

임상연구 설계 및 통계학적 분석 방법

Clinical Research Design and Biostatistical Methods

Kijun Song, Mooyoung Han, My-Young Cheong, Kil Seob Lim,
Dong Kee Kim

From the Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Purpose: To proceed effectively with clinical research requires an understanding of the fundamental principles of study design and biostatistical methods. In this article, we identified and summarized basic clinical research designs and some of the key biostatistical methods that have been commonly used in clinical research.

Materials and Methods: In an observational study, cross-sectional, case-control and Cohort designs were illustrated and compared. In a clinical trial study, parallel group design and cross-over designs were described according to their characteristics. Also, the biostatistical methods for their usages classified and summarized.

Results: Understanding and evaluating research design are part of the process researchers must use to determine both the quality and usefulness of their research. Adequate applications to biostatistical methods are need; i.e., descriptive statistics, Student's t-test, ANOVA, nonparametrics, categorical data analysis, correlation and regression, and survival analysis.

Conclusions: Research findings are used by clinical researcher to guide their practice and reduce their uncertainty in clinical decision making. However, to understand how to interpret research results, it is important to be able to understand basic statistical concepts and types of study design. Clinicians should also appropriately choose the biostatistical methods to suit their purposes. (**Korean J Urol 2005;46:835-841**)

Key Words: Research design, Biostatistics

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 8 호 2005

연세대학교 의과대학 의학통계학과

송기준 · 한무영 · 정미영
임길섭 · 김동기

접수일자 : 2005년 4월 26일
채택일자 : 2005년 5월 31일

교신저자: 김동기
연세대학교 의과대학
의학통계학과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2491
FAX: 02-364-8037
E-mail: dkkimbios@yumc.
yonsei.ac.kr

이 논문은 보건복지부 중점공동연구지원 연구개발사업(02-PJ1-PG1-CH02-0003)의 연구비 지원을 받아 이루어졌음.

서 론

최근 임상의학연구에서는 수집된 환자 자료의 정보가 방대해지고 분석내용이 복잡해짐에 따라, 이를 분석하고 실제에 적용할 수 있는 적절한 임상연구 설계 방법과 그에 따른 다양한 통계학적 분석 방법이 요구되고 있다. 국내외 대부분의 의학학술지에서는 연구자가 주장하는 내용이 통계학적 유의성을 통해 검증되었는지와, 이 과정에서 사용된 통계학적 방법이 타당한지가 연구 논문의 게재 여부를 결정짓는 중요한 요소가 되고 있다. 이에 따라 임상의학연구를 수행할 때 적절한 연구설계 방법을 적용하는 것은 필수적인 사항으로 인식되고 있고, 또한 연구를 통해 도출된 결론을 일반화시키기 위해 연구 목적에 부합되는 통계학적

방법을 적용할 필요성이 점차 높아지고 있다. 현재 임상의학 연구에서는 통계학적 방법의 사용빈도가 높아지고 적절한 분석 방법의 적용에 대한 필요성이 증대됨에 따라, 통계학자들과의 공동연구를 통해 통계학적 방법의 사용범위를 확대해 나가고 있다.¹⁻³ 그러나 아직까지는 인력 및 여건의 부족으로 인하여 연구설계 방법 및 통계학적 분석 방법에 대한 이해가 부족하거나, 부적절한 분석 방법을 적용하거나, 혹은 분석 결과에 대한 정확한 해석이 이루어지지 않는 등 연구목적에 맞는 연구결과를 도출해내지 못하는 경우가 많다.^{4,5} 그러므로 임상의학연구를 진행함에 있어, 적절한 연구설계 방법을 적용하고 또한 그에 따른 통계학적 분석 방법을 알맞게 적용하는 것은 연구자가 좋은 연구성과를 얻기 위해 필수적인 일이라고 할 수 있다.¹⁶

대상 및 방법

본 연구에서는 임상의학연구의 분야의 연구에 몸담고 있는 연구자들을 위하여, 기본적인 임상의학연구의 설계 방법과 통계학적 분석 방법들을 요약하여 개괄적으로 소개하고자 한다. 임상연구에 적용되는 연구설계 방법들에서는 여러 가지 다양한 분야 중 관찰역학 연구방법으로 횡-단면 연구 설계, 환자-대조군 연구 설계, 코호트 연구 설계 방법을 중심으로 소개하고 임상시험 연구방법으로 병행집단 연구 방법과 교차계획 연구방법을 위주로 소개한다. 또한, 일반 인구집단을 대상으로 하는 연구와 병원의 환자들을 대상으로 하는 연구 방법을 간략히 비교하고 일반적으로 임상의학연구에 주로 사용되는 통계학적 분석 방법들을 그 분석목적에 따라 요약하여 정리한다.

