



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

Guarantee-time bias가 있는 자료에서  
생존함수 추정 및 비교에 대한 연구

연세대학교 대학원

의학전산통계학협동과정

의학통계학전공

김 지 현

# Guarantee-time bias가 있는 자료에서 생존함수 추정 및 비교에 대한 연구

지도 남 정 모 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2017년 6월 일

연세대학교 대학원

의학전산통계학협동과정

의학통계학전공

김 지 현

김지현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 남 정 모 

심사위원 정 인 경 

심사위원 김 운 남 

연세대학교 대학원

2017년 6월 일

## 차 례

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| 표 차례                                   | iii |
| 그림 차례                                  | iv  |
| 국문 요약                                  | v   |
| 제 1장 서론                                | 1   |
| 1.1. 연구 배경 및 목적                        | 1   |
| 1.2. 연구 내용 및 방법                        | 2   |
| 1.3. 논문의 구성                            | 3   |
| 제 2장 이론적 배경                            | 4   |
| 2.1. Guarantee-time bias               | 4   |
| 2.2. Guarantee-time bias 해결을 위한 기존의 방법 | 6   |
| 2.2.1. Exclusion method                | 6   |
| 2.2.2. Landmark method                 | 6   |
| 2.2.3. Time-dependent Cox의 비례위험모형      | 7   |
| 제 3장 좌절삭자료에서 모수적 방법을 이용한 생존함수 추정       | 10  |
| 3.1. 우도함수                              | 10  |
| 3.2. Newton-Raphson 방법을 이용한 모수추정       | 11  |
| 제 4장 모의실험                              | 15  |
| 4.1. 자료의 생성                            | 15  |
| 4.2. 모의실험 설계                           | 17  |
| 4.3. 모의실험 결과                           | 18  |
| 4.3.1. 생존함수 추정 결과                      | 18  |
| 4.3.2. 위험비 추정 결과                       | 24  |
| 제 5장 실제 자료 적용                          | 38  |

|                        |    |
|------------------------|----|
| 제 6장 결론 및 고찰 . . . . . | 40 |
| 참고 문헌 . . . . .        | 43 |
| 영문 요약 . . . . .        | 45 |

## 표 차 례

|                                                                                        |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 표 1-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=500, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=1, True\ HR=1, \tau=0.5)$      | · · · · · 26 |
| 표 1-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=1000, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=1, True\ HR=1, \tau=0.5)$     | · · · · · 27 |
| 표 2-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=500, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=1, True\ HR=1, \tau=0.5)$      | · · · · · 28 |
| 표 2-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=1000, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=1, True\ HR=1, \tau=0.5)$     | · · · · · 29 |
| 표 3-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=500, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5)$  | · · · 30     |
| 표 3-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=1000, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5)$ | · · · 31     |
| 표 4-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=500, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5)$  | · · · 32     |
| 표 4-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교                                                    |              |
| $(N=1000, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5)$ | · · · 33     |
| 표 5. 1000번의 모의실험을 통한 고펀페르츠 분포 가정 하에서 추정치 비교                                            |              |
| $(N=500, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=1, True\ HR=1.0, \tau=0.5)$    | · · · · · 34 |
| 표 6. 1000번의 모의실험을 통한 고펀페르츠 분포 가정 하에서 추정치 비교                                            |              |
| $(N=500, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=1, True\ HR=1.0, \tau=0.5)$    | · · · · · 35 |

표 7. 1000번의 모의실험을 통한 고펀르츠 분포 가정 하에서 추정치 비교

$(N=500, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5)$  . . . . . 36

표 8. 1000번의 모의실험을 통한 고펀르츠 분포 가정 하에서 추정치 비교

$(N=500, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5)$  . . . . . 37

## 그 림 차 례

그림 1. 생존시간 와 복용시작 시점 에 따른 비복용군과 복용군 . . . . . 5

그림 2. 중간사건이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수

$(N=100000, p=0.5, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=1, \tau=0.5)$  . . . . . 20

그림 3. 중간사건이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수

$(N=100000, p=0.5, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=1, \tau=0.5)$  . . . . . 21

그림 4. 비례위험가정을 만족하지 않는 상황에서 중간사건이

발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수 . . . . . 22

그림 5. 자료의 생존시간이 고펀르츠 분포를 따르는 경우에

모수적 방법을 이용한 생존함수의 추정 . . . . . 23

그림 6. 4가지 방법에 따른 대장암 환자 중 이차암이 발생한 군과

발생하지 않은 군의 생존함수 . . . . . 39



## 국 문 요 약

### Guarantee-time bias가 있는 자료에서 생존함수 추정 및 비교에 대한 연구

특정 사건(예를 들면 사망, 질병 진행 등)을 추적 관찰하는 임상연구에서 임상시험에 등록된 환자들은 추적 관찰 기간 동안 중간사건(Intermediate event)을 경험하는 경우가 많다. 투약, 수술, 장기 이식 등이 중간사건의 예라고 할 수 있다. 이 경우 중간사건으로 인해 생존함수의 분포가 변하게 된다. 통계학적인 측면에서는 이를 좌절삭자료(left truncated data)라고 생각할 수 있다. 이러한 좌절삭자료에서 우중도절단자료(right censored data)와 동일한 기존의 생존분석 방법을 적용하여 분석하면 편향된 결과를 초래한다.

좌절삭자료에서 두 그룹의 생존함수를 추정하기 위해 기존의 unconditional Kaplan-Meier 추정량을 사용하게 되면 초반 시점에서 위험집단에 포함된 대상자 수가 매우 적어 추정량이 불안정해질 수 있다는 위험이 있다. 또한, conditional Kaplan-Meier 추정량을 사용하게 되면 해석이 어렵다는 문제점이 존재한다. 이에 본 연구는 약물역학 코호트 자료에서 특정 약의 복용여부에 따른 질병발생의 관계를 분석할 때 발생하는 guarantee-time bias를 좌절삭자료로 모델링하였고, 모수적 방법을 통해 생존함수 추정 방법을 제안하였다.

본 연구에서는 모의실험을 통해 guarantee-time bias를 제거할 수 있는 기존의 방법들과 모수적 방법을 비교 분석해 보았다. 생존함수 추정 시 모수적 방법의 성능이 가장 좋은 것으로 나타났으며 이를 통해 좌절삭자료에서 생존함수를 추정할 때 모수적 방법을 적용하는 것이 정확도를 높일 수 있는 방법이 될 것으로 기대된다.

---

핵심되는 말 : 생존 분석, guarantee-time bias, 중간 사건, 모수적 방법

## 제 1장 서론

### 1.1 연구 배경 및 목적

특정 사건(예를 들면 사망, 질병 진행 등)을 추적 관찰하는 임상연구에서 임상시험에 등록된 환자들은 추적 관찰 기간 동안 중간사건(Intermediate event)을 경험하는 경우가 많다. 투약, 수술, 장기 이식 등이 중간사건의 예라고 할 수 있다. 이 경우 중간사건으로 인해 생존함수의 분포가 변하게 된다. 통계학적인 측면에서는 이를 좌절삭자료(left truncated data)라고 생각할 수 있다.

환자들이 투약여부에 따라 복용군과 비복용군으로 나누어졌다면 이 두 그룹의 생존 함수를 비교하여 치료제의 효과를 평가하는 것이 일반적이다. 그러나 이러한 좌절삭자료에서 자료에 존재하는 길이 편의를 고려하지 않고 우중도절단자료(right censored data)와 동일한 기존의 생존분석 방법을 적용하여 분석하면 편향된 결과를 초래한다. 이때 발생하는 편의를 guarantee-time bias라고 부른다. Guarantee-time bias는 immortal time bias 혹은 time-dependent bias라고 부르기도 한다. Guarantee-time bias는 환자들을 추적 관찰한 시작 시점부터 첫 번째 투약 시점까지를 잘못 분류하여 발생하는 편의를 말한다. 즉, 복용군을 추적 관찰한 시작 시점부터 이미 투약을 하고 있다고 가정하고 분석을 하게 되면 편의가 발생하게 된다.

이에 특정 약의 투약여부 또는 약의 용량에 따른 질병발생의 관계를 분석할 때 발생하는 guarantee-time bias를 해결하기 위한 방법으로는 time-dependent Cox의 비례위험모형과 exclusion method가 제시되었다. 최근에는 실제 임상분야에서 분석방법이 편리하고 임의의 고정된 시점 landmark time을 설정함으로써 길이 편의를 제거하여 복용군과 비복용군의 올바른 비교를 가능하게 하는 landmark method가 주목받고 있다.

좌절삭자료에서 투약 여부에 따른 두 그룹의 생존함수를 추정하고자 할 때, 기존의 unconditional Kaplan-Meier 추정치를 사용하게 되면 초반 시점에서 위험집단에 포함된 대상자 수가 매우 적어 추정치가 불안하다는 문제점이 존재한다. 또한, conditional Kaplan-Meier 추정치를 사용하게 되면 해석의 어려운 점이 존재한다.

본 연구는 약물역학 코호트 자료에서 특정 약의 복용여부에 따른 질병발생의 관계를 분석할 때 발생하는 guarantee-time bias를 좌절삭자료로 모델링하고, 모수적 방법을 통해 생존함수 추정 방법을 제안한다. 또한, 기존의 방법들과 모수적 방법의 성능을 생존함수 추정과 위험비 추정의 두 가지 측면에서 비교하고자 한다.

## 1.2 연구 내용 및 방법

본 연구에서는 Nam and Zelen (2001) 연구의 기본 개념을 이용하기로 한다. 먼저 투약여부에 따른 복용군과 비복용군의 guarantee-time bias를 고려하지 않았을 때의 문제점을 소개하고, guarantee-time bias를 제거하기 위해 제안된 기존의 분석 방법들에 대해 소개하고자 한다. 또한 좌절삭자료에서 생존함수를 모수적 방법을 통해 새롭게 추정하고자 한다.

일반적으로 두 그룹의 생존함수를 비교하고자 할 때 사용되는 Cox의 비례위험모형은 guarantee-time bias를 고려하지 않았으므로 편향된 결과를 초래한다. Cox의 비례위험모형과 guarantee-time bias를 제거할 수 있는 기존의 exclusion method, landmark method, time-dependent Cox의 비례위험모형을 생존함수 추정과 위험비 추정 측면에서 새로운 방법과 비교·평가하고자 한다.

중간 사건 전후의 생존 함수, 중간 사건 발생의 비율, 중도절단 비율, 표본수의 여러 상황을 가정한 생존 자료를 생성하여 모의실험을 통해 각 상황에서 결과가 어떤 차이점이 있는지 살펴보고자 한다.

### 1.3 논문의 구성

제 1장에서는 연구의 배경 및 목적과 연구 내용 및 방법을 소개한다. 제 2장에서는 본 연구의 이론적 배경이 되는 gaurantee-time bias의 정의와 guarantee-time bias를 해결할 수 있는 기존의 방법인 exclusion method, landmark method, time-dependent Cox의 비례위험모형에 관한 이론적 배경과 개념을 정리한다. 제 3장에서는 모수적 방법을 통해 좌절삭자료에서 생존 함수를 추정하는 방법을 새롭게 제안한다. 제 4장에서는 모의실험을 통해 새로운 방법과 기존의 분석방법을 다양한 상황에서 비교·평가한다. 제 5장에서는 기존의 방법들과 새로운 방법을 실제 자료에 적용시켰을 때의 결과를 비교한다. 마지막으로 제 6장에서는 결론 및 고찰을 제시한다.

