

극소 비율의 비교에 대한 표본수 결정

이지안¹⁾ 송혜향²⁾

요약

이 논문에서는 두 독립인 이항 확률의 비교에서 이항 확률 중 하나 또는 모두가 0.05보다 작을 경우의 두 확률의 비교에 대한 표본수 계산의 문제를 다루었다. Whittemore(1981)는 여러 공변량에 근거한 로지스틱 회귀를 이용하여 극소 확률의 경우에 대한 수정 표본수 공식을 제안하였다. 이를 독립된 비율의 비교에 적용하여 이로부터 계산한 표본수는 일반적으로 많이 사용하는 근사 정규 방법, 특히 극소 비율의 비교에 대한 방법이 아닌 근사 정규 방법의 표본수 보다도 훨씬 큰 표본수를 제시하고 있다. 그러므로, 응용분야의 통계인들은 극소 반응 확률에 근거한 임상 시험을 계획할 경우 계획의 단계에서 의도하는 검정력을 확보하기 위해 교과서에 제시된 표본수 공식이나 부표에 의존한다면 위험할 수 있음을 이 논문의 결과가 말해 주고 있다.

주요용어: 표본수 결정, 꼬리 확률, 비율 검정.

1. 서론

추적 연구에서 우리는 질병이나 사건의 발생률이 매우 낮은 경우에 종종 부딪친다. 이러한 역학 또는 임상 연구의 계획 단계에서 원하는 비율의 비교에 해당하는 표본수를 보편적으로 사용하는 부표에서 구하고자 할 때 제시되어 있지 않아 구할 수 없는 경우가 발생한다. 구체적으로 표본수가 열거된 부표에서 가장 낮은 비율의 비교는 최소 비율이 0.05이며 이를 최소 간격인 0.10과 비교한 것이다(Machin 등, 1997). 임상 연구에서 예를 들어 0.08과 0.13을 비교한다면 두 비율이 모두 0.05 이하는 아니면서 0.05의 최소 간격에 해당하지만 부표에는 제시되지 않은 비율 비교이다. 이러한 경우 부표에 제시된 표본수로부터 내삽(interpolation)법으로 구할 수도 있다. 그러나 이보다 작은 비율 간격인 0.02와 0.05의 비교를 임상 연구에서 계획한다면 부표에서 찾을 수 없고 내삽법으로도 구할 수 없다. 따라서 표본수 공식에 의존해야 하는데 주로 사용하는 근사 정규 방법의 표본수 공식을 이 경우에 사용할 수 있을 것인지에 대한 문제를 우리는 제기하게 된다. 앞으로의 설명에 우리는 편의상 0.05 이상의 비율을 정상 범위의 비율이라고 표현하겠고 그 이하의 비율은 극소 비율로 표현하겠다.

Lewis(1999)는 ICH(International Conference on Harmonization) E9 보고서(1999)에서 임상 시험의 통계적 문제에 대한 전반적 지침을 설명하였으며, 표본수 결정에 대해 여러 가

1) (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 석사과정

2) (교신저자) (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수

E-mail: hhsong@catholic.ac.kr

지 방법으로 계산하여 표본수가 각 방법에 따라 어떻게 달라지는지를 살펴보아야 한다고 지적하고 있다. 특히 분석방법에서 요구되는 여러 가정 중 각 가정이 어긋날 때 달리 계산되는 표본수를 연구 계획서에 자세히 제시하고, 결과적으로 충분한 표본수가 확보되도록 애써야 함을 강조하고 있다.

일찍이 Whittemore(1981)는 0.02와 0.05의 비율과 같은 극소 비율의 비교에 관심을 기울여, 로지스틱 회귀 모형을 이용하여 독립변수가 이산형인 경우 및 여러 다른 연속형 분포일 경우의 표본수 결정 방법에 대해 설명하고 있다. 독립변수가 이산형인 경우가 바로 두 비율의 비교가 되며 따라서 이 논문에서 다루고자 하는 극소 비율의 비교에 Whittemore(1981)의 방법을 이용할 수가 있다. Whittemore(1981)는 이론적인 틀만 제시하였으며 그 후 Hsieh(1989)는 독립변수가 정규 분포하는 경우의 표본수에 대해 Whittemore(1981)의 방법을 인용하는 것에 그쳤고 실제로 극소 비율의 표본수에 대해 계산하거나 언급한 바는 후속 논문인 Hsieh 등(1998)에서도 찾아볼 수 없다. 연구 계획이 실시되는 현장에서 근무하는 의학 통계 종사자들에게는 극소 비율의 비교에 대한 중요성을 볼 수가 있다. 그러나 이를 해결하는 여러 표본수 공식의 문제점 및 실제로 적절히 사용할 수 있는 표본수 공식에 대해 언급한 논문은 아직까지 찾아 볼 수가 없다. 따라서 이 논문에서는 구체적인 표본수 계산을 제시해 보임으로서 의학 및 역학 연구의 계획 단계에서 표본수 결정에 즉각적인 도움이 되도록 Whittemore(1981)의 수정 표본수 공식을 제시하고 여러 다른 표본수 공식의 결과와 비교하여 설명한다. 만약, 극소 비율의 비교에 적용되는 통계적 이론에 의해 제시된 Whittemore(1981)의 표본수가 정상 범위 비율 비교에 해당하는 근사 정규 방법에 의한 표본수 보다 크다면, 이는 극소 비율의 비교에서 근사 정규 방법에 의한 표본수가 연구에서 겨냥하는 검정력에 미치지 못하는 적은 표본수라는 것을 뜻하게 된다.

