

Regression models for interval-censored semi-competing risks data with missing intermediate transition status

Jinheum Kim^{a,1} · Jayoun Kim^b

^aDepartment of Applied Statistics, University of Suwon;

^bResearch Coordinating Center, Konkuk University Medical Center

(Received August 22, 2016; Revised September 30, 2016; Accepted November 18, 2016)

Abstract

We propose a multi-state model for analyzing semi-competing risks data with interval-censored or missing intermediate events. This model is an extension of the ‘illness-death model’, which composes three states, such as ‘healthy’, ‘diseased’, and ‘dead’. The state of ‘diseased’ can be considered as an intermediate event. Two more states are added into the illness-death model to describe missing events caused by a loss of follow-up before the end of the study. One of them is a state of ‘LTF’, representing a lost-to-follow-up, and the other is an unobservable state that represents the intermediate event experienced after LTF occurred. Given covariates, we employ the Cox proportional hazards model with a normal frailty and construct a full likelihood to estimate transition intensities between states in the multi-state model. Marginalization of the full likelihood is completed using the adaptive Gaussian quadrature, and the optimal solution of the regression parameters is achieved through the iterative Newton-Raphson algorithm. Simulation studies are carried out to investigate the finite-sample performance of the proposed estimation procedure in terms of the empirical coverage probability of the true regression parameter. Our proposed method is also illustrated with the dataset adapted from Helmer *et al.* (2001).

Keywords: interval-censored intermediate event, lost to follow-up, multi-state model, normal frailty, semi-competing risks data

1. 서론

골수이식(bone marrow transplantation; BMT) 자료에서 (Klein과 Moeschberger, 2003) 관심 있는 종말 사건(terminal event)은 골수이식 후에 백혈병이 재발하거나 사망할 때까지의 시간인데, 종말 사건 뿐만 아니라 혈소판(platelet) 수의 정상수준 회복 유무나 만성 혹은 급성 이식편대숙주병(graft-versus-host disease)의 발생 유무 등과 같은 중간 사건(intermediate event) 혹은 비종말 사건(non-terminal event)도 동시에 관측하게 된다. 종말 사건과 중간 사건이 서로 다른 사건에 대해 경쟁적인 관계에 있으면 두 사건 중에서 먼저 발생한 사건만 관측되지만, 종말 사건은 중간 사건에 대해 경쟁적이지만 중간

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2014R1A1A2056869).

¹Corresponding author: Department of Applied Statistics, University of Suwon, 17, Wauan-gil, Bongdam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18323, Korea. E-mail: jkimdt65@gmail.com

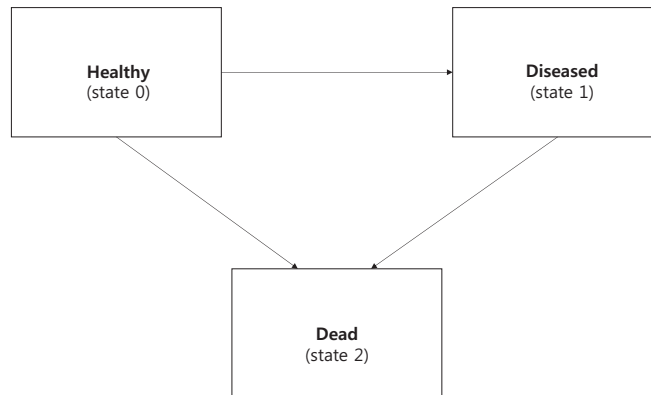


Figure 1.1. An illness-death model.

사건은 종말 사건에 대해 경쟁적이지 않다면 두 사건의 발생 유무는 두 사건 중에서 어떤 사건이 먼저 발생했느냐에 따라 다르다. 전자와 같은 상황에서 얻어진 자료를 경쟁 위험(competing risks) 자료라고 하고, 후자의 상황에서 얻어진 자료를 준 경쟁 위험(semi-competing risks) 자료라고 한다. 준 경쟁 위험 관계에 있는 두 사건에서 종말 사건이 먼저 발생하면 중간 사건은 종말 사건에 의해 우중도절단되기 때문에 관측되지 않지만, 중간 사건이 먼저 발생하면 중간 사건에 의해 종말 사건이 우중도절단되지 않기 때문에 중간 사건은 종말 사건의 발생 유무에 영향을 미치지 않는다. 따라서 BMT 자료는 준 경쟁 위험 자료에 속한다고 말할 수 있다.

준 경쟁 위험 자료의 분석은 소위 ‘illness-death’ 모형 (Andersen 등, 1993)을 써서 할 수 있는데, 이 모형은 세 가지 상태(state)를 가진 연속시간 마르코프 연쇄(continuous time Markov chain)의 일종이다(Figure 1.1 참조). 세 가지 상태는 소위 ‘healthy’ (0), ‘diseased’ (1), ‘dead’ (2)이고, 상태 0은 질병 프로세스의 시작점이며 상태 1은 중간 사건을 나타내고 상태 2는 종말 사건을 나타낸다. 상태 0과 상태 1은 일시적인(transient) 상태인 반면 상태 2는 흡수(absorbing) 상태이다. Illness-death 모형은 상태 0에서는 상태 1이나 상태 2로 전이(transition)될 수 있지만 상태 1에서는 상태 2로만 전이되는 모형이다. 즉 질병에 걸린 뒤에는 사망하거나 계속 살아 있을 수는 있지만 다시 건강한 상태로 회복되지는 않는 모형이라고 말할 수 있다.

중간 사건의 발생 유무는 대부분 주기적으로 관측된다. 환자나 피시험자가 예정된 날짜에 제대로 방문 하기도 하지만 예정된 날짜를 몇 번씩 거르고 방문하는 경우도 종종 발생한다. 특히 후자의 경우, 만일 이번 방문 때 중간 사건의 발생이 관측되었다면, 중간 사건의 발생 시간은 중간 사건의 발생이 관측되지 않았던 가장 최근 방문 시점(L)과 이번 방문 시점(R) 사이에서 발생했다고 말할 수 있는데, 이런 경우 중간 사건의 발생 시간은 구간 $(L, R]$ 에서 구간 중도절단(interval-censored)되었다고 한다. 이처럼 연구 기간 내내 추적되는 경우에는 중간 사건의 발생 유무를 관찰할 수 있지만, 연구 도중 어느 시점부터 더 이상 추적되지 않다가(lost to follow-up; LTF) 연구가 종료된 경우에는 중간 사건의 발생 유무 자체를 알 수 없게 된다.

Frydman과 Szarek (2009)은 중간 사건이 구간 중도절단되거나 가장 최근에 관측된 이후로 연구가 종료될 때까지 중간 사건의 발생 유무를 모르는 자료에 대해 중간 사건과 종말 사건이 발생할 때까지의 시간에 대한 분포를 비모수적으로 추정하는 방법을 제안하였다. Leffondré 등 (2013)은 Frydman과 Szarek (2009)처럼 LTF 개체들의 중간 사건의 발생을 확률적으로 다루기 위해 illness-death 모형을 가

정하고 벌점 우도(penalized likelihood)를 써서 회귀계수를 추정하는 방법을 제안하였다. 이 때 Lefondré 등 (2013)은 Joly 등 (1998)이 제안한 스플라인 평활(spline smoothing)방법으로 기저 위험률(baseline hazard rate)을 추정하였다. Frydman과 Szarek (2009)과 Lefondré 등 (2013)은 LTF를 또 다른 중간 사건으로 다루지 않았는데 Siannis 등 (2007)과 Barrett 등 (2011)은 LTF를 중간 사건으로 다루는 모형을 제안하였다. 다시 말해, 전자에서는 중간 사건에 대한 프로세스를 하나로 간주한 반면에 후자에서는 LTF가 없는 개체의 중간 사건 프로세스와 LTF가 발생한 개체의 중간 사건 프로세스로 나누어 다루었다. 물론 LTF 이후에는 종말 사건의 발생 유무만을 관측할 수 있고 중간 사건의 발생 유무는 관측할 수 없기 때문에 모형에 대한 적절한 가정이 요구된다. Siannis 등 (2007)과 Barrett 등 (2011)은 소위 ‘관측 불가능한’ 상태를 가진 다중상태모형(multi-state model)을 써서 회귀모형의 회귀계수를 추정하는 방법을 제안하였다. Siannis 등 (2007)은 중간 사건이 우중도절단된 것으로 다룬 반면에 Barrett 등 (2011)은 Lefondré 등 (2013)처럼 구간 중도절단된 것으로 다루었다.