## 제 2장 이론적 배경

2.1에서는 guarantee-time bias에 대한 개념을 소개하고자 한다. 2.2에서는 guarantee-time bias를 해결하기 위한 기존의 3가지 방법의 개념을 간략하게 정리한다.

### 2.1 Guarantee-time bias

약물역학 코호트 연구에서 투약여부에 따라 복용군과 비복용군으로 나누고 치료제의 효과를 비교하고자 할 때, guarantee-time bias는 치료제의 효과가 유의한 쪽으로 편향된 결과를 초래한다. 보다 자세한 설명을 위해, 투약 효과와 사망 발생이 서로 독립인 코호트 연구를 고려하기로 한다. 이때 투약은 중간사건이 된다. 확률변수  $T$ 와  $W$ 가 각각 사망과 중간사건이 일어나기까지 걸린 시간이고 이 두 확률변수는 서로 독립이라고 하자. 중간사건을 나타내는 이분형 확률변수  $Z$ 는  $Z = I(W \leq T)$ 로 정의한다. 중간 사건이 발생하였다면 이분형 확률변수  $Z$ 의 값은 1, 중간 사건이 발생하지 않았다면  $Z$ 의 값은 0이 된다. 또한 중간 사건이 발생하였을 때 사망시간은  $T_1$ , 중간 사건이 발생하지 않았을 때의 사망시간은  $T_0$ 로 정의한다. 사망시간  $T$ 는  $T = (1 - Z)T_0 + ZT_1$ 로 정의할 수 있다(Nam and Zelen 2001).

그림1과 같이  $T_0$ 와  $W$ 를 무작위로 발생시켰다고 한다면,  $T_0$ 가  $W$ 보다 작은 환자는 비복용군으로 정의된다(환자 #1). 반면에,  $T_0$ 가  $W$ 보다 큰 사람은 누적 복용량에 따라 복용군으로 정의된다(환자 #2에서 4). 다시 말해, 복용군은 반드시 투약 시작 시점까지 생존하였거나 사망이 발생하지 않았음을 의미한다. 복용군은 생존시간이 길수록 고용량 복용군에 속할 확률이 높아진다. 이것이

바로 guarantee-time bias 현상이다. 즉, 복용군은 치료제를 투약 받고 다량의 치료제를 복용할 만큼 충분히 오래 살아있어야만 한다.

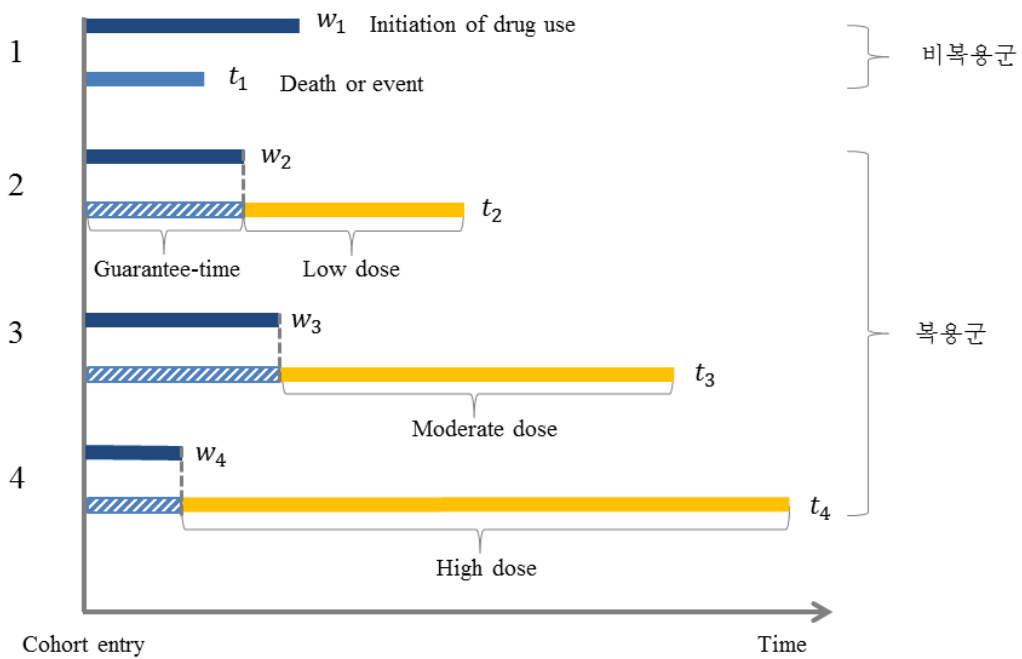


그림 1. 생존시간  $t_i$ 와 복용시작 시점  $w_i$ 에 따른 비복용군과 복용군

## 2.2 Guarantee-time bias 해결을 위한 기존의 방법

### 2.2.1 Exclusion method

Guarantee-time bias를 제거하기 위해 일반적으로 많이 사용되는 방법은 exclusion method이다(Anderson J 1983). Exclusion method는 추적 관찰 기간 동안 치료제를 복용한 사람을 복용군으로 정의하고, 이때 복용군의 생존시간은 추적 관찰 시작시점이 아닌 투약 시작 시점부터 정의된다. 비복용군은 추적 관찰 기간 동안 치료제를 복용하지 않은 사람으로 정의하고, 비복용군의 생존시간은 추적 관찰 시작 시점부터 정의된다. 그러나 이 방법은 여전히 편향된 결과를 초래한다.

### 2.2.2 Landmark method

Anderson, Cain, and Gelber (1983)가 제안한 landmark method는 임의의 고정된 시점 landmark time을 설정함으로써 guarantee-time bias를 제거할 수 있다. Landmark method에서는 landmark time 이전에 치료제 투약을 시작한 사람을 복용군으로 정의하고, landmark time 이후에 투약을 시작하거나 치료제를 복용하지 않은 사람을 비복용군으로 정의한다.

Landmark method를 이용하면 두 그룹의 생존함수의 올바른 비교가 가능하다는 것은 Nam and Zelen (2001)의 연구에서 수식적으로 증명되었다. 그러나 landmark method의 분석결과는 연구자가 임의로 설정한 landmark time에 의해 결정된다는 단점이 존재한다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 하성준 (2015)은 두 개의 landmark time을 사용한 multipoint landmark method를 제안하였으나 검정력이 크게 높아지지 않았다. Landmark method의 또 다른 단

점으로는 landmark time 이전에 사망한 사람들은 분석에서 제외되어 자료의 손실이 생긴다는 것이다. 따라서 landmark time을 길게 설정할 경우 자료의 손실이 많이 생겨 통계적인 검정력 또한 낮아진다는 것을 고려해야한다.

### 2.2.3 Time-dependent Cox의 비례위험 모형

Cox의 비례위험 모형(Cox's proportional hazard model)은 반응변수인 생존 시간과 공변량의 관계가 위험함수를 통해 표현된다. 위험함수(hazard function)는 임의의 시점  $t$ 에서 사건이 발생할 확률을 의미하고 수식적으로 표현하면 다음과 같다.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

여기서  $f(t)$ 는 임의의 시점  $t$ 에서의 확률밀도함수,  $S(t)$ 는 생존함수,  $H(t)$ 는 누적위험함수이다.

누적위험함수(cumulative hazard function)는  $H(t) = \int_0^t h(u)du$ 로 정의되므로 생존함수는 다음과 같이 표현된다.

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

Cox의 비례위험모형은 시간  $t$ 가 변화함에 따른 공변량에 대한 위험함수의 비가 일정하다는 비례위험가정을 만족해야 한다. Cox의 비례위험모형은 다음과 같다.



$$h(t|x) = h_0(t) \exp(\beta'x)$$

위 식에서  $h_0(t)$ 는 분포 가정이 주어져 있지 않은 기저위험함수(baseline hazard function)이며,  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ 는  $p \times 1$  벡터로 공변량  $x' = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ 의 효과를 추정하는 회귀계수로 공변량  $x_p$ 가 한 단위 증가할 때마다  $\exp(\beta_p)$ 만큼 위험률이 증가하게 된다.

Cox의 비례위험모형에서 공변량은 시간에 따라 변하지 않는 time-fixed 공변량을 포함하는 것이 일반적이다. 치료제의 투약 여부에 따른 두 그룹의 생존함수를 비교하고자 할 때 Cox의 비례위험모형을 사용하게 되면 guarantee-time bias가 발생한다. 실제 자료에서 복용여부는 시간에 따라 변하는 시간 종속 공변량이지만 Cox의 비례위험모형에서는 복용여부를 time-fixed 공변량으로 포함하여 분석하기 때문에 복용군에서 시간에 따라 변화하는 복용상태를 반영하지 못한다.

Guarantee-time bias를 제거하기 위한 방법으로는 Cox의 비례위험모형에 시간 종속 공변량(time-dependent covariate)을 포함한 time-dependent Cox의 비례위험모형을 사용할 수 있다. 시간 종속 공변량  $x(t)$ 를 포함한 time-dependent Cox의 비례위험모형은 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$h(t|x(t)) = h_0(t) \exp(\beta_{TD}x(t))$$

Time-dependent Cox의 비례위험모형은 복용여부를 시간종속 공변량으로 포함하기 때문에 시간에 따라 변하는 복용상태를 정확하게 반영할 수 있어 guarantee-time bias 문제를 해결할 수 있는 가장 정확한 방법으로 알려져 있다. 그리고 코호트 시작 시점부터 분석에 포함되기 때문에 모든 추적 관찰 자료를 사용한다는 장점이 있다. 모든 자료를 사용함으로써, 이 방법은 landmark method보다 통계적인 검정력을 높일 수 있다(Mi X 2016). 그러나 time-dependent Cox의 비례위험모형은 두 그룹의 생존함수를 추정하여 그래

프로 나타내기 어렵다는 문제점이 존재한다.

## 제 3장 좌절삭자료에서 모수적 방법을 이용한 생존함수 추정

이 장에서는 guarantee-time bias가 발생하는 자료, 즉, 중간사건이 발생한 자료를 좌절삭자료로 생각한다. 그리고 좌절삭자료에서 두 그룹의 생존함수를 추정하여 그래프로 나타내기 위해 모수적 방법을 제안하고자 한다.

### 3.1 우도함수

2.1에서 정의한  $W$ ,  $T_0$ ,  $T_1$ 의 확률밀도함수는  $g(w)$ ,  $q_0(t)$ ,  $q_1(t)$ 라 표기하고, 각각의 생존함수는  $G(w) = \Pr[W > w]$ ,  $Q_0(t) = \Pr[T_0 > t]$ 와  $Q_1(t) = \Pr[T_1 > t]$ 로 정의한다. 중간사건을 나타내는 이분형 확률변수  $Z$ 는  $Z = I(W \leq T)$ 로 정의한다(Nam and Zelen 2001). 그리고  $\tilde{T}_i$ 가 사망시간이고  $C_i$ 가 우중도절단시간 일 때, 관측 가능한 자료를 다음과 같이 정의한다.

$$T_i = \min(\tilde{T}_i, C_i), \quad \delta_i = \begin{cases} 1 & \text{if } \tilde{T}_i \leq C_i \text{ (not censored)} \\ 0 & \text{if } \tilde{T}_i > C_i \text{ (censored)} \end{cases}$$

이러한 좌절삭자료에서 모수적 방법으로 생존함수를 추정하기 위한 우도함수(likelihood function)는 다음과 같이 구축할 수 있다.

$$L = \prod_{i=1}^N [q_0(t_i) G(t_i)]^{(1-Z_i)\delta_i} [Q_0(t_i) G(t_i)]^{(1-Z_i)(1-\delta_i)} \\ [g(w_i) \frac{q_1(t_i)}{Q_1(w_i)} Q_0(w_i)]^{Z_i\delta_i} [g(w_i) \frac{Q_1(t_i)}{Q_1(w_i)} Q_0(w_i)]^{Z_i(1-\delta_i)}$$

본 논문에서는 모수분포로 와이블 분포(weibull distribution)를 적용하였다. 와이블 분포는 지수분포의 일반화된 형태로 생존분석에서 가장 많이 사용되는 모수분포이다. 이때 와이블 분포의 우도함수는 모수에 대해 닫힌 형태(closed form)를 가지지 못하며 따라서 뉴튼-랩슨 방법(Newton-Raphson method)을 이용하여 모수의 추정치를 구하고자 한다.