2. 방법

두 비율의 비교에 주로 사용되는 일반적 표본수 공식을 먼저 제시한 후에 극소 비율의 비교에 대한 표본수 공식의 유도 과정을 제시한다. 이 논문에서는 단측검정으로서 유의수준 α 와 검정력 $1 - \beta$ 로 한 군에서 요구되는 표본수를 구한다.

2.1. 일반적 표본수 공식

2.1.1. 근사 정규 방법

근사 정규분포 방법(asymptotic normal method)에서는 변수 변환을 하지 않은 표본 비율을 정규분포에 근사 시켜 표본수 공식을 구하였으며 귀무가설과 대립가설 하에서 표본 비율의 분산이 다름을 고려하였다(Fleiss, 1981).

$$n_{asym} = \frac{[Z_{1-\alpha}\sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1q_1 + p_2q_2}]^2}{(p_2 - p_1)^2}. \quad (2.1)$$

여기서 p_1 은 대조군에서의 반응 확률이고, p_2 는 실험군에서의 반응 확률이며, $q_1 = 1 - p_1$, $q_2 = 1 - p_2$, $\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$ 이고 $\bar{q} = 1 - \bar{p}$ 로 정의된다. 양측검정에서는 $Z_{1-\alpha}$ 대신에 $Z_{1-\alpha/2}$ 로 대체한다.

2.1.2. 역사인 변수 변환 방법

표본 비율이 0.5 근처에서 멀어질 때 표본 비율을 정규분포로 근사시키는데 무리가 있어 역사인 변수 변환(arc sine transformation)을 거쳐 분산이 $\frac{1}{4n}$ 인 정규분포에 근사시킨다. Cochran과 Cox(1957)는 다음과 같은 공식을 제안하였다.

$$n_{arc} = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{2(\arcsin \sqrt{p_2} - \arcsin \sqrt{p_1})^2}. \quad (2.2)$$

이 역사인 방법은 Fisher의 정확한 검정법(exact test)에 의한 표본수와 비교할 때 34% 정도까지 적은 표본수가 구해지기 때문에 Fisher의 정확한 검정법에 의한 표본수에 근사하도록 연속성 수정을 사용한 역사인 공식이 제안되었다(Dobson과 Gebski, 1986).

$$n_{arc} = \frac{(Z + \sqrt{Z^2 + 2C\Delta})^2}{8\Delta^2}. \quad (2.3)$$

여기서 $Z = Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}$, $\Delta = \arcsin \sqrt{p_2} - \arcsin \sqrt{p_1}$ 이고 $C = (p_1 q_1)^{-1} + (p_2 q_2)^{-1}$ 이다.

2.1.3. Whitehead의 오즈비 방법

Whitehead(1993)는 오즈비(odds ratio)를 사용하여 순위변수에 관한 표본수를 제시하였으며 이를 두 군의 비율 검정에도 그대로 적용시킬 수 있으며 이러한 오즈비의 가정 하에서는 두 군의 비율 비교는 다음 절에서 설명하게 되는 로지스틱 회귀로 분석하는 것과 같다. 순위변수의 경우 Whitehead의 방법은 비례 오즈(proportional odds)를 가정하며 이를 간략히 설명하면 다음과 같다. p_{i2} 는 실험군에서 범주 C_i 에서의 반응 확률이고, Q_{i2} 는 범주 C_1 부터 C_k 까지 범주의 누적 확률 합일 때 이 누적 확률 합은 다음과 같다.

$$Q_{i2} = p_{12} + \cdots + p_{i2}, \quad i = 1, \dots, k, \quad (Q_{k2} = 1) \quad (2.4)$$

이 논문에서는 2×2 인 경우의 표본수 결정만을 고려하므로 각 범주의 확률은 다음과 같이 재 표현된다. 실험군에서의 반응 확률 p_{12} 는 p_2 로, 비 반응 확률 p_{22} 는 $(1 - p_2)$ 로 표현된다. 대조군에서도 이와 유사하게 p_{11} 은 p_1 로 p_{21} 은 $(1 - p_1)$ 로 표현된다. 따라서 순위변수의 경우 로그를 취한 비례오즈인 $\theta_i = \log[\{Q_{i2}(1 - Q_{i1})\}/\{Q_{i1}(1 - Q_{i2})\}]$ 는 2×2 의 경우에 다음과 같으며 이를 로그오즈비(log odds ratio)라 하겠다.

$$\theta = \log \left\{ \frac{p_2(1 - p_1)}{p_1(1 - p_2)} \right\}, \quad (2.5)$$

Whitehead(1993)가 제시한 표본수 공식은 다음과 같다.

$$n_{odds} = \frac{2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\theta^2 \bar{p}_1(1 - \bar{p}_1)}. \quad (2.6)$$

여기서 $\bar{p}_1 = [(1 - p_1) + (1 - p_2)]/2$ 이다.