본 논문에서는, 종말 사건에 대한 정보는 주어지지 않지만 중간 사건이 구간 중도절단되었거나 연구 기간 도중에 추적이 끊겨 중간 사건의 발생 유무를 모르는 자료에 대해 Siannis 등 (2007)과 Barrett 등 (2011)과 같이 다중상태모형을 써서 회귀계수를 추정하는 방법을 제안하고자 한다. 2절에서는 기호와, 모형을 제안하고 모수를 추론하는 절차를 유도하였다. 3절에서는 모의실험을 통해 제안한 방법의 소표본 성질을 모수의 신뢰구간 포함률을 통해 살펴보았으며, 4절에서는 Persones Agées Quid(PAQUID) (Helmer 등, 2001) 자료에 제안한 모형을 적용하고 그 결과를 해석하였다. 5절에서는 제안한 방법의 한계점과 향후 연구 방향에 대해 기술하였다.

2. 모형 및 모수 추론

2.1. 기호

T_1 을 중간 사건(예, 혈소판 수의 정상수준 회복, 이식편대숙주병의 발생 등)이 발생할 때까지의 시간으로 정의하자. 이 때 T_1 은 구간 $(L, R]$ 에서 중도절단될 수도 있다고 가정하자. 즉, $T_1 \in (L, R]$. T_2 는 종말 사건(예, 재발, 사망 등)이 발생할 때까지의 시간, T_3 는 LTF가 발생할 때까지의 시간, C 는 중도절단 시간으로 각각 정의하자. $Y_1 = T_1 \wedge T_3 \wedge Y_2$, $Y_2 = T_2 \wedge C$, $\delta_1 = I(T_1 \leq Y_2)$, $\delta_2 = I(T_2 \leq C)$, $\delta_3 = I(T_3 \leq T_1 \wedge Y_2)$ 라고 하자. 다시 말해 δ_1 은 중간 사건의 발생 유무에 대한 지시자인데 다만 LTF로 인해 중간 사건의 발생 유무를 알 수 없는 경우에는 정의되지 않는다. δ_2 는 종말 사건의 발생 유무에 대한 지시자이며, δ_3 는 LTF의 발생 유무에 대한 지시자이다. 따라서 서로 다른 n 명의 개체에 대해 관측한 자료는 다음과 같다.

$$\{\mathbf{o}_i = (T_{1i} \in (L_i, R_i], Y_{1i}, Y_{2i}, \delta_{1i}, \delta_{2i}, \delta_{3i}, \mathbf{x}_i), \quad i = 1, 2, \dots, n\}.$$

단, $\delta_3 = \delta_1 = 0$ 이면 $L = Y_2$, $R = \infty$ 이므로 T_1 은 Y_2 에서 우중도절단되고, $\delta_3 = 1$ 이면 L 과 R 이 정의되는 않지만 T_1 이 T_3 보다 크기 때문에 $Y_1 = T_3$ 로 정의된다. \mathbf{x} 는 p -차원 공변량 벡터이다.

2.2. 제안 모형

통상적으로 LTF는 중도절단의 하나로 간주되지만, 만일 관심 있는 중간 사건에 많이 노출될수록 LTF가 발생하는 경향이 있다면, 중간 사건이 LTF로 인해 중도절단될 수 있기 때문에 이런 경우에는 LTF를 중간 사건으로 간주하는 것이 더 타당하다고 말할 수 있다 (Barrett 등, 2011). 따라서 본 논문에서는 Siannis 등 (2007)과 Barrett 등 (2011)이 제안한 것처럼 illness-death 모형에 LTF를 중간 사건으로 포함하는 모형을 제안하고자 한다. 이 모형은 다섯 가지 상태의 전이 강도(transition intensity)로 표현된다. 다섯 개의 상태는 건강한 상태(상태 0), 중간 사건의 발생 상태(상태 1), LTF의 발

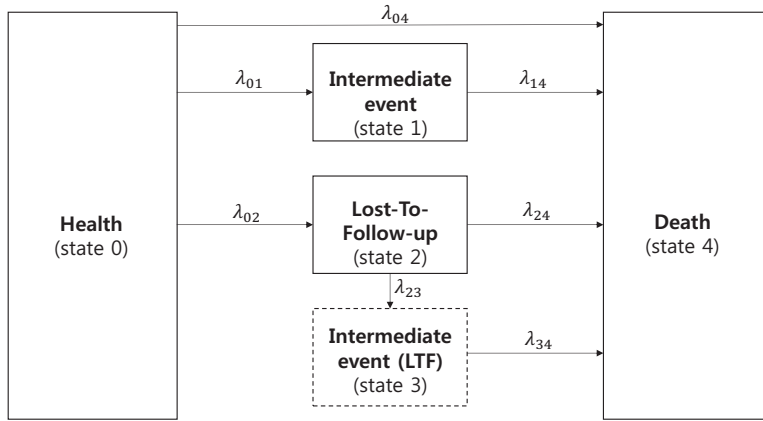


Figure 2.1. A five-state model with lost-to-follow-up(LTF).

생 상태(상태 2), 관측 불가능한 중간 사건의 발생 상태(상태 3), 종말 사건 발생 상태(상태 4)로 구성된다(Figure 2.1 참조). 한 다중상태 프로세스 $X = (X(t), t \geq 0)$ 를 고려하자. $X(t)$ 는 시점 t 에서 한 개체가 속해 있는 상태값을 나타낸다. 따라서 $X(t)$ 는 $\{0, 1, 2, 3, 4\}$ 중에서 하나의 값을 가진다. 또한 전이 확률(transition probability)을 다음과 같이 정의하자. $0 \leq s \leq t$ 에 대해,

$$P_{ij}(s, t) = P(X(t) = j | X(s) = i, \mathcal{F}(s-)), \quad i, j \in \{0, 1, 2, 3, 4\}. \tag{2.1}$$

단, $\mathcal{F}(t-) = \{X(s), s < t\}$ 는 프로세스 X 가 시점 t 바로 직전까지 생성한 기록들을 나타낸다. 만일 프로세스 X 가 마르코프 성질을 가진다고 가정하면 식 (2.1)은 다음과 같이 표현된다.

$$P_{ij}(s, t) = P(X(t) = j | X(s) = i), \quad i, j \in \{0, 1, 2, 3, 4\}.$$

상태 i 에서 상태 j 로의 전이를 $i \rightarrow j$ 와 같이 표시하자. 시점 t 에서 전이 $k \rightarrow l (k \neq l)$ 의 강도(intensity) 즉, 전이 위험률(transition hazard)을 다음과 같이 정의하고,

$$\lambda_{kl}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{kl}(t, t + \Delta t)}{\Delta t}, \quad k, l \in \{0, 1, 2, 3, 4\}, \tag{2.2}$$

전이 $k \rightarrow l$ 에 대한 누적 전이 위험률(cumulative transition hazard)을 다음과 같이 정의하자.

$$\Lambda_{kl}(t) = \int_0^t \lambda_{kl}(s) ds.$$

아울러 $\lambda_{kk}(t)$ 를 다음과 같이 정의하면,

$$\lambda_{kk}(t) = \sum_{l=0, l \neq k}^4 \lambda_{kl}(t),$$

$\lambda_{kk}(t)$ 는 상태 k 에 머무르는 시간에 대응하는 위험률이 된다. Figure 2.1에 나타나 있지 않은 전이에 대한 위험률은 모두 0으로 정의한다.

공변량 \boldsymbol{x} 를 가진 개체의 전이 $i \rightarrow j$ 에 대한 위험률을 다음과 같이 Cox (1972) 비례위험모형(proportional hazards model)으로 가정하고자 한다. 즉, 관측 불가능한 프레일티(혹은 랜덤효과)가 u 로 주어졌

을 때 다음과 같은 모형을 가정하고자 한다.

$$\lambda_{kl}(t|\mathbf{x}, u) = \lambda_{kl}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_{kl}\mathbf{x} + u). \quad (2.3)$$

단, $\lambda_{kl}(\cdot)$ 는 전이 $k \rightarrow l$ 에 대한 기저 위험률이며, $\boldsymbol{\beta}_{kl}$ 는 회귀계수 벡터이고, u 는 $N(0, \sigma^2)$ 를 따른다고 가정하자. 프레일티의 분포는 본 논문에서처럼 정규 프레일티를 가정할 수 있고, 혹은 감마 프레일티를 가정할 수도 있다. Figure 2.1에서 볼 수 있듯이 LTF 이후에 중간 사건의 발생 유무를 알 수 없기 때문에 관측 가능한 자료로는 세 가지 전이 $2 \rightarrow 4$, $2 \rightarrow 3$, $3 \rightarrow 4$ 를 구분할 수 없다(즉, non-identifiable). 그래서 본 논문에서는 Siannis 등 (2007)과 Barrett 등 (2011)처럼 다음 두 가지 제약조건을 가정하고자 한다.

- 제약조건 1: 임의 개체의 프레일티 u 가 주어졌을 때,

$$\lambda_{34}(t|\mathbf{x}, u) = \lambda_{14}(t|\mathbf{x}, u). \quad (2.4)$$

즉, LTF의 발생 유무에 관계없이 중간 사건이 발생한 이후 상태 1이나 상태 3에서 상태 4로의 전이 위험률은 동일하다.