### 3.2 Newton-Raphson 방법을 이용한 모수추정

위 우도함수의 모수를 추정하기 위하여 본 논문에서는 뉴튼-랩슨 방법(Newton-Raphson method)을 이용하였다. 뉴튼-랩슨 방법은 주어진 현재의 추정값으로부터 다음 단계의 추정값의 차이가 반복 과정을 거치면서 수렴할 때까지 진행된다. 이때, 스코어(scoring) 방법을 사용하여 다음과 같이 정의되는 반복 추정모형을 사용한다.

$$\theta_{i+1} = \theta_i + I^{-1}(\theta_i)g_i$$

여기서  $I(\theta)$ 는 정보행렬(Information matrix)이다.

$T_0, T_1$ 의 확률밀도함수  $q_0(t), q_1(t)$ 와 각각의 생존함수  $Q_0(t), Q_1(t)$ 를 와이블 분포로 적용하면 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$q_0(t) = \alpha_0 \lambda_0 t^{\alpha_0-1} \exp(-\lambda_0 t^{\alpha_0}), \quad Q_0(t) = \exp(-\lambda_0 t^{\alpha_0})$$

$$q_1(t) = \alpha_1 \lambda_1 t^{\alpha_1-1} \exp(-\lambda_1 t^{\alpha_1}), \quad Q_1(t) = \exp(-\lambda_1 t^{\alpha_1})$$

$$\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1 > 0, t \geq 0$$

이때  $\alpha_0 = \alpha_1 = 1$  이면, 와이블 분포는 지수분포가 됨을 알 수 있다.

우리가 추정해야할 모수는  $\theta = (\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1)$ 이고, 위의 와이블 분포의 생존 함수 식을 이용하여  $\theta$ 에 대한 로그 우도함수(log-likelihood function)를 구하면 다음과 같이 단순화 할 수 있다.

$$\begin{aligned} l(\theta; t_i) = & \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) \delta_i \left\{ -\lambda_0 t_i^{\alpha_0} + \log \alpha_0 + \log \lambda_0 + (\alpha_0 - 1) \log t_i \right\} \\ & - \lambda_0 \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) (1 - \delta_i) t_i^{\alpha_0} - \lambda_0 \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_0} \\ & + \sum_{i=1}^N Z_i \delta_i \left\{ -\lambda_1 t_i^{\alpha_1} + \log \alpha_1 + \log \lambda_1 + (\alpha_1 - 1) \log t_i \right\} \\ & - \lambda_1 \sum_{i=1}^N Z_i (1 - \delta_i) t_i^{\alpha_1} + \lambda_1 \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_1} \end{aligned}$$

$\hat{\theta}$ 의 최대우도추정량(Maximum Likelihood Estimator, MLE)은 위의 로그 우도함수를 최대화시키는  $\theta$ 가 된다. 그러므로  $l(\theta)$ 를 최대화시키는 gradient와 Hessian 행렬은 다음과 같다. 편의상  $\alpha_0, \lambda_0$ 와  $\alpha_1, \lambda_1$ 을 각각 추정하기로 한다.

$$g_0 = \begin{bmatrix} \frac{\partial l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \alpha_0} \\ \frac{\partial l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \lambda_0} \end{bmatrix}, \quad H_0 = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \alpha_0^2} & \frac{\partial^2 l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \alpha_0 \partial \lambda_0} \\ Sym & \frac{\partial^2 l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \lambda_0^2} \end{bmatrix}$$

$$g_1 = \begin{bmatrix} \frac{\partial l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \alpha_1} \\ \frac{\partial l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \lambda_1} \end{bmatrix}, \quad H_1 = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \alpha_1^2} & \frac{\partial^2 l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \alpha_1 \partial \lambda_1} \\ Sym & \frac{\partial^2 l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \lambda_1^2} \end{bmatrix}$$

위의 gradient와 Hessian 행렬의 원소들은 로그 우도함수를  $\theta$ 에 대해 1차 편미분한 값과 2차 편미분한 값으로 구성된다. 로그 우도함수를 이용하여  $\theta$ 에 대해 1차 편미분한 결과는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\frac{\partial l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \alpha_0} = \frac{1}{\alpha_0} \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) \delta_i + \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) \delta_i \log t_i - \lambda_0 \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) t_i^{\alpha_0} \log t_i - \lambda_0 \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_0} \log w_i$$

$$\frac{\partial l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \lambda_0} = \frac{1}{\lambda_0} \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) \delta_i - \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) t_i^{\alpha_0} - \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_0}$$

$$\frac{\partial l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \alpha_1} = \frac{1}{\alpha_1} \sum_{i=1}^N Z_i \delta_i + \sum_{i=1}^N Z_i \delta_i \log t_i - \lambda_1 \sum_{i=1}^N Z_i t_i^{\alpha_1} \log t_i + \lambda_1 \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_1} \log w_i$$

$$\frac{\partial l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \lambda_1} = \frac{1}{\lambda_1} \sum_{i=1}^N Z_i \delta_i - \sum_{i=1}^N Z_i t_i^{\alpha_1} + \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_1}$$

위의 식이 gradient 행렬의 원소가 된다.

또한, 로그 우도함수를 이용하여  $\theta$ 에 대해 2차 편미분한 결과는 다음과 같고, 이 식들이 Hessian 행렬의 원소가 된다.

$$\frac{\partial^2 l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \alpha_0^2} = -\frac{1}{\alpha_0^2} \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) \delta_i - \lambda_0 \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) t_i^{\alpha_0} (\log t_i)^2 - \lambda_0 \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_0} (\log w_i)^2$$

$$\frac{\partial^2 l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \alpha_0 \partial \lambda_0} = -\sum_{i=1}^N (1 - Z_i) t_i^{\alpha_0} \log t_i - \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_0} \log w_i$$

$$\frac{\partial^2 l(\alpha_0, \lambda_0; t_i)}{\partial \lambda_0^2} = -\frac{1}{\lambda_0^2} \sum_{i=1}^N (1 - Z_i) \delta_i$$

$$\frac{\partial^2 l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \alpha_1^2} = -\frac{1}{\alpha_1^2} \sum_{i=1}^N Z_i \delta_i - \lambda_1 \sum_{i=1}^N Z_i t_i^{\alpha_1} (\log t_i)^2 + \lambda_1 \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_1} (\log w_i)^2$$

$$\frac{\partial^2 l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \alpha_1 \partial \lambda_1} = -\sum_{i=1}^N Z_i t_i^{\alpha_1} \log t_i + \sum_{i=1}^N Z_i w_i^{\alpha_1} \log w_i$$

$$\frac{\partial^2 l(\alpha_1, \lambda_1; t_i)}{\partial \lambda_1^2} = -\frac{1}{\lambda_1^2} \sum_{i=1}^N Z_i \delta_i$$

본 연구에서는 위에서 구한 gradient와 Hessian 행렬을 이용하여 뉴턴-랩슨 방법으로 생존함수의 모수들을 추정하였다. 모수적 방법을 통한 생존함수의 추정은 좌절삭자료에서 생존함수를 추정 할 때 정확도를 높일 수 있는 방법이 될 것으로 기대된다. 그러나 새롭게 제안한 모수적 방법은 모수분포로 와이블 분포를 이용하므로 자료의 생존시간이 와이블 분포가 아닌 다른 분포를 따르는 경우에는 편향이 발생할 수 있다는 점에 주의를 기울여야 한다.

## 제 4장 모의실험

제 4장에서는 guarantee-time bias를 발생시키는 Cox의 비례위험모형, 제 2장에서 소개한 exclusion method, landmark method, time-dependent Cox의 비례위험모형과 제 3장에서 제안한 모수적 방법을 비교하고자 한다. 5가지 방법들을 비교하기 위해 생존함수 추정과 위험비 추정 측면에서 결과를 비교해보았다. 위험비 추정치를 비교하기 위해 중간 사건 전후의 생존 함수, 중도절단 비율, 중간사건 경험 비율, 참 위험비에 따라 모의실험을 수행하였고 위험비 추정값과 평균제곱오차의 크기를 비교하였다.

### 4.1 자료의 생성

본 논문에서는 모의실험을 위해 다음과 같은 단계로 중간사건과 사망이 일어나기까지 걸린 시간인  $W$ 와  $T$  그리고 중도절단 자료를 생성하였다. 중간사건이 관측되지 않았을 때의 사망시간은  $T_0$ , 중간사건이 관측되었을 때의 사망시간은  $T_1$ 으로 나타낸다.

[1 단계] 모든 대상자의  $T_0$ 와  $W$ 를 각각  $T_0 \sim Weibull(\alpha_0, \lambda_0)$ ,  $W \sim Weibull(\alpha_0, \lambda_\theta)$ 를 이용하여 발생하였다. 이때 중간사건 경험 비율  $p$ 는 다음과 같은 식으로 나타낼 수 있다.

$$p = \frac{\lambda_\theta}{\lambda_\theta + \lambda_0}$$



본 연구에서 중간사건 경험 비율은 0.3과 0.5일 때를 고려하였고, 이때의  $\lambda_0$ 는 각각 1.0과 3/7이다.

[2 단계]  $T_0 \leq W$ 이면 중간사건이 관측되지 않은 경우,  $T_0 > W$ 이면 중간사건이 관측된 경우로 정의하고 이분형 확률변수  $Z$ 는  $Z = I(W \leq T_0)$ 로 정의하였다.

[3 단계] 중간사건이 관측된 경우의 사망시간을 생성하기 위해  $T_1$ 의 생존함수  $Q_1(t) = \exp(-\lambda_1 t^{\alpha_1})$ 를 이용해  $w$ 시점에서의 생존확률  $c$ 를 구하고, 균등분포  $(0, c)$ 에서 생성된 임의의 실수  $u$ 가 생존확률이 되는 시점을  $T$ 로 사용한다.

[4 단계] 중도절단 시간  $C$ 는 균등분포  $(0, v)$ 에서 생성하였는데, 이때  $c$ 는 중도절단 비율이 5%, 10%, 20%에 해당하는 값으로 경험적(empirical)으로 정의하였다.

위 단계의 자료생성은 참 위험비(true hazard ratio)가 각각 1.0과 0.7인 상황을 고려하였다. 또한,  $T_0$ 와  $T_1$ 이 지수분포를 따를 때는  $\alpha_0 = \alpha_1 = 1$ 로, 와이블 분포를 따를 때는  $\alpha_0 = \alpha_1 = 2$ 로 지정하였다. 즉,  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (1, 1, 1, 1)$ ,  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (1, 1, 1, 0.7)$ 인 두 가지 지수분포의 경우와  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (2, 1, 2, 1)$ ,  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (2, 1, 2, 0.7)$ 인 두 가지 와이블 분포의 경우를 고려하였다.

