

새로운 바이오마커의 예측력을
평가하는 비모수적 방법

연세대학교 대학원

의학전산통계학협동과정

의학통계학전공

주 우 현

새로운 바이오마커의 예측력을
평가하는 비모수적 방법

지도교수 남 정 모

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2014년 12월 일

연세대학교 대학원

의학전산통계학협동과정

의학통계학전공

주 우 현

주우현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 남 경 모 

심사위원 송 기 준 

심사위원 정 인 경 

연세대학교 대학원

2014년 12월 일

감사의 글

2013년 봄, 새로운 생활에 대한 기대함을 가득가지고 입학한 것이 엇그제 같은데 주위 많은 분들의 도움으로 이렇게 소중한 결실을 맺게 되었습니다. 무작정 통계에 대한 관심으로 시작한 학업으로 여러모로 부족한 면을 감싸주시고 성장시켜주신 많은 분들께 감사한 마음을 글로나마 전하러 합니다. 먼저 너무나도 부족한 면이 많았던 저를 아낌없는 격려와 열정으로 지도해주신 남정모 교수님, 늘 꼼꼼하게 지도해주시고 온화한 미소와 따뜻한 마음으로 대해주신 정인경 교수님, 항상 가까이에서 진심 어린 조언을 아끼지 않으신 송기준 교수님께 깊은 감사의 마음을 전합니다. 또 수업에서 처음 맡은 프로젝트에서 부족한 저를 이끌어주시고 항상 행복한 에너지를 전달해주시는 박소희 교수님께도 감사드립니다. 그리고 제가 통계학을 할 수 있게끔 학부에서 잘 지도해주신 김동건 교수님, 김현희 교수님, 장도석 교수님, 전희주 교수님, 조권익 교수님, 조진남 교수님께도 감사의 말씀을 전합니다.

입학부터 지금까지 함께 고생하며 나의 부족한 부분을 옆에서 채워준 동기 호진이와 애정 어린 관심으로 바라봐주신 선배님들, 부족한 저를 따라준 후배님들께도 감사의 마음을 전합니다. 오랜 시간 함께하며 같은 비록 분야는 다르지만 같이 식사생활하며 큰 힘이 되어준 유진이, 항상 자신감 넘치고 사랑스런 목소리와 노래로 사람들에게 감동을 주는 유미, 누구에게나 항상 기쁨이 되어주어 어디에서나 사랑받는 하은이, 그리고 나와 가장 행복한 시절을 함께하고 힘들 때 언제나 누구든지 달려와 힘을 주는 우리 대학친구들 미경이, 수양이, 주용이, 은신이, 유정이, 효영이, 진주, 유정이, 현주, 초롱이에게도 고맙다는 말을 전하고 싶습니다. 그리고 넓은 마음으로 언제나 나의 든든한 지원군이 되어준 나의 친구에게도 고마운 마음을 전합니다. 한 명, 한 명 열거하지 못한 너무도 소중한 분들이 많기에 제가 이렇게 성장할 수 있었습니다.

그리고 사랑하는 우리 가족, 항상 멋진 기둥이 되어 우리 가정을 지켜주시는 아빠, 항상 우리 가정을 위해 기도하시고 사랑으로 키워주시는 엄마, 지금까지 그리고 앞으로 언제나 나의 영원한 롤모델인 언니, 너무나도 감사하고 사랑합니다. 우리 가정이 있었기에 제가 이렇게 성장할 수 있었습니다. 앞으로 사회에 나아가 이 감사의 마음을 잊지 않고 가정에서 배운 대로 섬기는 마음으로 베풀며 살아가겠습니다.

2014년 12월
주 우 현 올림

차 례

표 차례	iii
그림 차례	iv
국문 요약	v
제1장 서론	1
1.1 연구 배경 및 목적	1
1.2 연구 내용 및 방법	2
1.3 논문의 구성	2
제2장 이론적 배경	3
2.1 AUC	3
2.2 NRI	5
2.3 cNRI	7
2.4 IDI	8
제3장 제안통계량	10
3.1 mNRI	10
제4장 모의실험	12
4.1 모의실험 설계	12
4.2 모의실험 결과	14

제5장 결론 및 고찰	24
참고문헌	26
영문 요약	27

표 차 례

표 1. 자료구조	3
표 2. 재분류표	5
표 3. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 추정치	16
표 4. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 균등분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 추정치	17
표 5. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 이중지수분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 추정치	18
표 6. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 로지스틱분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 추정치	19
표 7. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)	20
표 8. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 균등분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)	21
표 9. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 이중지수분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)	22
표 10. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 로지스틱분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)	23

그림 차례

- 그림 1. 유병률이 10%이고 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)가 1.5일 때
새로운 바이오마커의 분포에 따른 히스토그램의 분포 . . . 15

국 문 요 약

새로운 바이오마커의 예측력을 평가하는 비모수적 방법

기존에 알려진 인자 외에 새로운 바이오마커가 임상적인 예측 능력을 높이는지를 파악하는 것은 임상연구에서 굉장히 중요한 일이며 일반적으로 ROC curve 아래의 면적(under the receiver operating characteristic(ROC) curve; AUC)의 비교, net reclassification improvement(NRI)와 integrated discrimination improvement(IDI)가 이용되고 있다. 본 연구는 각 방법의 장단점을 고찰하고 IDI의 비모수적 방법이자 NRI에 순위의 정보까지 고려한 확장된 NRI(mNRI)을 제안하였다.

질병의 유병률이 5%, 10%, 20%일 때, 새로운 바이오마커의 여러 가지 분포와 질병에 대한 오즈비의 크기에 따라 AUC, NRI, category-free NRI(cNRI), IDI, mNRI 방법의 검정력을 비교하였다.

모의실험 결과 AUC의 경우 새로운 바이오마커의 분포와 관계없이 다른 방법들에 비해 가장 낮은 검정력을 보였다. 정규분포와 균등분포를 따르는 경우에는 다른 방법들에 비해 항상 IDI가 가장 높은 검정력을 보였다. 다음으로 꼬리가 두꺼운 분포인 로지스틱분포나 이중지수분포를 따르는 경우에는 본 연구에서 제안한 mNRI 방법이 가장 높은 검정력을 보였다. 그러나 유병률이 높아질수록 새로운 바이오마커의 분포와 관계없이 IDI와 mNRI의 검정력은 큰 차이가 없었다.

실제로 바이오마커의 분포의 가정을 고려하지 않는다면 예측력 향상에 기여한 바이오마커를 제대로 찾아내지 못하는 오류가 생길 수 있으므로 각 분포에 따라 예측력을 평가하는 적절한 방법을 선택하여 이용하여야 한다.