- 제약조건 2: 임의 개체의 프레일티 u 가 주어졌을 때,

$$\frac{\lambda_{04}(t|\mathbf{x}, u)}{\lambda_{01}(t|\mathbf{x}, u)} = r \frac{\lambda_{24}(t|\mathbf{x}, u)}{\lambda_{23}(t|\mathbf{x}, u)}, \quad r > 0. \quad (2.5)$$

즉, LTF의 발생 유무에 관계없이 상태 0에서 상태 1이나 상태 4로 전이될 위험률의 비와 상태 2에서 상태 3이나 상태 4로 전이될 위험률의 비가 비례적이다.

2.3. 모수 추론

모든 개체는 상태 0에서 시작하며 연구 기간 동안 여섯 가지의 경로 중에서 한 경로를 따라가게 된다. 다시 말해, 여섯 가지 가능한 경로는, $0 \rightarrow 0$ (경로 1), $0 \rightarrow 4$ (경로 2), $0 \rightarrow 1$ (경로 3), $0 \rightarrow 1 \rightarrow 4$ (경로 4), $0 \rightarrow 2$ (경로 5), $0 \rightarrow 2 \rightarrow 4$ (경로 6)이다. 특히, 경로 5와 6은 관측 불가능한 중간 사건의 발생 유무에 따라 두 가지 경로로 더 나눌 수 있다. 즉, $0 \rightarrow 2 \equiv (0 \rightarrow 2) \cup (0 \rightarrow 2 \rightarrow 3)$, $0 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \equiv (0 \rightarrow 2 \rightarrow 4) \cup (0 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4)$. 모형 (2.3)의 가정하에서 주어진 자료 $\{\mathbf{o}_i, i = 1, 2, \dots, n\}$ 에 대한 조건부 우도(conditional likelihood)를 정의하고자 한다. 임의 개체의 \mathbf{x} 와 u 가 주어졌을 때, 시점 s 에서 상태 k 에 있다가 시점 t 에서 상태 l 로 전이될 확률을 다음과 같이 정의하자.

$$P_{kl}(s, t|\mathbf{x}, u) = P\{X(t) = l | X(s) = k, \mathcal{F}(s-), \mathbf{x}, u\}. \quad (2.6)$$

만일 프로세스 X 가 마르코프 성질을 가진다고 가정하면, 식 (2.6)은 다음과 같이 표현된다.

$$P_{kl}(s, t|\mathbf{x}, u) = P\{X(t) = l | X(s) = k, \mathbf{x}, u\}.$$

경로 1과 2에 속하는 개체는 $\delta_1 = \delta_3 = 0$ 이기 때문에 $Y_1 = Y_2$ 이고, \mathbf{x}_i 와 u_i 가 주어졌을 때 경로 1과 2에 속하는 개체의 우도는 각각 다음과 같다.

$$Q_{1i} = I(\delta_{1i} = 0, \delta_{2i} = 0, \delta_{3i} = 0)P_{00}(0, c_i|\mathbf{x}_i, u_i), \quad (2.7)$$

$$Q_{2i} = I(\delta_{1i} = 0, \delta_{2i} = 1, \delta_{3i} = 0)P_{00}(0, t_{2i}|\mathbf{x}_i, u_i)\lambda_{04}(t_{2i}|\mathbf{x}_i, u_i). \quad (2.8)$$

단,

$$P_{00}(0, t|\mathbf{x}, u) = \exp \left\{ - \int_0^t [\lambda_{01}(s|\mathbf{x}, u) + \lambda_{02}(s|\mathbf{x}, u) + \lambda_{04}(s|\mathbf{x}, u)] ds \right\}. \quad (2.9)$$

경로 3과 4에 속하는 개체는 $\delta_1 = 1$ 이고 $\delta_3 = 0$ 이기 때문에 $Y_1 = T_1 \in (L, R]$, $Y_2 > T_1$ 이다. 만일 중간 사건이 발생한 시점 T_1 을 정확히 관측할 수 있다면, \mathbf{x}_i 와 u_i 가 주어졌을 때 경로 3과 4에 속하는 개체의 우도는 각각 다음과 같다.

$$\tilde{Q}_{3i} = I(\delta_{1i} = 1, \delta_{2i} = 0, \delta_{3i} = 0) P_{00}(0, t_{1i}|\mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{01}(t_{1i}|\mathbf{x}_i, u_i) P_{11}(t_{1i}, c_i|\mathbf{x}_i, u_i), \quad (2.10)$$

$$\begin{aligned} \tilde{Q}_{4i} &= I(\delta_{1i} = 1, \delta_{2i} = 1, \delta_{3i} = 0) P_{00}(0, t_{1i}|\mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{01}(t_{1i}|\mathbf{x}_i, u_i) P_{11}(t_{1i}, t_{2i}|\mathbf{x}_i, u_i) \\ &\quad \times \lambda_{14}(t_{2i}|\mathbf{x}_i, u_i). \end{aligned} \quad (2.11)$$

단,

$$P_{11}(t_1, t_2|\mathbf{x}, u) = \exp \left\{ - \int_{t_1}^{t_2} \lambda_{14}(s|\mathbf{x}, u) ds \right\}. \quad (2.12)$$

그러나 T_1 이 구간 $(L, R]$ 에서 구간 중도절단되었기 때문에 T_1 을 정확하게 관측할 수 없다. 본 논문에서는 Collett (2015)의 방법을 써서 T_1 으로 가능한 시점들의 집합을 생성한 후 그 집합에 속하는 각 시점에 가중값을 부여하는 방법을 제안하고자 한다. 그 절차는 다음과 같다.

- 경로 1과 2에 속하는 개체는 $\delta_1 = 0$ 이기 때문에 중간 사건의 발생 시간 T_1 이 Y_2 시점에서 우중도절단된다(즉, $T_1 \in (Y_2, \infty)$). 경로 3과 4에 속하는 개체는 $\delta_1 = 1$ 이기 때문에 중간 사건의 발생 시간 T_1 이 구간 $(L, R]$ 에서 구간 중도절단된다(즉, $T_1 \in (L, R]$). 그러나 경로 5와 6에 속하는 개체는 중간 사건의 발생 시간을 정의할 수 없기 때문에 제외한다. 따라서 중간 사건의 발생 시간이 속하는 구간 $(a, b]$ 를 다음과 같이 정의하자.

$$(a_i, b_i] = \begin{cases} (Y_{2i}, \infty), & \text{if } \delta_{1i} = 0, \delta_{3i} = 0, \\ (L_i, R_i], & \text{if } \delta_{1i} = 1, \delta_{3i} = 0, \\ \text{undefined}, & \text{if } \delta_{3i} = 1. \end{cases}$$

- $\delta_{3i} = 0$ 인 개체들에 대해 b_i 들 중에서 가장 작은 값을 s_1 으로 정의하고, $a_i \geq s_1$ 를 만족하는 a_i 에 대응하는 b_i 들 중에서 가장 작은 값을 s_2 로 정의하자. 같은 요령으로 s_j ($j = 2, 3, \dots$)는 $a_i \geq s_{j-1}$ 을 만족하는 a_i 에 대응하는 b_i 들 중에서 가장 작은 값으로 정의하자. 따라서 $0 = s_0 < s_1 < s_2 < \dots < s_m < s_{m+1} = \infty$ 이다. s_j 들을 정의하는 또 다른 방법으로 Lindsey와 Ryan (1998)이 제안한 방법이 있다.
- $\delta_{1i} = 1$ 이고 $\delta_{3i} = 0$ 인 개체에 대해 $\phi_{ij} = I(s_j \in (L_i, R_i])$, $j = 1, 2, \dots, m$ 라고 하자. 가중값 w_{ij} 를 다음과 같이 정의하자.

$$w_{ij} = \frac{P_{00}(0, s_j|\mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{01}(s_j|\mathbf{x}_i, u_i)}{\sum_{l=1}^m \phi_{il} P_{00}(0, s_l|\mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{01}(s_l|\mathbf{x}_i, u_i)}. \quad (2.13)$$

가중값 (2.13)을 써서 식 (2.10)과 (2.11)을 다시 표현하면 다음과 같다.

$$Q_{3i} = I(\delta_{1i} = 1, \delta_{2i} = 0, \delta_{3i} = 0) \sum_{j=1}^m \phi_{ij} w_{ij} P_{00}(0, s_j|\mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{01}(s_j|\mathbf{x}_i, u_i) P_{11}(s_j, c_i|\mathbf{x}_i, u_i), \quad (2.14)$$

$$Q_{4i} = I(\delta_{1i} = 1, \delta_{2i} = 1, \delta_{3i} = 0) \left\{ \sum_{j=1}^m \phi_{ij} w_{ij} P_{00}(0, s_j | \mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{01}(s_j | \mathbf{x}_i, u_i) P_{11}(s_j, t_{2i} | \mathbf{x}_i, u_i) \right\} \\ \times \lambda_{14}(t_{2i} | \mathbf{x}_i, u_i). \quad (2.15)$$