자료의 생존시간이 와이블 분포가 아닌 다른 분포를 따를 때도 모수적 방법의 적용이 적절한지를 알아보기 위해  $T_0$ 와  $T_1$ 이 다음과 같은 곱페르츠 분포(Gompertz distribution)를 따르는 경우도 고려하였다. 곱페르츠 분포의 생존함수는 다음과 같다.

$$S(t) = \exp\left[\frac{\theta}{\beta}(1 - e^{\beta x})\right]$$

이 경우에도 마찬가지로 다음과 같은 4가지 상황을 고려하였다. 즉,  
 $(\beta_0, \theta_0, \beta_1, \theta_1) = (1, 1, 1, 1)$ ,  $(\beta_0, \theta_0, \beta_1, \theta_1) = (1, 1, 1, 0.7)$ ,  $(\beta_0, \theta_0, \beta_1, \theta_1) = (2, 1, 2, 1)$ ,  
 $(\beta_0, \theta_0, \beta_1, \theta_1) = (2, 1, 2, 0.7)$ .

## 4.2 모의실험 설계

본 연구의 모의실험에서는 생성된 자료를 이용하여 Cox의 비례위험 모형, exclusion method, landmark method, time-dependent Cox의 비례위험모형과 함께 모수적 방법의 성능을 다음과 같이 두 가지 측면에서 비교하고자 한다.

첫째, 중간사건 발생 여부에 따른 두 그룹의 생존함수를 추정하고, 그래프로 나타내어 어떤 방법이 가장 실제 생존함수와 유사한 결과를 보여주는지 살펴본다. Time-dependent Cox의 비례위험모형의 경우는 두 그룹의 생존함수를 그래프로 나타낼 수 없으므로 비교 방법에서 제외하였다. 중간사건 경험 비율은 0.5, 표본수는 100000인 상황을 고려한다.

둘째, 1000번 반복 수행을 통해 5가지 방법의 위험비 추정 결과를 비교해본다. 각 방법에서 중간사건 경험 비율, 중도절단 비율, 참 위험비에 따라 1000번 추정된 위험비의 평균값을 구하고 평균제곱오차(Mean Squared Error, MSE)의 경향을 살펴보고자 한다. 이때, 모수적 방법의 위험비 추정치는 다음과 같은 와이블 분포의 위험비 식을 이용하여 구한다.

$$Hazard Ratio = \frac{\alpha_1 \lambda_1 t^{\alpha_1 - 1}}{\alpha_0 \lambda_0 t^{\alpha_0 - 1}}$$

표본수는 500, 1000인 상황으로 고려한다.

모든 모의실험에서 landmark method의 landmark time은  $\tau=0.5$ 로 설정한다. 모의실험에서 사용한 모든 분석은 R 프로그램 3.3.2 버전을 사용하여 분석하며 survival과 flexsurv 패키지를 사용한다.

### 4.3 모의실험 결과

#### 4.3.1 생존함수 추정 결과

그림 2는  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (1, 1, 1, 1)$ 일 때의 중간사건이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수 그래프이다. Kaplan-Meier 방법과 exclusion method, landmark method, 모수적 방법을 비교해 보았다. 그 결과 Kaplan-Meier 방법은 추정된 두 그룹의 생존함수가 실제 생존함수와 가장 큰 차이를 보였다. 반면에, 모수적 방법은 추정된 생존함수와 실제 생존함수가 거의 완벽한 일치를 보였다. Exclusion method는 중간사건이 발생한 군의 생존함수가 실제 생존함수와 비슷하였지만 중간사건이 발생하지 않은 군의 생존함수는 실제 생존함수와 차이를 보였다.

그림 3은 생존시간이 와이블 분포를 따르는  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (2, 1, 2, 1)$ 인 경우의 생존함수 그래프이다. 이 경우에는 Kaplan-Meier 방법과 exclusion method가 실제 생존함수와 큰 차이를 보였고, 모수적 방법이 생존함수를 가장 정확하게 추정하는 것을 확인할 수 있었다. 그림 2와 그림 3 모두에서 landmark method는 두 그룹의 추정된 생존함수가 거의 일치하였지만, landmark time 이전에 사망이 발생한 자료는 분석에서 제외되므로 초반 시점부터 실제 생존함수와 일치하지 않는 것을 볼 수 있다.

그림 4는 비례위험가정을 만족하지 않는 상황에서의 생존함수 추정 결과이

다. 비례위험가정을 만족하지 않는 상황을 위해  $(\alpha_0, \lambda_0, \alpha_1, \lambda_1) = (1, 1, 2, 1)$ 인 경우를 고려하였다. 그 결과, 모수적 방법이 다른 방법들 보다 더 정확하게 두 그룹의 생존함수를 추정해 주는 것을 확인 할 수 있었다.

그림 5는 자료의 생존시간이 고펜퍼츠 분포를 따르는 경우의 결과이다. 이를 통해 자료의 생존시간이 와이블 분포를 따르지 않는 상황에서 모수적 방법의 성능을 확인해 보았다. 그래프는  $(\beta_0, \theta_0, \beta_1, \theta_1) = (1, 1, 1, 1)$ 와  $(\beta_0, \theta_0, \beta_1, \theta_1) = (2, 1, 2, 1)$ 인 경우의 결과이다. 중간사건이 발생하지 않은 군의 추정된 생존함수가 실제 생존함수와 조금 차이가 있기는 하였지만, 전체적으로 모수적 방법의 성능이 나쁘지 않았다.

이를 통해 모수적 방법을 이용하여 두 그룹의 생존함수를 추정하고 그래프로 나타내는 것이 다른 기존의 방법들보다 정확도를 높일 수 있는 방법임을 알 수 있었다.

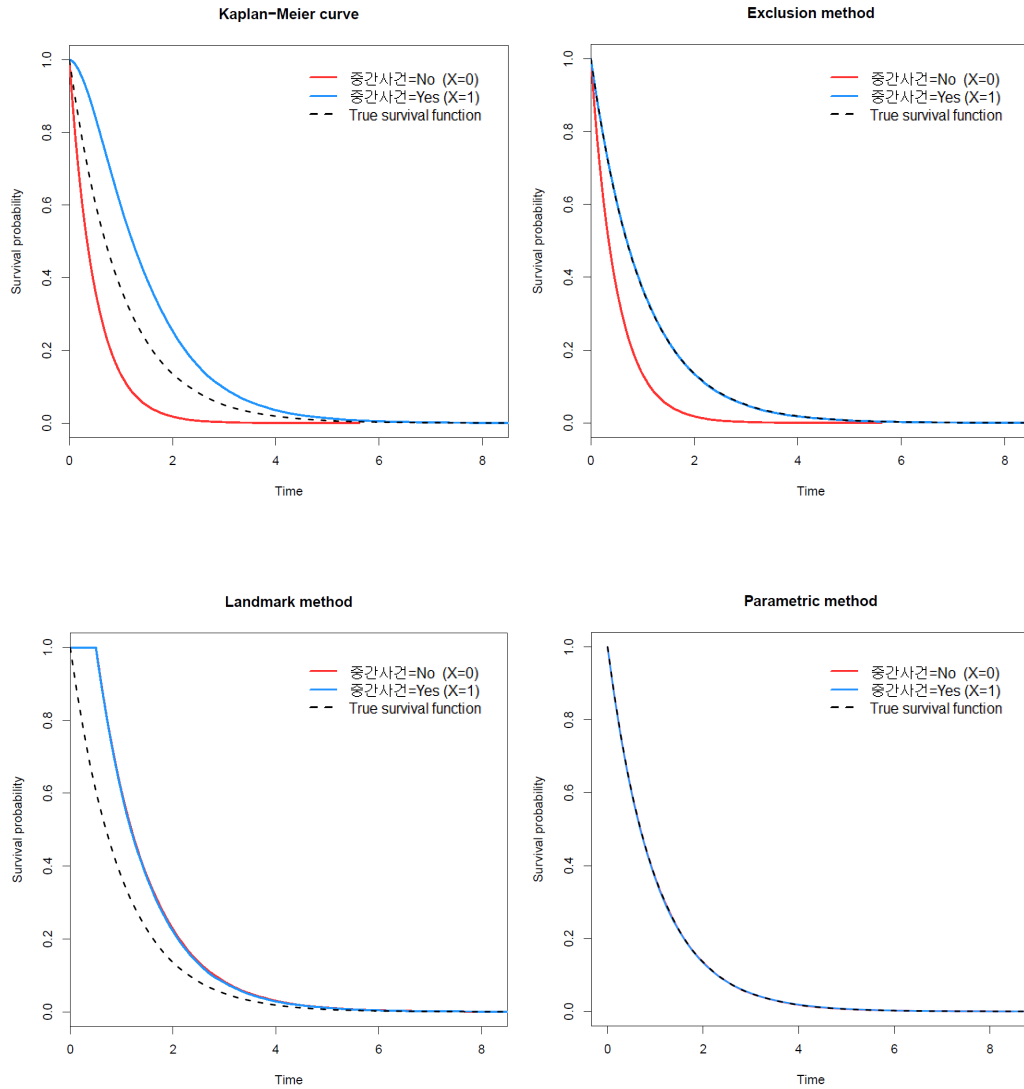


그림 2. 중간사건이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수  
 $(N = 100000, p = 0.5, \alpha_0 = 1, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 1, \lambda_1 = 1, \tau = 0.5)$