핵심되는 말 : 바이오마커, 검정력, AUC, NRI, IDI

제1장 서론

1.1 연구 배경 및 목적

바이오마커(biomarker)란 생명체의 정상 또는 병리적인 상태, 약물에 대한 반응 정도 등을 객관적으로 측정해줄 수 있는 표지자로서 구체적으로 특정 질병의 상태를 표현하고, 약물에 대한 생체의 반응을 알려주는 것 또는 치료예측을 가능하게 하는 표지자를 의미한다. 최근 암 연구에서 BRCA-1 와 BRCA-2 돌연변이, 염색체 손상 등과 같은 유전자 바이오마커와 Haptoglobin(HP), Carcinoembryonic antigen(CEA)등과 같은 단백질 바이오마커, Deoxynivalenol(DON), Lysophosphatidic acid(LPA) 등과 같은 대사물질 바이오마커, 그리고 포도당의 isotope-based dynamic profiling과 같은 메타볼로믹 바이오마커가 이용되고 있다. 이 때 바이오마커의 분포에 대해 살펴보면 정규분포의 형태뿐만 아니라 꼬리가 두꺼운 분포, 한 쪽으로 치우쳐진 분포 등 다양한 형태를 보인다. 기존에 알려진 인자 외에 새로운 바이오마커가 임상적인 예측 능력을 높이는지를 파악하는 것은 임상에서 굉장히 중요한 일이므로 각 상황에 적합한 방법을 선택하여 새로운 바이오마커의 예측력을 평가하여야 한다.

일반적으로 ROC curve 아래의 면적(area under the receiver operating characteristic curve; AUC)의 비교를 통한 방법이 일반적으로 사용되었으나(Delong, and Clarke-Pearson, 1988) 이 방법은 실제로 유의한 차이를 얻기가 어렵다는 제한점이 제시되고 있어 최근에는 이를 보완한 방법으로 net reclassification improvement (Pencina et al., 2008; NRI)와 integrated discrimination improvement(Pencina et al., 2008; IDI)가 이용되고 있다.

하지만 NRI의 경우 예측 확률의 정보를 그대로 이용하지 않고 단지 기존 모형 대비 새로운 모형의 재분류된 사람 수의 정보만 이용하는 부호검정(sign test)의 형태로 정보의 손실이 있고, IDI의 경우 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포를 만족하지 못할 때 적합한 방법이라고 볼 수 없다.

이에 본 연구에서는 새로운 바이오마커의 예측력을 평가하는 비모수적 방법을 제안하고자 한다.

1.2 연구 내용 및 방법

질병발생여부로 나뉜 이분형 자료에서 새로운 바이오마커의 예측력을 판별하기 위해 일반적으로 사용되는 AUC와 NRI, category-free NRI(Pencina, D'Agostino, and Steyerbergd. 2011; cNRI), IDI 방법에 대해 소개하고, IDI의 비모수적 방법이 cNRI에 순위(rank)의 정보까지 고려한 확장된 NRI(mNRI) 방법을 제안하고 이 다섯 가지 방법들의 추정결과를 통해 차이점을 살펴보고자 한다.

모의실험을 통해 새로운 바이오마커의 여러 가지 분포 하에서 AUC의 비교 (Δ AUC), NRI, cNRI, IDI, mNRI 방법의 검정력에 대해 비교하고자 한다.

1.3 논문의 구성

제 1장에서는 연구의 배경과 목적, 내용 및 방법을 소개한다. 2장에서는 AUC, NRI, cNRI, IDI 방법에 관한 이론적 배경과 개념을 정리한다. 3장에서는 본 논문에서 제안하는 통계량인 mNRI 방법의 이론적 배경과 개념을 정리한다. 4장에서는 모의실험을 통해 새로운 바이오마커의 다양한 분포가 앞에서 소개한 다섯 가지 방법에 미치는 영향을 알아본다. 마지막으로 5장에서는 결론 및 고찰에 대해 논의한다.

제2장 이론적 배경

2.1 AUC

AUC는 ROC curve 아래의 면적으로 1에 가까울수록 좋은 진단 방법이라 할 수 있다. 기존에 알려진 인자로만 이루어진 모형과 새로운 바이오마커를 포함한 모형의 AUC의 비교(Δ AUC)를 통해 새로운 바이오마커의 예측력 향상을 평가할 수 있다.

두 가지 진단 검사를 동일한 대상에 대해 수행한 경우에는 Delong 등 (1988)이 제안한 비모수적 방법으로 비교 분석 할 수 있다.

표 1. 자료구조

Event	X_1	X_2	Non-event	Y_1	Y_2
	x_{11}	x_{12}		y_{11}	y_{12}
	x_{21}	x_{22}		y_{21}	y_{22}
	\vdots	\vdots		\vdots	\vdots
	x_{n1}	x_{n2}		y_{m1}	y_{m2}

표 1의 자료구조는 $X_{ij}(i=1, \dots, n)$ 는 n 명의 event 집단에 대한 j 진단검사 결과이고 $Y_{kj}(k=1, \dots, m)$ 는 m 명의 non-event 집단에 대한 j 진단검사의 결과이다. X_1 과 X_2 는 서로 상관되어 있으며, 마찬가지로 Y_1 과 Y_2 는 서로 상관되어 있다고 가정한다. 그리고 X_j 와 Y_k 는 서로 상관되어 있지 않는 것으로 가정한다.

이 때, 맨-휘트니(Mann-Whitney) 검정통계량에 근거한 AUC의 비모수적 추정량은 다음과 같다.

$$\hat{\theta}_j = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^m I(X_{ij}, Y_{kj})$$

여기서

$$I(X_{ij}, Y_{kj}) = \begin{cases} 1 & X_{ij} > Y_{kj} \\ \frac{1}{2} & X_{ij} = Y_{kj} \\ 0 & X_{ij} < Y_{kj} \end{cases}$$

이다.

이 때, Delong 등(1988)에 의해 계산된 $\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2$ 에 대한 근사적으로 추정된 분산추정량은 다음과 같다.

$$\widehat{var}(\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2) = \frac{1}{n}(s_{10}^{1,1} + s_{10}^{2,2} - 2s_{10}^{1,2}) + \frac{1}{m}(s_{01}^{1,1} + s_{01}^{2,2} - 2s_{01}^{1,2})$$

여기서

$$s_{10}^{j,j'} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (V_{10}^j(X_i) - \hat{\theta}_j)(V_{10}^{j'}(X_i) - \hat{\theta}_{j'}), \quad j, j' = 1, 2$$

$$s_{01}^{j,j'} = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (V_{01}^j(Y_k) - \hat{\theta}_j)(V_{01}^{j'}(Y_k) - \hat{\theta}_{j'}), \quad j, j' = 1, 2$$

$$V_{10}^j(X_i) = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m I(X_{ij}, Y_{kj}), \quad j = 1, 2$$

$$V_{01}^j(Y_k) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(X_{ij}, Y_{kj}), \quad j = 1, 2$$

이다.

