .....	10
표 2. 위험함수 설정방법 .....	10
표 3. 상황1 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준 $\alpha = 0.05$ ) .....	14
표 4. 상황2 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준 $\alpha = 0.05$ ) .....	18
표 5. 상황3 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준 $\alpha = 0.05$ ) .....	22
표 6. 상황4 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준 $\alpha = 0.05$ ) .....	26

## 국 문 요 약

### 콕스 모형에서 비례성 위험 가정 검토에 대한 연구

Cox 모형은 생존분석 자료에서 회귀 분석법으로 여러 가지 혼란변수를 통제한 상태에서 집단 간의 생존확률을 비교하거나 생존확률에 영향을 주는 변수들의 효과를 알아보려고 할 때 널리 이용되고 있다. 이 모형은 공변량의 효과가 시간에 관계없이 일정하다는 비례적 위험함수 형태를 가정하므로 Cox 비례위험모형(Cox's proportional hazard model)이라고도 하는데 Cox 모형을 적용할 때에는 비례성 위험 가정을 만족하는지에 대한 검토가 필요하다.

본 연구에서는 비례성 위험 가정을 검토하기 위해 그래프로 판단하는 두 가지 방법으로 log-log survival plot, weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프와 검정 통계량을 이용한 두 가지 방법으로 시간 의존형 변수를 이용한 방법, Schoenfeld test를 소개하고 비례성 위험 가정이 성립하지 않는 네 가지 상황에서 비례성 위험 가정을 검토하였다. 먼저 각 상황에 대해서 검정 통계량을 이용한 방법을 비교하였다. 중도절단이 없을 때 두 군의 위험함수가 시간에 따라 단조증가 하는 상황1에서는 두 방법 모두 비례성 위험 가정을 위반했다고 잘 판단하였으나 두 군의 위험함수가 특정시점에서 어긋나는 상황2~4의 경우에는 두 방법 모두 가정의 위반을 거의 판단하지 못하였다. 모든 상황에서 두 방법 모두 중도절단 비율이 커질수록 검정력이 감소하였으며 군별 표본 수가 커질수록 검정력은 증가하였다. 본 연구의 모의실험 상황에서 두 방법을 비교해 보았을 때, Schoenfeld test보다 시간 의존형 변수를 이용한 방법의 검정력이 더 높았다. 반면에 그래프를 이용하여 비례성 위험 가정을 판단한 경우에는 모든 상황에서 가정이 성립하지 않는다고 판단할 만한 뚜렷한 양상을 보였다.

---

핵심 되는 말 : crossing hazard function, Cox 비례위험모형, 비례성위험 가정

# 제 1장 서론

## 1.1 연구 배경 및 목적

생존분석은 임상적으로 중요한 사건발생까지의 시간을 연구하기 위해 임상시험에서 널리 이용되고 있다. 예를 들어 암, 심혈관계 질환이나 AIDS와 같이 생명에 위협을 주는 질환에 대해서는 주로 환자의 생존시간에 대한 치료 효과를 평가하고, 회복할 수 있는 감염병에 대해서는 질병이 소실할 때까지의 시간에 대해 연구를 한다. 임상 자료를 분석할 때에는 여러 가지 혼란변수를 통제한 상태에서 집단 간의 생존확률을 비교하거나 생존확률에 영향을 주는 변수들의 효과를 알아보려고 하는 경우가 많은데 이처럼 여러 변수의 효과를 평가하기 위한 생존분석 자료의 회귀 분석법으로 Cox 모형을 사용한다.

Cox 모형을 이용할 때에는 반드시 공변량의 효과는 시간에 관계없이 일정하다는 비례성 위험 가정(proportional hazard assumption)이 성립하는지에 대한 검토가 필요하며 이 가정을 판단하는 방법으로 그래프로 판단하는 방법, 검정 통계량을 이용한 방법 등이 제시되어 있다. 그래프를 이용하여 비례성 위험 가정을 판단하는 방법으로는 Cox 모형에서의 생존곡선과 각 그룹에 대한 Kaplan-Meier 추정값에 대한 그래프, 누적위험함수(cumulative hazard function)와 시간에 대한 그래프, cumulative baseline hazard에 대한 그래프(Andersen, 1982), cumulative baseline hazard와 시간에 대한 그래프(Muenz, 1983), 로그 누적위험함수(log cumulative hazard function)의 차이와 시간에 대한 그래프(Schumacher, 1984), log-log survival plot, Schoenfeld residuals(Schoenfeld, 1982)과 시간에 대한 그래프가 있다. 검정 통계량을 이용하여 비례성 위험 가정을 판단하는 방법은 시간 의존형 변수를 이용한 방법(Cox, 1972), weighted Schoenfeld residuals을 이용한 방법(Grambsch and Therneau, 1994), Schoenfeld residuals과 생존시간의 순위-순서를 이용하여 가정을 검토하는 방법(Harrell, 1986), score process를 이용한 방법(Therneau, 1990) 등이 있다. 만



일 비례성 위험 가정이 성립하지 않을 경우, 이 문제를 해결하기 위하여 two-step 회귀모형(Anderson and Senthilselvan, 1982), Box-Cox 전환을 이용한 방법(Liu, 2007), two-stage 가설검정(Qiu and Sheng, 2008), 로그 상대위험도(log hazard ratio)의 smooth estimate와 교차시점을 추정하여 접근하는 방법(Muggeo, 2010) 등 두 군에 대한 가설검정에 초점을 둔 방법 이외에도 다양한 접근방법으로 연구가 진행되고 있다.

본 연구에서는 비례성 위험 가정을 검토하기 위해 그래프로 판단하는 방법인 log-log survival plot, weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프와 검정 통계량을 이용한 방법인 시간 의존형 변수를 이용한 방법, Schoenfeld test를 소개하고 비례성 위험 가정이 성립하지 않는 네 가지 상황에서 비례성 위험 가정 위반에 대한 이 방법들의 판단 정도를 알아보려고 한다.

## 1.2 연구 내용 및 방법

이 논문에서는 log-log survival plot, weighted Schoenfeld residuals plot, 시간 의존형 변수를 이용한 방법, Schoenfeld test를 이용한다. 제시한 네 가지의 방법을 이용하여 비례성 위험 가정을 평가하기 위해 모의실험을 시행한다. 비례성 위험 가정이 성립하지 않는 상황과 표본 수, 중도절단 비율을 변화시키면서 그래프로 판단하는 방법인 log-log survival plot과 weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프를 통해 시각적으로 비례성 위험 가정을 판단하고 검정 통계량을 이용한 방법인 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test를 통해서 총 모의실험 횟수에 대해 두 방법이 이 가정을 위반했다고 판단하는 분율을 알아본다.

### 1.3 논문의 구성

제1장에서 연구 배경 및 목적과 연구 내용 및 방법을 제시한다. 2장에서는 Cox 비례위험모형에 대한 개념과 비례성 위험 가정을 검토하는 네 가지 방법으로 그래프를 이용한 검토방법인 log-log survival plot, weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프와 검정 통계량을 이용한 방법인 시간 의존형 변수를 이용한 방법, Schoenfeld test를 소개한다. 3장에서는 모의실험을 위한 생존시간의 생성방법과 비례성 위험 가정이 성립하지 않는 상황 설정, 모의실험 설계방법을 소개하고 4장에서는 2장에서 소개한 네 가지 방법을 적용한 모의실험 결과를 제시하고 평가한다. 마지막 5장에서는 결론 및 고찰을 논의한다.

## 제 2장 이론적 배경

### 2.1 Cox 비례위험모형(Cox' s proportional hazard model)

Cox 모형은 Cox(1972)가 제안한 모형으로 여러 변수의 영향을 동시에 알아보기 위해 생존시간에 대해 어떠한 분포를 가정하지 않으며 위험함수(hazard function)를 기초로 하는 회귀모형이다. 위험함수(hazard function)란  $t$ 시점까지 생존한 사람의 순간 사망률 또는 순간위험률로 아래 식 (2.1.1)과 같이 표현한다.

$$h(t|x) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t, X = x)}{\Delta t} \quad (2.1.1)$$

여기서,  $T$ 는 생존시간(survival time)이다.  $T$ 가 연속확률변수일 때, 위험함수와 생존함수(Survival function)는 다음과 같은 관계가 있다.

$$h(t) = -\frac{d}{dt} \log S(t) \quad (2.1.2)$$

누적위험함수(cumulative hazard function)를  $H(t) = \int_0^t h(u)du$  라고 할 때, 생존함수  $S(t)$ 는 식 (2.1.3)과 같이 표현할 수 있다.

$$S(t) = \exp\left[-\int_0^t h(u)du\right] = \exp[-H(t)] \quad (2.1.3)$$

Cox 모형은 다음과 같이 표현한다.

$$h(t|\mathbf{x}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^p b_j x_j\right) = h_0(t) \exp(\mathbf{b}'\mathbf{x}) \quad (2.1.4)$$

여기서,  $\mathbf{b} = (b_1, \dots, b_p)'$ 는 공변량  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)'$ 에 대한 계수이고  $h_0(t)$ 는 기저위험함수(baseline hazard function)이다. 기저위험함수란 모든 공변량의 값이 0의 값을 가졌을 때,  $t$ 시점에서의 위험함수를 말한다.