결 과

1. 임상연구설계 방법

1) 관찰역학 연구 (observational study)

(1) 횡-단면 연구 (cross-sectional study); 횡-단면 연구는 시간적인 관점에서 위험인자에 대한 노출과 질병발생이라는 사건이 거의 동시에 이루어지는 경우에 적용되는 연구설계 방법이다.¹⁷ 연구대상들은 특정한 시점에서 모집단에서 확률적으로 얻어진 표본 집단이 되는데, 이때 질병을 갖고 있는 대상들은 질병의 존재 여부만을 알고 있을 뿐 그 유병 기간에 대한 정보는 없는 경우이다. 이러한 횡-단면 연구설계 방법의 특징은 다음과 같다.

- 시간 및 비용 등의 제약을 덜 받고 동시에 여러 종류의 질병과 위험인자와의 관련성을 파악할 수 있기 때문에 임상연구에서 흔히 적용된다.
- 시간적으로 위험인자와 질병발생에 관한 선후관계의 정보가 명확하지 않기 때문에 위험인자에 따른 질병의 진행

등에 관한 인과적 추론 (causal inference)을 하기가 어렵다.

- 표본집단이 대표성을 갖기 위해서는 비교적 연구대상 수가 커야 하며 여러 개의 질병 발생 위험인자 중에서 특정 인자만을 찾아내기가 어려운 면이 있다.
- 이 방법으로 알 수 있는 것은 위험인자와 질병 간의 단순한 관련성 (association) 여부인데, 흔히 유병비 (prevalence ratio)를 그 척도로 사용한다.

횡-단면 연구방법의 기본 틀은 Fig. 1과 같이 나타낼 수 있다.

(2) 환자-대조군 연구 (case-control study); 환자-대조군 연구설계 방법은 위험인자와 질병 간의 관계를 규명하기 위하여 특정한 질병을 가진 환자군과 그렇지 않은 대조군의 독립적인 두 집단을 그 연구대상으로 삼는다.¹⁷ 두 군에서 의심되는 위험인자에 노출되었는지의 과거력을 조사하여 그 노출 분율을 두 군 간에 비교함으로써 질병발생과 위험인자간에 관련성이 존재하는지 판단하는 방법으로써 그 특징을 요약하면 다음과 같다.

- 상대적으로 비용 및 필요한 연구대상의 수가 적으며 비교적 단기간 내에 연구를 수행할 수 있고 드물게 발생하거나 잠복기간이 긴 질병을 연구할 수 있다.
- 위험인자에 관한 노출 경험 등의 정보가 기억이나 과거의 기록에 의존하기 때문에 상대적으로 편이 (bias)가 개입될 수 있다.
- 필요로 하는 다양한 위험인자에 관한 정보 수집이 제약적이다.
- 적절한 대조군의 선정이 어렵다는 점과 연구에서 통제해야 할 변수에 관한 정보를 수집하지 못하는 경우가 발생하기도 한다.
- 관련성을 측정하는 척도로서 비차비 (odds ratio)를 사용하는데, 여기에서 odds는 의심되는 위험인자에 관해 노출이 되어 있을 확률을 노출이 되어 있지 않을 확률로 나누어 준 값이다. 비차비는 질병이 있는 경우의 odds와 질병이 없는 경우의 odds를 비 (ratio)의 형태로 표현한 것이다.

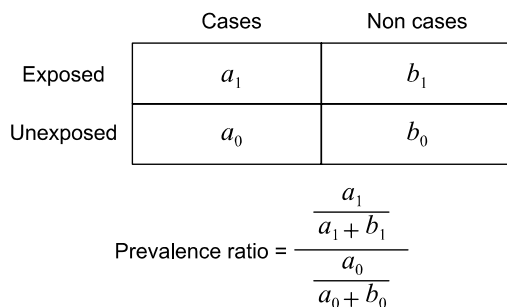


Fig. 1. Design of a cross-sectional study.