‘ $\Delta AUC=0$ ’이라는 귀무가설을 검정하기 위한 검정 통계량은 다음과 같다.

$$Z_{\Delta AUC} = \frac{\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2}{\widehat{var}(\hat{\theta}_1 - \hat{\theta}_2)}$$

이 때, 통계적으로 유의한 결과를 얻는다면 새로운 바이오마커가 예측력 향상에 기여했다고 볼 수 있다.

2.2 NRI

Pencina 등(2008)은 표 2와 같이 event 집단과 non-event 집단으로 나누어 재분류표를 만들어 새로운 바이오마커의 예측능력을 평가하는 방법을 제안하였다.

표 2. 재분류표

Event		새로운 모형			Non-event		새로운 모형		
		낮음	중간	높음			낮음	중간	높음
기존 모형	낮음	a	b	c	기존 모형	낮음	j	k	l
	중간	d	e	f		중간	m	n	o
	높음	g	h	i		높음	p	q	r

위의 표는 예측확률을 기반으로 범주화 개수를 3개로 하였을 때의 분류표를 나타낸 것이다. 일반적으로 범주화 개수는 2개 혹은 3개를 이용한다. 이와 같이 NRI는 event 집단과 non-event 집단으로 나누어, 기존의 모형과 새로운 모형의 예측확률을 이용해 범주로 묶어 event 집단에서는 새로운 모형이 얼마나 event 예측을 잘했는지, non-event 집단에서는 새로운 모형이 얼마나 non-event 예측을 잘했는지를 판단하는 척도이다. NRI는 다음과 같이 정의된다.

$$NRI = [P(up|D=1) - P(down|D=1)] - [P(up|D=0) - P(down|D=0)]$$

위의 식에서 $D=1$ 은 event 집단, $D=0$ 은 non-event 집단을 나타낸다. 또, up 은 새로운 모형에서 기존 모형보다 더 높은 위험 범주에 속하는 사람들을 의미하고 $down$ 은 새로운 모형에서 기존 모형보다 더 낮은 위험 범주에 속하는 사람들을 의미한다.

이 때 NRI를 추정하기 위한 다음의 네 개의 확률에 대한 추정량을 정의하면 다음과 같다.

$$\hat{p}(up|D=1) = \hat{p}_{up,event} = \frac{\#event\ moving\ up}{\#event}$$

$$\begin{aligned}\hat{p}(\text{down}|D=1) &= \hat{p}_{\text{down,event}} = \frac{\#event \text{ moving down}}{\#event} \\ \hat{p}(\text{up}|D=0) &= \hat{p}_{\text{up,event}} = \frac{\#nonevents \text{ moving up}}{\#nonevent} \\ \hat{p}(\text{down}|D=0) &= \hat{p}_{\text{down,event}} = \frac{\#nonevent \text{ moving down}}{\#nonevent}\end{aligned}$$

NRI의 식은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\widehat{NRI} &= (\hat{p}_{\text{up,event}} - \hat{p}_{\text{down,event}}) + (\hat{p}_{\text{down,nonevent}} - \hat{p}_{\text{up,nonevent}}) \\ &= \left[\left(\frac{b+c+f}{n_{\text{event}}} \right) - \left(\frac{d+g+h}{n_{\text{event}}} \right) \right] + \left[\left(\frac{m+p+q}{n_{\text{nonevent}}} \right) - \left(\frac{k+l+o}{n_{\text{nonevent}}} \right) \right]\end{aligned}$$

새로운 바이오마커가 모형의 예측력 향상에 기여한다면 NRI값은 0보다 커지게 될 것이다.

NRI의 event 집단과 non-event 집단 각각의 예측력 향상을 검정하기 위한 검정 통계량은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}Z_{\text{eventNRI}} &= \frac{\hat{p}_{\text{up,event}} - \hat{p}_{\text{down,event}}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{up,event}} + \hat{p}_{\text{down,event}}}{n_{\text{event}}}}} \\ Z_{\text{noneventNRI}} &= \frac{\hat{p}_{\text{down,nonevent}} - \hat{p}_{\text{up,nonevent}}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{down,nonevent}} + \hat{p}_{\text{up,nonevent}}}{n_{\text{nonevent}}}}}\end{aligned}$$

event 집단과 non-event 집단의 독립성을 가정하고, 다항분포의 속성을 이용하여 ‘ $NRI=0$ ’이라는 귀무가설을 검정하기 위한 검정통계량은 다음과 같다.

$$Z_{NRI} = \frac{\widehat{NRI}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{up,event} + \hat{p}_{down,event}}{n_{event}} + \frac{\hat{p}_{down,nonevent} + \hat{p}_{up,nonevent}}{n_{nonevent}}}}$$

이 때, 통계적으로 유의한 결과를 얻는다면 새로운 바이오마커가 예측력 향상에 기여했다고 볼 수 있다.

2.3 category-free NRI (cNRI)

Pencina 등(2011)은 2.2장의 방법과 같지만, 예측확률을 여러 그룹으로 범주화하여 재분류하는 것이 아니라 0을 기준으로 기존모형보다 새로운 모형의 예측확률이 높으면 up으로, 낮으면 down으로 분류하는 cNRI 방법을 제안하였다. 결국 각 집단별 2×2 교차표로 표현할 수 있다. cNRI는 다음과 같이 정의된다.

$$cNRI = E\{sign(q(A,B) - p(A)) | D = 1\} + E\{-sign(q(A,B) - p(A)) | D = 0\}$$

이 때, $q(A,B)$ 는 새로운 모형의 예측확률, $p(A)$ 는 기존모형의 예측확률을 의미하고 $x < 0$ 이면 $sign(x) = -1$, $x = 0$ 이면 $sign(x) = 0$, $x > 0$ 이면 $sign(x) = 1$ 을 갖는다.

cNRI를 구하는 식은 2.2장의 NRI를 구하는 식과 동일하다.

event 집단과 non-event 집단의 독립성을 가정하고, 이항분포의 속성을 이용하여 $P(q(A,B) > p(A)) = 0.5$ 또는 ' $cNRI = 2(0.5) - 1 = 0$ '이라는 귀무가설을 검정하기 위한 검정통계량을 구하면 다음과 같다.

$$Z_{cNRI} = \frac{\widehat{cNRI}}{\sqrt{4 \left[\frac{\hat{p}_{up,event}(1 - \hat{p}_{up,event})}{n_{event}} + \frac{\hat{p}_{up,nonevent}(1 - \hat{p}_{up,nonevent})}{n_{nonevent}} \right]}}$$

이 때, 통계적으로 유의한 결과를 얻는다면 새로운 바이오마커가 예측력 향상에 기여했다고 볼 수 있다.