2.2. Whittemore의 수정 표본수 공식

Whittemore(1981)는 반응 확률이 극도로 낮을 때, 회귀모형에서의 추정량의 피셔 정보 행렬(Fisher information matrix)을 독립변수의 적률 생성 함수의 증해시안 행렬(augmented Hessian matrix)로 근사시킬 수 있음을 이용하여 표본수 공식을 구한다(자세한 과정은 아래에서 보게 될 것이다). 다시 말하면, 증해시안 행렬을 최대우도 함수 추정량의 공분산 행렬로 대응시켜 구체적인 표본수 공식을 제시할 수 있다.

의학 및 역학분야에서 재발 또는 사망과 같은 이항 반응을 D 로 표현하여, 반응이 나타나면 $D = 1$ 로, 아니면 $D = 0$ 로 정의한다. 또한 공변량은 $\mathbf{X}' = (X_1, \dots, X_s)$ 일 때 (D, \mathbf{X}) 의 결합 분포로부터의 랜덤표본을 생각할 수 있다. 로짓을 $\text{logit}(p) = \log \frac{p}{1-p}$ 로 정의할 때 $\text{logit } p(\mathbf{x}) = \theta_0 + \boldsymbol{\theta}' \mathbf{x}$ 로 표현되는 $p(\mathbf{x})$ 는 공변량이 바로 $\mathbf{X} = \mathbf{x}$ 인 값을 가질 때의 조건부 반응 확률이다. 여기서 $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_s)$ 이다.

관측값 $(d_\nu, \mathbf{x}^{(\nu)})$ ($\nu = 1, 2, \dots, N$)의 우도 함수가 다음과 같을 때 미지의 모수 $\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_s$ 는 최대 우도 함수에 의해 추정된다. 여기서 \mathbf{X} 의 결합확률 분포 $f(x)$ 는 모수 $\theta_0, \boldsymbol{\theta}$ 와 독립이라고 가정한다.

$$L(\theta_0, \boldsymbol{\theta}) = \prod_{\nu=1}^N f(\mathbf{x}^{(\nu)}) p(\mathbf{x}^{(\nu)})^{d_\nu} [1 - p(\mathbf{x}^{(\nu)})]^{1-d_\nu}. \quad (2.7)$$

만약 로지스틱 회귀식이 타당하다면 최대우도 추정량 $\hat{\theta}_0, \hat{\boldsymbol{\theta}}$ 은 근사 정규 분포하게 되며 평균은 $\theta_0, \boldsymbol{\theta}$ 이고 공분산은 피셔 정보 행렬(Fisher information matrix) $\mathbf{I}(\theta_0, \boldsymbol{\theta})$ 의 역인 $(s+1) \times (s+1)$ 행렬이다. 여기서 \mathbf{I} 의 (i, j) 번째 원소는 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \mathbf{I}_{ij} &\equiv -E\left[\frac{\partial^2 \log L}{\partial \theta_i \partial \theta_j}\right] \\ &= NE[X_i X_j e^{\theta_0 + \boldsymbol{\theta}' \mathbf{X}} (1 + e^{\theta_0 + \boldsymbol{\theta}' \mathbf{X}})^{-2}], \quad i, j = 0, 1, \dots, s. \end{aligned} \quad (2.8)$$

여기서 $X_0 \equiv 1$ 이고 $\mathbf{X}' = (X_1, \dots, X_s)$ 이다. 식 $\text{logit } p(\mathbf{x}) = \theta_0 + \boldsymbol{\theta}' \mathbf{x}$ 에 의해 $1 + e^{\theta_0 + \boldsymbol{\theta}' \mathbf{X}} = (1 - p(\mathbf{x}))^{-1}$ 이 성립되며 특히 반응 확률이 매우 작을 때, $(1 + e^{\theta_0 + \boldsymbol{\theta}' \mathbf{X}})^{-2}$ 를 1에 근사 시킬 수 있다. 이제 $p = p(\mathbf{x})$ 라 정의하겠다. 그러므로

$$\mathbf{I}_{ij} \cong Ne^{\theta_0} E[X_i X_j e^{\boldsymbol{\theta}' \mathbf{X}}] \quad (2.9)$$