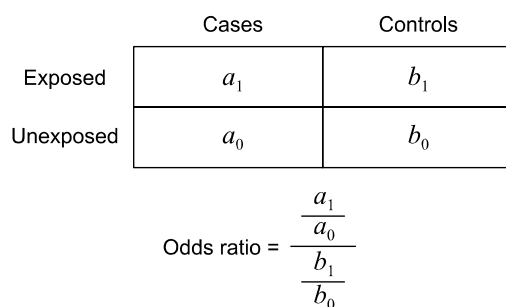


Fig. 2. Design of a case-control study.

	Disease develops	Population-time
Exposed	a_1	L_1
Unexposed	a_0	L_0

$$\text{Incidence density ratio} = \frac{\frac{a_1}{L_1}}{\frac{a_0}{L_0}}$$

Fig. 3. Design of a Cohort study.

환자-대조군 연구의 틀과 비차비에 관한 식은 Fig. 2와 같이 표현된다.

(3) 코호트 연구 (cohort study); 코호트 연구는 연구하고자 하는 질병이 발생하기 이전에 연구대상집단 (코호트)에 대하여 의심되는 위험인자들에 대한 노출 여부의 정보를 미리 조사하고 장기적으로 대상집단을 관찰한 후, 발생하는 질병과 의심되는 인자와의 관련성을 파악하고자 하는 설계 방법이다.¹⁷ 코호트 연구의 특징을 요약하면 다음과 같다.

- 코호트 연구 방법은 위험인자에 관한 노출에서부터 질병 발생까지의 진행과정을 관찰할 수 있고 위험인자에 대한 노출의 수준을 반복적으로 측정할 수 있다.
- 연구자가 특별히 관심 갖고 있는 인자들을 연구자의 의도에 따라 포함시킬 수 있고 원인과 결과에 대한 인과적 추론을 비교적 분명하게 할 수 있다는 장점을 가지고 있다.
- 연구 방법의 특성상 연구자의 노력과 연구 기간 및 비용이 대규모로 소요된다는 제약이 있다.
- 다소 장기간 동안 관찰해야 하므로 연구가 종료되기 이전에 연구대상들이 중도에 추적 불능 상태로 탈락되어 질 가능성이 있어 극단적으로는 연구자체가 실패할 경우도 있다.
- 연구기간 동안 질병의 진단 및 검사 방법과 그 기준 등이 변화할 수도 있고 연구대상자들의 위험인자에 대한 노출 상태가 변할 수도 있다.
- 매우 드물게 발생하는 질병인 경우에는 적용하기가 부적절하다.
- 인자와 질병 발생과의 관련성은 질병 발생비 (incidence density ratio) 혹은 상대 위험도 (relative risk)로 측정하는데, 이것은 위험인자에 노출된 대상들의 질병 발생률을 노출되지 않은 대상들의 질병 발생률로 나누어준 값이다.

코호트 연구 방법의 틀은 Fig. 3과 같이 나타낼 수 있다.

2) 임상시험 연구 (clinical trial study)

(1) 병행집단 연구 (parallel groups study); 임상시험에서

가장 흔히 적용되는 연구설계 방법으로서, 연구대상을 확률적인 (random) 방법에 의하여 두 개 이상의 독립된 집단으로 나누고 서로 다른 처리 (treatment)를 하여 그 결과를 비교하는 방법이다. 여기에서 처리는 약물의 투여 혹은 임상적인 치료 등을 말하는데, 병행집단 연구는 크게 집단비교 설계 (group comparison design)와 쌍 병행집단 설계 (matched pair parallel group design)로 나눌 수 있다. 집단비교 설계는 전술한 병행집단 연구의 개념을 그대로 적용하면 되고, 쌍 병행집단 설계는 연구대상자들을 사전에 특정한 기준, 예를 들어 성별, 연령, 환자의 상태 등에 따라 같은 것끼리 짝을 지어 놓고 확실적인 방법에 따라 각 집단에 처리를 달리 하는 방법이다. 이러한 연구설계 방법에 따라 관찰된 결과의 통계적 분석 방법은 자료의 형태나 표본의 크기에 따라 다르게 적용될 수 있는데, 병행집단 연구의 특징을 요약하면 다음과 같다.¹⁸⁻²²