Cox 모형에서 하나의 공변량(covariate)  $x_1$ 을 생각해 보자.  $x_1$ 은 두 개의 범주  $z_1, z_2$ 를 가지고  $x_1$ 의 계수를  $b_1$ 이라고 할 때,  $z_1$ 과  $z_2$ 의 위험함수의 비는

$$\frac{h(t|x_1 = z_1)}{h(t|x_1 = z_2)} = \frac{\exp(b_1 z_1)}{\exp(b_1 z_2)} \quad (2.1.5)$$

로 표현할 수 있으며, 상대위험도(hazard ratio)라고 한다. 이 상대위험도는 기저위험함수  $h_0(t)$ 와 무관하고 시간에 관계없이 일정하므로 Cox 모형을 Cox 비례위험모형(Cox's proportional hazard model)이라고도 한다.

## 2.2 비례성 위험 가정에 대한 판단방법

Cox 모형을 적용할 때에는 우선 공변량의 효과가 시간에 관계없이 일정하다는 비례성 위험 가정을 만족하는지를 평가해야 한다. 비례성 위험 가정을 검토하기 위해서 일반적으로 그래프로 판단하는 방법과 검정 통계량을 이용한 방법을 사용한다. 비례성 위험 가정을 판단하는 대표적인 방법으로 그래프를 이용한 방법으로는 생존확률  $S(t)$ 에 2중 로그를 취한 log-log Survival plot, 잔차를 이용한 그래프가 있으며 검

정 통계량을 이용한 검정방법으로 시간 의존형 변수를 이용하는 방법, Schoenfeld test 등이 있다.

## 2.2.1 log-log Survival plots

위험함수와 생존함수와의 관계는 식 (2.1.3)을 통해 이미 언급한 바 있는데 이를 통해 비례위험모형에서 생존함수는 식 (2.3.1.1)과 같이 표현할 수 있다.

$$S[t|\mathbf{x}] = S_0(t)^{\exp(\mathbf{b}'\mathbf{x})} \quad (2.2.1.1)$$

식 (2.2.1.1)에서 두 번의 로그전환을 시행하면 다음과 같아진다.

$$\begin{aligned} \log[-\log(S[t|\mathbf{x}])] &= \log[\exp(\mathbf{b}'\mathbf{x})(-\log S_0(t))] \\ &= \mathbf{b}'\mathbf{x} + \log[-\log(S_0(t))] \end{aligned} \quad (2.2.1.2)$$

만일 범주의 수가 두 개인 하나의 공변량을 생각하고, 이를  $x_1$ 이라고 하자.  $x_1$ 의 회귀계수를  $b_1$ 이라고 하고  $x_1$ 의 두 범주는  $z_1, z_2$ 라 표시할 때,  $z_1, z_2$ 의  $\log[-\log(S(t))]$ 는 각각

$$\begin{aligned} \log[-\log(S_1(t))] &= b_1 z_1 + \log[-\log(S_0(t))] \\ \log[-\log(S_2(t))] &= b_1 z_2 + \log[-\log(S_0(t))] \end{aligned} \quad (2.2.1.3)$$

으로 표현할 수 있으며 두 범주에 대한  $\log[-\log(S(t))]$  그래프는 시간  $t$ 에 상관없이

$b_1(z_1 - z_2)$ 만큼의 차이로 평행하게 된다. 즉 비례성 위험 가정이 성립하면  $\log[-\log(S(t))]$  곡선은 서로 평행하지만, 이 가정이 성립하지 않는다면 곡선은 평행하지 않게 된다.

### 2.2.2 Schoenfeld residuals를 이용한 plot

생존시간 혹은 공변량에 따른 Schoenfeld residuals를 이용한 그래프로 Schoenfeld (1982)가 제안하고 Grambsch 와 Therneau(1994)가 보완하였다. 초기의 Schoenfeld residuals은 각각의 개체와 공변량에 대하여 계산하였는데 생존시간  $t_i$ 를 가지는  $i$ 번째 개체의  $j$ 번째 공변량에 대한 Schoenfeld residuals은 다음과 같다.

$$R_{ji} = \delta_i \left[ x_{ji} - \frac{\sum_{l \in R(t_i)} x_{jl} \exp(\hat{\mathbf{b}}' \mathbf{x}_l)}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\hat{\mathbf{b}}' \mathbf{x}_l)} \right] \quad j = 1, 2, \dots, p; \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.2.2.1)$$

여기서  $R(t_i)$ 는 생존시간  $t_i$ 에서의 위험집합(risk set)이고  $\hat{\mathbf{b}}$ 은  $\mathbf{b}$ 의 최대 편우도 추정량(maximum partial likelihood estimator)이다.

이후 Grambsch와 Therneau(1994)가 제안한 Schoenfeld residuals은  $\mathbf{R}_i = (R_{1i}, \dots, R_{pi})'$ 의 추정된 공분산행렬의 역을 가중치로 부여하였다. 이를 weighted Schoenfeld residuals이라고 하며  $\mathbf{R}_i = (R_{1i}, \dots, R_{pi})'$ 의 공분산 행렬을  $\hat{V}(R_i)$ 로 한다면 아래 식 (2.2.2.2)와 같이 표현할 수 있다.

$$R_i^* = [\hat{V}(R_i)]^{-1} R_i \quad (2.2.2.2)$$

Grambsch와 Therneau(1994)는  $[\hat{V}(R_i)]^{-1} \simeq r \hat{V}(\hat{\beta})$ 로 근사시켰는데 여기서  $r$ 은 사건발생 수이고  $\hat{V}(\hat{\beta})$ 는  $\hat{\beta}$ 의 공분산 행렬의 추정량이다. 이 근사를 통해 weighted Schoenfeld residuals은

$$R_i^* = r \hat{V}(\hat{\beta}) R_i \quad (2.2.2.3)$$

로 근사시킬 수 있다. weighted Schoenfeld residuals은 비례성 위험 가정을 검토하는데 unweighted residuals보다 더 많이 사용된다. 이 잔차는 원칙적으로 시간에 대하여 독립적인데 만일 어떠한 경향을 나타내면 비례성 위험 가정이 위반되었다고 할 수 있다.

### 2.2.3 시간 의존형 변수를 이용한 방법

2.1장에서 식 (2.1.5)를 통해 소개하였듯이 Cox 모형은 두 개체의 상대위험도는 시간  $t$ 에 독립임을 가정하지만 만일 어떤 공변량의 효과가 시간에 따라 달라지면 비례성 위험 가정은 성립하지 않게 된다. 이 점을 이용하여 공변량과 시간의 교호작용을 모형에 추가하여 교호작용항의 회귀계수에 대한 유의성 검정을 통해 비례성 위험 가정 검토를 할 수 있다.

공변량  $x_1$ 에 대한 비례성 위험 가정을 검토하기 위해,  $x_1$ 과 시간의 교호작용 공변량인  $x_1(t)$ 를 생성하며  $x_1(t)$ 는 다음과 같이 표현한다.

$$x_1(t) = x_1 \times g(t) \quad (2.2.3.1)$$

이 때,  $g(t)$ 는 시간  $t$ 에 대한 함수이다.  $b_2$ 를  $x_1(t)$ 의 회귀계수라고 이  $x_1(t)$ 를 모형

에 추가하면 시간  $t$ 에서 위험률(hazard rate)은

$$h(t|x_1) = h_0(t) \exp[b_1 x_1 + b_2(x_1 \times g(t))] \quad (2.2.3.2)$$

가 된다. 공변량  $x_1$ 에 대해 두 개체에 대한 위험률을 각각  $h(t|x_1)$ ,  $h(t|x_1^*)$ 라고 할 때, 두 위험함수의 비는 아래 식 (2.3.3.2)와 같다.

$$\frac{h(t|x_1)}{h(t|x_1^*)} = \exp\{b_1[x_1 - x_1^*] + b_2 t[x_1 - x_1^*]\} \quad (2.2.3.3)$$

만약 귀무가설  $H_0 : b_2 = 0$ 에 대한 유의성 검정에서 귀무가설이 기각되면 비례성 위험 가정이 성립하지 않는다.

### 2.3.4 Schoenfeld test

Schoenfeld(1980)가 제안한 비례성 위험 가정에 대한 검정방법은 Schoenfeld residuals과 시간  $t$ 와의 관계를 보는 것으로 이는 시간을 예측변수, 잔차를 종속변수로 두고 단순회귀분석을 시행하는 것과 같다. Schoenfeld test는 선형회귀모형에 기본을 두기 때문에 큰 잔차 값에 민감하다.