이다. 이제 $m(t) = E(e^{t' \mathbf{X}})$ 가 \mathbf{X} 의 적률 생성 함수일 때 $m_i \equiv \partial m / \partial t_i$ ($i = 1, \dots, s$)이고 $m_{ij} = \partial^2 m / \partial t_i \partial t_j$ ($i, j = 1, \dots, s$)이다. 이를 확장하여 $m_0 = m_{0,0} \equiv m$ 이고 $m_{0,i} = m_{i,0} \equiv m_i$ ($i = 1, \dots, s$)를 정의할 수 있다. 따라서 위의 식은 다음과 같이 표현된다.

$$\mathbf{I}_{ij} \cong Ne^{\theta_0} m_{ij}(\boldsymbol{\theta}), \quad i, j = 0, 1, \dots, s. \quad (2.10)$$

식 (2.10)을 행렬 형태로 표현할 수 있어 $\mathbf{m}^{(1)}$ 은 $m(t)$ 의 첫 번째 부분의 s 차원 열벡터이며 또한 $\mathbf{m}^{(2)}$ 는 $m(t)$ 의 두 번째 부분의 $s \times s$ 해시안 행렬(Hessian matrix)이다. 따라서

증(augmented)해시안 행렬을 다음과 같이 $(s+1) \times (s+1)$ 행렬 \mathbf{H} 로 정의한다.

$$\mathbf{H}(\theta) \equiv \begin{bmatrix} m & \mathbf{m}^{(1)'} \\ \mathbf{m}^{(1)} & \mathbf{m}^{(2)} \end{bmatrix}. \quad (2.11)$$

이제 위의 식 (2.10)을 $\mathbf{I}(\theta_0, \theta) \cong Ne^{\theta_0} \mathbf{H}(\theta)$ 로 표현할 수 있으므로, 추정량 $\hat{\theta}_0, \hat{\theta}$ 의 점근적 공분산 행렬은 $[Ne^{\theta_0} \mathbf{H}(\theta)]^{-1}$ 이다. 특히 주요 관심인 공변량의 모수인 $\hat{\theta}_1$ 의 점근적 분산은 $\mathbf{H}^{-1}(\theta)$ 의 두 번째 대각 원소인 $v(\theta)$ 와 같다.

$$var(\hat{\theta}_1) \simeq (Ne^{\theta_0})^{-1} v(\theta). \quad (2.12)$$

이제 유의수준 α 에서 귀무가설 $\theta_1 = 0$ 에 대응하는 대립가설 $\theta_1 = \tilde{\theta}_1$ 에 대한 검정력을 $1 - \beta$ 이상 확보하기 위한 표본수는 근사 분산 식 (2.12)를 이용하여 구한다. 즉 $\hat{\theta}_1$ 의 분포가 평균이 θ_1 이고 분산이 식 (2.12)와 같을 때, 표본수 N 은 다음을 만족해야 한다.

$$Ne^{\theta_0} \geq \frac{[v(\theta^0)^{1/2} Z_{1-\alpha} + v(\tilde{\theta})^{1/2} Z_{1-\beta}]^2}{\tilde{\theta}_1^2}. \quad (2.13)$$

여기서 $\theta^0 = (0, \theta_2, \dots, \theta_s)'$ 로 귀무가설 벡터(null vector)이며, $\tilde{\theta} = (\tilde{\theta}_1, \theta_2, \dots, \theta_s)'$ 로 대립가설 벡터(alternative vector)이다.

이 표본수 공식 (2.13)을 사용할 경우 근사 공식의 유도 과정에서 다음과 같은 오류의 가능성을 내포하고 있다. 첫 번째로 $(1 + e^{\theta^0} + \theta' \mathbf{x})^{-2}$ 를 1로 근사 시킴, 즉 $(1 - p(\mathbf{x}))^2 = 1$ 로 근사 시킨 것이며, 두 번째로 $[var(\hat{\theta})]^{-1/2} \cdot (\hat{\theta}_1 - \tilde{\theta}_1)$ 를 정규분포에 근사 시킨 것이다. 첫 번째 오차는 e^{θ_0} 이 매우 작을 때 무시될 수 있으며, 두 번째 오차는 N 이 클 때 무시될 수 있다.