상술한 것처럼 경로 5에 속하는 개체는 중간 사건의 발생 유무를 알 수 없기 때문에 두 가지 경우가 가능하다. 그 중 하나는 LTF 이후에 중간 사건이 발생하지 않고 중도절단된 경우이고(0 → 2), 다른 하나는 LTF 이후에 중간 사건이 발생하고 중도절단된 경우이다(0 → 2 → 3). 따라서 \mathbf{x}_i 와 u_i 가 주어졌을 때 경로 5에 속하는 개체의 우도는 다음과 같다.

$$Q_{5i} = I(\delta_{2i} = 0, \delta_{3i} = 1) P_{00}(0, t_{3i} | \mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{02}(t_{3i} | \mathbf{x}_i, u_i) \left\{ P_{22}(t_{3i}, c_i | \mathbf{x}_i, u_i) \right. \\ \left. + \int_{t_{3i}}^{c_i} P_{22}(t_{3i}, s | \mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{23}(s | \mathbf{x}_i, u_i) P_{33}(s, c_i | \mathbf{x}_i, u_i) ds \right\}. \quad (2.16)$$

단

$$P_{22}(t_1, t_2 | \mathbf{x}, u) = \exp \left\{ - \int_{t_1}^{t_2} [\lambda_{23}(s | \mathbf{x}, u) + \lambda_{24}(s | \mathbf{x}, u)] ds \right\}, \quad (2.17)$$

$$P_{33}(t_1, t_2 | \mathbf{x}, u) = \exp \left\{ - \int_{t_1}^{t_2} \lambda_{34}(s | \mathbf{x}, u) ds \right\}. \quad (2.18)$$

경로 6에 속하는 개체도 경로 5에 속하는 개체와 마찬가지로 중간 사건의 발생 유무를 알 수 없기 때문에 두 가지 경우가 가능하다. 그 중 하나는 LTF 후에 중간 사건이 발생하지 않고 종말 사건이 발생한 경우이고(0 → 2 → 4), 다른 하나는 LTF 후에 중간 사건이 발생하고 종말 사건이 발생한 경우이다(0 → 2 → 3 → 4). 따라서 \mathbf{x}_i 와 u_i 가 주어졌을 때 경로 6에 속하는 개체의 우도는 다음과 같다.

$$Q_{6i} = I(\delta_{2i} = 1, \delta_{3i} = 1) P_{00}(0, t_{3i} | \mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{02}(t_{3i} | \mathbf{x}_i, u_i) \left\{ P_{22}(t_{3i}, t_{2i} | \mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{24}(t_{2i} | \mathbf{x}_i, u_i) \right. \\ \left. + \left[\int_{t_{3i}}^{t_{2i}} P_{22}(t_{3i}, s | \mathbf{x}_i, u_i) \lambda_{23}(s | \mathbf{x}_i, u_i) P_{33}(s, t_{2i} | \mathbf{x}_i, u_i) ds \right] \lambda_{34}(t_{2i} | \mathbf{x}_i, u_i) \right\}. \quad (2.19)$$

식 (2.7)–(2.8), (2.14)–(2.16), (2.19)에 의해 i 번째 개체의 관측 자료 \mathbf{o}_i 에 기초한 조건부 우도와 i 번째 개체의 완전 자료 즉, $\{\mathbf{o}_i \cup u_i\}$ 에 기초한 우도(complete-data-based likelihood)는 각각 다음과 같이 정의되고,

$$L_{ci}(\mathbf{o}_i | u_i) = \left\{ Q_{1i}^{(1-\delta_{1i})(1-\delta_{2i})} Q_{2i}^{(1-\delta_{1i})\delta_{2i}} Q_{3i}^{\delta_{1i}(1-\delta_{2i})} Q_{4i}^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \right\}^{1-\delta_{3i}} \left\{ Q_{5i}^{(1-\delta_{2i})} Q_{6i}^{\delta_{2i}} \right\}^{\delta_{3i}}, \\ L_{fi}(\mathbf{o}_i, u_i) = L_{ci}(\mathbf{o}_i | u_i) \phi(0, \sigma^2; u_i),$$

서로 다른 n 개 개체의 완전 자료 즉, $\{\mathbf{o}_i \cup u_i, i = 1, 2, \dots, n\}$ 에 기초한 우도는 다음과 같다.

$$L(\mathbf{o}', \mathbf{u}') = \prod_{i=1}^n L_{fi}(\mathbf{o}_i, u_i). \quad (2.20)$$

단, $\phi(\cdot)$ 는 평균이 0, 분산이 σ^2 인 정규분포의 확률밀도함수이고, $\mathbf{o} = (\mathbf{o}_1, \mathbf{o}_2, \dots, \mathbf{o}_n)'$, $\mathbf{u} = (u_1, u_2, \dots, u_n)'$ 이다.

본 논문에서는 모형 (2.3)에 있는 기저 위험률 $\lambda_{kl}(\cdot)$ 이 생존분석에서 가장 널리 쓰이며 범용적인 분포인

와이블분포를 따른다고 가정하고자 한다. 즉, $(k, l) = (0, 1), (0, 4), (1, 4), (0, 2), (2, 3), (2, 4), (3, 4)$ 에 대해,

$$\lambda_{kl}(t) = \alpha_{kl} \gamma_{kl} t^{\gamma_{kl}-1}$$

라고 가정하자. 단, $\alpha_{kl} (> 0)$ 은 척도 모수이고, $\gamma_{kl} (> 0)$ 은 형상 모수이다. 특히, 제약조건 (2.4)와 (2.5)에 의해 모수 $\alpha_{23}, \alpha_{34}, \gamma_{23}, \gamma_{34}$ 는 각각 다음과 같이 표현되고,

$$\alpha_{23} = r \frac{\alpha_{01} \alpha_{24} \gamma_{01} \gamma_{24}}{\alpha_{04} \gamma_{04} (\gamma_{01} + \gamma_{24} - \gamma_{04})}, \quad \alpha_{34} = \alpha_{14}, \quad (2.21)$$

$$\gamma_{23} = \gamma_{01} + \gamma_{24} - \gamma_{04}, \quad \gamma_{34} = \gamma_{14}. \quad (2.22)$$

회귀계수 벡터 β_{23} 과 β_{34} 는 각각 다음과 같이 표현된다.

$$\beta_{23} = \beta_{01} + \beta_{24} - \beta_{04}, \quad \beta_{34} = \beta_{14}. \quad (2.23)$$

또한, 경로별 우도 $Q_{1i}, Q_{2i}, Q_{3i}, Q_{4i}, Q_{5i}, Q_{6i}$ 에 포함된 식 (2.9), (2.12), (2.17), (2.18)은 각각 다음과 같이 표현되므로,

$$\begin{aligned} P_{00}(0, t|\mathbf{x}, u) &= \exp\{-\alpha_{01} t^{\gamma_{01}} \exp(\beta'_{01} \mathbf{x} + u) - \alpha_{02} t^{\gamma_{02}} \exp(\beta'_{02} \mathbf{x} + u) - \alpha_{04} t^{\gamma_{04}} \exp(\beta'_{04} \mathbf{x} + u)\}, \\ P_{11}(t_1, t_2|\mathbf{x}, u) &= \exp\{-\alpha_{14} (t_2^{\gamma_{14}} - t_1^{\gamma_{14}}) \exp(\beta'_{14} \mathbf{x} + u)\}, \\ P_{22}(t_1, t_2|\mathbf{x}, u) &= \exp\{-\alpha_{23} (t_2^{\gamma_{23}} - t_1^{\gamma_{23}}) \exp(\beta'_{23} \mathbf{x} + u) - \alpha_{24} (t_2^{\gamma_{24}} - t_1^{\gamma_{24}}) \exp(\beta'_{24} \mathbf{x} + u)\}, \\ P_{33}(t_1, t_2|\mathbf{x}, u) &= \exp\{-\alpha_{34} (t_2^{\gamma_{34}} - t_1^{\gamma_{34}}) \exp(\beta'_{34} \mathbf{x} + u)\}, \end{aligned}$$

우도 (2.20)은 모수 $\theta = (\alpha', \gamma', \beta', \sigma^2)'$ 로 표현된다. 단, $\alpha = (\alpha_{01}, \alpha_{04}, \alpha_{14}, \alpha_{02}, \alpha_{24})'$, $\gamma = (\gamma_{01}, \gamma_{04}, \gamma_{14}, \gamma_{02}, \gamma_{24})'$, $\beta = (\beta'_{01}, \beta'_{04}, \beta'_{14}, \beta'_{02}, \beta'_{24})'$.