## 제 3장 모의실험

본 논문의 모의실험에서는 비례성 가정을 검토하기 위해 우선 두 군을 A와 B로 명명하겠다. 생존 자료를 생성하기 위해 비례성 위험 가정이 성립하지 않는 네 가지 상황을 고려하였다. 첫 번째 상황은 두 군의 생존함수를 와이블 분포(Weibull distribution)를 이용하여 모의실험자료를 생성하였는데 형태 모수(shape parameter,  $\gamma$ )와 척도 모수(scale parameter,  $\lambda$ )의 설정은 다음과 같다.

표 1. 와이블 분포에서 형태모수, 척도모수 설정방법

상황	Group	형태 모수( $\gamma$ )	척도 모수( $\lambda$ )
상황1	A	1.5	1.0
	B	3.0	1.0

나머지 세 가지의 상황은 piecewise exponential survival function을 통해 자료를 생성하였으며 상황별 위험함수 설정은 표 2와 같다.

표 2. 위험함수 설정방법

상황	Group	$h(t)$
상황2	A	$h_1(t) = 0.1I\{t \leq 0.5\} + 2.5I\{0.75 < t \leq 1.0\} + 2I\{1.0 < t\}$
	B	$h_2(t) = 0.1I\{t \leq 0.5\} + 2.5I\{0.5 < t \leq 0.75\} + 2I\{1.0 < t\}$
상황3	A	$h_1(t) = 0.1I\{t \leq 0.5\} + 2.5I\{1.55 < t \leq 1.8\} + 2I\{1.8 < t\}$
	B	$h_2(t) = 0.1I\{t \leq 0.5\} + 2.5I\{0.5 < t \leq 0.75\} + 2I\{1.8 < t\}$
상황4	A	$h_1(t) = I\{t \leq 0.5\} + 0.5I\{0.5 < t\}$
	B	$h_2(t) = I\{t \leq 0.5\} + 2I\{0.5 < t\}$

우선 시간  $t$ 를 얻기 위하여 먼저 균등분포  $U(0, 1)$ 를 이용하여 생존함수  $S(t)$ 를 생성하였으며 그 값을  $c$ 라고 정의한다. 2.1장에서 식 (2.1.3)을 통해 누적 위험함수  $H(t)$ 는  $H(t) = -\ln[S(t)]$ 임을 알 수 있고  $S(t)$ 는 지수함수라고 가정할 때, 누적 위험함수는 다음과 같다.

$$H(t) = -\ln[S(t)] = -\ln[\exp(-\lambda t)] = \lambda t \quad (3.1)$$

이때  $\lambda$ 는 1로 설정하고  $c$ 값을 누적위험함수 식에 대입하면  $H(t) = \lambda t = -\ln(c)$ 가 되고 이를 통해 시간  $t$ 는  $-\ln(c)$ 가 되는 것을 알 수 있다. 상황2~상황4에서 제시한 위험함수에서  $-\ln(c)$ 가 속하는 구간의 누적위험함수를 구하여 시간  $t$ 를 생성한다.

표본 수는 군별 30명, 100명으로 하였으며 중도절단 비율은 0, 30, 60%로 설정하였다. 검정 통계량을 이용한 비례성 위험 가정 검정은 유의수준  $\alpha = 0.05$ 하에서 실시하였고 상황별로 총 모의실험 횟수 1,000번에서 비례성 위험 가정을 만족한다는 귀무가설이 기각된 횟수에 대한 분율을 계산하였다.

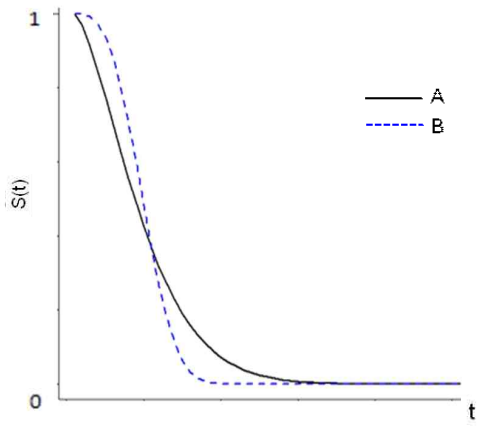


그림 1. 와이블 분포의 생존 곡선(상황1)

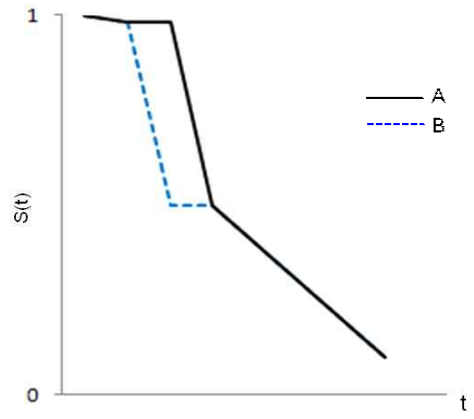


그림 2. 두 위험함수가 어긋나는 경우의 생존 곡선(상황2)

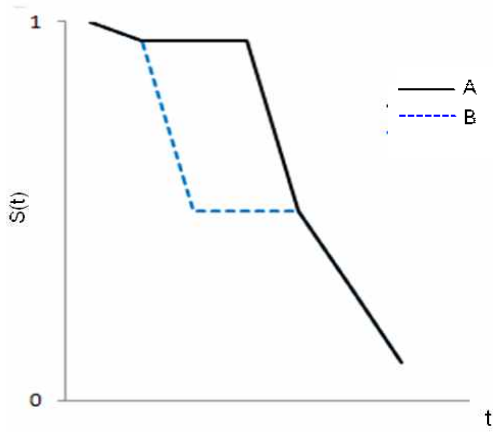


그림 3. 두 위험함수가 어긋나는 경우의 생존 곡선(상황3)

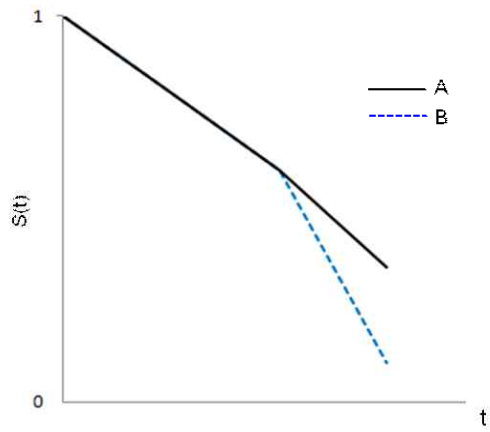


그림 4. 두 위험함수가 어긋나는 경우의 생존 곡선(상황4)

## 제 4장 모의실험 결과

### 4.1 상황1에 대한 모의실험 결과

중도절단이 없을 때와 중도절단 비율이 30%, 60%인 경우 상황1에서의 비례성 위험 가정을 검토하였다. 그림5-6은 군별 표본 수가 100일 때, 중도절단이 없는 경우 1,000개의 모의실험 자료 중에서 30개에 대한 log-log survival plot과 weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프를 제시한 것이다. 그림 5를 보면 30개의 그래프 모두 교차하고 있으며 그림 6도 시간에 따라 상승하는 경향을 띤다.

표 3은 상황1에 대해 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test에 대한 검정력을 나타낸 것이다. 군별 표본 수가 30일 때, 중도절단이 없는 경우 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 1,000번의 모의실험 중, 83.2%가 비례성 위험 가정을 만족하지 않는다고 판단하였으며, Schoenfeld test(61.9%)보다 더 나은 결과를 얻었다. 중도절단 비율이 30%인 경우, 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 70.6%, Schoenfeld test는 53.3%가 가정을 위반하였다고 판단하였고 중도절단 비율이 60%인 경우에는 28.6%, 19.0%로 중도절단 비율이 커질수록 비례성 위험 가정을 판단하는 정도가 더 떨어졌다. 군별 표본 수가 100으로 증가할 때, 두 방법 모두 검정력이 증가하였다.