이제 군을 나타내는 하나의 지시 변수만이 있는 경우, 즉 두 비율의 비교에 대한 표본수를 구하며 특히 식 (2.8)을 대략적인 근사로서 식 (2.9)로 대치한 것을 보완하여 수정된 표본수를 구할 것이다. $s = 1$ 일 때 \mathbf{H}^{-1} 의 두 번째 대각 원소는 간단하게 다음과 같다.

$$v(\theta) = \left[\frac{m}{mm_{11} - m_1^2} \right]. \quad (2.14)$$

여기서 X 가 1 또는 0의 값을 가질 때의 X 적률 생성 함수를 이용하여 위의 식을 표현하면 $m(t) = E(e^{tX})$, $m_1 = \partial m / \partial t = E(Xe^{tX})$, $m_{11} = \partial^2 m / \partial^2 t = E(X^2 e^{tX})$ 와 같이 표현된다. 여기서 $m = m_0 = m_{0,0} = E(e^{tX})$ 이 된다. 그러므로 θ 의 값에서 $m = e^\theta \pi + (1 - \pi)$, $m_1(\theta) = e^\theta \pi$, $m_{11}(\theta) = e^\theta \pi$ 이다. 여기서 $\pi = Pr(X = 1)$ 로서 두 군 중 X 가 1인 군의 비율이다. 위의 식 (2.14)은

$$v(\theta) = \frac{e^\theta \pi + 1 - \pi}{(e^\theta \pi + 1 - \pi)e^\theta \pi - (e^\theta \pi)^2} = \frac{1}{1 - \pi} + \frac{1}{e^\theta \pi} \quad (2.15)$$

이 된다. 또한 이 논문에서는 두 군의 표본수가 같다는 가정하에서 표본수를 계산하고 있으므로 $\pi = 0.5$ 가 된다.

이제 표본수를 구하고자 하여 $X = 0$ 일 때의 반응 확률을 e^{θ_0} 으로 짐작하고 이를 $X = 1$ 일 때의 반응 확률 $e^{\tilde{\theta}}$ 과 비교하는 경우의 표본수를 구해 본다. 이제 e^{θ_0} 과 $e^{\tilde{\theta}}$ 의 두 비율과 함께 α , β 가 지정되면 식 (2.13)과 식 (2.14)로부터 표본수 N 을 추정할 수 있다.

이제 식 (2.13)으로부터 구한 표본수를 N_1 이라 할 때 이는 대략적인 표본수 공식으로서 다음과 같다.

$$N_1 = \frac{[v(0)^{1/2}Z_{1-\alpha} + v(\tilde{\theta})^{1/2}Z_{1-\beta}]^2}{\tilde{\theta}^2 e^{\theta_0}}. \quad (2.16)$$

하나의 변수만이 있는 경우이므로 귀무가설 벡터는 $\theta^0 = 0$ 이며 대립가설 벡터는 $\theta^0 = \tilde{\theta}$ 가 된다. 이러한 가설하에서 $v(0) = 1/(1 - \pi) + 1/\pi = 4$ 이고 $v(\tilde{\theta}) = 2(1 + e^{\tilde{\theta}})e^{-\tilde{\theta}}$ 가 된다.

Whittemore(1981)은 이 표본 근사 공식 (2.16)보다 더 나은 다음과 같은 수정 표본수 추정량 \tilde{N} 을 제시하였으며 이는 식 (2.8)의 근사식 (2.9)를 더욱 보완한 것으로서 Whittemore(1981)의 부록에 자세한 과정이 제시되었다. 따라서 논문의 표에 수정 표본수 추정량 \tilde{N} 만을 제시하였다.

$$\tilde{N} = N_1[1 + 2e^{\theta_0}\delta(\tilde{\theta})]. \quad (2.17)$$

이 논문에서는 수정 표본수 \tilde{N} 를 n_{correc} 이라 하겠다. 두 비율 비교에서 귀무가설은 $\theta = 0$ 이 되므로 $R(0) = \delta(0) = 1$ 로서 대립가설 $\tilde{\theta}$ 이 0에 가까우면 수정 표본수에서 추가 부분이 $2e^{\theta_0}$ 이 되며 $\delta(\tilde{\theta})$ 이 크게 되면 추가 부분이 $2e^{\theta_0}\delta(\tilde{\theta})$ 이 된다. 이로써 위의 식을 다시 나타내면

$$n_{correc} = \frac{[v(0)^{1/2}Z_{1-\alpha} + v(\tilde{\theta})^{1/2}Z_{1-\beta}]^2(1 + 2e^{\theta_0}\delta(\tilde{\theta}))}{e^{\theta_0}\tilde{\theta}^2} \quad (2.18)$$

이다. 여기서

$$\delta(\theta) = \frac{v(0)^{1/2} + v(\theta)^{1/2}R(\theta)}{v(0)^{1/2} + v(\theta)^{1/2}} \quad (2.19)$$

이고

$$\begin{aligned} R(\theta) &= v(\theta)\left\{m_{11}(2\theta) - \frac{2m_1(\theta)m_1(2\theta)}{m(\theta)} + \frac{m(2\theta)[m_1(\theta)]^2}{[m(\theta)]^2}\right\} \\ &= v(\theta)\left\{\frac{e^{2\theta}}{2} - \frac{e^\theta e^{2\theta}}{1 + e^\theta} + \frac{(1 + e^{2\theta})e^{2\theta}}{2(1 + e^\theta)^2}\right\} \end{aligned} \quad (2.20)$$