2.4 IDI

Pencina 등(2008)은 event 집단과 non-event 집단으로 나누어, 기존의 모형과 새로운 모형의 예측확률을 이용해 평균을 계산하여 event 집단에서는 새로운 모형이 얼마나 event 예측을 잘했는지, non-event 집단에서는 새로운 모형이 얼마나 non-event 예측을 잘했는지를 판단하는 IDI 방법을 제안하였다. IDI의 식은 다음과 같이 정의된다.

$$IDI = E\{(q(A, B) - p(A)) | D = 1\} + E\{-(q(A, B) - p(A)) | D = 0\}$$

IDI를 구하는 식은 다음과 같다.

$$\widehat{IDI} = (\bar{\hat{p}}_{new, event} - \bar{\hat{p}}_{old, event}) + (\bar{\hat{p}}_{old, nonevent} - \bar{\hat{p}}_{new, nonevent})$$

위의 식에서 ‘old’는 기존에 알려진 인자로만 이루어진 모형을 의미하고 ‘new’는 기존의 인자와 새로운 바이오마커가 함께 포함된 모형을 의미한다. $\bar{\hat{p}}$ 은 각 집단에서의 예측확률의 평균을 나타낸다. 이 때, 식의 $(\bar{\hat{p}}_{new, event} - \bar{\hat{p}}_{old, event})$ 부분은 민감도(sensitivity)의 향상을 $(\bar{\hat{p}}_{old, nonevent} - \bar{\hat{p}}_{new, nonevent})$ 부분은 특이도(specificity)의 향상을 의미한다. 새로운 바이오마커가 모형의 예측력 향상에 기여한다면 IDI값은 0보다 커지게 될 것이다.

event 집단과 non-event 집단의 예측확률의 독립성을 가정하여 ‘ $IDI = 0$ ’이라는 귀무가설을 검정하기 위한 검정통계량은 다음과 같다.

$$Z_{IDI} = \frac{\widehat{IDI}}{\sqrt{(\widehat{SE}_{event})^2 + (\widehat{SE}_{nonevent})^2}}$$

위의 식에서 \widehat{SE}_{event} 는 event 집단에서 새로운 모형과 기존 모형의 예측확률의 종속된 차이의 표준오차를 의미하고, 마찬가지로 $\widehat{SE}_{nonevent}$ 는 non-event 집단에서의 표

준오차를 의미한다. 종속된 자료의 평균에 대한 검정은 자료의 크기가 커질수록 통계량이 표준정규분포에 근사하게 된다. 이 검정통계량이 통계적으로 유의한 결과를 얻는다면 새로운 바이오마커가 모형의 예측력 향상에 기여한다고 볼 수 있다.

제 3장 제안통계량

3.1 mNRI (확장된 NRI)

2.2장과 2.3장에서 다룬 NRI는 기존 모형과 새로운 모형에서의 예측 확률의 차를 통하여 얻어진 부호(sign), 즉 관측치의 갯수의 정보만을 이용하여 검정하는 방법이지만, 이 장에서는 관측치의 순위(rank)의 정보를 포함하는 윌콕슨 부호-순위 검정(Wilcoxon, 1945; Wilcoxon signed-rank test)을 이용하여 mNRI 방법의 검정통계량을 제안하고자 한다.

mNRI는 event 집단과 non-event 집단으로 나누어, 기존의 모형과 새로운 모형의 각 개인마다의 예측확률을 이용해 집단별로 중위수를 계산하여 event 집단에서는 새로운 모형이 얼마나 event 예측을 잘했는지, non-event 집단에서는 새로운 모형이 얼마나 non-event 예측을 잘했는지를 판단하는 척도이다. mNRI는 다음과 같이 정의된다.

$$mNRI = med\{(q(A, B) - p(A)) | D = 1\} + med\{-(q(A, B) - p(A)) | D = 0\}$$

mNRI를 구하는 식은 다음과 같다.

$$\widehat{mNRI} = med(\hat{p}_{new, event} - \hat{p}_{old, event}) + med(\hat{p}_{old, nonevent} - \hat{p}_{new, nonevent})$$

새로운 바이오마커가 모형의 예측력 향상에 기여한다면 mNRI값은 0보다 커지게 될 것이다.

NRI의 event 집단과 non-event 집단 각각의 예측력 향상을 검정하기 위한 검정 통계량은 다음과 같다.

$$Z_{W_{event}^+} = \frac{W_{event}^+ - E(W_{event}^+)}{\sqrt{Var(W_{event}^+)}}$$

$$Z_{W_{nonevent}^+} = \frac{W_{nonevent}^+ - E(W_{nonevent}^+)}{\sqrt{Var(W_{nonevent}^+)}}$$

위의 식에서 Z_{W^+} 는 표준화된 W^+ (부호순위)통계량으로 W^+ 는 다음과 같이 정의된다.

$$W^+ = \sum_{i=1}^n \psi_i R_i^+ \quad , \quad \psi_i = \begin{cases} 1 & \text{if } Z_i > 0 \\ 0 & \text{o.w} \end{cases}$$

여기서 Z_i 는 두 예측확률의 차이를 의미하고, R_i^+ 는 $|Z_i|$ 의 순위를 의미한다.

위 식에서 W^+ 통계량의 평균과 분산은 각각 다음과 같다.

$$E(W^+) = \frac{n(n+1)}{4}, \quad Var(W^+) = \frac{1}{24} [n(n+1)(2n+1) - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^g t_j(t_j-1)(t_j+1)]$$

여기서 n 은 각 집단의 사람 수이고 g 는 동점 그룹의 수, t_j 는 j 번째 동점 그룹의 크기 즉, 동점 그룹에 포함된 관측치의 개수를 의미한다.

event 집단과 non-event 집단의 예측확률의 독립성을 가정하여 ‘ $mNRI=0$ ’이라는 귀무가설을 검정하기 위한 검정통계량은 다음과 같다.

$$Z_{mNRI} = \frac{(W_{event}^+ - E(W_{event}^+)) + (W_{nonevent}^+ - E(W_{nonevent}^+))}{\sqrt{Var(W_{event}^+) + Var(W_{nonevent}^+)}}$$

이 때, 통계적으로 유의한 결과를 얻는다면 새로운 바이오마커가 모형의 예측력 향상에 기여한다고 볼 수 있다.

제4장 모의실험

이 장에서는 새로운 바이오마커의 분포를 정규분포, 균일분포, 로지스틱분포, 이중지수분포, 로그-정규분포로 가정했을 때 제 2장과 3장에서 소개한 ΔAUC , NRI, cNRI, IDI, mNRI 방법의 검정력에 미치는 영향을 알아보기 위해 모의실험을 수행하였다.