표 3. 상황1 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준  $\alpha = 0.05$ )

군별 표본 수	Censoring(%)	시간 의존형 변수를 이용한 방법	Schoenfeld test
$n_1 = n_2 = 30$	0	83.20	61.90
	30	70.60	53.30
	60	28.60	19.00
$n_1 = n_2 = 100$	0	100.00	99.90
	30	99.90	99.10
	60	92.80	88.40

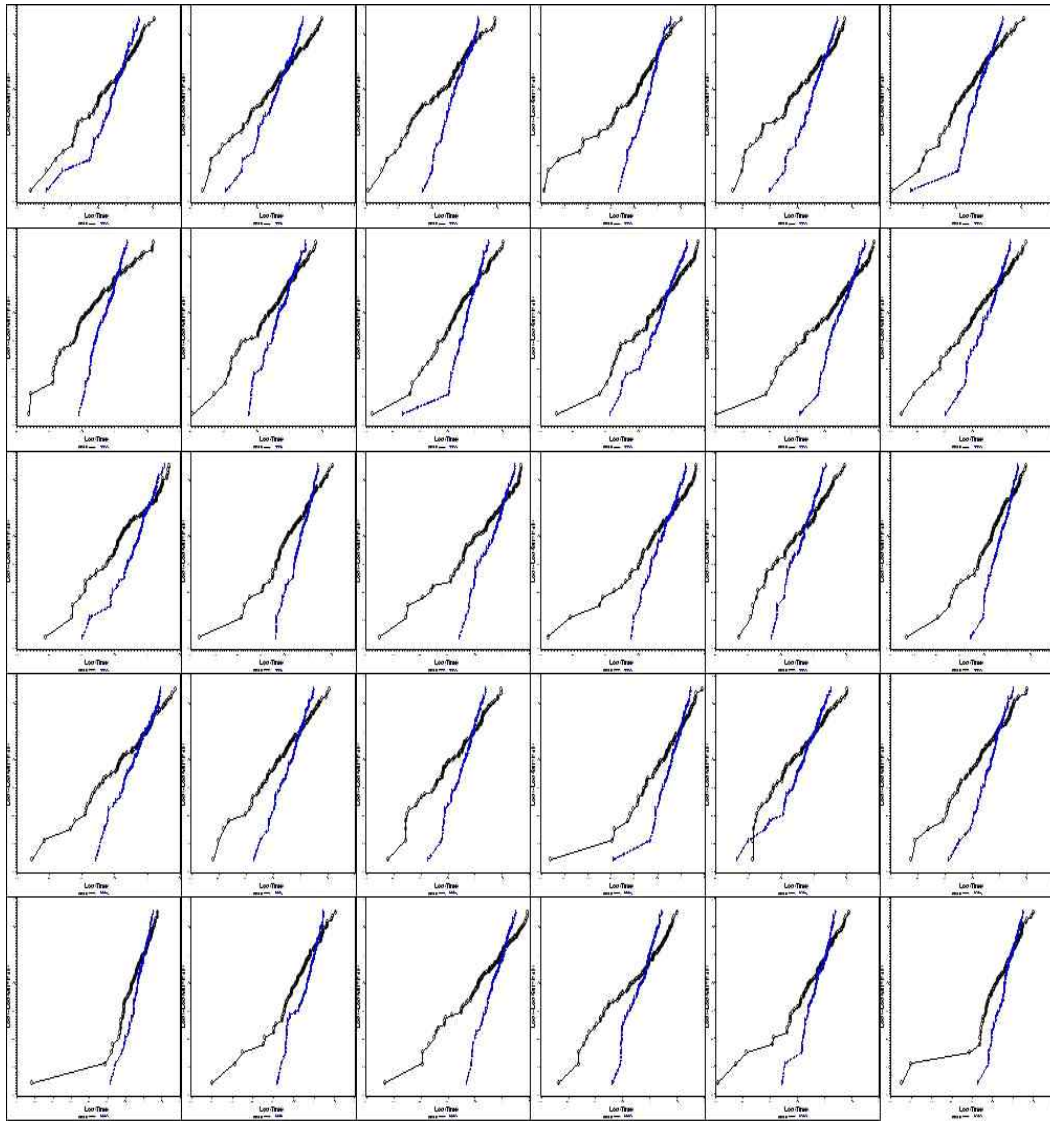


그림 5. 상황1 : log-log survival plot( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우)

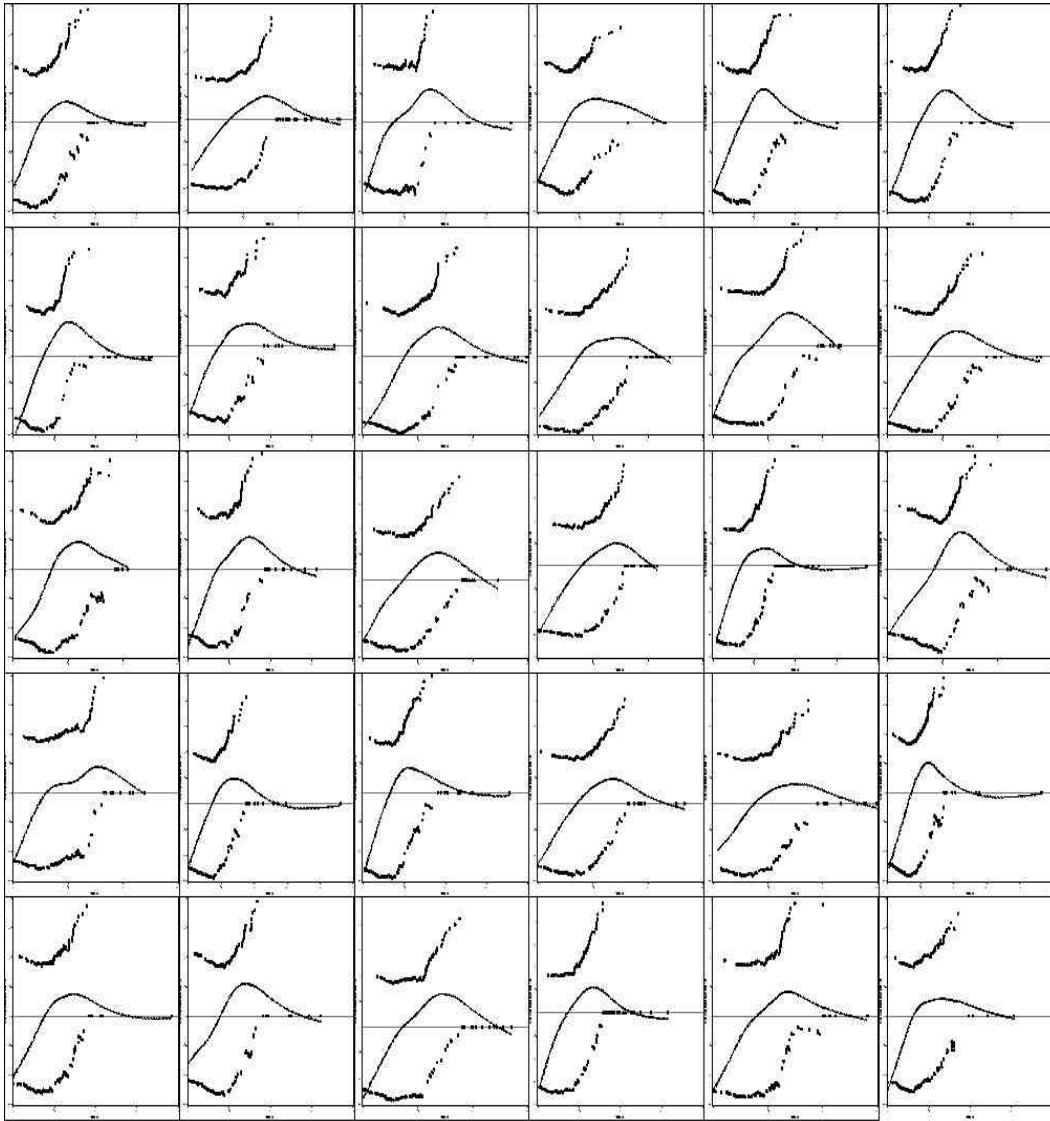


그림 6. 상황1 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우)

## 4.2 상황2에 대한 모의실험 결과

중도절단이 없는 경우와 중도절단 비율이 30%, 60%일 때 상황2에서의 비례성 위험 가정을 검토하였다. 그림7~8은 군별 표본 수가 100일 때, 중도절단이 없는 경우 1,000개의 모의실험 자료 중에서 30개에 대한 log-log survival plot과 weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프를 제시한 것이다. 그림 7을 보면 30개의 그래프 모두 두 곡선이 두 번 이상 교차하고 있으며 그림 8도 시간에 따라 하강하는 경향을 띤다.

표 4는 상황2에서 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test에 대한 검정력을 나타낸 것이다. 군별 표본 수가 30일 때, 중도절단이 없는 경우 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 9.4%만 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단하였으며, Schoenfeld test 역시 4.0%로 가정의 위반을 거의 판단하지 못하였다. 중도절단 비율이 30%인 경우 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단하는 정도가 더 떨어졌고 중도절단 비율이 60%인 경우도 마찬가지로 두 방법에 대한 검정력이 5.4%, 2.9%로 중도절단이 없는 경우에 비해 약 절반으로 감소하였다. 군별 표본 수가 100일 때, 표본수가 30일 때보다 검정력은 증가하였으나 그 정도가 미미하였다.