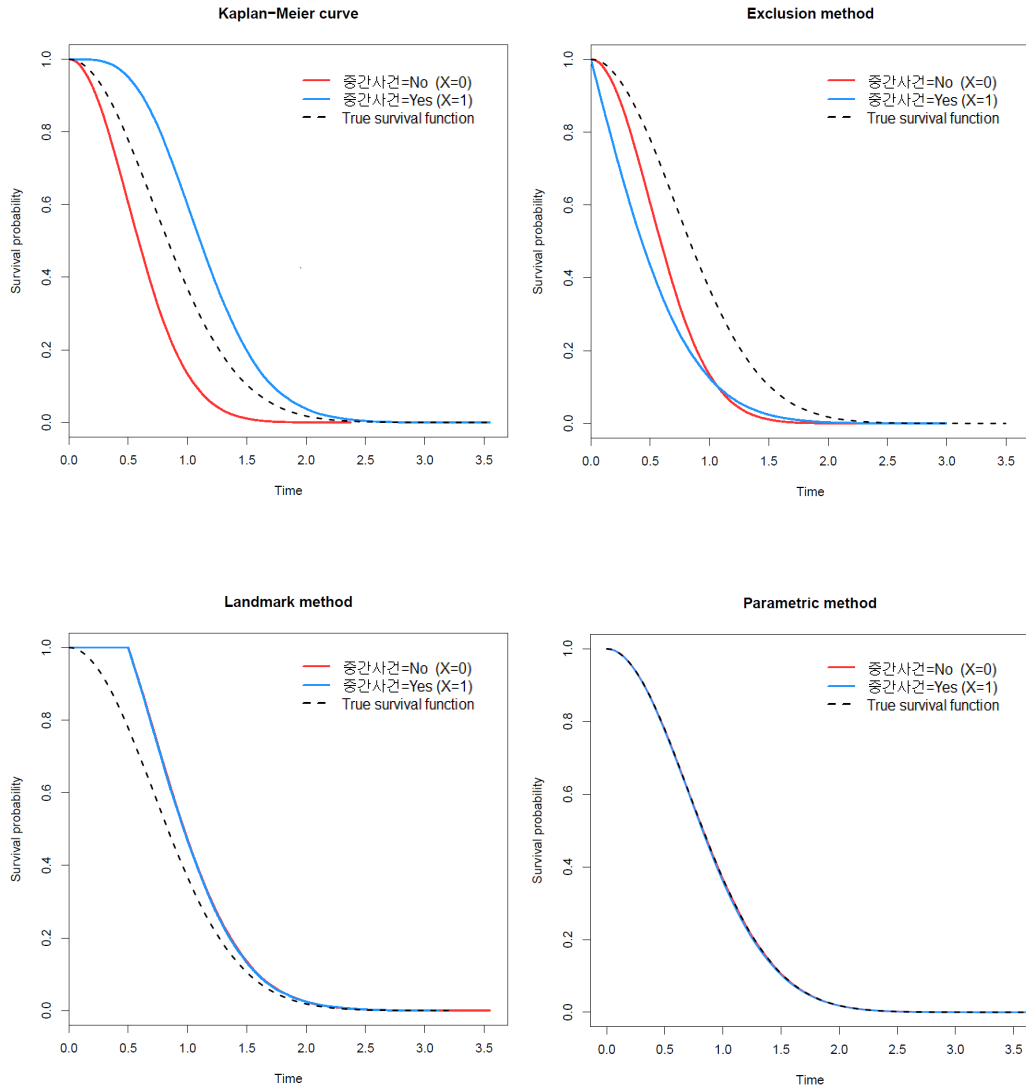


그림 3. 중간사건이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수

$(N = 100000, p = 0.5, \alpha_0 = 2, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 2, \lambda_1 = 1, \tau = 0.5)$

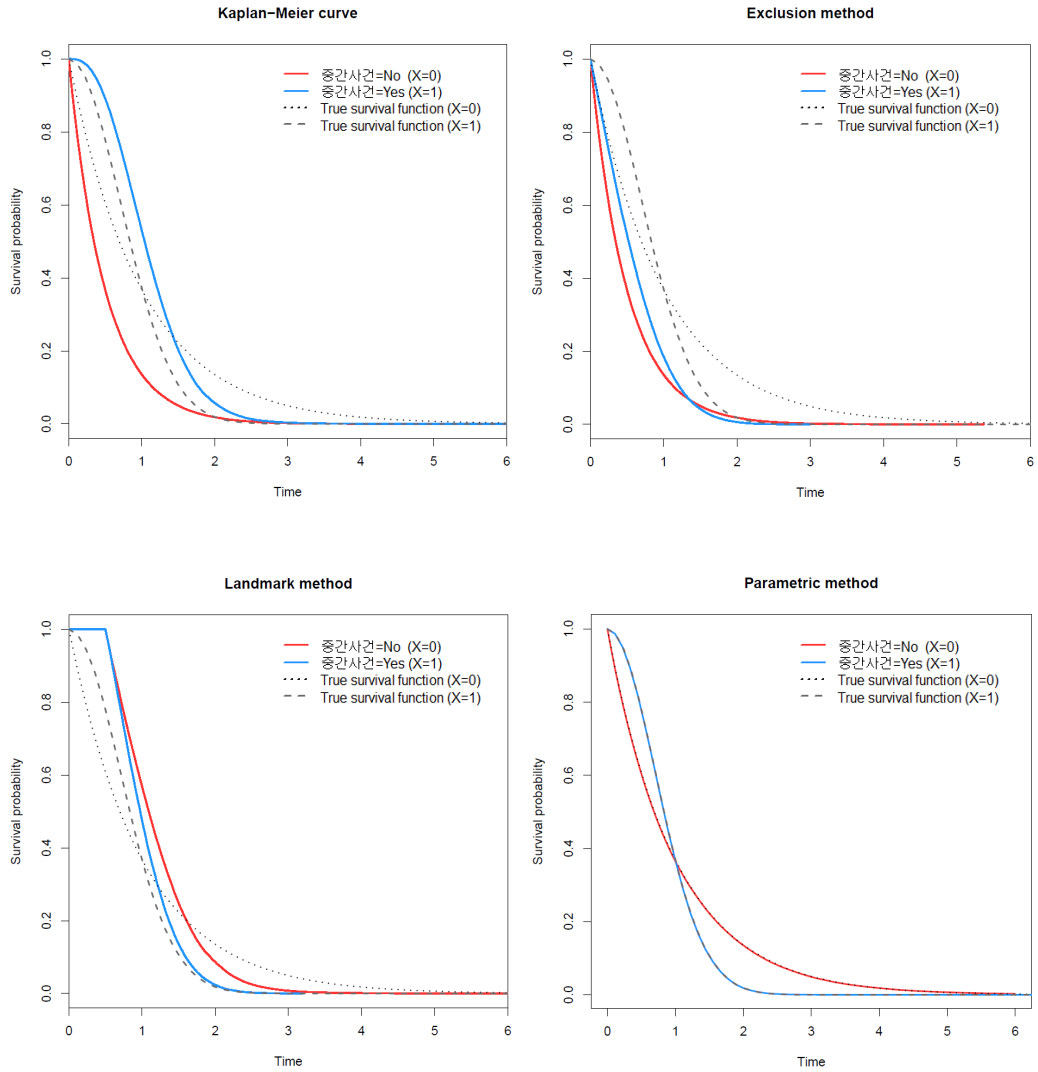
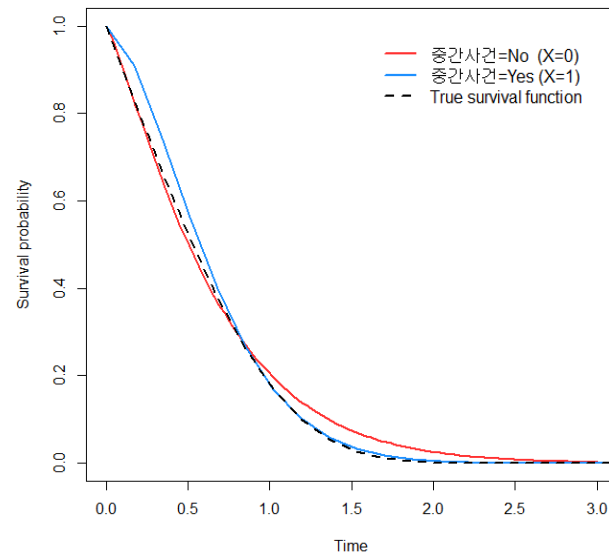


그림 4. 비례위험가정을 만족하지 않는 상황에서 중간사건이  
 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수

$$(N = 100000, p = 0.5, \alpha_0 = 1, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 2, \lambda_1 = 1, \tau = 0.5)$$

$$\beta_0 = 1, \theta_0 = 1, \beta_1 = 1, \theta_1 = 1$$



$$\beta_0 = 2, \theta_0 = 1, \beta_1 = 2, \theta_1 = 1$$

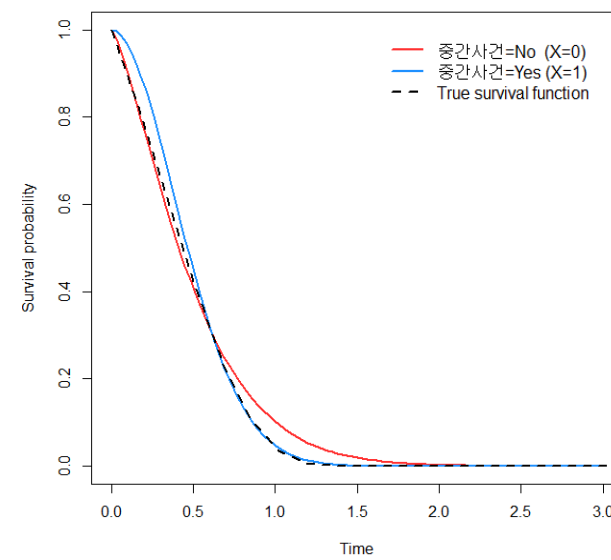


그림 5. 자료의 생존시간이 콤펜트 분포를 따르는 경우에 모수적 방법을 이용한 생존함수의 추정  
 ( $N = 100000, p = 0.5$ )



#### 4.3.2 위험비 추정 결과

표 1-1부터 표 2-2는 True HR을 1.0로 설정하였을 때의 모의실험 결과이다. 표 1-1과 표 1-2는 생존함수를 지수분포로 가정하였을 때, 표 2-1과 표 2-2는 와이블 분포로 가정하였을 때, 각각 표본수가 500, 1000인 경우의 모의실험 결과이다. 자료를 생성할 때 각각 중간사건 경험비율이 30%, 50%인 경우와 우중도절단 비율이 5%, 10%, 20%가 되도록 설정하였다. 각 상황마다 Cox의 비례위험모형, exclusion method, landmark method, time-dependent Cox의 비례위험모형과 모수적 방법으로 추정한 위험비 추정치의 평균과 MSE의 크기를 비교하였다. 이 때, 모수적 방법의 경우는 와이블 분포의 위험비 추정치가 실제로는 시간에 의존하나 추정된  $\alpha_0$ 와  $\alpha_1$ 값이 거의 동일한 값을 가지므로 위험비가 시간에 상관없이 일정하다고 보았다.

먼저 Cox의 비례위험모형의 경우, 위험비 추정치의 편의(bias)가 가장 크므로 guarantee-time bias를 범한다는 것을 확인 할 수 있었다. Exclusion method도 대체로 추정치의 편의와 MSE가 컸다. 반면에 본 연구에서 제안한 모수적 방법과 기존의 time-dependent Cox의 비례위험모형, landmark method는 추정치의 편의와 MSE가 작아 guarantee-time bias를 해결하는 방법이라고 할 수 있다. 특히, landmark method보다는 time-dependent Cox의 비례위험모형과 모수적 방법의 바이어스 크기가 더 작았다. MSE를 보았을 때는 5가지 방법 중에서 time-dependent Cox의 비례위험모형이 가장 작은 값을 보였다.

표 3-1부터 표 3-2는 True HR을 0.7로 설정한 경우로 표 3-1과 표 3-2는 지수분포, 표 4-1과 표 4-2는 와이블 분포를 가정하였을 때, 각각 표본수를 500, 1000으로 하였을 때의 모의실험 결과이다. 이 경우 True HR이 1.0일 때와 마찬가지로 Cox의 비례위험모형은 크게 편향된 결과를 나타내는 반면 time-dependent Cox의 비례위험모형과 모수적 방법의 추정치의 편의와 MSE가 작았다. 그 중 time-dependent Cox의 비례위험모형의 MSE가 모수적 방법

보다 더 작았다. Landmark method의 경우는 True HR가 1.0일 때 보다 추정치의 편의와 MSE가 증가한 것을 알 수 있다.

중간사건 경험비율과 우중도절단 비율에 따른 결과를 살펴보면, time-dependent Cox의 비례위험모형과 모수적 방법은 중간사건 경험비율과 우중도절단 비율에 크게 영향을 받지 않는 것으로 보인다. 반면에 Cox의 비례위험모형과 landmark method는 중간사건 경험비율과 우중도절단 비율에 따라 추정치의 편의와 MSE가 달라지는 경향을 보였다.