본 논문에서는 모수 θ 의 추론을 위해 NLMIXED procedure를 이용하고자 한다. 이를 위해 주변 우도(marginal likelihood)를 다음과 같이 정의하고,

$$m(\theta) = \int \cdots \int L(\theta', u') du_1 \cdots du_n = \prod_{i=1}^n \int L_{fi}(\theta_i, u_i) du_i,$$

함수 $f(\theta) = -\log m(\theta)$ 를 가장 작게 하는 θ 를 구하고($\hat{\theta}$), 그 값에서 계산한 헤시안(Hessian) 행렬의 역행렬을 $\hat{\theta}$ 의 분산-공분산 행렬의 추정 값으로 정의한다. 주변 우도를 정의하기 위해서는 프레일티 분포에 대한 적분이 요구되는데 본 논문에서는 Pinheiro와 Bates (1995)가 제안한 조정 가우스 구적법(adaptive Gaussian quadrature)을 사용하고자 한다. 이 때 소위 'qpoints'는 15-25개로 설정하고자 한다. 또한 최적 해 θ 를 얻기 위해 목적함수 $f(\theta)$ 의 일차 미분값인 경사 벡터(gradient vector) $g(\hat{\theta}^{(s)}) = (\partial f(\theta)/\partial \theta)|_{\hat{\theta}^{(s)}}$ 와 이차 미분값인 헤시안 행렬 $H(\hat{\theta}^{(s)}) = (\partial^2 f(\theta)/\partial \theta \partial \theta')|_{\hat{\theta}^{(s)}}$ 을 이용하는 뉴턴-랩슨(Newton-Raphson) 방법을 사용하고자 한다. 단, $\hat{\theta}^{(s)}$ 는 θ 의 $s (= 0, 1, \dots)$ 번째 반복 해이다.

3. 모의실험

2.3절에서 제안한 추정량의 소표본 성질을 살펴보기 위해 모의실험을 수행하였다. 모의실험의 간편성을 위해 모형 (2.3)에서 기저 위험률은 $\gamma_{kl} = 1$ 인 와이블분포를 가정하였으며 공통 프레일티 u 를 가정하였다. 단, $u \sim N(0, \sigma^2)$. 공변량은 이진공변량 하나만 고려하였다. 중도절단 시간은 $C = 365$ 로 고정하였다. 표본의 크기 n 은 200으로 고정하였고 500번 반복 수행하였다. i ($i = 1, 2, \dots, n$)번째 개체의 모의 실험 자료는 다음 절차에 따라 생성하였다.

- 중간 사건의 관측 주기는 두 가지 시나리오를 고려하였다. 시나리오 1은 격주로 1년 동안 24번 관측하는 것이고, 즉 15, 31, ..., 349, 365일, 시나리오 2는 처음부터 3월말까지는 매주, 6월말까지는 격주, 12월말까지는 매월 관측하여 시나리오 1과 같이 총 24번 관측하는 것이다. 즉, 7, 15, 22, 31, ..., 334, 365일. 그러나 실제 관측 시점은 계획된 시점과 다를 수 있기 때문에 평균이 0, 표준편차가 3인 정규분포에서 난수를 발생하여 계획된 시점을 중심으로 난수에 나타난 날 수 만큼 더하거나 빼어 중간 사건의 실제 관측 시점을 정의하였다($0 = l_0 < l_{1i} < \dots < l_{23,i} < l_{24} = 365$).
- 성공률이 0.5인 베르누이분포에서 0-1 공변량을 생성하고(x_i), 평균이 0, 표준편차가 1인 정규분포에서 프레일티를 생성하였다(u_i).
- 모형 $\lambda_{01}(t|x_i, u_i) = \alpha_{01} \exp(\beta_{01}x_i + u_i)$ 에서 T_{1i} , 모형 $\lambda_{04}(t|x_i, u_i) = \alpha_{04} \exp(\beta_{04}x_i + u_i)$ 에서 T_{2i}^* , 모형 $\lambda_{02}(t|x_i, u_i) = \alpha_{02} \exp(\beta_{02}x_i + u_i)$ 에서 T_{3i} 를 각각 생성한 후,
 - $T_{2i}^* \leq T_{1i} \wedge T_{2i}^* \wedge C$ 이면 $\delta_{1i} = \delta_{3i} = 0$ 으로 놓고, T_{2i} 를 $T_{2i} = T_{2i}^*$ 로 정의한다. $T_{2i} \leq C$ 이면 $Y_{1i} = Y_{2i} = T_{2i}$, $\delta_{2i} = 1$ 로 놓고(경로 2), 그렇지 않으면 $Y_{1i} = Y_{2i} = C$, $\delta_{2i} = 0$ 으로 놓는다(경로 1).
 - $T_{1i} \leq T_{1i} \wedge T_{2i}^* \wedge C$ 이면 $Y_{1i} = T_{1i}$, $\delta_{1i} = 1$, $\delta_{3i} = 0$ 으로 놓고, 모형 $\lambda_{14}(t|x_i, u_i) = \alpha_{14} \exp(\beta_{14}x_i + u_i)$ 에서 T_{2i}' 를 생성하여 T_{2i} 를 $T_{2i} = T_{1i} + T_{2i}'$ 로 정의한다. $T_{2i} \leq C$ 이면 $Y_{2i} = T_{2i}$, $\delta_{2i} = 1$ 로 놓고(경로 4), 그렇지 않으면 $Y_{2i} = C$, $\delta_{2i} = 0$ 으로 놓는다(경로 3).
 - * $T_{1i} \in (0, l_{1i})$ 이면 $L_i = 0$, $R_i = l_{1i}$ 로 놓고, $T_{1i} \in (l_{k-1,i}, l_{ki})$, $k = 2, 3, \dots, 23$ 이면 $L_i = l_{k-1,i}$, $R_i = l_{ki}$ 로 놓는다.
 - * $T_{1i} \in (l_{23,i}, 365)$ 이면 마지막 관측 시점 이전에 중간 사건이 발생하지 않았기 때문에 Y_{1i} , δ_{1i} , 경로의 유형을 재정의해야 한다. $T_{2i} \leq C$ 이면 $Y_{1i} = Y_{2i} = T_{2i}$, $\delta_{1i} = 0$, $\delta_{2i} = 1$ 로 놓고(경로 2), 그렇지 않으면 $Y_{1i} = Y_{2i} = C$, $\delta_{1i} = \delta_{2i} = 0$ 으로 놓는다(경로 1).
 - $T_{3i} \leq T_{1i} \wedge T_{2i}^* \wedge C$ 이면 $Y_{1i} = T_{3i}$, $\delta_{3i} = 1$ 로 놓고, 모형 $\lambda_{23}(t|x_i, u_i) = \alpha_{23} \exp(\beta_{23}x_i + u_i)$ 에서 T_{1i}'' , 모형 $\lambda_{24}(t|x_i, u_i) = \alpha_{24} \exp(\beta_{24}x_i + u_i)$ 에서 T_{2i}''' 를 각각 생성하여,
 - * $T_{1i}'' > T_{2i}'''$ 이면 $T_{2i} = T_{3i} + T_{2i}'''$ 를 정의한다. $T_{2i} \leq C$ 이면 $Y_{2i} = T_{2i}$, $\delta_{2i} = 1$ 로 놓고(경로 6), 그렇지 않으면 $Y_{2i} = C$, $\delta_{2i} = 0$ 으로 놓는다(경로 5).
 - * $T_{1i}'' \leq T_{2i}'''$ 이면 다시 모형 $\lambda_{34}(t|x_i, u_i) = \alpha_{34} \exp(\beta_{34}x_i + u_i)$ 에서 T_{2i}'''' 를 생성하여 T_{2i} 를 $T_{2i} = T_{3i} + T_{1i}'' + T_{2i}''''$ 으로 정의한다. $T_{2i} \leq C$ 이면 $Y_{2i} = T_{2i}$, $\delta_{2i} = 1$ 로 놓고(경로 6), 그렇지 않으면 $Y_{2i} = C$, $\delta_{2i} = 0$ 으로 놓는다(경로 5).

회귀계수 $\beta_{01}, \beta_{04}, \beta_{14}, \beta_{02}, \beta_{24}$ 의 참값은 모두 1로 놓았고, β_{23} 과 β_{34} 는 식 (2.23)을 써서 각각 구하였다. 기저 위험률 $\alpha_{01} = \alpha_{04} = \alpha_{24} = 0.002, \alpha_{14} = 0.001$ 로 놓았고, α_{23} 과 α_{34} 는 식 (2.21)을 써서 각각 구하였으며 이 때 $r = 1$ 을 가정하였다. 모수 α_{02} 의 값은 LTF의 비율이 모수 추정에 미치는 영향을 살펴보기 위해 세 가지 경우를 고려하였다. $\alpha_{02} = 0.001$ 의 경우는 α_{01} (혹은 α_{04})의 절반이기 때문에 LTF의 비율이 비교적 낮고, $\alpha_{02} = 0.002$ 의 경우는 α_{01} (혹은 α_{04})과 같기 때문에 LTF의 비율이 보통이며, $\alpha_{02} = 0.008$ 의 경우는 α_{01} (혹은 α_{04})보다 4배 크기 때문에 LTF의 비율이 높은 편이다.