표 4. 상황2 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준  $\alpha = 0.05$ )

군별 표본 수	Censoring(%)	시간 의존형 변수를 이용한 방법	Schoenfeld test
$n_1 = n_2 = 30$	0	9.40	4.00
	30	7.90	3.60
	60	5.40	2.90
$n_1 = n_2 = 100$	0	13.10	11.00
	30	12.90	9.60
	60	12.70	5.40

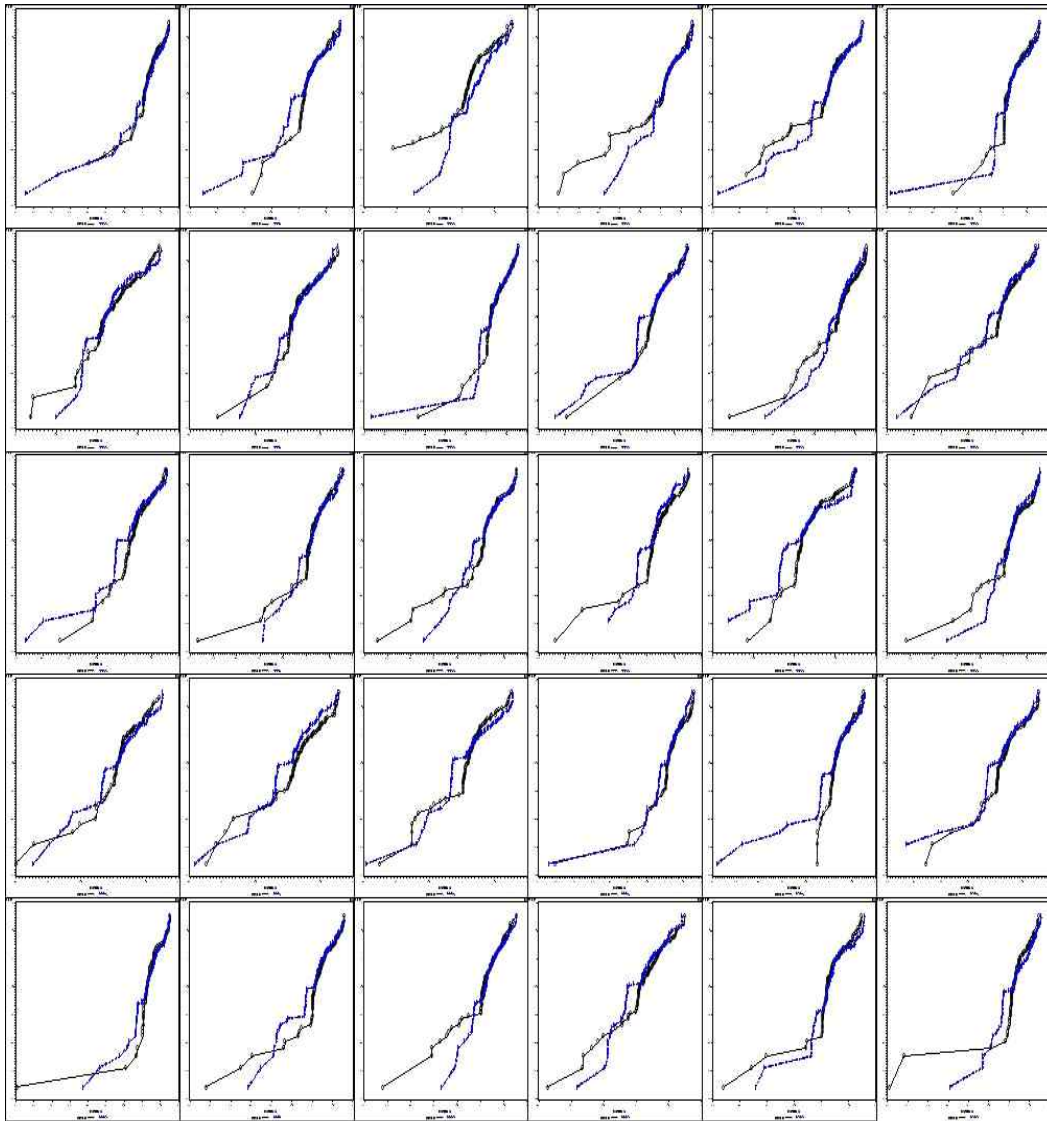


그림 7. 상황2 : log-log survival plot( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우)

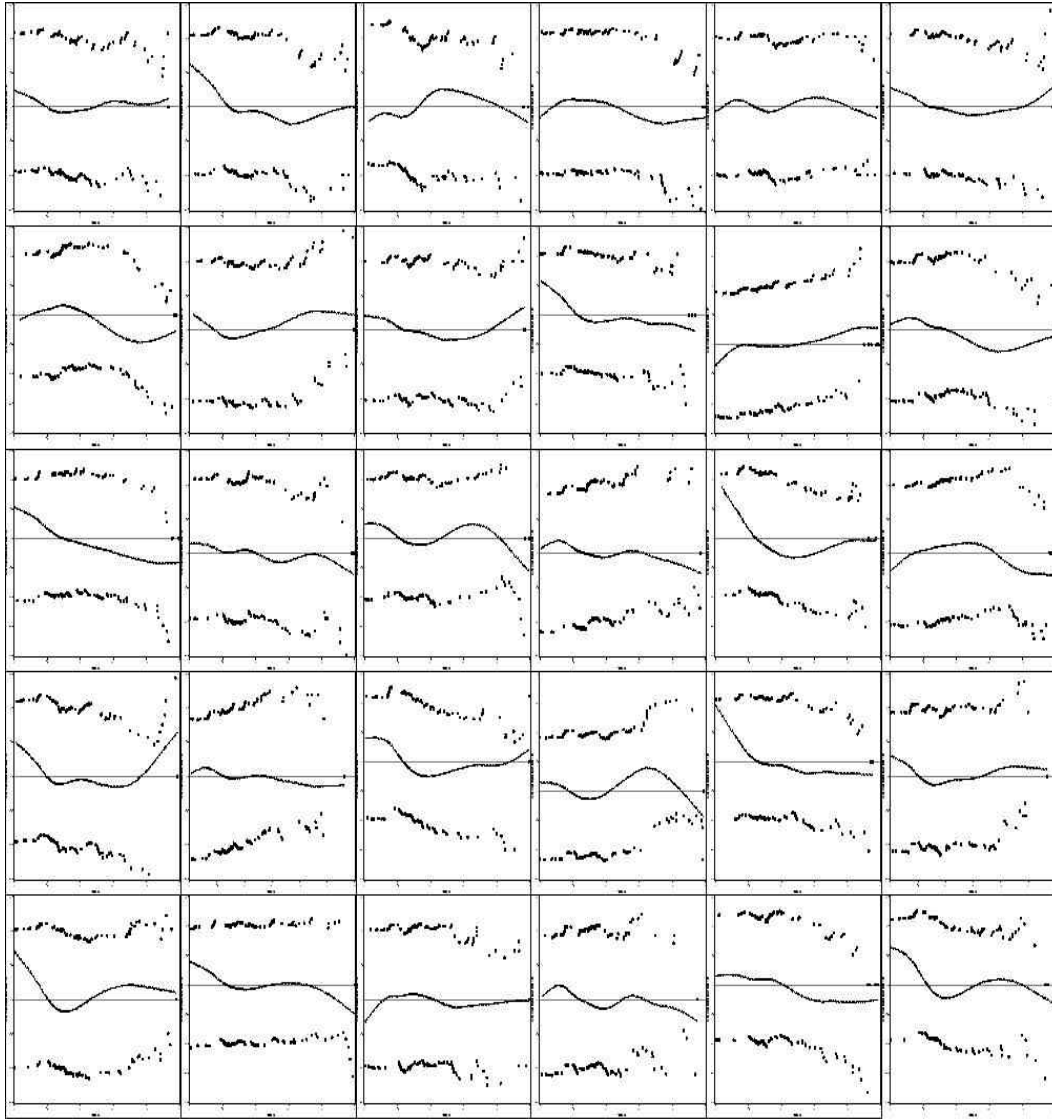


그림 8. 상황2 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프( $n_1 = n_2 = 100$ ,  
중도절단이 없는 경우)

### 4.3 상황3에 대한 모의실험 결과

중도절단이 없는 경우와 중도절단 비율이 30%, 60% 때 상황3에서의 비례성 위험 가정을 검토하였다. 그림9~10은 군별 표본 수가 100일 때, 중도절단이 없는 경우 1,000개의 모의실험 자료 중에서 30개에 대한 log-log survival plot과 weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프를 제시한 것이다. 그림 9를 보면 30개의 그래프 모두 두 곡선이 두 번 이상 교차하고 있으며 그림 10도 경향성을 띤다.