4.1 모의실험 설계

D 는 질병의 상태, X 은 기준에 알려진 인자, Z 는 새로운 바이오마커, W 는 측정되지 않은 변수로 정의한다. X , Z , W 는 모두 서로 독립이고, X 와 Z 두 종류의 진단검사를 동일인에게 시행한다고 가정한다. 먼저 기준에 알려진 인자는 오즈비($\log \alpha_1$)가 1.5인 표준정규분포로 랜덤하게 생성하였다. 새로운 바이오마커는 오즈비($\log \alpha_2$)는 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 2.0으로 가정하고, 평균이 0이고 표준편차가 1인 정규분포, 균일분포, 로지스틱분포, 이중지수분포로 랜덤하게 생성하였다. 그리고 측정되지 않은 변수의 오즈비($\log \alpha_3$)는 각각 2.0, 4.0인 표준정규분포를 생성하여 로지스틱 모형을 통해 다음과 같이 i 번째 사람이 질병에 걸릴 확률 P_i 를 추정한다.

$$P_i = \frac{\exp(\alpha_0 + \alpha_1 X_i^* + \alpha_2 Z_i^* + \alpha_3 W_i^*)}{1 + \exp(\alpha_0 + \alpha_1 X_i^* + \alpha_2 Z_i^* + \alpha_3 W_i^*)}$$

여기서 α_0 는 질병의 유병률을 통해 정해지고, X_i^* , Z_i^* , W_i^* 는 각각 $(X_i - \bar{X})$, $(Z_i - \bar{Z})$, $(W_i - \bar{W})$ 와 같이 평균으로 센터링(centering)한 값을 의미한다.

위의 식에서 얻어진 P_i 는 i 번째 사람의 질병 발생 확률로 이 확률값이 평균이 0.5인 균등분포(U_i)를 따르는 난수 발생을 통하여 생성한 값보다 크면 i 번째 사람의 질병상태 $D_i = 1$ 로, 작으면 $D_i = 0$ 으로 정의하고 이는 각각 event 집단과 non-event 집단을 의미한다.

$$D_i = \begin{cases} 1 & \text{if } P_i > U_i \\ 0 & \text{o.w} \end{cases}$$

이 때 기존에 알려진 인자와 새로운 바이오마커의 예측확률은 다음의 모형을 통해 추정하였다.

$$p(A) = \text{logit } P(D_i = 1 | X_i^*) = \beta_0 + \beta_1 X_i^*$$

$$q(A, B) = \text{logit } P(D_i = 1 | X_i^*, Z_i^*) = \gamma_0 + \gamma_1 X_i^* + \gamma_2 Z_i^*$$

i는 1부터 1000까지 반복하여 총 대상자 수 1000명을 생성하였고, 상황별로 1000번의 반복을 시행하였다. NRI는 제 1사분위수와 제 3사분위수를 기준, 세 그룹으로 범주화하여 계산하였고 질병의 유병률은 5%, 10%, 20%로 가정하여 각 유병률에서 새로운 바이오마커의 여러 가지 분포와 질병에 대한 오즈비의 크기에 따라 각 방법들의 검정력이 어떻게 달라지는지 살펴보았다.

4.2 모의실험 결과

기존 알려진 인자의 오즈비를 1.5, 측정되지 않은 변수의 오즈비를 2로 지정하고 질병의 유병률이 5%, 10%, 20%에서 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포나 균등분포, 이중지수분포, 로지스틱분포를 따를 때 새로운 바이오마커의 오즈비의 크기에 따른 5가지 방법의 추정치와 검정력의 결과를 각각 표 3-8, 표 9-14에 제시하였다.

결과는 크게 두 가지 분포형태의 차이로 나누어 제시할 수 있다. 그림 1은 유병률이 10%이고 기존인자와 새로운 바이오마커의 오즈비가 1.5일 때 새로운 바이오마커의 분포에 따른 히스토그램의 분포를 나타낸 것이다. 그림 1을 살펴보면 정규분포와 균등분포는 기존 인자의 예측확률(\hat{P}_1)과 새로운 바이오마커의 예측확률(\hat{P}_2)이 거의 비슷한 형태를 가지고 이에 비해 로지스틱분포와 이중지수분포는 새로운 바이오마커의 예측확률(\hat{P}_2)이 기존 인자의 예측확률(\hat{P}_1)에 비해 꼬리가 더 두꺼운 형태를 보인다.

첫 번째, 정규분포와 균등분포를 따르는 경우에는 추정된 평균 Δ AUC는 0.005에서 0.102의 값을 가지고, 다른 방법들에 비해 가장 낮은 검정력을 보였다. 다음으로 추정된 평균 NRI는 0.014에서 0.353, cNRI는 0.064에서 0.541, IDI는 0.002에서 0.068를, mNRI의 경우 0.001에서 0.098의 값을 가졌고 검정력을 살펴본 결과 IDI가 다른 방법들에 비해 가장 높은 검정력을 보였다.

두 번째, 꼬리가 두꺼운 분포(로지스틱분포, 이중지수분포)를 따르는 경우에는 추정된 평균 Δ AUC는 0.005에서 0.104의 값을 가지고, 정규분포와 균등분포와 마찬가지로 다른 방법들에 비해 가장 낮은 검정력을 보였다. 즉, Δ AUC는 새로운 바이오마커의 분포와 관계없이 가장 낮은 검정력을 보였다. 다음으로 추정된 평균 NRI는 0.016에서 0.321, cNRI는 0.071에서 0.517을, 또 IDI의 경우 0.002에서 0.073의 값을 가졌다. mNRI는 0.001에서 0.064의 값을 가지고 다른 방법들에 비해 가장 높은 검정력을 보였다. 그러나 유병률이 높아질수록 새로운 바이오마커의 분포와 관계없이 IDI와 mNRI의 검정력은 큰 차이가 없었다. 이는 예측확률은 0에서 1사이에 존재하기 때문에 유병률이 높아지면 꼬리부분이 가지는 특성이 거의 사라지기 때문이다.