- 임상시험을 수행하기가 비교적 간단하고 용이하다.
- 수월한 통계분석 방법을 적용시킬 수 있고 그 결과에 대한 해석 또한 직접적이다.
- 다른 비교설계 (comparative design) 방법들보다 많은 연구 대상수를 필요로 하고 그에 따른 연구비용 문제가 야기될 수 있다.
- 쌍 병행집단 설계는 집단비교 설계에 비해 처리 결과에 대한 변동량 (variability)을 줄일 수 있고, 더 작은 표본수를 필요로 한다. 반면에 예후적 특성들이 명확히 정의되지 않으며 연구대상 모집에 다소 많은 시간이 소요된다.
- 특정한 처리가 결정되면 각 집단은 동일한 처리만을 받기 때문에 처리 결과에서 나올 수 있는 환자 간 (inter-patient) 변동량과 환자 내 (intra-patient) 변동량을 구분하여 측정할 수 없다. 따라서 병행집단 연구설계 방법은 환자 내 변동에 비해서 상대적으로 환자 간의 변동량이 적은 경우에 적합하다.

(2) 교차계획 연구 (cross-over study); 두 가지 이상의 처리 효과를 비교하기 위하여 연구 대상에게 모든 처리를 일정 시간의 간격을 두고 하는데, 어떤 처리를 먼저 할 것인가의 결정은 확률적으로 해주는 방법이 교차계획 설계이다. 이 설계 방법에는 여러 가지 형식들이 존재하는데, 가장 간단하고 또한 많이 이용되는 방법은 두 시기 (2-period) 교차계획으로서 이것은 두 가지의 처리를 일정한 간격을 두고 순서를 바꾸어 가며 진행하는 것이다. 즉, 연구대상들을 확률적으로 두 집단으로 나눈 후, 한 집단에는 첫 번째 처리를 먼저 하고 일정 시간이 지난 후에 두 번째 처리를 하고 다른 집단에는 그 처리의 순서를 바꾸어 진행한다. 이러한 교차계획 설계는 시기의 수와 처리의 수에 따라 좀더 복잡한 설계 방법으로 확장이 가능한데, 일반적인 특징들을 살펴

보면 다음과 같다.^{23,24}

- 연구대상 자신이 대조군이 되므로 대조군 선정에 따르는 편이가 줄어들며, 임상시험 대상자의 선발이 비교적 쉽다.
- 모든 대상자들이 모든 처리를 받기 때문에 필요한 표본 수가 줄어들고 이에 따른 연구비용이 줄어든다.
- 본태성 고혈압, 정신 질환 등과 같은 만성적 질환에 대한 약효의 비교 등에 유리하다.
- 첫 번째의 처리만으로 질병이 치료되거나 질병의 양상이 달라지는 경우, 혹은 처리와 관계없이 증상이 소실되거나 주기적으로 변하는 경우에는 적용하기 어렵다.
- 처리의 잔류효과 (carry-over effect)가 장기간 계속되는 경우에는 적용하기가 부적절하다.
- 안정성 (safety) 시험처럼, 약물의 부작용 발생에 관한 비교를 위한 방법으로는 부적절하다.

3) 인구집단자료와 병원자료에 기초한 연구의 비교: 임상 연구에서는 일반 인구집단을 대상으로 하는 연구뿐만 아니라, 병원자료에 기초한 연구를 수행하는 일이 더욱 빈번하게 존재한다. Table 1을 통하여 일반 인구집단을 대상으로 하는 연구와 병원자료를 기초로 하는 연구의 특징들을 간략하게 비교하였는데, 그 내용은 다음과 같다. 먼저, 연구대상에서 인구집단 연구의 경우는 일반인구집단을 그 대상으로 하고 병원자료 연구에서는 환자 혹은 자원자 (volunteer)를 주 대상으로 한다. 일반 인구집단 연구는 질병과 관련 있는 위험 인자를 찾고자 하는 연구 목적을 갖고 있고 병원자료 연구의 경우는 치료 혹은 처치의 효과나 질병의 예후 등을 예측하고자 하는 목적에서 주로 적용된다. 연구비용

의 측면에서는 병원자료 연구의 경우에서 상대적으로 덜 소요되는 반면 연구 결과를 인구집단 전체로 일반화시키는 데에는 다소 제약이 따른다.