표 5는 상황3에서 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test에 대한 검정력을 나타낸 것이다. 군별 표본 수가 30일 때, 중도절단이 없는 경우 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 25.8%가 가정을 위반했다고 판단하였으며, Schoenfeld test는 23.5%로 두 방법의 판단 정도는 비슷하였다. 중도절단 비율이 증가할수록 검정력은 감소하였다. 군별 표본 수가 100일 때, 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test에 대한 검정력은 중도절단이 없는 경우 42.0%, 40.9%, 중도절단 비율이 30%인 경우 39.3%, 37.3%, 중도절단 비율이 60%인 경우 23.5%, 20.0%로 군별 표본 수가 30일 때와 비교하여 약 2배 정도 증가하였으나 여전히 비례성 위험 가정의 위반을 잘 판단하지 못한다.

표 5. 상황3 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준  $\alpha = 0.05$ )

군별 표본 수	Censoring(%)	시간 의존형 변수를 이용한 방법	Schoenfeld test
$n_1 = n_2 = 30$	0	25.80	23.50
	30	20.90	18.50
	60	11.60	12.30
$n_1 = n_2 = 100$	0	42.00	40.90
	30	39.30	37.30
	60	23.50	20.00

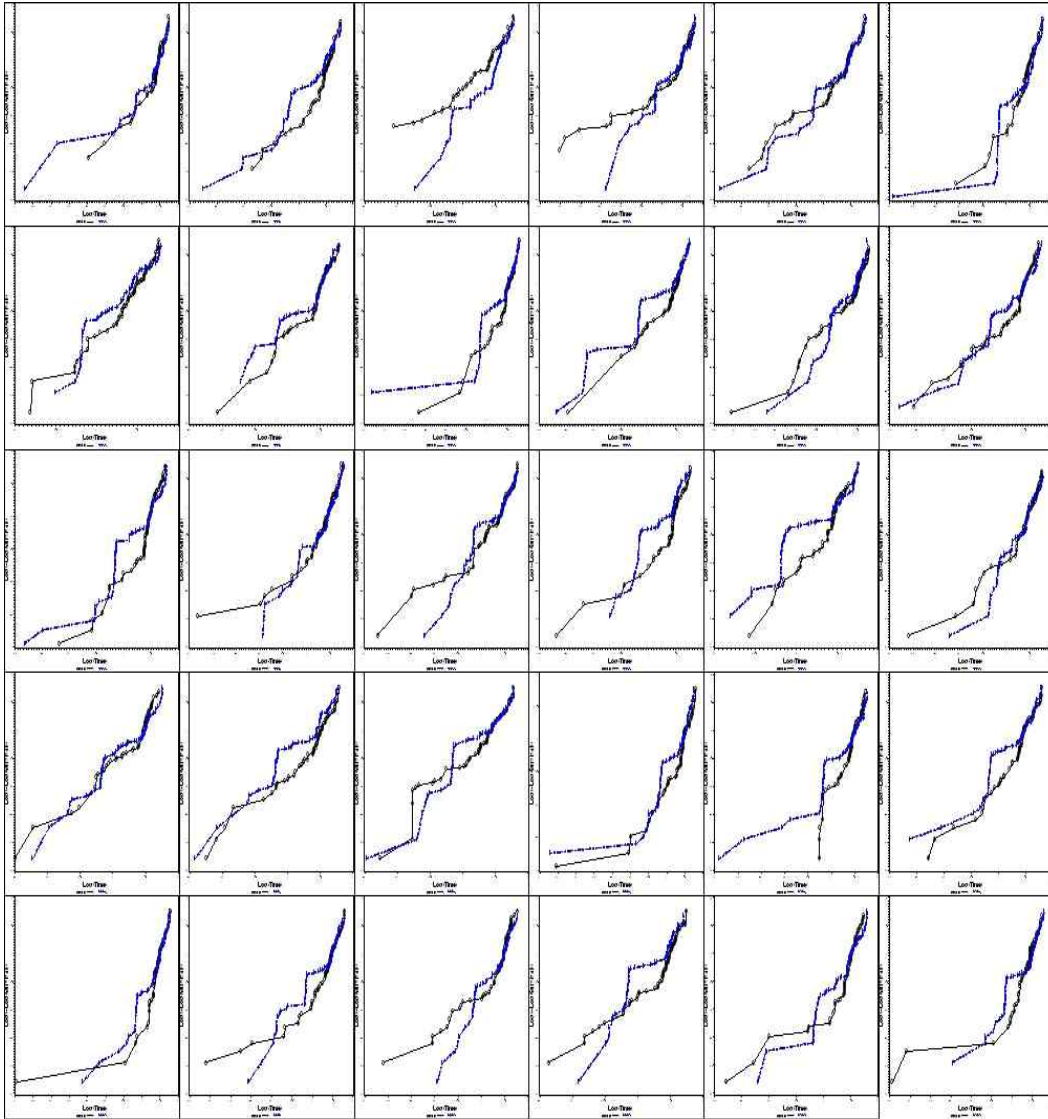


그림 9. 상황3 : log-log survival plot( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우)

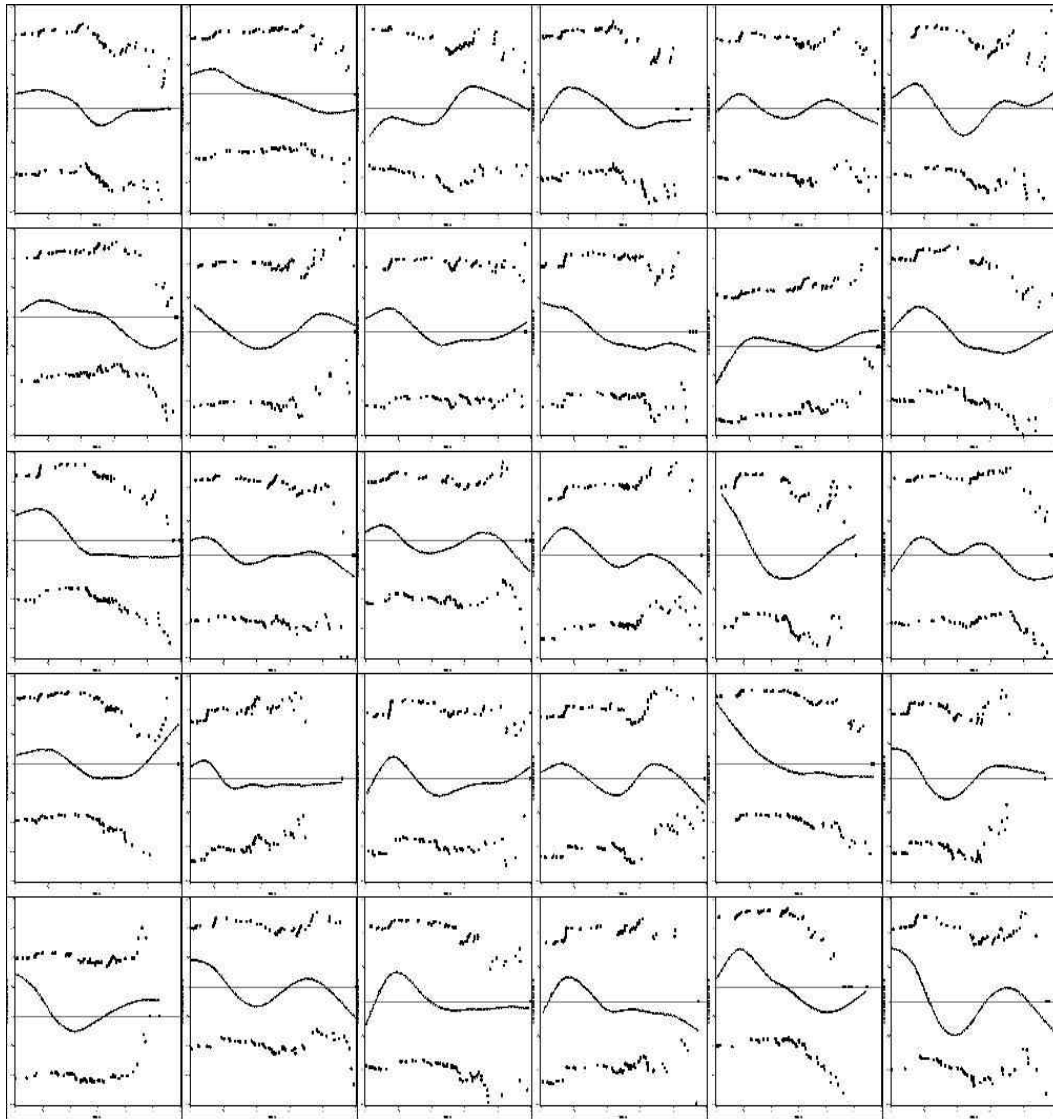


그림 10. 상황3 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프( $n_1 = n_2 = 100$ ,  
중도절단이 없는 경우)

#### 4.4 상황4에 대한 모의실험 결과

중도절단이 없는 경우와 중도절단 비율이 30%, 60%에 대해 상황3에서의 비례성 위험 가정을 검토하였다. 그림11~12는 군별 표본 수가 100일 때, 중도절단이 없는 경우 1,000개의 모의실험 자료 중에서 30개에 대한 log-log survival plot과 weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프를 제시한 것이다. 그림 11을 보면 모든 경우는 아니지만 대부분 두 곡선이 평행한 형태가 아니거나 한 번 이상 교차하고 있으며 그림 12를 보면 모든 경우에서 시간에 따라 상승하는 경향을 띤다.