표 5부터 표 8은 생존함수를 고펜르츠 분포로 가정하였을 때의 모의실험 결과이다. 이 경우 모수적 방법에서 추정된  $\alpha_0$ 와  $\alpha_1$ 이 동일한 값을 가지지 않으므로 위험비가 시간  $t$ 에 의존하게 된다. 따라서  $t=0.5$ 인 시점과  $t=1.0$ 인 시점에서의 위험비 추정치를 구하였다. 이 결과 모수적 방법이 landmark method와 time-dependent Cox의 비례위험 모형보다 추정치의 편의가 더 컸다. 특히,  $t=1.0$ 일 때의 편의는 exclusion method보다 더 큰 결과를 보였다. 생존함수를 고펜르츠 분포로 가정하였을 때는 전체적으로 time-dependent Cox의 비례위험 모형이 가장 좋은 성능을 보였다.

이와 같은 모의실험 결과를 통해 위험비 추정을 위해서는 time-dependent Cox의 비례위험 모형을 사용하는 것이 추정치의 편의와 MSE의 크기를 줄이고 정확도를 높일 수 있는 방법임을 알 수 있었다. 모수적 방법의 경우는 time-dependent Cox의 비례위험 모형과 비슷한 성능을 보였지만, 자료의 생존시간이 와이블 분포가 아닌 다른 분포를 따르는 경우에는 위험비가 시간에 의존하는 형태를 가진다는 불편한 점이 존재한다.

표 1-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N=500, \alpha_0=1, \lambda_0=1, \alpha_1=1, \lambda_1=1, True\ HR=1, \tau=0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.377     | 0.390 | 0.715            | 0.086 | 1.025           | 0.026 | 1.006                         | 0.013 | 1.004             | 0.028 |
|            | 10                       | 0.384     | 0.381 | 0.729            | 0.080 | 1.017           | 0.027 | 1.008                         | 0.014 | 1.007             | 0.028 |
|            | 20                       | 0.395     | 0.368 | 0.753            | 0.069 | 1.016           | 0.032 | 1.007                         | 0.017 | 1.007             | 0.032 |
| 50         | 5                        | 0.280     | 0.520 | 0.513            | 0.239 | 1.009           | 0.015 | 1.004                         | 0.014 | 1.005             | 0.017 |
|            | 10                       | 0.288     | 0.508 | 0.530            | 0.224 | 1.007           | 0.017 | 1.008                         | 0.014 | 1.008             | 0.018 |
|            | 20                       | 0.304     | 0.486 | 0.558            | 0.198 | 1.015           | 0.019 | 1.005                         | 0.015 | 1.002             | 0.018 |

\*IE: Intermediate event

표 1-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N=1000, \alpha_0 = 1, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 1, \lambda_1 = 1, True HR = 1, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.376     | 0.390 | 0.714            | 0.085 | 1.005           | 0.013 | 1.003                         | 0.007 | 1.005             | 0.015 |
|            | 10                       | 0.382     | 0.383 | 0.724            | 0.079 | 1.006           | 0.013 | 1.001                         | 0.007 | 1.005             | 0.015 |
|            | 20                       | 0.395     | 0.367 | 0.750            | 0.066 | 1.010           | 0.018 | 1.003                         | 0.008 | 1.001             | 0.015 |
| 50         | 5                        | 0.281     | 0.518 | 0.514            | 0.238 | 1.006           | 0.008 | 1.002                         | 0.006 | 1.002             | 0.008 |
|            | 10                       | 0.289     | 0.506 | 0.530            | 0.223 | 1.009           | 0.009 | 1.009                         | 0.009 | 1.009             | 0.008 |
|            | 20                       | 0.306     | 0.483 | 0.559            | 0.196 | 1.006           | 0.010 | 1.005                         | 0.007 | 1.006             | 0.008 |

\*IE: Intermediate event

표 2-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N = 500, \alpha_0 = 2, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 2, \lambda_1 = 1, \text{True HR} = 1, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.374     | 0.394 | 1.814            | 0.713 | 1.030           | 0.035 | 1.005                         | 0.013 | 1.004             | 0.028 |
|            | 10                       | 0.378     | 0.389 | 1.840            | 0.763 | 1.024           | 0.038 | 1.008                         | 0.013 | 1.005             | 0.028 |
|            | 20                       | 0.380     | 0.386 | 1.894            | 0.867 | 1.033           | 0.042 | 1.007                         | 0.016 | 1.003             | 0.031 |
| 50         | 5                        | 0.277     | 0.524 | 1.222            | 0.063 | 1.012           | 0.016 | 1.004                         | 0.014 | 1.004             | 0.018 |
|            | 10                       | 0.282     | 0.517 | 1.255            | 0.080 | 1.011           | 0.017 | 1.008                         | 0.014 | 1.008             | 0.018 |
|            | 20                       | 0.289     | 0.506 | 1.308            | 0.113 | 1.016           | 0.021 | 1.004                         | 0.015 | 1.001             | 0.018 |

\*IE: Intermediate event

표 2-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N=1000, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=1, True\ HR=1, \tau=0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.372     | 0.395 | 1.793            | 0.655 | 1.010           | 0.016 | 0.999                         | 0.006 | 1.003             | 0.014 |
|            | 10                       | 0.376     | 0.390 | 1.819            | 0.697 | 1.013           | 0.018 | 1.005                         | 0.007 | 1.002             | 0.014 |
|            | 20                       | 0.382     | 0.383 | 1.878            | 0.805 | 1.020           | 0.021 | 1.001                         | 0.008 | 1.000             | 0.015 |
| 50         | 5                        | 0.278     | 0.522 | 1.220            | 0.055 | 1.006           | 0.008 | 1.008                         | 0.007 | 1.008             | 0.008 |
|            | 10                       | 0.283     | 0.515 | 1.245            | 0.067 | 1.007           | 0.009 | 1.005                         | 0.006 | 1.005             | 0.008 |
|            | 20                       | 0.290     | 0.505 | 1.301            | 0.100 | 1.008           | 0.010 | 1.005                         | 0.008 | 1.006             | 0.010 |

\*IE: Intermediate event

표 3-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N = 500, \alpha_0 = 1, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 1, \lambda_1 = 0.7, True HR = 0.7, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.289     | 0.170 | 0.501            | 0.043 | 0.809           | 0.026 | 0.705                         | 0.007 | 0.702             | 0.017 |
|            | 10                       | 0.294     | 0.166 | 0.510            | 0.039 | 0.797           | 0.024 | 0.706                         | 0.008 | 0.706             | 0.017 |
|            | 20                       | 0.301     | 0.161 | 0.528            | 0.034 | 0.781           | 0.025 | 0.705                         | 0.010 | 0.705             | 0.020 |
| 50         | 5                        | 0.209     | 0.242 | 0.359            | 0.118 | 0.854           | 0.034 | 0.703                         | 0.008 | 0.704             | 0.010 |
|            | 10                       | 0.215     | 0.235 | 0.371            | 0.110 | 0.847           | 0.033 | 0.706                         | 0.008 | 0.706             | 0.010 |
|            | 20                       | 0.226     | 0.225 | 0.391            | 0.098 | 0.833           | 0.031 | 0.702                         | 0.009 | 0.700             | 0.011 |

\*IE: Intermediate event

표 3-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N = 1000, \alpha_0 = 1, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 1, \lambda_1 = 0.7, \text{True HR} = 0.7, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.288     | 0.170 | 0.499            | 0.042 | 0.796           | 0.016 | 0.702                         | 0.004 | 0.703             | 0.009 |
|            | 10                       | 0.292     | 0.167 | 0.507            | 0.039 | 0.791           | 0.016 | 0.701                         | 0.004 | 0.702             | 0.009 |
|            | 20                       | 0.301     | 0.160 | 0.526            | 0.032 | 0.778           | 0.016 | 0.702                         | 0.005 | 0.700             | 0.009 |
| 50         | 5                        | 0.210     | 0.241 | 0.360            | 0.117 | 0.852           | 0.028 | 0.701                         | 0.004 | 0.701             | 0.005 |
|            | 10                       | 0.216     | 0.235 | 0.371            | 0.109 | 0.846           | 0.027 | 0.706                         | 0.004 | 0.706             | 0.005 |
|            | 20                       | 0.228     | 0.223 | 0.392            | 0.096 | 0.827           | 0.023 | 0.704                         | 0.004 | 0.706             | 0.005 |

\*IE: Intermediate event



표 4-1. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N=500, \alpha_0=2, \lambda_0=1, \alpha_1=2, \lambda_1=0.7, True\ HR=0.7, \tau=0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.288     | 0.171 | 1.189            | 0.260 | 0.816           | 0.031 | 0.706                         | 0.007 | 0.710             | 0.016 |
|            | 10                       | 0.287     | 0.171 | 1.207            | 0.282 | 0.806           | 0.030 | 0.703                         | 0.008 | 0.702             | 0.015 |
|            | 20                       | 0.293     | 0.167 | 1.245            | 0.324 | 0.809           | 0.034 | 0.705                         | 0.009 | 0.706             | 0.019 |
| 50         | 5                        | 0.207     | 0.244 | 0.833            | 0.024 | 0.861           | 0.036 | 0.703                         | 0.008 | 0.703             | 0.010 |
|            | 10                       | 0.210     | 0.240 | 0.853            | 0.030 | 0.858           | 0.036 | 0.706                         | 0.008 | 0.705             | 0.010 |
|            | 20                       | 0.216     | 0.235 | 0.886            | 0.043 | 0.853           | 0.037 | 0.702                         | 0.008 | 0.700             | 0.010 |

\*IE: Intermediate event

표 4-2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ( $N = 1000, \alpha_0 = 2, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 2, \lambda_1 = 0.7, \text{True HR} = 0.7, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.286     | 0.172 | 1.177            | 0.237 | 0.803           | 0.019 | 0.699                         | 0.004 | 0.702             | 0.008 |
|            | 10                       | 0.288     | 0.170 | 1.194            | 0.254 | 0.804           | 0.020 | 0.703                         | 0.004 | 0.701             | 0.008 |
|            | 20                       | 0.292     | 0.167 | 1.230            | 0.295 | 0.802           | 0.022 | 0.700                         | 0.004 | 0.700             | 0.009 |
| 50         | 5                        | 0.208     | 0.242 | 0.833            | 0.021 | 0.857           | 0.030 | 0.706                         | 0.004 | 0.705             | 0.005 |
|            | 10                       | 0.212     | 0.239 | 0.849            | 0.025 | 0.856           | 0.030 | 0.704                         | 0.004 | 0.704             | 0.005 |
|            | 20                       | 0.217     | 0.234 | 0.885            | 0.038 | 0.850           | 0.029 | 0.705                         | 0.004 | 0.705             | 0.006 |