병원자료에 기초한 연구는 일반적으로 병원 내에 있는 환자들을 그 대상으로 하기 때문에 병원에서 확보하고 있는 정보들을 활용하기가 수월하므로 상대적으로 무응답 (non-response)에 의한 편이가 줄어든다. 또한, 과거력 등에 관한 정보의 수집에서 회상 (recall) 편이의 개입을 통제할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 그러나 병원자료를 이용한 연구에서 특히, 환자-대조군 연구의 경우 병원 내 대조군이 인구 집단의 대표성을 확보할 수 있는지에 관한 선택 (selection) 편이를 야기할 수 있다는 단점이 있다.²⁵ 통계학적 분석방법으로는 인구집단 대상의 경우, 표준적인 통계분석 기법이 사용되나 병원자료 연구에서는 경우에 따라 기저변수 (baseline variable)의 통제 등 복잡한 기법이 요구되기도 한다.

2. 통계학적 분석 방법

Table 2는 일반적으로 임상의학연구에 주로 사용되는 통계학적 방법들을 요약한 것으로, 통계분석 방법은 크게 기술통계학 (descriptive statistics)적 분석과 추측통계학 (inferential statistics)적 분석으로 구분할 수 있는데, 각 분야의 방법들을 하위 범주로 묶어서 정리하면 다음과 같다.²⁶⁻²⁸

1) 기술통계학적 분석 방법

(1) 기술통계량 (descriptive statistics); 연구 대상에 대해 그 특성을 파악 및 요약하고 정의하는데 사용되고 구체적인 통계학적 분석 이전에 사용된다. 연구 자료를 요약하여 나타내는 통계량은 자료의 중앙집중성을 나타내주는 지표와 자료의 퍼짐의 정도를 나타내는 지표로 구분할 수 있다. 중앙집중성을 표현하는 데 쓰이는 통계량으로는 평균 (mean), 중위수 (median) 등이 있는데, 중위수는 자료에 극단적으로 크거나 작은 값이 존재하는 경우 혹은 자료의 분포가 왜곡되어 (skewed) 있는 경우처럼, 평균을 그 대표값으로 쓰기에 부적절한 경우 사용된다. 퍼짐의 정도를 나타내는 통계량으로는 분산 (variance), 범위 (range) 등의 통계량이 상황에 따라 적절히 활용되는데, 분산은 자료의 변동이 평균을 중심으로 얼마나 퍼져 있는지를 나타내는 지표이고 여기에 제곱근을 취한 것이 표준편차 (standard deviation)이다. 범위는 평균을 쓰기 부적절한 상황에서 중위수를 쓰는 것처럼 표준편차에 대체적으로 쓰이는 지표이다.

2) 추측통계학적 분석 방법

(1) t-검정 (t-test); 일반적으로 Student's t-test라고 하면 독립된 두 집단의 t-test (independent t-test)의 의미로 많이 사용된다. 이 경우 두 집단의 분산이 서로 같은지 다른지에 따라

Table 1. Comparison of population-based and hospital-based studies

	Population-based study	Hospital-based study
Study	General population	Patient and/or normal volunteer
Selection	Random sampling under fixed design	Total patients under fixed criteria
Objective	Risk factor for a disease	Treatment effect or disease prognosis
Cost/benefit	Very expensive	Less expensive
Results	Generalization	Limited to treatment effect or prognosis
Statistical work	Less complicated, standard biostatistical methods	More complicated, advanced biostatistical methods