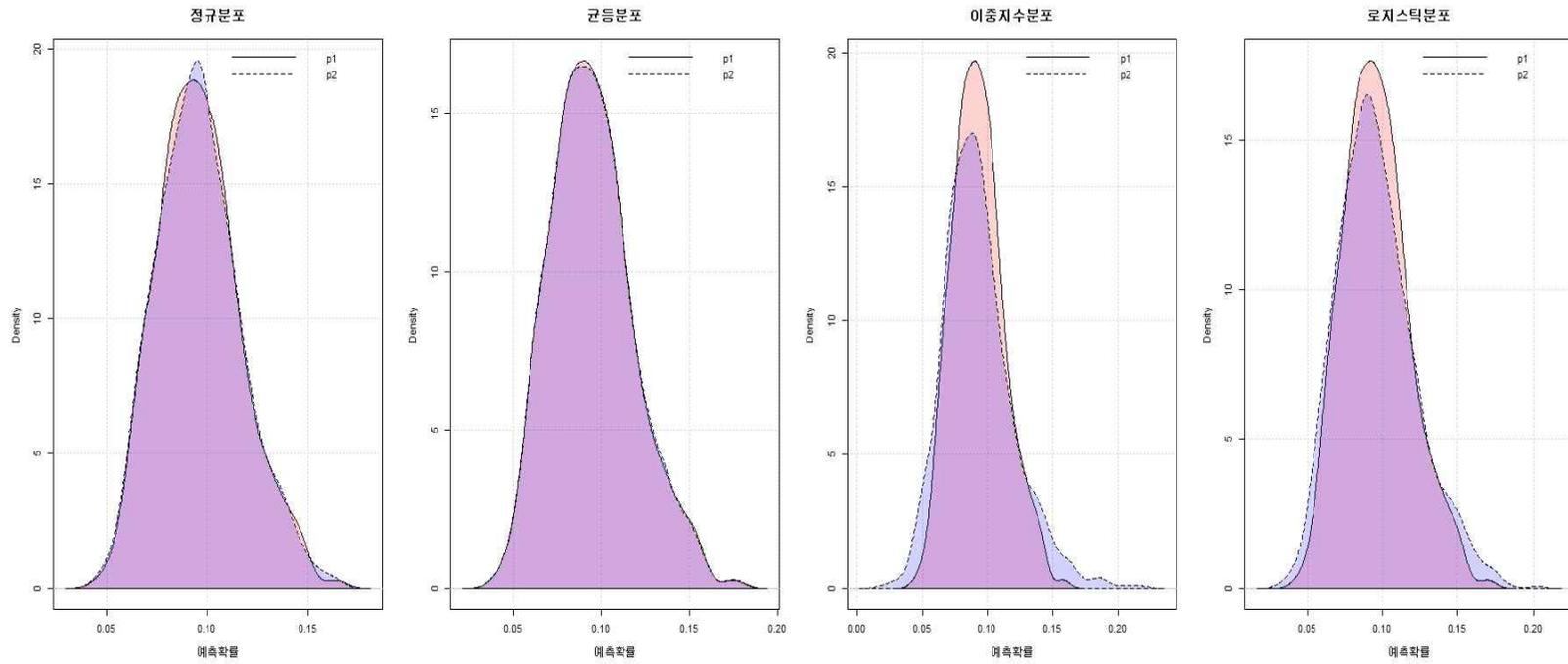


그림 1. 유병률이 10%이고 새로운 바이오마커의 오즈비(OR)가 1.5일 때 새로운 바이오마커의 분포에 따른 히스토그램의 분포

표 3. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 추정치

유병률	OR Z	Δ AUC		NRI		cNRI		IDI		mNRI	
		Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E
0.05	1.1	0.007	0.011	0.021	0.045	0.084	0.088	0.002	0.002	0.001	0.002
	1.2	0.013	0.015	0.043	0.057	0.126	0.096	0.003	0.003	0.003	0.003
	1.3	0.022	0.019	0.071	0.067	0.175	0.102	0.005	0.004	0.005	0.004
	1.5	0.042	0.024	0.135	0.081	0.267	0.101	0.012	0.007	0.011	0.007
	2	0.090	0.029	0.285	0.084	0.443	0.097	0.034	0.013	0.030	0.012
0.1	1.1	0.005	0.008	0.017	0.034	0.074	0.072	0.002	0.002	0.002	0.002
	1.2	0.011	0.011	0.037	0.045	0.114	0.080	0.004	0.004	0.004	0.004
	1.3	0.019	0.014	0.061	0.055	0.162	0.083	0.007	0.005	0.007	0.005
	1.5	0.038	0.019	0.126	0.067	0.250	0.082	0.015	0.008	0.015	0.008
	2	0.085	0.024	0.278	0.072	0.420	0.079	0.042	0.013	0.041	0.013
0.2	1.1	0.004	0.006	0.014	0.027	0.064	0.064	0.002	0.002	0.002	0.002
	1.2	0.010	0.009	0.034	0.037	0.110	0.070	0.004	0.004	0.004	0.004
	1.3	0.018	0.012	0.061	0.046	0.156	0.071	0.008	0.005	0.008	0.006
	1.5	0.036	0.016	0.122	0.058	0.240	0.071	0.018	0.008	0.019	0.009
	2	0.081	0.020	0.271	0.066	0.403	0.070	0.051	0.014	0.052	0.016

표 4. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 균등분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z) 에 따른 추정치

유병률	OR Z	Δ AUC		NRI		cNRI		IDI		mNRI	
		Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E
0.05	1.1	0.009	0.015	0.028	0.058	0.106	0.097	0.002	0.002	0.002	0.003
	1.2	0.016	0.020	0.055	0.072	0.156	0.111	0.003	0.003	0.004	0.005
	1.3	0.026	0.024	0.089	0.090	0.215	0.122	0.005	0.005	0.007	0.006
	1.5	0.049	0.029	0.169	0.103	0.330	0.119	0.011	0.007	0.015	0.009
	2	0.102	0.033	0.343	0.101	0.541	0.112	0.032	0.012	0.041	0.016
0.1	1.1	0.006	0.009	0.021	0.042	0.093	0.080	0.002	0.002	0.003	0.003
	1.2	0.013	0.013	0.045	0.055	0.148	0.092	0.004	0.004	0.006	0.006
	1.3	0.023	0.016	0.080	0.068	0.210	0.093	0.008	0.005	0.011	0.008
	1.5	0.046	0.021	0.164	0.082	0.322	0.091	0.017	0.008	0.024	0.012
	2	0.100	0.026	0.347	0.082	0.531	0.086	0.048	0.014	0.066	0.021
0.2	1.1	0.005	0.006	0.017	0.032	0.085	0.066	0.002	0.003	0.004	0.004
	1.2	0.012	0.010	0.042	0.045	0.146	0.075	0.006	0.005	0.009	0.007
	1.3	0.022	0.014	0.078	0.055	0.208	0.076	0.011	0.007	0.016	0.010
	1.5	0.045	0.017	0.159	0.069	0.316	0.075	0.025	0.010	0.036	0.015
	2	0.100	0.022	0.353	0.069	0.523	0.072	0.068	0.016	0.098	0.024

표 5. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 이중지수분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR)에 따른 추정치