가 되고, 우변을 정리하면 다음과 같다.

$$R(\theta) = v(\theta) \frac{e^{2\theta}}{(1 + e^\theta)^2}. \quad (2.21)$$

3. 결과

우선 일반적 표본수 공식, 즉 근사 정규 방법, 역사인 변수 변환 방법과 Whitehead의 오즈비 방법에 의해 구해진 표본수 n_{asym} , n_{arc} , n_{arcc} , n_{odds} 를 살펴본다. 이 논문의 모든 표에서는 α 는 5%, 검정력은 90%로 정한 후 계산한 표본수를 제시한다. 또한 실험군과 대조

표 3.1: 일반적 방법의 표본수

p_1	p_2	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}
0.05	0.10	474	463	503	443
0.10	0.15	748	743	783	732
0.15	0.20	988	985	1025	978
0.20	0.25	1193	1192	1232	1187
0.25	0.30	1365	1364	1404	1361
0.30	0.35	1502	1501	1541	1499
0.35	0.40	1604	1605	1644	1603
0.40	0.45	1673	1673	1713	1672
0.45	0.50	1707	1708	1747	1706
0.50	0.55	1707	1708	1747	1706

군에 동일 표본수가 할당되는 경우를 고려하였으며, 각 표에 제시된 표본수는 한 군에서의 표본수이다. 이 논문의 부록에는 검정력과 α 가 다른 경우의 표본수가 제시되었으며 각 경우에서도 검정력이 90%, α 가 5%인 경우와 비슷한 패턴을 보이고 있다.

표 3.1의 표본수는 두 비율차가 모두 0.05로 동일한 경우이다. 그러나 동일한 비율 간격이지만 비율 p_1 과 p_2 가 0.5에 가까울 경우에 \hat{p}_1 과 \hat{p}_2 의 분산이 가장 커서 0.5 근처의 비율 비교의 표본수가 가장 큰 것으로 나타난다. 가장 큰 비율 0.50과 0.55의 비교에서 작은 비율인 0.05와 0.10의 비교가 되면서 표본수는 완만하게 감소하는 경향을 보인다. 주의 할 점은 이 표 3.1에 제시된 비율은 이 논문의 초점인 극소 비율에 속하지 않는다. 따라서 Whittemore(1981)의 극소 비율에서의 수정 표본수 공식이 요구되는 경우가 아니다. 극소 비율에서의 표본수 계산을 위해 제시된 Whittemore(1981)의 수정 표본수 공식은 저자가 표본수를 구체적으로 제시하지 않았기에 이 논문에서 자세히 살펴보게 되며 일반적인 방법에 의한 표본수와 비교하게 된다.

이제 이와 같은 경향, 즉 가장 큰 비율부터 작은 비율로 변하면서 일반적인 방법의 표본수가 완만하게 감소하는 경향이 극소 비율의 비교인 경우에도 그대로 성립되는지 알아보기 위해 표본수를 계산하여 표 3.2에 제시하였다. 여기서는 Whittemore(1981)의 극소 비율에서의 수정 표본수 계산 결과인 n_{correc} 를 첨부하였다. 또한 근사 정규 방법에 의한 표본수 n_{asym} 과 비교하여 수정 표본수 공식으로 더욱 요구되는 표본수 증가를 다음과 같이 정의한다.

$$\%_{additional} = \left(\frac{n_{correc} - n_{asym}}{n_{asym}} \right) * 100.$$

표 3.2를 살펴보면 Whittemore(1981)의 수정 표본수 n_{correc} 은 비율이 작아지면서 동일한 비율 0.05의 차이에서 비교적 완만한 감소를 보이는 반면, 다른 표본수들은 급격한 감소를 보여 0.01과 0.06의 비교에서 Whittemore(1981)의 수정 표본수보다 대략 절반 정도의 표본수가 요구되는 많은 차이를 보인다.

표 3.2: 극소 비율의 비교에서의 표본수

p_1	p_2	n_{correc}	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}	%addittional
0.01	0.06	415	230	198	244	150	80.434
0.02	0.07	439	293	271	313	234	49.829
0.03	0.08	488	355	338	379	309	37.464
0.04	0.09	544	415	402	442	378	31.084
0.05	0.10	603	474	463	503	443	27.215

다음으로는 현실적으로 이와 같이 근접한 경우가 대두되지 않을 수도 있으나 두 극소 비율이 더욱 인접한 경우로서 비율의 차이가 0.01인 경우를 살펴보겠다. 즉 귀무가설에 매우 가까운 대립가설의 경우이다.