표 6은 상황4에서 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test에 대한 검정력을 나타낸 것이다. 군별 표본 수가 30일 때, 중도절단이 없는 경우 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 13.3%가 가정을 위반했다고 판단하였으며, Schoenfeld test는 0.2%로 가정의 위반을 거의 판단하지 못하였다. 중도절단 비율이 60%에서는 Schoenfeld test 경우 비례성 위험 가정이 성립하지 않는다고 판단한 경우가 한 건도 없었다. 군별 표본 수가 100일 때, 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 중도절단이 없는 경우 27.7%, 중도절단 비율이 30%인 경우 24.6%, 중도절단 비율이 60%인 경우 17.3%로 군별 표본 수가 30일 때보다 증가했지만 Schoenfeld test의 결과는 변화가 거의 없었다.



표 6. 상황4 : 1,000번의 모의실험에서 비례성 위험 가정을 위반했다고 판단한 비율(%) (유의수준  $\alpha = 0.05$ )

군별 표본 수	Censoring(%)	시간 의존형 변수를 이용한 방법	Schoenfeld test
$n_1 = n_2 = 30$	0	13.30	0.20
	30	9.00	0.10
	60	1.60	0.00
$n_1 = n_2 = 100$	0	27.70	0.00
	30	24.60	0.00
	60	17.30	0.10

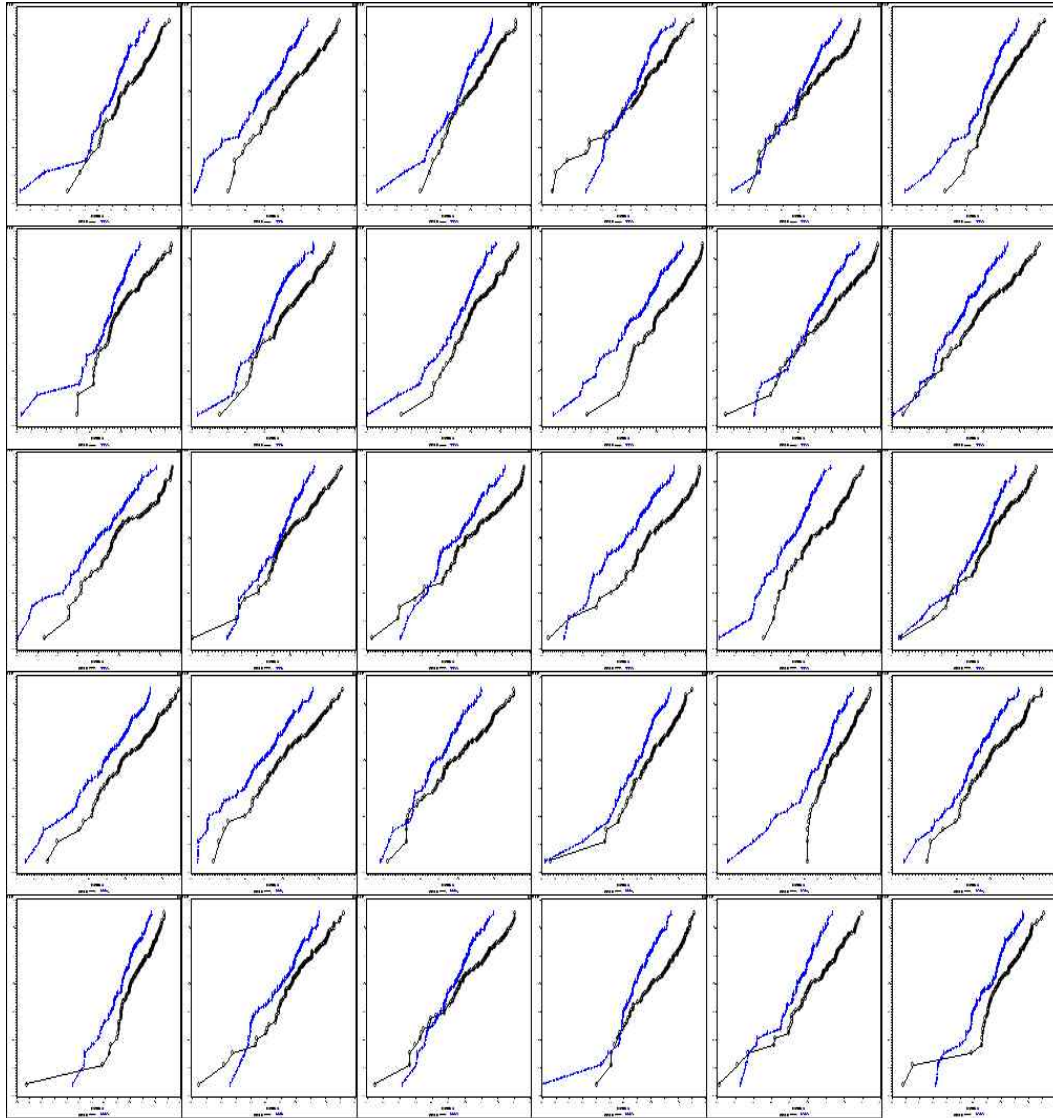


그림 11. 상황4 : log-log survival plot( $n_1 = n_2 = 100$ , 중도절단이 없는 경우)

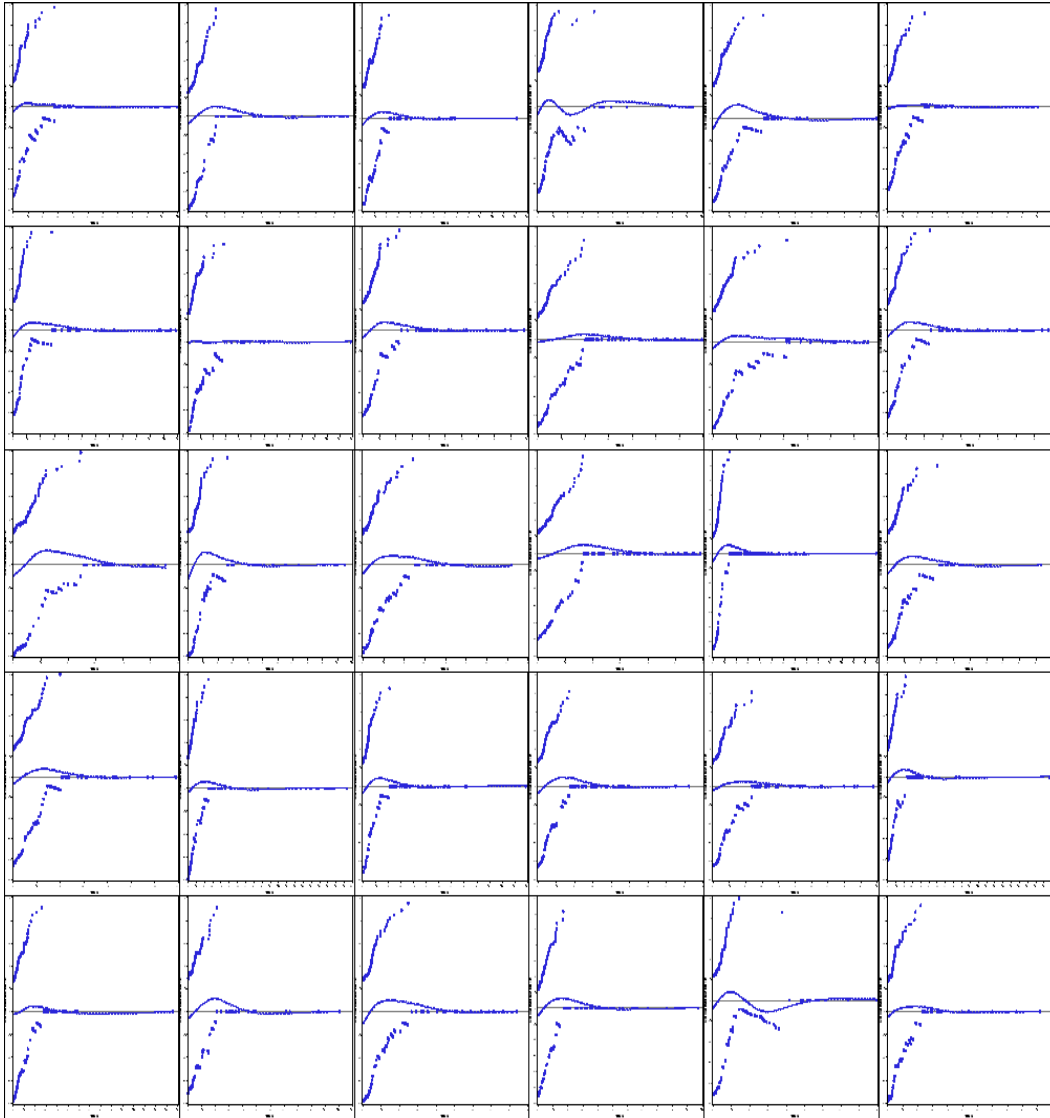


그림 12. 상황4 : weighted Schoenfeld residuals을 이용한 그래프( $n_1 = n_2 = 100$ ,  
중도절단이 없는 경우)