Table 3.1과 Table 3.2는 각각 시나리오 1(등간격 관측)과 시나리오 2(비등간격 관측)에 대한 모의실험 결과이다. 각 표에서 첫 번째 열은 LTF의 비율(%)이고 괄호 안에 있는 값들은 '/' 기호를 중심으로 앞에 있는 숫자는 경로 5, 뒤에 있는 숫자는 경로 6에 속하는 개체의 비율이다. 모수 추정 방법에 따라 세 가지 결과를 제시했으며(Proposed, FDA, Naive), 또한 각 추정 방법 내에 추정량의 편차(Bias), 추정량의 표준오차(SEM), 모수의 95% 신뢰구간 포함률(CP)을 제시하였다. 제안한 방법

Table 3.1. Comparison of three estimation methods in terms of the averages of bias (Bias) and standard error (SEM) and the coverage probability (CP) based on 500 replication with the sample size of 200 when the intermediate event is monitored with an equal time interval

%	LTF	θ	Proposed			FDA			Naive		
			Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP
17 (7/10)		β_{01}	-0.035	0.288	0.950	-0.119	0.304	0.926	-0.107	0.309	0.926
		β_{04}	-0.004	0.282	0.958	0.003	0.272	0.956	0.018	0.278	0.958
		β_{14}	-0.006	0.439	0.968	0.001	0.491	0.958	0.034	0.499	0.964
		β_{02}	-0.030	0.385	0.940						
		β_{24}	0.010	0.555	0.946						
		α_{01}	-6.70×10^{-5}	4.04×10^{-4}	0.902	-3.06×10^{-4}	3.70×10^{-4}	0.790	-4.32×10^{-4}	3.48×10^{-4}	0.674
		α_{04}	3.02×10^{-5}	4.18×10^{-4}	0.932	3.35×10^{-5}	4.06×10^{-4}	0.946	2.87×10^{-5}	4.14×10^{-4}	0.944
		α_{14}	5.89×10^{-5}	3.74×10^{-4}	0.944	-6.91×10^{-5}	3.69×10^{-4}	0.884	-1.35×10^{-4}	3.47×10^{-4}	0.848
		α_{02}	3.59×10^{-5}	2.85×10^{-4}	0.924						
		α_{24}	2.31×10^{-4}	9.43×10^{-4}	0.946						
		σ^2	-0.081	0.238	0.912	0.006	0.299	0.922	0.153	0.315	0.948
30 (13/17)		β_{01}	-0.020	0.296	0.972	-0.154	0.324	0.924	-0.123	0.332	0.934
		β_{04}	-0.001	0.291	0.952	0.010	0.271	0.956	0.034	0.281	0.954
		β_{14}	-0.005	0.436	0.942	-0.019	0.535	0.948	0.032	0.548	0.946
		β_{02}	-0.014	0.308	0.954						
		β_{24}	-0.003	0.434	0.930						
		α_{01}	-7.25×10^{-5}	4.14×10^{-4}	0.928	-5.12×10^{-4}	3.47×10^{-4}	0.610	-7.08×10^{-4}	3.07×10^{-4}	0.384
		α_{04}	3.31×10^{-5}	4.30×10^{-4}	0.952	3.38×10^{-5}	4.04×10^{-4}	0.954	1.96×10^{-5}	4.16×10^{-4}	0.952
		α_{14}	7.21×10^{-5}	3.72×10^{-4}	0.932	-1.36×10^{-4}	3.69×10^{-4}	0.842	-2.35×10^{-4}	3.33×10^{-4}	0.754
		α_{02}	4.22×10^{-5}	4.52×10^{-4}	0.948						
		α_{24}	2.07×10^{-4}	7.25×10^{-4}	0.940						
		σ^2	-0.068	0.222	0.920	0.073	0.323	0.960	0.313	0.348	0.936
64 (27/37)		β_{01}	-0.046	0.343	0.952	-0.399	0.427	0.834	-0.290	0.434	0.882
		β_{04}	-0.051	0.340	0.958	-0.029	0.273	0.948	0.007	0.290	0.956
		β_{14}	-0.036	0.425	0.952	-0.006	0.760	0.974	0.077	0.785	0.972
		β_{02}	-0.030	0.236	0.952						
		β_{24}	-0.014	0.317	0.956						
		α_{01}	-5.89×10^{-5}	4.76×10^{-4}	0.912	-1.10×10^{-3}	2.71×10^{-4}	0.104	-1.37×10^{-3}	1.91×10^{-4}	0.006
		α_{04}	1.03×10^{-5}	4.89×10^{-4}	0.928	-5.55×10^{-5}	3.90×10^{-4}	0.938	-1.08×10^{-4}	4.05×10^{-4}	0.922
		α_{14}	9.37×10^{-5}	3.68×10^{-4}	0.950	-3.96×10^{-4}	3.57×10^{-4}	0.626	-5.25×10^{-4}	2.85×10^{-4}	0.434
		α_{02}	8.05×10^{-5}	1.36×10^{-3}	0.940						
		α_{24}	9.99×10^{-5}	4.95×10^{-4}	0.962						
		σ^2	-0.073	0.186	0.896	0.306	0.423	0.956	0.735	0.461	0.732

과 비교해 보면, 미국 식품의약품안전청(US Food and Drug Administration; FDA)과 유럽의약기관(European Medicines Agency; EMEA)에 의해 제안된 ‘FDA’ 방법에서는 종말 사건의 중도절단 유무에 따라 $\delta_2 = 1$ 이면 중간 사건이 종말 사건의 발생 시점에서 우중도절단된 것으로 간주하지만, $\delta_2 = 0$ 이면 중간 사건이 가장 최근에 중간 사건의 발생 유무를 관측한 시점에서 우중도절단된 것으로 간주하는 방법이고 (EMEA, 2006; FDA, 2007), ‘Naive’ 방법은 LTF를 고려하지 않고 중간 사건이 종말 사건의 발생 시점에서 우중도절단된 것으로 간주하는 방법이다. FDA 방법과 Naive 방법에서는 Figure 2.1에서 상태 0, 1, 4만을 고려하기 때문에 전이 $0 \rightarrow 2$, $2 \rightarrow 4$ 의 위험률에 포함된 모수 추정 은 제외된다.

Table 3.2. Comparison of three estimation methods in terms of the averages of bias (Bias) and standard error (SEM) and the coverage probability (CP) based on 500 replication with the sample size of 200 when the intermediate event is monitored with an unequal time interval

%	LTF θ	Proposed			FDA			Naive		
		Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP
17 (7/10)	β_{01}	0.003	0.293	0.942	-0.065	0.310	0.944	-0.052	0.315	0.938
	β_{04}	0.009	0.287	0.954	0.025	0.279	0.956	0.041	0.284	0.958
	β_{14}	0.012	0.445	0.946	0.008	0.499	0.934	0.041	0.507	0.932
	β_{02}	0.024	0.391	0.970						
	β_{24}	0.030	0.567	0.964						
	α_{01}	-9.94×10^{-5}	4.03×10^{-4}	0.904	-3.54×10^{-4}	3.68×10^{-4}	0.760	-4.74×10^{-4}	3.46×10^{-4}	0.652
	α_{04}	3.06×10^{-5}	4.21×10^{-4}	0.944	2.39×10^{-5}	4.10×10^{-4}	0.932	1.70×10^{-5}	4.18×10^{-4}	0.932
	α_{14}	1.79×10^{-5}	3.64×10^{-4}	0.932	-1.15×10^{-4}	3.55×10^{-4}	0.866	-1.77×10^{-4}	3.34×10^{-4}	0.816
	α_{02}	9.77×10^{-7}	2.80×10^{-4}	0.922						
	α_{24}	1.91×10^{-4}	9.38×10^{-4}	0.926						
	σ^2	-0.001	0.253	0.946	0.126	0.321	0.974	0.278	0.337	0.948
30 (13/17)	β_{01}	0.032	0.301	0.956	-0.107	0.332	0.922	-0.078	0.339	0.928
	β_{04}	0.003	0.296	0.960	0.021	0.279	0.952	0.046	0.288	0.954
	β_{14}	0.038	0.443	0.958	0.048	0.548	0.958	0.097	0.561	0.968
	β_{02}	0.016	0.312	0.960						
	β_{24}	0.012	0.439	0.942						
	α_{01}	-1.17×10^{-4}	4.11×10^{-4}	0.912	-5.57×10^{-4}	3.45×10^{-4}	0.558	-7.41×10^{-4}	3.06×10^{-4}	0.328
	α_{04}	1.70×10^{-5}	4.31×10^{-4}	0.938	9.63×10^{-6}	4.08×10^{-4}	0.942	-8.64×10^{-6}	4.19×10^{-4}	0.944
	α_{14}	7.99×10^{-6}	3.58×10^{-4}	0.922	-2.24×10^{-4}	3.42×10^{-4}	0.756	-3.13×10^{-4}	3.08×10^{-4}	0.676
	α_{02}	2.22×10^{-5}	4.53×10^{-4}	0.968						
	α_{24}	1.36×10^{-4}	7.11×10^{-4}	0.950						
	σ^2	0.012	0.236	0.944	0.219	0.352	0.950	0.470	0.379	0.850
65 (28/37)	β_{01}	0.010	0.346	0.962	-0.364	0.437	0.850	-0.244	0.444	0.890
	β_{04}	0.026	0.344	0.952	0.044	0.282	0.950	0.082	0.300	0.962
	β_{14}	-0.003	0.430	0.954	0.035	0.780	0.978	0.112	0.805	0.974
	β_{02}	0.013	0.238	0.948						
	β_{24}	0.036	0.321	0.954						
	α_{01}	-8.89×10^{-5}	4.74×10^{-4}	0.932	-1.14×10^{-3}	2.64×10^{-4}	0.056	-1.40×10^{-3}	1.86×10^{-4}	0.000
	α_{04}	-5.53×10^{-5}	4.81×10^{-4}	0.936	-1.43×10^{-4}	3.86×10^{-4}	0.904	-2.00×10^{-4}	3.99×10^{-4}	0.880
	α_{14}	4.75×10^{-5}	3.58×10^{-4}	0.932	-4.43×10^{-4}	3.38×10^{-4}	0.530	-5.61×10^{-4}	2.71×10^{-4}	0.374
	α_{02}	1.34×10^{-4}	1.38×10^{-3}	0.944						
	α_{24}	2.44×10^{-5}	4.82×10^{-4}	0.930						
	σ^2	-0.023	0.192	0.922	0.487	0.456	0.878	0.926	0.497	0.586