Table 2. Common statistical methods used in clinical research

Category	Analysis method	Use
Descriptive statistics	Table and graphs Statistics	Frequency table, histogram, bar chart Mean, median, mode, standard deviation, variance
t-test	Independent t-test Paired t-test	Comparison of mean of independent 2 groups Comparison of pre and post mean of a group
ANOVA	One-way ANOVA Two-way ANOVA Multiple comparison or post-hoc test ANCOVA Repeated measures ANOVA	Comparison of means between groups ANOVA with 2 factors Pairwise comparison between groups after ANOVA Comparison of multiple group with controlling baseline covariate Comparison of means in times or groups
Nonparametric statistical analysis	Wilcoxon rank sum test, Mann-Whitney U test Wilcoxon signed-rank test Kruskal-Wallis test Spearman correlation	Nonparametrics of independent t-test Nonparametrics of paired t-test Nonparametrics of one-way ANOVA Nonparametrics of Pearson correlation analysis
Categorical data analysis	χ^2 -test Fisher's exact test Trend test McNemar test Cochran-Mantel-Haenszel test Kappa	Testing independence or homogeneity of rxc contingency table An alternative method of χ^2 -test when a cell expected frequency is less than 5 Testing linear trend of ordinal data Comparing proportions with a binary matched-pair responses Testing conditional independence in 2x2xK contingency tables Analyzing agreement of multiple observers
Correlation analysis	Pearson correlation	Correlation between 2 continuous variables
Regression	Linear regression Logistic regression	Regression with continuous dependent variable Regression with binary dependent variable
Survival analysis	Kaplan-Meier product limit estimation Log-rank test or Wilcoxon test Cox's proportional hazard regression	Estimation of survival function Comparison of estimated survival function Regression to analyze the risk factors for survival time

서 검정방법이 달라지므로 사전에 분산의 동등성 여부를 검정하여야만 한다. Paired t-test는 동일한 대상에 대해 전후의 차이를 비교하는 방법이다.

(2) 분산분석 (ANOVA); 셋 이상의 집단의 평균에 차이가 있는가를 검정하고자 할 경우에 사용된다. 분산분석에서 측정값에 영향을 미친다고 생각되는 효과를 요인 혹은 인자 (factor)라고 하는데, 요인의 수가 하나인 경우를 일요인

분산분석 (one-way ANOVA), 둘인 경우를 이요인 분산분석 (two-way ANOVA)이라고 한다. 분산분석의 결과가 통계학적으로 유의한 경우 집단 간의 비교가 실시되는데, 이 절차를 다중비교 (multiple comparison) 혹은 사후검정 (post-hoc analysis)이라고 한다. 다중비교의 방법으로는 주로 Bonferroni 방법, Tukey 방법, 혹은 Scheffé 방법 등이 쓰인다. 공분산 분석 (ANCOVA)은 기저변수 (예를 들면, 연령과 같은 환자

의 기초변수 등)를 통제하는 분산분석법이며, 반복측정자료의 분산분석(repeated measures ANOVA)은 어떤 실험을 함에 있어 동일한 실험대상에 대하여 실험 조건(experimental condition)을 달리하거나 또는 여러 다른 시점에서 반복적으로 특정한 값을 측정하는 경우에 시점 간의 차이 혹은 집단 간의 차이를 비교할 때 사용한다.

(3) 비모수 통계분석(nonparametric statistical analysis); 관찰된 자료의 수가 적은 경우 혹은 자료가 정규분포를 가정하기 어려운 경우에 효율적으로 사용할 수 있다. 이 경우 대표값으로는 평균보다는 중위수가 흔히 쓰인다. 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank sum test)은 두 개의 표본이 동일한 중위수를 갖는지를 검정하기 위한 방법으로 모수적 통계분석방법 중 Student's t-test에 대응되는 비모수적 방법이다. 일반적으로 윌콕슨 순위합 검정과 맨-휘트니 U 검정(Mann-Whitney U test)은 같은 결과를 제공한다. 윌콕슨 부호순위 검정(Wilcoxon signed-rank sum test)은 모수적 통계 분석 방법인 paired t-test에 대응되는 분석방법이다. 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test)은 세 개 이상의 집단의 중위수가 동일한지 검정하기 위한 방법으로 모수적 통계 분석 중 일요인 분산분석에 대응되는 비모수적 검정방법이다.