## 제 5장 결론 및 고찰

생존시간과 공변량 간의 연관성을 설명하기 위해 널리 사용되고 있는 Cox 비례위험 모형은 위험함수의 비가 시간에 관계없이 일정하다는 비례성 위험 가정을 기본으로 하고 있다. 만일 이 가정이 만족하지 않은 상태에서 Cox 비례위험모형을 적용했다면 그 결과를 신뢰하기 어려우므로 모형을 사용하기에 앞서서 비례성 위험 가정을 검토할 필요가 있다. 이 가정을 검토하기 위해서 다양한 방법들이 제시되고 있으며 이것은 크게 그래프를 이용한 방법과 검정 통계량을 이용한 방법으로 나눌 수 있다. 실제 Cox 모형을 사용하여 임상자료를 분석할 시, 비례성 위험 가정을 검토하다 보면 그래프를 그려봤을 때에는 가정이 성립하지 않는다고 판단할 만한 뚜렷한 양상을 띠어도 검정 통계량을 이용한 경우에는 이 가정이 성립한다는 상반된 결과를 보일 때가 있다.

따라서 본 연구에서는 비례성 위험 가정이 성립하지 않는 네 가지 상황을 고려하여 상황별로 모의실험 자료를 생성한 후, log-log survival plot과 weighted Schoenfeld residuals을 이용하여 시각적으로 비례성 위험 가정을 판단해 보고 시간 의존형 변수를 이용한 방법과 Schoenfeld test에 대한 검정력을 알아보았다. 군별 표본 수는 30, 100으로 설정하고 중도절단 비율을 0, 30, 60%로 변화시켜가면서 모의실험을 진행하였다.

네 가지의 상황의 모의실험 결과, 그래프를 이용하여 비례성 위험 가정을 판단한 경우에는 모든 상황에서 가정이 성립하지 않는다고 판단할 만한 뚜렷한 양상을 보였지만 검정 통계량을 이용한 경우에는 상황에 따라 다른 결과를 보였다. 위험함수가 시간에 따라 단조증가 하는 첫 번째 상황에서 군별 표본 수가 30일 때 중도절단이 없는 경우 시간 의존형 변수를 이용한 방법(83.2%)은 비례성 위험 가정 위반을 잘 판단하였으며, 떨어지지만 Schoenfeld test(61.9%) 역시 비교적 잘 판단하였으나 중도절단 비율이 60%로 증가했을 때는 두 방법의 검정력이 20%대로 급격히 낮아졌다. 표본 수가 군별 100으로 증가했을 때는 두 방법 모두 검정력이 증가하였다. 하지만 위험함

수가 서로 어긋나는 상황2~상황4에서는 비례성 위험 가정을 잘 판단하지 못하였다. 상황2에서는 표본 수가 군별 30일 때 두 방법 모두 검정력이 10% 미만으로 매우 낮았으며 표본 수가 증가해도 검정력은 많이 증가하지 않았다. 상황3에서는 군별 표본 수가 30에서 100으로 커졌을 때 검정력이 20%대에서 40%대로 약 2배 정도 증가하였으나 여전히 비례성 위험 가정의 위반을 잘 판단하지 못하였다. 상황4에서는 시간 의존형 변수를 이용한 방법은 군별 표본 수가 30에서 100으로 증가할 때 검정력이 10%대에서 20%대로 증가하였으나 Schoenfeld test의 감정력은 표본 수와 중도절단 비율과 상관 없이 채 1%가 되지 않았다. 검정 통계량을 이용한 두 방법을 비교했을 때에는 거의 모든 상황에서 시간 의존형 변수를 이용한 방법이 더 나은 결과를 보였다.

지금까지 소개한 네 가지 방법들은 통상적으로 알려진 비례성 위험 가정을 검토하는 방법이지만 이 방법들이 가정의 위반을 완벽하게 판단하지는 못하였다. 와이블 분포를 이용한 상황1과 같이 위험함수가 시간에 따라 단조롭게 증가하거나 감소하는 형태에서는 시간 의존형 변수를 이용한 방법이 비례성 위험 가정 위반을 잘 판단할지 모르나 본 논문에서 다룬 상황2~4와 같은 상황에서는 시간함수  $g(t)$ 가 적합한 형태가 아닐 수도 있다. 이러한 문제로 다소 복잡하지만, 시간함수  $g(t)$ 에 Box-Cox 변환을 하거나 exponential 변환을 통한 모델기반 접근법을 적용해 볼 수 있다.

본 연구를 통해 비례성 위험 가정을 검토할 때에는 위험함수 형태를 파악하는 것이 중요하며 시간 의존형 변수를 이용한 방법이나 Schoenfeld test와 같은 검정 통계량을 이용한 방법에 의존하기보다는 그래프를 이용한 방법을 함께 고려하여 비례성 위험 가정을 검토하는 것이 판단의 정확성을 좀 더 높일 것이라 여겨진다.

## 참고 문헌

남정모. 1991. On a test for the equality of survival functions against ordered alternatives based on partially parametric estimators. 서울대학교 대학원.

박재빈. 2006. 생존분석 이론과 실제. 신광출판사.

송혜양. 정갑도. 이원철. 1996. 생존분석. 청문각.

Elisa T. Lee, John Wenyu Wang. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, 3rd edn. Newyork: Wiley

Eric Vittinghoff, David V. Glidden, Stephen C. Shiboski, Charles E. McCulloch. 2005. *Regression methods in biostatistics : linear, logistic, survival, and repeated measures models*, New York : Springer

J. A. Anderson and A. Senthilselvan. 1985., A Two-Step regression model for hazard functions. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C.* 31: 44-51.

Jhon P. Klein, Melvin L. Moeschberger. 2002. *Survival Analysis*, Springer.

Kenneth R. HESS. 1995. Graphical method for assessing violations of the proportional hazard assumption in Cox regression. *Stat Med.* 14: 1707-1723.

Nicholas H. NG' Nduan. 1997. Empirical comparison of statistical tests for

assessing the proportional hazards assumption of Cox' s model. *Stat Med.* 16: 611-626

Patricia M. Grambsch. 1994. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 81 (3): 515-26.

Peihua Qiu and Jun Sheng. 2008. A two-stage procedure for comparing hazard rate functions. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* 70: 191-208.

Terry M. Therneau, Patricia M. 2001. Grambsch, Modeling survival data : extending the Cox model. New York : Springer

Vito M. R. Muggeo and Miriam Tagliavia. 2010. A flexible approach to the crossing hazards problem. *Stat Med.* 29: 1947-1957.

## ABSTRACT

### A study on assessing the proportional hazard assumption in the Cox model

Bae, Soo Hee

Dept. of Biostatistics and Computing

The Graduate School

Yonsei University

The Cox model has become the most used procedure for comparing two or more groups of times-to-event in adjusting explanatory variables or modeling the relationship of covariates to a survival. Because the effect of covariates is constant over time, the model is called a proportional hazards model. In the analysis of survival data using the Cox proportional hazard(PH) model, it is important to verify that the explanatory variables analysed satisfy the proportional hazard assumption of the model.

This study presented the results of a simulation study that used two graphical methods, log-log survival plot and plot of the weighted Schoenfeld residuals, and two test statistics, time-dependent covariate test and Schoenfeld test to check the proportional hazard assumption in the fore situations of departures from the this assumption.

First, we compared the two test statistics in each situation. Note that with a monotone increasing hazard functions without censoring as in the first situation, the time-dependent covariate test and Schoenfeld test had good power for detection of non-proportionality but both tests had litter power in the



rest of the situations when two hazard functions cross each other at specific time points. In all situations, as expected, the power of all the test statistics decreased with an increase of censoring rate, and power increased with increases in sample size. When comparing test statistics in this simulation study, time-dependent covariate test has better power than the Schoenfeld test. However the log-log survival plot and the plot of weighted Schoenfeld residual show the evidence of a violation of proportionality in every situation in this study.

---

Key word : crossing hazard function, Cox' s proportional hazard model, proportional hazard assumption