표 3.3: 매우 근접한 0.01 차이의 두 비율 비교에서의 표본수

p_1	p_2	n_{correc}	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}	%additional
0.01	0.02	3135	2529	2459	2661	2344	23.962
0.02	0.03	4778	4174	4134	4334	4066	14.470
0.03	0.04	6477	5784	5756	5956	5709	11.462
0.04	0.05	8115	7359	7339	7538	7303	10.273
0.05	0.06	9774	8901	8885	9084	8856	9.807
0.06	0.07	11419	10408	10395	10594	10371	9.713
0.07	0.08	13047	11881	11870	12070	11850	9.814
0.08	0.09	14655	13320	13311	13510	13293	10.022

표 3.3의 결과를 보면 두 극소 비율이 귀무가설에 매우 가까운 경우에 n_{correc} 의 증가 비율이 대략 10% ~ 24% 정도로 나타나는 것을 볼 수 있다.

다음은 귀무가설에서 좀 더 먼 경우를 살펴본다. 표 3.4의 결과의 표본수를 보면 귀무가설에서 멀수록 때로는 매우 크게 증가된 표본수로 임상시험을 시행해야 함을 알 수 있다. 특히 표본수가 크게 증가되어야 하는 경우로서는 한 군의 비율이 0.01인데 실험군의 비율을 0.10과 같이 높이고자 하여 임상시험을 계획한다면 n_{asym} 으로 계산된 근사 정규 방법의 표본수는 한 군에서 109명이 충족되어야 90%의 검정력이 확보되지만 n_{correc} 에 의해서는 실제로 240명이 필요함을 제시하고 있다. 특히 이러한 경우에 Whittemore(1981)의 수정 표본수를 사용하여야 함을 알 수 있다.

4. 결론 및 고찰

의학 또는 역학 분야에서 질병과 위험 요인과 관계를 알아보기 위해서 또는 다른 여러 분야에서 비율의 비교에 의존한 연구가 끊임없이 진행되고 있다. 이 때 연구 계획에서 겨냥하는 가설 검정의 검정력 확보는 올바른 결론을 이끌어 내는데 필수 불가결이다. 이러한

표 3.4: 한 비율이 극소인 경우 두 비율 비교에서의 표본수

p_1	p_2	n_{correc}	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}	$\%_{additional}$
0.01	0.03	1183	838	784	889	698	41.169
0.02	0.04	1555	1245	1212	1313	1156	24.900
0.03	0.05	1955	1643	1619	1719	1578	18.990
0.04	0.06	2361	2033	2015	2114	1983	16.134
0.01	0.05	523	310	273	329	217	68.710
0.02	0.07	439	293	271	313	234	49.829
0.03	0.08	488	355	338	379	309	37.465
0.04	0.09	544	415	402	442	378	31.084
0.01	0.07	347	181	153	192	111	91.713
0.02	0.09	295	180	162	193	133	63.889
0.01	0.10	240	109	88	116	58	120.183

이유로 표본수 결정은 중요한 과정이며 현실에서 대두되는 비율의 비교에 대한 검정의 표본수 결정은 해결되어야 하는 과제이다.

극소 비율의 비교에서 일반적인 방법에 의한 표본수는 Whittemore(1981)의 수정 표본수보다 대략 절반 정도의 표본수가 요구되는 많은 차이를 보이는데, 구체적으로 증가되어야 하는 표본수의 비율로는 30, 40% 또는 0.01과 0.10의 비교에서는 120%의 표본수가 증가되어야 함을 보인다. 즉 전자는 두 비율이 모두 극소 비율인 경우이고, 한편 매우 큰 표본수 증가를 보이는 후자는 한 비율은 극소이고 다른 비율은 정상 범위의 비율일 때이다. 이러한 경우에 일반적인 방법에 의한 표본수는 겨우하는 검정력 90%에 미치지 못함을 뜻하고 있어 부표에 나타나지 않은 비율의 비교에서 일반적인 방법에 의한 표본수 공식, 즉 근사 정규 방법, 역사인 변수 변환 방법과 Whitehead의 오즈비 방법에 의해 구해진 표본수 n_{asym} , n_{arc} , n_{arcc} , n_{odds} 를 사용해서는 안 됨을 말하고 있다. 의학 통계 종사자에게 매우 중요한 극소 비율의 비교에 대한 문제는 일반적인 표본수 결정 공식으로 해결될 수 없겠고 수정 표본수로서 추구하는 검정력이 확보될 수 있다 하겠다.

일반적인 방법에 의한 표본수 공식, 즉 근사 정규 방법, 역사인 변수 변환 방법과 Whitehead의 오즈비 방법에 의해 구해진 표본수 공식은 모두 대칭의 형태를 보인다. 그러나 Whittemore(1981)의 수정 표본수 공식은 본질적으로 비대칭이며 $\theta = \log(OR)$ 일 때 저자는 단측검정 $H_0 : \theta = 0$ vs. $H_1 : \theta = \tilde{\theta} > 0$ 를 가정한다. 여기서 OR은 상대위험도(odds ratio)로서 두 군의 비율이 각각 p_1 과 p_2 일 때 $[p_2(1-p_1)/p_1(1-p_2)]$ 이다. 따라서 예를 들어 $H_0 : p_1 = p_2 = 0.6$ vs. $H_1 : p_1 = 0.6, p_2 = 0.5$ 에 대한 표본수를 구하고자 한다면, 방향을 바꾸어 계산하여 표본수를 구할 수 있다. 즉 $H_0 : p_1 = p_2 = 0.6$ vs. $H_1 : p_1 = 0.5, p_2 = 0.6$ 에 대한 표본수를 구하는 것이 해결책이다.