(4) 범주형 자료분석(categorical data analysis); 분석하고자 하는 자료가 연속형 자료가 아닌 이산형 자료인 경우에 사용한다. χ^2 검정(χ^2 -test)이 대표적인 검정방법인데 rxc 형태의 분할표(contingency table)에서 독립성이나 동질성을 알아보하고자 할 때 사용된다. 이 경우 주의할 점은 한 cell의 기대도수(expected frequency)가 5 미만일 경우에는 χ^2 -test 보다는 Fisher's exact test를 적용하는 것이 적절한 방법이다.²⁶ 또한 rxc 형태의 자료가 순위형(ordinal)의 성격을 가지고 있을 때는 기존의 χ^2 -test를 그대로 적용시키기보다는 순위형 변수의 증가 혹은 감소 추세(trend; 특히 선형적인 추세)에 대해 검정하는 방법이 적용될 수 있다. McNemar test는 동일 환자에 대해 반복적으로 이분형 변수를 관찰하였을 때 분석하는 기법이다. 이때는 이분형 변수의 전후 비교에서만 사용된다. Cochran-Mantel-Haenszel test는 두 개의 이분형 변수의 연관성을 검정할 때, 이 두 변수에 영향을 줄 수 있는 제3의 변수를 통제할 필요가 있을 때 적용된다. Kappa 계수(Kappa index)는 둘 이상의 진단 방법 혹은 검사자간의 일치도(agreement)를 판단하기 위하여 사용된다. 그 일치도의 정도를 0부터 1 사이의 값으로 판단하는데, 이 값이 0.75보다 크면 매우 일치도가 높은 것으로 평가하고 0.4 이하이면 일치도가 낮은 것으로, 0.4에서 0.75 사이인 경우는 보통정도의 일치도라고 평가한다.²⁹

(5) 상관분석(correlation analysis); 두 개의 연속형 변수들간에 어떠한 연관성이 존재하는지 알아보기 위한 방법이

다. 상관관계의 척도로서는 피어슨(Pearson)이 제시한 상관계수가 대표적이다. Pearson 상관계수는 표본의 수가 많거나, 보고자 하는 변수가 정규분포를 따른다는 가정이 있어야 한다. 만약 표본의 수가 적거나, 측정 자료가 정규분포를 따른다고 가정하기 어려운 경우에는 상관분석의 비모수적인 방법인 스피어만 상관분석(Spearman correlation analysis)을 사용한다.

(6) 회귀분석(regression analysis); 분석하고자 하는 주변수(outcome, 혹은 종속변수)가 연속형 변수일 때, 이 주변수에 영향을 주는 변수(독립변수)와의 인과관계를 규명하고자 할 때 사용된다. 이 경우, 독립변수가 두 개 이상인 다중회귀모형(multiple regression model)이 주로 쓰이는데, 주의할 점은 독립변수들 사이에 상관관계가 높아서는 안 된다는 것이다. 또한 종속변수의 값을 예측하고자 할 때, 예측모형의 구축을 위해 유의한 변수를 선택하는 방법이 적용되는데, 전향적 선택법(forward selection method), 후향적 소거법(backward elimination method), 단계적 선택법(stepwise selection method) 등이 쓰인다.

(7) 로지스틱 회귀분석(logistic regression); 회귀분석을 적용해야 하는 상황에 종속변수가 두 가지 값만을 취하는 질적 변수(예를 들면, 질병의 유/무 등)여서, 일반적인 선형 회귀분석을 그대로 적용할 수 없을 때 사용되는 방법이다. 이때, 독립변수가 종속변수에 미치는 영향은 주로 비차비로써 표현되며, 비차비가 적용될 때는 추정된 비차비에 대한 95% 신뢰구간을 같이 표현하는 것이 적절하다.

(8) 생존분석(survival analysis); 생존시간(survival time)에 관한 추정을 하거나 두 개 혹은 그 이상의 집단의 생존함수(survival function)를 비교할 때, 그리고 생존 혹은 사망이라는 사건의 발생 및 생존시간에 영향을 주는 위험 인자를 분석하고자 할 경우 사용된다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정법에 의한 생존곡선이 생존율을 추정하는 데 주로 사용되고, 두 집단 이상의 생존율을 비교하는 데는 log-rank 검정법과 Wilcoxon 검정법이 사용된다. 또한 생존시간 및 사건에 영향을 미치는 위험인자를 찾기 위해서는 일반적으로 Cox의 비례위험모형(proportional hazard model)을 이용한다. 이때 각 독립변수에 따른 생존에 미치는 위험은 위험비(hazard ratio)와 95% 신뢰구간으로 표현된다.