유병률	OR	Δ AUC		NRI		cNRI		IDI		mNRI	
		Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E
0.05	1.1	0.009	0.014	0.026	0.052	0.095	0.110	0.002	0.002	0.001	0.001
	1.2	0.015	0.018	0.046	0.064	0.134	0.119	0.003	0.004	0.001	0.002
	1.3	0.024	0.023	0.075	0.076	0.183	0.128	0.006	0.006	0.003	0.003
	1.5	0.045	0.027	0.137	0.088	0.283	0.128	0.013	0.009	0.006	0.004
	2	0.101	0.033	0.287	0.089	0.484	0.123	0.045	0.019	0.019	0.010
0.1	1.1	0.006	0.008	0.019	0.038	0.078	0.086	0.002	0.003	0.001	0.001
	1.2	0.013	0.012	0.039	0.049	0.124	0.094	0.004	0.004	0.002	0.002
	1.3	0.022	0.016	0.068	0.058	0.177	0.097	0.008	0.006	0.004	0.003
	1.5	0.043	0.020	0.133	0.067	0.274	0.097	0.019	0.010	0.009	0.005
	2	0.094	0.024	0.278	0.073	0.456	0.094	0.055	0.017	0.028	0.011
0.2	1.1	0.005	0.006	0.016	0.028	0.071	0.073	0.002	0.003	0.001	0.002
	1.2	0.012	0.010	0.037	0.037	0.126	0.076	0.006	0.005	0.003	0.003
	1.3	0.021	0.012	0.066	0.044	0.176	0.077	0.011	0.007	0.006	0.004
	1.5	0.042	0.016	0.130	0.055	0.269	0.077	0.025	0.010	0.014	0.007
	2	0.090	0.020	0.278	0.065	0.440	0.075	0.066	0.016	0.041	0.013

표 6. 기존 인자의 오즈비가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 로지스틱분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR)에 따른 추정치

유병률	OR	Δ AUC		NRI		cNRI		IDI		mNRI	
		Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E	Mean	S.E
0.05	1.1	0.009	0.017	0.029	0.059	0.102	0.111	0.002	0.002	0.001	0.002
	1.2	0.016	0.020	0.051	0.071	0.144	0.124	0.003	0.004	0.002	0.003
	1.3	0.026	0.024	0.083	0.082	0.200	0.130	0.006	0.006	0.004	0.004
	1.5	0.049	0.030	0.152	0.098	0.308	0.129	0.013	0.009	0.008	0.006
	2	0.104	0.035	0.309	0.096	0.517	0.121	0.040	0.018	0.025	0.011
0.1	1.1	0.006	0.009	0.020	0.040	0.083	0.091	0.002	0.003	0.001	0.002
	1.2	0.013	0.013	0.044	0.053	0.138	0.098	0.004	0.004	0.003	0.003
	1.3	0.023	0.017	0.076	0.065	0.196	0.100	0.008	0.006	0.006	0.005
	1.5	0.046	0.022	0.149	0.075	0.303	0.097	0.019	0.010	0.014	0.008
	2	0.100	0.026	0.313	0.076	0.504	0.092	0.056	0.017	0.041	0.014
0.2	1.1	0.005	0.006	0.017	0.032	0.078	0.071	0.002	0.003	0.002	0.003
	1.2	0.012	0.010	0.040	0.041	0.136	0.079	0.006	0.005	0.005	0.004
	1.3	0.022	0.013	0.073	0.050	0.195	0.078	0.012	0.007	0.010	0.006
	1.5	0.045	0.017	0.147	0.060	0.300	0.075	0.027	0.010	0.022	0.009
	2	0.098	0.021	0.321	0.066	0.495	0.072	0.073	0.017	0.064	0.016

표 7. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)

OR X	유병률	OR Z	Δ AUC	NRI	cNRI	IDI	mNRI
1.5	0.05	1.1	0.3	5.4	8.7	8.5	5.9
		1.2	1.5	12.9	19.8	24.8	17.3
		1.3	6.8	22.5	37.9	48.6	36.1
		1.4	17.8	38	57	69.3	57.4
		1.5	32.5	53.4	72.6	84.8	75.3
		2	94.3	97.6	99.4	99.9	99.7
	0.1	1.1	0.5	6.3	10.4	9.9	5.3
		1.2	3	14.2	24.9	35.4	16.9
		1.3	11.1	26.8	46.5	62.9	40.1
		1.4	26.2	45.4	68.9	84.8	64.6
		1.5	48.7	65.5	84	94.8	82.1
		2	98.9	99.8	99.8	100	99.9
	0.2	1.1	0.4	6	13.4	15.2	5
		1.2	4.8	16.5	30.8	44.7	20.1
		1.3	17.3	35.3	57.8	76.3	44.7
		1.4	39.1	57.8	81.5	93.2	69.9
		1.5	62.9	76.1	92.9	98.5	84.8
		2	99.7	99.9	100	100	99.9

표 8. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 균등분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)

OR X	유병률	OR Z	Δ AUC	NRI	cNRI	IDI	mNRI
1.5	0.05	1.1	0.6	5.9	6.9	8.8	5.1
		1.2	2.7	12.5	19.6	23	16.6
		1.3	7.2	24	39.2	43.5	37.3
		1.4	19	41.2	61.2	66.8	57.4
		1.5	30.7	55.7	74.8	82.2	75.3
		2	93	96.9	99.6	99.9	99.7
	0.1	1.1	0.6	7.7	12.5	13.4	6.2
		1.2	3.6	15.6	33.9	37.7	24.3
		1.3	12.5	31.3	59.1	67.8	53.9
		1.4	30.5	52.9	79.8	88.4	78.3
		1.5	55.4	72.7	92.5	97.4	93.8
		2	99.7	99.7	100	100	100
	0.2	1.1	1.1	6.8	16.7	20.6	11.4
		1.2	8.7	20.6	49.2	57.1	39.4
		1.3	28	43.8	78	87.1	75
		1.4	56.7	68.6	93.7	97.5	93.3
		1.5	80.6	85.7	98.7	99.8	99.1
		2	100	100	100	100	100

표 9. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 이중지수분포 일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)

OR X	유병률	OR Z	Δ AUC	NRI	cNRI	IDI	mNRI
1.5	0.05	1.1	0.5	6.2	6.8	5.9	30.4
		1.2	2.8	10.7	16.3	18	50.3
		1.3	9	22.1	30	36.6	72.2
		1.4	17.6	32.9	46.8	55.8	87.2
		1.5	29.9	47.3	62.6	75.2	94.4
		2	91.6	94.8	97.5	99.9	100
	0.1	1.1	0.8	7.6	9.7	10.9	21
		1.2	4.2	15	23	34.1	49.5
		1.3	15.1	28.7	45.1	63.1	77.5
		1.4	32.7	47.3	67.1	85.9	91.9
		1.5	55.2	66.6	81.3	95.8	97.4
		2	99.5	99.4	99.9	100	100
	0.2	1.1	1.1	8.5	14.6	20	16.4
		1.2	9.3	20.1	39.1	55.7	51.5
		1.3	29.5	38.8	66.3	86.5	81.5
		1.4	56.4	65.3	84.5	97.5	95.7
		1.5	80.1	82.2	94.3	99.6	99
		2	100	100	100	100	100

표 10. 기존 인자의 오즈비(OR X)가 1.5이고 새로운 바이오마커의 분포가 로지스틱분포일 때, 새로운 바이오마커의 오즈비(OR Z)에 따른 검정력(%)