부록 A: TABLE

표 A.1: 극소 비율의 비교에서의 표본수 (95% 검정력, 유의수준 =0.05)

p_1	p_2	n_{correc}	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}	%addittional
0.01	0.06	507	290	250	296	189	74.827
0.02	0.07	539	370	342	385	296	45.675
0.03	0.08	602	448	427	468	390	34.375
0.04	0.09	674	524	507	548	477	28.626
0.05	0.10	748	598	585	625	559	25.083

표 A.2: 극소 비율의 비교에서의 표본수 (90% 검정력, 유의수준 =0.05/2)

p_1	p_2	n_{correc}	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}	%addittional
0.01	0.06	521	282	243	289	184	84.751
0.02	0.07	548	360	332	375	288	52.222
0.03	0.08	609	435	414	456	379	40.000
0.04	0.09	677	509	493	533	463	33.005
0.05	0.10	749	582	568	608	543	28.694

표 A.3: 극소 비율의 비교에서의 표본수 (80% 검정력, 유의수준 =0.05)

p_1	p_2	n_{correc}	n_{asym}	n_{arc}	n_{arcc}	n_{odds}	%addittional
0.01	0.06	316	167	143	188	108	89.221
0.02	0.07	331	212	196	238	169	56.132
0.03	0.08	366	257	244	285	223	42.412
0.04	0.09	406	300	290	330	273	35.333
0.05	0.10	449	343	334	374	320	30.903

참고문헌

- Cochran, W. G. and Cox, G. M. (1957). *Experimental Designs*, John Wiley & Sons, New York.
- Dobson, A. J. and Gebski, V. J. (1986). Sample sizes for comparing two independent proportions using the continuity-corrected arc sine transformation, *The Statistician*, 35, 51–53.
- Fleiss, J. L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*, John Wiley & Sons, New York.

- Hsieh, F. Y. (1989). Sample size tables for logistic regression, *Statistics in Medicine*, **8**, 795–802.
- Hsieh, F. Y., Bloch, D. A. and Larsen, M. D. (1998). A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression, *Statistics in Medicine*, **17**, 1623–1634.
- ICH E9 Expert Working Group. (1999). ICH Harmonized Tripartite Guideline: Statistical principles for clinical trials, *Statistics in Medicine*, **18**, 1905–1942.
- Lewis, J. A. (1999). Statistical principles for clinical trials (ICH E9): an introductory note on an international guideline, *Statistics in Medicine*, **18**, 1903–1904.
- Machin, D., Campbell, M. J., Fayers, P. M. and Pinol, A. P. Y. (1997). *Sample Size Tables for Clinical Studies*, Blackwell Publishers.
- Sahai, H. and Khurshid, A. (1996). Formulae and tables for the determinations of sample sizes and power in clinical trials for testing differences in proportions for the two-sample design: A review, *Statistics in Medicine*, **15**, 1–21.
- Walters, S. J. and Campbell, M. J. (2005). The use of bootstrap methods for estimating sample size and analysing health-related quality of life outcomes, *Statistics in Medicine*, **24**, 1075–1102.
- Whitehead, J. (1993). Sample size calculations for ordered categorical data, *Statistics in Medicine*, **12**, 2257–2271.
- Whittemore, A. S. (1981). Sample size for logistic regression with small response probability, *Journal of the American Statistical Association*, **76**, 27–32.

[2006년 9월 접수, 2006년 11월 채택]

Sample Size Determination for Comparing Tail Probabilities

Ji-An Lee¹⁾ Hae-Hiang Song²⁾

ABSTRACT

The problem of calculating the sample sizes for comparing two independent binomial proportions is studied, when one of two probabilities or both are smaller than 0.05. The use of Whittemore(1981)'s corrected sample size formula for small response probability, which is derived based on multiple logistic regression, demonstrates much larger sample sizes compared to those by the asymptotic normal method, which is derived for the comparison of response probabilities belonging to the normal range. Therefore, applied statisticians need to be careful in sample size determination with small response probability to ensure intended power during a planning stage of clinical trials. The results of this study describe that the use of the sample size formula in the textbooks might sometimes be risky.

Keywords: Sample size determination, tail probability, proportions test.

1) Graduate Student, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea
2) (Corresponding author) Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul

137-701, Korea

E-mail: hhsong@catholic.ac.kr