Table 3.1의 결과 중에서 세 가지 어떤 추정 방법으로도 추정 가능한 모수를 중심으로 살펴보고자 한다. 첫째, 공변량이 전이 0 \rightarrow 1에 미치는 효과(β_{01})를 보면, LTF 비율이 늘어날수록 Proposed 방법의 Bias는 뚜렷한 경향이 없었지만 FDA 방법과 Naive 방법의 Bias는 증가하는 경향을 보였다. 또한 Proposed 방법의 CP는 95% 근방에서 비교적 잘 유지되는 반면에, FDA 방법과 Naive 방법은 95%보다 작은 값을 갖는 것으로 나타났다. 둘째, 공변량이 전이 1 \rightarrow 4에 미치는 효과(β_{14})를 보면, LTF 비율이 17%나 30%로 비교적 낮을 때는 세 가지 추정 방법 간에 눈에 띄는 차이가 없었지만, LTF 비율이 64%로 높을 때는 FDA와 Naive 방법의 CP가 명목값보다 큰 값을 갖는 경향이 있었다. 이런 현상은 LTF의 증가로 유효한 표본의 크기가 줄어들고 이에 따라 SEM이 커져서 나타났다고 생각된다. 셋째,

Table 3.3. Sensitivity analysis of the proposed method depending on the determination of the ratio r in the second restriction in terms of the average of bias (Bias) and the coverage probability (CP) based on 500 replication with the sample size of 200 when the proportion of lost-to-follow-up is around 30%

θ	r							
	0.2		0.5		2		5	
	Bias	CP	Bias	CP	Bias	CP	Bias	CP
β_{01}	-0.038	0.962	-0.003	0.966	0.011	0.946	-0.028	0.926
β_{04}	-0.008	0.954	-0.015	0.954	0.036	0.946	-0.009	0.952
β_{14}	-0.015	0.958	0.009	0.958	0.021	0.952	-0.002	0.960
β_{02}	-0.050	0.938	-0.015	0.974	0.001	0.946	0.001	0.948
β_{24}	-0.019	0.960	-0.041	0.938	0.008	0.950	0.003	0.954
α_{01}	-7.40×10^{-5}	0.920	-9.36×10^{-5}	0.920	-1.08×10^{-4}	0.908	-5.35×10^{-5}	0.918
α_{04}	-7.31×10^{-6}	0.958	5.07×10^{-5}	0.936	-1.71×10^{-5}	0.928	1.85×10^{-5}	0.946
α_{14}	4.76×10^{-5}	0.924	5.53×10^{-5}	0.962	3.21×10^{-5}	0.928	5.28×10^{-5}	0.962
α_{02}	6.72×10^{-5}	0.944	4.79×10^{-5}	0.924	3.96×10^{-6}	0.926	-6.21×10^{-6}	0.938
α_{24}	1.33×10^{-4}	0.938	1.87×10^{-4}	0.942	1.75×10^{-4}	0.950	2.21×10^{-4}	0.962
σ^2	-0.071	0.916	-0.080	0.914	-0.057	0.900	-0.064	0.902

공변량이 전이 $0 \rightarrow 4$ 에 미치는 효과(β_{04})를 보면 세 가지 추정 방법 간에 눈에 띄는 차이가 없었다. 넷째, 장애 모수인 기저 위험률 α_{01} 과 α_{14} 에 대한 FDA 방법과 Naive 방법의 CP를 보면, LTF 비율이 늘어날수록 명목값과 매우 동떨어진 값이었는데 이런 현상은 FDA 방법보다 Naive 방법에서 더 두드러지게 나타났다. 특히 모수 α_{01} 의 CP를 보면 Proposed 방법도 95%에 다소 미치지 못했지만 LTF의 비율에는 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 그러나 α_{04} 에 대한 결과는 세 가지 추정 방법 간에 별다른 차이가 없었다. 다섯째, 프레일티 모수 σ^2 를 보면 LTF의 비율이 증가함에 따라 FDA 방법이나 Naive 방법은 Bias가 크게 증가하는 반면에 Proposed 방법은 거의 변화가 없었다. 다만 LTF의 비율이 60%일 때는 Proposed 방법의 CP가 약 90% 정도로 다소 작았다. 그 외 Proposed 방법에서만 추정된 모수들의 CP는 전체적으로 명목값인 95%에 가까운 값을 가졌다. 한편 Table 3.2에 나타난 결과는 Table 3.1의 결과와 유사한 경향을 보였다.

제안한 추정량은 제약조건 2에 있는 미지의 상수 r 을 포함하고 있다. 전이 $2 \rightarrow 3$ 의 위험률이 r 에 비례하기 때문에 r 의 값이 커짐에 따라 LTF 이후 중간 사건이 발생하는 개체의 비율도 증가하게 된다. 그러나 실제 자료에서는 r 의 값을 알 수 없기 때문에 r 의 값에 따라 제안한 추정량의 Bias와 CP가 얼마나 민감한지를 모의실험을 통해 살펴보았다. Table 3.1에서 LTF의 비율이 30%인 경우에 해당하는 실험조건 중에서 r 의 값만 1을 0.2, 0.5, 2, 5로 각각 대체하여 Table 3.3과 같은 결과를 얻었다. r 이 증가함에 따라 LTF 후에 중간 사건이 발생하는 비율이 12, 25, 56, 77%로 증가하였지만, 회귀계수뿐만 아니라 장애 모수의 Bias나 CP의 값에는 별다른 변화가 없는 것으로 나타났다.

본 논문에서는 프레일티의 분포로 정규분포를 가정했지만 실제 자료에서는 그 분포를 알 수 없기 때문에 프레일티의 분포에 따라 제안한 추정량의 Bias, SEM, CP가 얼마나 민감한지를 모의실험을 통해 살펴보았다. Table 3.1에서 LTF의 비율이 30%인 경우에 해당하는 실험조건 중에서 프레일티의 분포만 $N(0, 1)$ 를 $N(0, 2)$, $U(-2.45, 2.45)$, $t(4)$, $G(0.877, 2.23)$ 로 각각 대체하여 Table 3.4와 같은 결과를 얻었다. 단, $G(\alpha, \beta)$ 는 형상 모수가 $\alpha(> 0)$, 척도 모수가 $\beta(> 0)$ 인 감마분포를 나타낸다. 프레일티 분포의 모수들은 정규분포의 평균 및 분산과 같도록 결정하였다. $U(-2.45, 2.45)$ 와 $t(4)$ 는 $N(0, 2)$ 처럼 대칭이지만 전자는 $N(0, 2)$ 보다 꼬리가 짧고, 후자는 $N(0, 2)$ 보다 꼬리가 긴 편이다. $G(0.877, 2.23)$ 은 나머지 분포와 다르게 우측으로 비스듬한(skewed-to-the-right) 비대칭적이다. 회귀계수의 추정은 프레일티

Table 3.4. Sensitivity analysis of the proposed method depending on the underlying frailty distribution in terms of the averages of bias (Bias) and the standard error (SEM) and the coverage probability (CP) based on 500 replication with the sample size of 200 when the proportion of lost-to-follow-up is around 30%