고 찰

지금까지 임상의학연구에서 기본적으로 적용되는 연구 설계 방법 및 통계분석 방법에 대하여 개괄적으로 소개하였다. 임상의학 연구자의 입장에서 모든 임상연구 설계 방법과 통계학적 방법 및 그에 따른 특성들을 정확히 파악하

는 것이 결코 쉬운 일이 아님은 주지의 사실이다. 그러나 본 연구를 통해 제시한 기본적인 임상연구 설계 방법 및 통계학적 분석 방법들을 통해 연구자가 연구목표를 수행하는데 적절한 연구설계 방법의 선택과, 자료의 특성을 정확히 파악하여 연구목적에 부합되는 통계적 분석 방법을 사용한다면 연구결과에 대해서 더 정확한 해석을 할 수 있으며 그에 따른 올바른 결론을 내릴 수 있을 것이다.

결 론

대량으로 얻어지는 전산화된 임상 정보와 가속적으로 발전하는 통계분석 패키지 등을 통해 편리하게 자료는 얻을 수 있지만, 부적절한 연구설계 방법의 적용은 연구의 진행을 더디게 할 것이고 많은 시행착오를 범하게 할 수 있다. 또한, 통계학적 분석 방법을 적절하게 적용하지 못하거나 통계학적 분석방법의 적용은 적절하게 하였으나 그 결과를 올바르게 해석하지 못한다면 좋은 의학연구의 결과를 도출해낼 수 없을 것이다. 본 연구를 통해 연구설계 방법 및 통계학적 분석 방법들을 소개하는 것은 연구자가 연구의 시작과 진행, 자료의 분석과 해석을 하는 데 있어 조금이나마 도움이 되고자 하는 것이다. 또한 이러한 방법들에 대한 소개는 향후 비뇨기과학회의 발전과 탁월한 연구성과의 도출을 위해서도 그 일조를 할 것이라고 판단한다.

REFERENCES

1. Altman DG. Statistical reviewing for medical journals. *Stat Med* 1998;17:2661-74
2. Altman DG. Statistics in medical journals: some recent trends. *Stat Med* 2000;19:3275-89
3. Altman DG, Goodman SN, Schroter S. How statistical expertise is used in medical research. *JAMA* 2002;287:2817-20
4. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994; 308:283-4
5. Altman DG. Poor-quality medical research: what can journals do? *JAMA* 2002;287:2765-7
6. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-94
7. Chinn S. Statistics for European Respiratory Journal. *Eur Respir J* 2001;18:393-401
8. Emerson JD, Colditz GA. Use of statistical analysis in the New England Journal of Medicine. *N Engl J Med* 1983;309:709-13

9. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6
10. MacArthur RD, Jackson GG. An evaluation of the use of statistical methodology in the Journal of Infectious Diseases. *J Infect Dis* 1984;149:349-54
11. Moss M, Wellman DA, Cotsonis GA. An appraisal of multivariable logistic models in the pulmonary and critical care literature. *Chest* 2003;123:923-8
12. Olsen CH. Review of the use of statistics in infection and immunity. *Infect Immun* 2003;71:6689-92
13. Rennie D. Freedom and responsibility in medical publication: setting the balance right. *JAMA* 1998;280:300-2
14. Sterne JA, Davey SG. Sifting the evidence what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001;322:226-31
15. White SJ. Statistical errors in papers in the British Journal of Psychiatry. *Br J Psychiatry* 1979;135:336-42
16. Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Ann Intern Med* 1988;108:266-73
17. Gordis L. *Epidemiology*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996;114-40
18. Chow SC, Liu JP. *Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2004;167-214
19. Good PI. *A manager's guide to the design and conduct of clinical trials*. 1st ed. New York: John & Wiley; 2002;47-64
20. Meinert CL, Tonascia S. *Clinical trials: design, conduct, and analysis*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1986;65-118
21. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 1983;50-122
22. Redmond CK, Colton T. *Biostatistics in clinical trials*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 2001;37-144
23. Senn S. *Cross-over trials in clinical research*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2002;1-153
24. Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 2003;1-106
25. Armitage P, Colton T. *Encyclopedia of biostatistics*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 1998;496-539
26. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 5th ed. Pacific Grove: Duxbury; 2000;273-496
27. Fisher VB, Lumley H. *Biostatistics: a methodology for the health sciences*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2004; 25-708
28. Lachin JM. *Biostatistical methods: the assessment of relative risks*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 2000;13-60
29. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74