OR X	유병률	OR Z	Δ AUC	NRI	cNRI	IDI	mNRI
1.5	0.05	1.1	0.9	6.9	7	6.8	21.6
		1.2	2.4	11.3	15.9	17.1	40
		1.3	7.4	20.8	29.5	35.3	64.2
		1.4	16.3	34.3	47.4	56.4	81.1
		1.5	29.5	49.2	64.2	76.1	91
		2	89.9	95.4	98.6	100	100
	0.1	1.1	0.9	6.5	11.7	11.6	16
		1.2	4.1	15.3	28.2	36.2	42
		1.3	14.1	30	50.2	65.8	69.3
		1.4	32.6	50	70.7	86.6	88.4
		1.5	53.1	69.3	87.5	96.1	97.3
		2	99.3	99.7	100	100	100
	0.2	1.1	1.3	9.8	15.3	20.5	14.5
		1.2	9.3	20.5	43	57.4	49
		1.3	29.5	42.4	72.1	86.3	80.4
		1.4	58.3	67.8	90.1	98.1	96.3
		1.5	84.4	87.4	97.5	99.7	99.2
		2	100	100	100	100	100

제5장 결론 및 고찰

질병발생여부로 나뉜 이분형 자료에서 두 종류의 진단검사를 동일인에게 시행했을 때 새로운 바이오마커의 예측력을 평가하는 방법으로 Δ AUC, NRI, cNRI, IDI와 같은 방법들이 많이 이용되고 있다. AUC는 분포의 차이를 보는 것이기 때문에 실제로 유의한 차이를 얻기 어렵다는 제한점을 가지고 있고 (Demler, Pencina, and D'Agostino, 2012), NRI의 경우 예측확률에 대한 정보를 그대로 이용하지 않고 재분류된 사람 수에 대한 정보만 이용하기 때문에 정보의 손실이 있다. 또, 예측확률의 평균 차이를 이용하는 IDI의 경우는 분산이 종속된 T 검정(Paired T-test)의 형태로 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포를 만족하지 않을 때 적합한 방법이라고 볼 수 없다. 이에 본 논문에서는 일반적으로 이용되는 네 가지 방법들을 소개하고 cNRI에 순위에 정보까지 포함하는 확장된 mNRI 방법을 제안하여 새로운 바이오마커의 여러 가지 분포와 질병에 따른 오즈비의 크기에 따라 각 방법들의 검정력을 비교하였다.

모의실험에서 표준정규분포를 따르고 오즈비가 1.5인 기준에 알려진 인자 1개와 새로운 바이오마커 1개가 추가된 모형을 비교하였다. 새로운 바이오마커의 분포는 정규분포, 균등분포, 로지스틱분포, 이중지수분포로 가정하였고 오즈비는 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 2.0으로 설정하여 자료를 생성하였다.

Δ AUC의 경우 새로운 바이오마커의 분포와 관계없이 가장 낮은 검정력을 보였고 NRI의 경우도 cNRI와 IDI, mNRI에 비해 낮은 검정력을 보였다. 새로운 바이오마커의 분포가 정규분포와 균등분포에서는 IDI가 가장 높은 검정력을 보였다. 다음으로 꼬리가 두꺼운 분포인 로지스틱분포, 이중지수분포에서는 본 연구에서 제안한 mNRI 방법이 가장 높은 검정력을 보였다. 그러나 유병률이 커질수록 새로운 바이오마커의 분포와 관계없이 mNRI와 IDI의 검정력은 큰 차이가 없었다. 이는 질병발생 예측확률은 0에서 1사이이기 때문에 유병률이 증가하면 꼬리가 두꺼운 분포에서 꼬리부분이 사라지기 때문에 이와 같은 결과를 보인다고 볼 수 있다.

이처럼 실제 바이오마커의 분포의 가정을 고려하지 않는다면 예측력 향상에 기여한 바이오마커를 제대로 찾아내지 못하는 오류가 생길 수 있다. 새로운 바이오마커의 분포는 예측력을 평가하는 데에 있어 영향을 미치는 중요한 요인으로 고려되어야 한다.

본 연구에서 mNRI의 검정통계량은 윌콕슨 부호-순위 검정을 기반으로 만들었기 때

문에 바이오마커의 분포가 비대칭분포에서의 이용은 적합하지 않다. 또한 이 모든 방법들의 검정통계량은 회귀 모형에서 각 회귀계수의 방향성(Directionality)에 대해 강한 영향을 받기 때문에 이에 대한 조정이 필요하다 (Seshan, Gonen, and Begg, 2012). 추후 이러한 경우에 대한 통계량 연구가 필요하다.

참고문헌

DeLong, E. R., DeLong, D. M., and Clarke-Pearson, D. L. 1988. "Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach". *Biometrics*. 44(3): 837 - 45.

Pencina, M. J., D'Agostino, R. B. Sr., D'Agostino, R. S. Jr., and Vasan, R. S. 2008. "Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond". *Statistics in Medicine*. 27(2): 157-72.

Pencina, M. J., D'Agostino, R. B. Sr., and Steyerbergd, E. W. 2011. "Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers". *Statistics in Medicine*. 30(1): 11-21.

Cook, N. R., and Paynter, N. P. 2011. "Performance of reclassification statistics in comparing risk prediction models". *Biometrical Journal*. 53(2): 237-58.

Wilcoxon, F. 1945. "Individual comparison by ranking methods". *Biometrics*. 1(6): 80-3.

Demler, O. V., Pencina, M. J., and D'Agostino, R. B. Sr. 2012. "Misuse of Delong test to compare AUCs for nested models". *Statistics in Medicine*. 31(23): 2577-87.

Seshan, V. E., Gonen M., and Begg. C. B. 2012. "Comparing ROC curves derive from regression models". *Statistics in Medicine*. 32(9): 1483-93.

ABSTRACT

Nonparametric method to assess the predictive value of the new biomarker

Joo, Woo Hyun

Dept. of Biostatistics and Computing

The Graduate School

Yonsei University

In clinical study, evaluating the predictive value of the new biomarkers is very important. Comparison of the area under the receiver operating characteristic(ROC) curve(AUC), the net reclassification improvement(NRI), the category-free NRI(cNRI) and the integrated discrimination improvement(IDI) are popular measure of incremental usefulness of markers added to risk prediction model. In this paper, we proposed a modified NRI(mNRI) which added the information of ranks for predicted value.

Simulation was conducted to compare the statistical power for these statistics by varying distribution of biomarker, prevalence of disease, size of the odds ratio of new biomarker for target disease.

Results showed that AUC has the lowest power regardless of the distribution of new biomarker. For normal distribution and uniform distribution, the IDI always was the highest power. In the case of a heavy-tailed distribution such as logistic distribution and double exponential distribution, the power of the mNRI was the highest. However, the statistical power of the IDI and mNRI was not different as

prevalence of disease increase.

The results would be helpful to choose an appropriate method for evaluating the predictive value of new biomarker.

key words : biomarker, statistical power, AUC, NRI, IDI