\*IE: Intermediate event

표 5. 1000번의 모의실험을 통한 콤펜트 분포 가정 하에서 추정치 비교

( $N = 500, \beta_0 = 1, \theta_0 = 1, \beta_1 = 1, \theta_1 = 1, True HR^\dagger = 1.0, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion<br>method |       | Landmark<br>method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |          |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|---------------------|-------|--------------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|----------|-------|
|            |                          |           |       |                     |       |                    |       |                               |       | t=0.5             |       | t=1.0    |       |
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate            | MSE   | Estimate           | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   | Estimate | MSE   |
|            | 5                        | 0.375     | 0.392 | 1.069               | 0.017 | 1.002              | 0.024 | 1.004                         | 0.013 | 1.021             | 0.018 | 1.357    | 0.153 |
| 30         | 10                       | 0.381     | 0.386 | 1.080               | 0.019 | 1.013              | 0.027 | 1.009                         | 0.013 | 1.030             | 0.018 | 1.374    | 0.169 |
|            | 20                       | 0.390     | 0.374 | 1.094               | 0.026 | 1.027              | 0.037 | 1.010                         | 0.017 | 1.053             | 0.025 | 1.391    | 0.191 |
|            | 5                        | 0.279     | 0.521 | 0.715               | 0.086 | 1.013              | 0.018 | 1.007                         | 0.013 | 1.103             | 0.026 | 1.470    | 0.258 |
| 50         | 10                       | 0.285     | 0.512 | 0.729               | 0.078 | 1.002              | 0.018 | 1.000                         | 0.013 | 1.106             | 0.026 | 1.471    | 0.259 |
|            | 20                       | 0.298     | 0.494 | 0.758               | 0.065 | 1.014              | 0.023 | 1.009                         | 0.017 | 1.130             | 0.037 | 1.482    | 0.284 |

$^\dagger$  콤펜트 분포의  $True HR = \frac{\theta_1 e^{\beta_1 t}}{\theta_0 e^{\beta_0 t}}$ , \*IE: Intermediate event

표 6. 1000번의 모의실험을 통한 콤펜트 분포 가정 하에서 추정치 비교

$(N = 500, \beta_0 = 2, \theta_0 = 1, \beta_1 = 2, \theta_1 = 1, True\ HR^\dagger = 1.0, \tau = 0.5)$

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark<br>method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |          |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|--------------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|----------|-------|
|            |                          |           |       |                  |       |                    |       |                               |       | t=0.5             |       | t=1.0    |       |
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate           | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   | Estimate | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.376     | 0.391 | 1.333            | 0.130 | 1.016              | 0.025 | 1.009                         | 0.012 | 1.168             | 0.045 | 1.798    | 0.719 |
|            | 10                       | 0.378     | 0.388 | 1.342            | 0.140 | 1.022              | 0.028 | 1.011                         | 0.014 | 1.178             | 0.051 | 1.825    | 0.774 |
|            | 20                       | 0.382     | 0.384 | 1.341            | 0.142 | 1.018              | 0.031 | 1.003                         | 0.015 | 1.189             | 0.055 | 1.814    | 0.765 |
| 50         | 5                        | 0.277     | 0.523 | 0.866            | 0.024 | 1.007              | 0.022 | 1.001                         | 0.012 | 1.292             | 0.103 | 1.991    | 1.088 |
|            | 10                       | 0.281     | 0.518 | 0.879            | 0.021 | 1.020              | 0.026 | 1.009                         | 0.015 | 1.308             | 0.118 | 2.011    | 1.143 |
|            | 20                       | 0.291     | 0.505 | 0.904            | 0.018 | 1.003              | 0.026 | 1.008                         | 0.014 | 1.327             | 0.131 | 2.010    | 1.146 |

<sup>†</sup> 콤펜트 분포의  $True\ HR = \frac{\theta_1 e^{\beta_1 t}}{\theta_0 e^{\beta_0 t}}$ , \*IE: Intermediate event

표 7. 1000번의 모의실험을 통한 콤펜트 분포 가정 하에서 추정치 비교

( $N = 500, \beta_0 = 1, \theta_0 = 1, \beta_1 = 1, \theta_1 = 0.7, True HR^\dagger = 0.7, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |          |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|----------|-------|
|            |                          |           |       |                  |       |                 |       |                               |       | t=0.5             |       | t=1.0    |       |
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   | Estimate | MSE   |
| 30         | 5                        | 0.290     | 0.169 | 0.764            | 0.169 | 0.803           | 0.024 | 0.708                         | 0.007 | 0.701             | 0.010 | 0.999    | 0.102 |
|            | 10                       | 0.290     | 0.169 | 0.764            | 0.011 | 0.803           | 0.026 | 0.708                         | 0.008 | 0.709             | 0.011 | 1.002    | 0.106 |
|            | 20                       | 0.298     | 0.163 | 0.770            | 0.014 | 0.796           | 0.029 | 0.707                         | 0.010 | 0.726             | 0.014 | 1.010    | 0.117 |
| 50         | 5                        | 0.210     | 0.241 | 0.510            | 0.039 | 0.856           | 0.039 | 0.703                         | 0.008 | 0.761             | 0.013 | 1.086    | 0.168 |
|            | 10                       | 0.213     | 0.237 | 0.518            | 0.036 | 0.853           | 0.037 | 0.706                         | 0.007 | 0.772             | 0.014 | 1.092    | 0.174 |
|            | 20                       | 0.223     | 0.229 | 0.534            | 0.031 | 0.840           | 0.036 | 0.704                         | 0.009 | 0.785             | 0.018 | 1.087    | 0.174 |

$^\dagger$  콤펜트 분포의  $True HR = \frac{\theta_1 e^{\beta_1 t}}{\theta_0 e^{\beta_0 t}}$ , \*IE: Intermediate event

표 8. 1000번의 모의실험을 통한 콤펜트 분포 가정 하에서 추정치 비교

( $N = 500, \alpha_0 = 2, \lambda_0 = 1, \alpha_1 = 2, \lambda_1 = 0.7, True\ HR^\dagger = 0.7, \tau = 0.5$ )

| IE*<br>(%) | Right<br>censored<br>(%) | Cox model |       | Exclusion method |       | Landmark method |       | Time-dependent<br>Cox's model |       | Parametric method |       |          |       |
|------------|--------------------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------|-------|----------|-------|
|            |                          |           |       |                  |       |                 |       |                               |       | t=0.5             |       | t=1.0    |       |
|            |                          | Estimate  | MSE   | Estimate         | MSE   | Estimate        | MSE   | Estimate                      | MSE   | Estimate          | MSE   | Estimate | MSE   |
|            | 5                        | 0.286     | 0.172 | 0.949            | 0.071 | 0.805           | 0.025 | 0.706                         | 0.007 | 0.814             | 0.024 | 1.371    | 0.489 |
| 30         | 10                       | 0.291     | 0.169 | 0.959            | 0.078 | 0.805           | 0.026 | 0.709                         | 0.007 | 0.826             | 0.026 | 1.378    | 0.503 |
|            | 20                       | 0.291     | 0.168 | 0.958            | 0.080 | 0.801           | 0.028 | 0.708                         | 0.009 | 0.842             | 0.032 | 1.384    | 0.526 |
|            | 5                        | 0.207     | 0.243 | 0.620            | 0.010 | 0.854           | 0.040 | 0.701                         | 0.007 | 0.911             | 0.055 | 1.537    | 0.757 |
| 50         | 10                       | 0.211     | 0.239 | 0.632            | 0.008 | 0.851           | 0.040 | 0.702                         | 0.008 | 0.922             | 0.062 | 1.539    | 0.766 |
|            | 20                       | 0.217     | 0.234 | 0.646            | 0.007 | 0.851           | 0.043 | 0.707                         | 0.007 | 0.940             | 0.070 | 1.547    | 0.788 |

$^\dagger$  콤펜트 분포의  $True\ HR = \frac{\theta_1 e^{\beta_1 t}}{\theta_0 e^{\beta_0 t}}$ , \*IE: Intermediate event

## 제 5장 실제 자료 적용

이 장에서는 실제 자료를 사용하여 Kaplan-Meier 방법, exclusion method, landmark method와 모수적 방법을 적용하여 각 방법들의 생존함수 추정 결과를 비교하고자 한다.

본 연구에서는 Yang (2013)의 연구에 사용된 실제 자료를 이용하였다. 이 자료는 1995년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 연세대학교 세브란스병원 암센터 종양등록 사업소에 등록된 대장암 환자와 대장암 진단 후 이차성 원발암을 진단받은 환자들에 대해 후향적으로 연구한 자료이다. 전체 등록된 환자 5,888명 중 401명은 대장암 진단 후 이차암이 발생한 환자이며, 5,487명은 대장암만 있는 환자이다. 본 연구에서 사용된 변수는 대장암 진단일, 이차암 발생여부, 이차암 진단일, 사망여부, 사망일이다. 마지막 추적 관찰 날짜인 2012년 5월 1일까지 생존한 환자는 2012년 5월 1일부로 중도절단 되었다. 이 자료에서는 이차암을 중간사건이라 볼 수 있으며, 이 자료를 이용하여 이차암 발생여부를 고려했을 때와 고려하지 않았을 때 생존함수 추정 결과의 차이를 비교하였다.

대장암만 있는 환자군과 이차암 발생군의 5년 생존율을 비교해 보았을 때, 각각 59.5%, 71.1%로 이차암 발생군의 생존율이 더 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(로그 순위 검정,  $p=0.0078$ ). 그러나 이 결과는 이차암 발생 전에 사망한 환자들이 이차암이 없는 군으로 분류되었으므로 guarantee-time bias를 고려하지 못한 결과라고 할 수 있다.

본 실제자료를 Kaplan-Meier 방법, exclusion method, landmark method와 모수적 방법에 적용시켜 대장암 환자 중 이차암이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수를 추정해 보았다. 이때 landmark method에서 landmark time은 진단일로부터 1년 후 시점으로 설정하였다.

동일한 자료를 Kaplan-Meier 방법으로 생존함수를 추정하였을 때는 이차암

발생군의 생존율이 더 높았으나 exclusion method, landmark method와 모수적 방법에 적용시켰을 때에는 이차암이 발생하지 않은 군의 생존율이 이차암이 발생한 군에 비해 더 높은 것으로 나타났다.

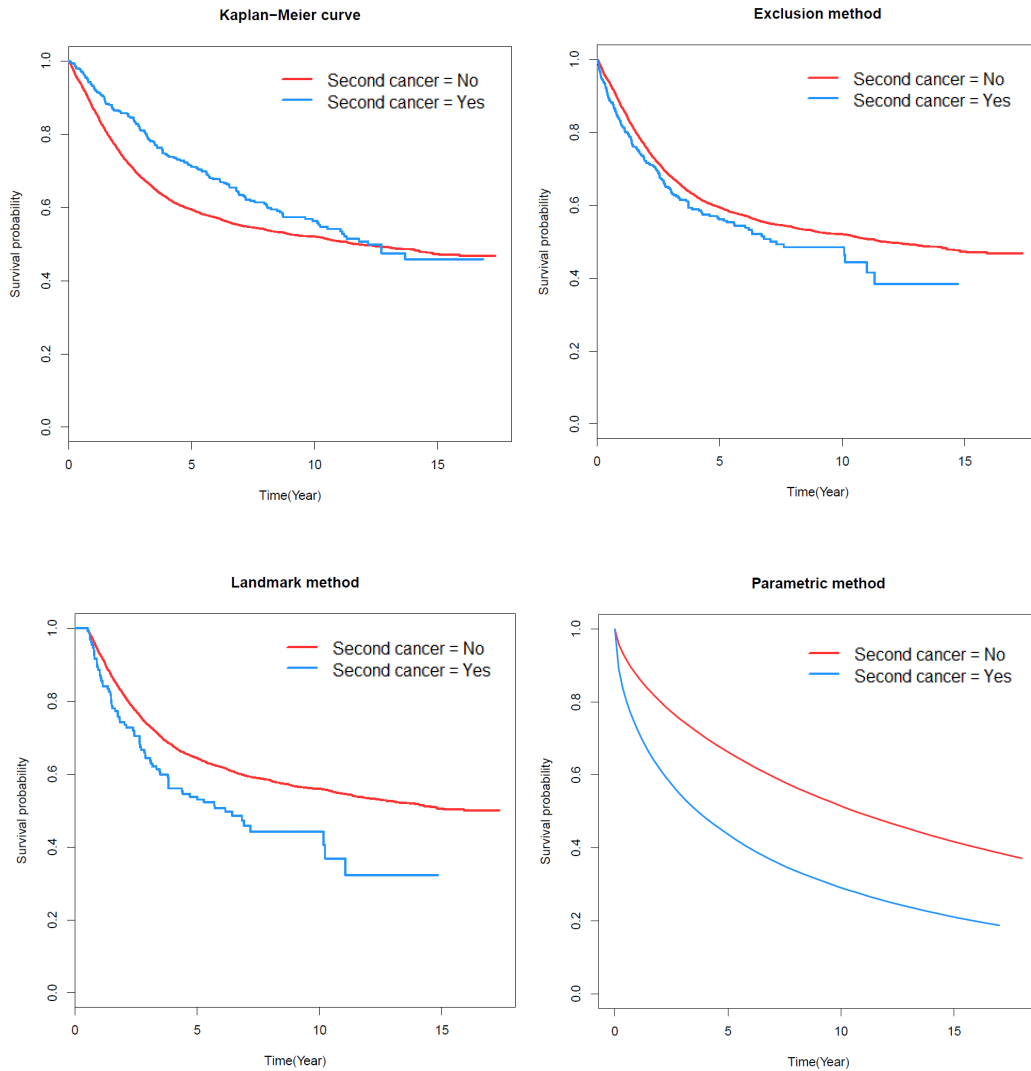


그림 6. 4가지 방법에 따른 대장암 환자 중 이차암이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존함수



## 제 6장 결론 및 고찰

특정 사건을 추적 관찰하는 임상 연구에서는 중간사건을 경험하는 경우가 많다. 투약, 장기 이식 등의 중간 사건은 중간 사건이 일어날 때까지의 생존을 필요로 하므로 중간 사건을 고려하지 않고 특정 사건에 반응하는 집단과 그렇지 않은 집단의 생존함수를 비교하게 되면 guarantee-time bias가 발생하게 된다. 통계학적인 측면에서는 중간사건이 발생한 자료를 좌절삭자료로 생각할 수 있다.

좌절삭자료에서 두 그룹의 생존함수를 추정하여 그래프로 나타내는 기존의 방법은 unconditional Kaplan-Meier 추정치와 conditional Kaplan-Meier 추정치를 사용하는 방법이 있다. 그러나 unconditional Kaplan-Meier 추정치를 사용하게 되면 초반 시점에서 위험집단에 포함된 대상자 수가 매우 적어 추정치가 불안하다는 문제점이 존재한다. 또한, conditional Kaplan-Meier 추정치를 사용하게 되면 해석의 어려운 점이 존재한다. 따라서 본 연구에서는 모수적 방법을 통해 좌절삭자료에서 생존함수 추정 방법을 제안하였다. 이때, 모수분포로는 가장 널리 적용되는 와이블 분포를 이용하였다.

본 연구에서는 guarantee-time bias를 해결하기 위한 기존의 방법(exclusion method, landmark method, time-dependent Cox의 비례위험모형)과 모수적 방법을 비교하기 위해 각 방법에 대해 살펴보고 생존함수 추정과 위험비 추정 결과를 모의실험을 통해 비교해 보았다. 또한 실제 자료에도 적용시켜 보았다.

모의실험 결과, 생존함수와 위험비 추정 결과 모두에서 중간 사건이 생존함수에 변화를 유발하지 않음에도 불구하고 중간 사건을 고려하지 않고 Cox의 비례위험모형을 적용한다면 잘못된 결론을 내릴 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 생존함수 추정결과를 그래프로 그리고 모든 방법의 결과를 비교하였을 때는 모수적 방법이 실제 생존함수와 가장 정확하게 추정해주는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 비례위험 가정을 만족하지 못하는 경우에는 다른 방법들

보다 더 성능이 뛰어났다.

위험비 추정 결과에서는 자료의 생존시간이 모수분포를 가질 경우, 모수적 방법과 time-dependent Cox의 비례위험모형이 위험비 추정치의 편의와 MSE의 크기가 작아 비슷한 성능을 보였고, 그 다음으로는 landmark method가 좋은 것으로 나타났다. Landmark method는 True HR=0.7일 때 보다 True HR=1.0일 때 더 좋은 성능을 보였다. Exclusion method는 모든 모의실험 상황에서 Cox의 비례위험모형 다음으로 위험비 추정치의 편의와 MSE의 값이 커서 여전히 편향이 발생하는 결과를 초래한다는 것을 알 수 있었다.

자료의 생존시간이 모수분포를 가지지 않는 경우에서도 모수적 방법의 성능을 평가해보았다. 이를 위해 와이블 분포가 아닌 곱페르츠 분포에서 생존시간을 생성시켜 모의실험을 진행해보았다. 그 결과, 생존함수 추정 그래프에서는 실제 생존함수와 조금 차이가 있었지만 전체적으로는 모수적 방법의 성능이 나쁘지 않음을 확인할 수 있었다. 그러나 위험비 추정에 있어서는 중간사건 발생 여부에 따른 두 그룹의 척도모수가 다른 값으로 추정되어 위험비가 시간에 의존하는 형태를 가진다는 불편함이 존재한다.

결론적으로 guarantee-time bias가 존재하는 자료에서 두 그룹의 생존함수를 추정하고 그래프로 나타내는 것이 연구의 목적이라면, 모수적 방법을 사용하는 것이 가장 좋을 것으로 판단된다. 두 그룹의 위험비를 추정하는 것이 목적이려면, 모든 상황에서 안정적인 성능을 보인 time-dependent Cox의 비례위험 모형을 사용하는 것을 추천한다. 모수적 방법도 대부분의 모의실험 상황에서 좋은 성능을 보였지만, 자료의 생존시간이 모수분포를 따르지 않는 경우에는 와이블 분포의 위험비가 시간에 의존한다는 불편함이 존재한다. 또한, 모수적 방법을 적용하기 위해서는 적합도 검정이 필요할 것으로 보인다.

실제 임상분야에서는 time-dependent Cox의 비례위험 모형이 생존함수를 추정하기 어렵다는 문제점이 존재하므로, 생존함수 추정 그래프를 그릴 수 있고 분석방법이 더 편리한 landmark method가 많이 사용되고 있다. 그러나 landmark method도 효율적인 추정치를 얻기 위해서는 최적의 landmark time

을 설정해야한다. Landmark time을 지나치게 초반 시점으로 설정하게 되면, 복용군과 비복용군 간의 불균형이 발생할 수 있다. 반면에 landmark time을 지나치게 후반 시점으로 설정하게 되면, landmark time 이전에 사망한 사람들로 인해 자료의 손실이 많이 발생하여 충분한 통계적 검정력을 얻기 어려울 수 있다. 최근에는 이러한 landmark method의 문제점을 해결하기 위해 여러 개의 landmark time을 이용한 landmark super model이 사용되고 있다(Van Houwelingen HC 2007). 이에 landmark super model과 본 연구에서 제안한 모수적 방법을 비교하기 위한 연구가 필요할 것으로 보인다.

실제 자료에서는 이차암의 발생 여부를 고려하지 않을 경우에 생기는 guarantee-time bias를 제거하고 생존함수를 추정하기 위하여 모수적 방법을 적용해보았다. Kaplan-Meier 방법으로 생존함수를 추정하였을 때는 이차암 발생군의 생존율이 더 높았으나 모수적 방법에 적용시켰을 때에는 이차암이 발생하지 않은 군의 생존율이 이차암이 발생한 군에 비해 더 높은 것으로 나타났다.

본 연구에서는 중간사건으로 인한 guarantee-time bias가 생존함수 비교에 어떤 영향을 미치는지와 중간사건이 존재하는 좌절삭자료에서 편향을 제거하여 올바르게 생존함수를 추정하는 방법을 소개하고 비교하였다. 좌절삭자료에서 생존함수를 추정할 때 모수적 방법을 적용하는 것이 정확도를 높일 수 있는 방법이라고 판단된다. 본 연구에서는 임상 시험 자료만을 소개하였으나 임상 시험이 아닌 다른 분야에서도 여러 중간 사건이 존재할 것이라고 생각된다. 중간 사건으로 인한 guarantee-time bias를 고려하지 않고 분석을 한다면 잘못된 결과를 초래할 수 있으므로 유의하여야 한다. 본 연구에서는 생존함수 추정 시 time-dependent Cox의 비례위험모형을 비교에서 제외하였지만, 추후 time-dependent Cox의 비례위험모형에서 생존함수 추정 방법을 연구하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

Nam CM, Zelen M. (2001). "Comparing the survival of two groups with an intermediate clinical event". *Lifetime Data Analysis*, 7(1), 5-19.

Anderson J, Cain K, Gelber R. (1983). "Analysis of survival by tumor response". *Journal of Clinical Oncology*, 1:710-719.

Mi X, Hammill BG, Curtis LH, Lai ECC, Setoguchi S. (2016). "Use of the landmark method to address immortal person time bias in comparative effectiveness research: a simulation study". *Statistics in Medicine*, 35(26), 4824-4836.

Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. (2010). "Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes". *BMJ*, 340, b5087.

Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. (2013). "Challenges of guarantee-time bias". *Journal of Clinical Oncology*, 31(23), 2963-2969.

Suissa S. (2007). "Immortal time bias in observational studies of drug effects". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(3), 241-249.

Suissa S. (2008). "Immortal time bias in pharmacoepidemiology". *American Journal of Epidemiology*, 167(4), 492-499.

Klein JP, Moeschberger ML. (2005). “Survival analysis: techniques for censored and truncated data”. Springer Science & Business Media.

Van Houwelingen HC. (2007). “Dynamic prediction by landmarking in event history analysis”. *Scandinavian Journal of Statistics*, 34(1):70-85.

김양진. (2013). “생존분석”. *과주: 자유아카데미*

양지현. (2012). “대장암 환자에서 이차성 원발암 발생 관련 요인과 생존율 연구”. 연세대학교 대학원 석사학위 논문.

하성준. (2015). “중간 사건이 발생한 자료에서 생존함수의 비교”. 연세대학교 대학원 석사학위 논문.

## Abstract

### Estimation and comparison of survival functions in the presence of guarantee-time bias

Kim, Ji Hyeon

Dept. of Biostatistics and Computing

The Graduate School

Yonsei University

In clinical studies, patients who registered for clinical trials may experience an intermediate event prior to death or predetermined endpoint. Medication, surgery, and organ transplantation are examples of intermediate events. In this case, the distribution of the survival function may change due to the intermediate event. In statistics, this can be thought of as left truncated data. If the existing survival analysis method of right censored data directly applies to the analysis of the left truncated data, the result would be biased.

The unconditional Kaplan-Meier estimates of the two groups in the left truncated data are unstable because the number of drug users might be quite small at early time point. In addition, the problem of conditional Kaplan-Meier estimator is that meaningful interpretation is difficult. Therefore, we modeled the guarantee-time bias as left truncated data and proposed a survival function estimation method by the parametric method.

In this study, we compared and analyzed the existing methods and the

parametric method that can eliminate the guarantee-time bias through simulation. In various situations, the performance of parametric method was the best. Through this simulation result, we expected that the parametric method would be the method that can increase the accuracy when estimates the survival function in left truncated data.

---

Key words : survival analysis, guarantee-time bias, intermediate event,  
parametric method