θ	$N(0, 2)$			$t(4)$			$U(-2.45, 2.45)$			$G(0.877, 2.23)$		
	Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP	Bias	SEM	CP
β_{01}	-0.059	0.335	0.958	-0.003	0.326	0.936	-0.043	0.343	0.952	-0.089	0.316	0.948
β_{04}	-0.007	0.328	0.950	0.007	0.320	0.946	-0.020	0.337	0.936	-0.053	0.310	0.944
β_{14}	-0.054	0.461	0.956	0.046	0.466	0.952	-0.039	0.463	0.958	0.015	0.429	0.958
β_{02}	-0.007	0.345	0.940	-0.009	0.336	0.942	0.010	0.354	0.948	-0.043	0.327	0.960
β_{24}	0.015	0.482	0.946	0.065	0.470	0.960	-0.072	0.496	0.934	-0.047	0.452	0.948
α_{01}	-3.81×10^{-5}	4.72×10^{-4}	0.928	-8.82×10^{-5}	4.47×10^{-4}	0.906	-1.15×10^{-4}	4.65×10^{-4}	0.898	9.95×10^{-5}	4.75×10^{-4}	0.958
α_{04}	8.14×10^{-5}	4.94×10^{-4}	0.930	2.66×10^{-5}	4.68×10^{-4}	0.952	1.25×10^{-5}	4.89×10^{-4}	0.920	1.90×10^{-4}	4.90×10^{-4}	0.966
α_{14}	8.81×10^{-5}	3.88×10^{-4}	0.944	-3.42×10^{-5}	3.54×10^{-4}	0.890	1.01×10^{-4}	3.90×10^{-4}	0.946	1.54×10^{-4}	3.88×10^{-4}	0.974
α_{02}	4.86×10^{-5}	5.09×10^{-4}	0.960	4.63×10^{-5}	4.91×10^{-4}	0.944	-4.72×10^{-5}	4.98×10^{-4}	0.920	2.01×10^{-4}	5.16×10^{-4}	0.964
α_{24}	1.95×10^{-4}	7.98×10^{-4}	0.942	1.20×10^{-4}	7.50×10^{-4}	0.954	2.81×10^{-4}	8.53×10^{-4}	0.954	5.83×10^{-4}	8.75×10^{-4}	0.970
σ^2	-0.147	0.355	0.878	-0.308	0.360	0.588	0.040	0.377	0.954	-0.621	0.280	0.402

분포의 오명세(misspecification)로 인해 영향을 받지 않은 것으로 나타났다. 그러나 $t(4)$ 에서는 α_{14} 와 α_{01} , $U(-2.45, 2.45)$ 에서는 α_{01} 에 대한 CP가 95%보다 작았으며, $G(0.877, 2.23)$ 에서는 α_{14} 와 α_{24} 에 대한 CP가 95%보다 큰 값을 갖는 것으로 나타났다.

4. 실제 예

PAQUID 자료는 치매가 사망에 미치는 영향을 알아보기 위한 목적으로 프랑스 남서부에 위치한 두 지역(Gironde, Dordogne)의 거주민을 대상으로 조사한 자료이다 (Helmer 등, 2001). 1988-1990년까지 리크루트된 65세 이상의 노인들을 대상으로 인구사회학적 특성을 비롯하여 2-3년 간격으로 정신건강 상태 등에 대한 자료를 수집하였다. 3,675명의 참가자 중에서 832명(22.6%)은 연구 기간 동안에 치매로 진단을 받았으며 그 중에서 639명(76.8%)이 사망하였고, 치매를 경험하지 않은 2,843명 중에서는 2,298명(80.8%)이 사망하였다.

본 논문에서는 PAQUID 자료에서 1,000개를 랜덤추출하여 R 패키지 'SmoothHazard'에 수록한 소위 'Paq1000' 자료를 분석하였다 (Touraine 등, 2015). 이 자료는 치매 진단 유무, 사망 유무, 연구 시작 시 연령, 치매로 진단되지 않은 마지막 방문 시 연령과 치매로 진단받은 연령(치매로 진단받은 경우), 치매로 진단되지 않은 마지막 방문 시 연령(치매를 경험하지 않은 경우), 사망 시간이나 중도절단 시간, 성별, 초등교육 이수 유무 등으로 이루어져 있다. 본 논문에서는 치매 진단과 사망을 각각 중간 사건과 종말 사건으로 정의하였다. 또한, 치매를 경험하지 않은 마지막 방문 시점부터 4년 이상 추적조사되지 않으면 그 시점에서 LTF가 발생한 것으로 정의하였다. 1,000명 중에서 231명이 LTF 되었으며 그 중에서 159명(68.8%)이 사망하였다. 치매를 경험한 186명 중에서 127명(68.3%)이 사망하였고, 치매를 경험하지 않은 583명 중에서 438명(75.1%)이 사망하였다. 연구 시작 연령이 같은 개체들은 묶어 군집으로 정의하였으며(군집 갯수 = 33, 군집의 크기 = 1-88개) 군집 내 개체들 간의 연관성은 정규 프레이티를 가정하였다.

Table 4.1는 세 가지 추정 방법(Proposed, FDA, Naive)에 따라 회귀계수의 추정 값(Est)과 표준 오차(SE), 유의확률 값(P)을 정리한 결과이다. 이 때 공변량으로 성별(Sex)와 초등교육의 이수 유무(Certificate)를 고려하였다. 제안한 방법(Proposed)에 대한 결과를 보면, 건강한 상태에서 LTF로 전이되는($0 \rightarrow 2$) 위험률은 남성보다 여성이 1.22배($P = 0.155$), 초등교육을 이수하지 못한 사람보다 이수한 사람이 1.02배($P = 0.922$) 높았으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다. LTF 이후 사망으로 전이되는($2 \rightarrow 4$) 위험률은 여성보다 남성이, 초등교육을 이수한 사람보다 이수하지 못한 사람이 각각 1.21, 1.22배 높은 것으로 나타났지만 모두 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.292 - 0.334$).

Table 4.1. Regression parameter estimates (Est), their standard errors (SE), and p -values (P) for three estimation methods

Covariate	θ	Proposed			FDA			Naive		
		Est	SE	P	Est	SE	P	Est	SE	P
Sex	β_{011}	-0.387	0.156	0.019	-0.376	0.158	0.023	-0.372	0.158	0.024
	β_{041}	0.371	0.097	< 0.001	0.224	0.083	0.011	0.224	0.083	0.011
	β_{141}	0.365	0.183	0.055	0.404	0.193	0.044	0.405	0.193	0.044
	β_{021}	-0.200	0.137	0.155						
	β_{241}	0.190	0.177	0.292						
Certificate	β_{012}	-0.366	0.194	0.068	-0.357	0.195	0.076	-0.357	0.195	0.077
	β_{042}	0.025	0.113	0.827	8.80×10^{-3}	0.097	0.928	9.36×10^{-3}	0.097	0.924
	β_{142}	-0.260	0.239	0.284	-0.298	0.256	0.253	-0.297	0.256	0.254
	β_{022}	-0.015	0.157	0.922						
	β_{242}	0.202	0.206	0.334						
	σ^2	4.55×10^{-3}	6.19×10^{-3}		6.10×10^{-3}	8.24×10^{-3}		6.59×10^{-3}	8.41×10^{-3}	

한편, 세 가지 방법 모두 건강한 상태에서 치매로 전이되는($0 \rightarrow 1$) 위험률은 남성보다 여성이 높았고(1.45–1.47배), 초등교육을 이수하지 못한 사람보다 이수한 사람이 높았으며(1.43–1.44배) 그 차이가 유의수준 5%에서 통계적으로 유의하였다. 치매 진단 이후에 사망으로 전이되는($1 \rightarrow 4$) 위험률은 여성보다 남성이 높았고(1.44–1.50배) 그 차이가 유의수준 5%에서 통계적으로 유의하였으며, 초등교육을 이수하지 못한 사람보다 이수한 사람이 높은 것으로 나타났지만(1.30–1.35배) 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.253 - 0.284$). 치매 진단 없이 사망으로 전이되는 위험률($0 \rightarrow 4$)은 여성보다 남성이 높았고(1.25–1.45배) 그 차이가 유의수준 5%에서 통계적으로 유의하였으며, 초등교육을 이수한 사람보다 이수하지 못한 사람이 높은 것으로 나타났으나(1.01–1.03배) 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.827 - 0.928$). 공통 프레일티의 분산 추정량은 $4.55-6.59(\times 10^{-3})$ 으로 군집 내 개체 간의 연관성은 매우 작은 것으로 나타났다.

5. 맺음말

본 논문에서는 종말 사건에 대한 정보는 주어지지 않지만 중간 사건이 구간 중도절단되었거나 연구 기간 도중에 추적이 끊겨 중간 사건의 발생 유무를 모르는 준 경쟁 위험 자료에 다중상태모형을 적용하여 상태들 간의 전이 강도를 추정하였다. 이를 위해 정규 프레일티를 랜덤효과로 갖는 Cox 비례위험모형을 가정하고 완전 자료에 기초한 우도를 구축하였다. 조정 가우스 구적법을 통해 주변 우도를 유도한 후, 뉴튼-랩슨 알고리즘을 써서 회귀계수에 대한 최대우도추정량을 얻었다. 제안한 방법과 FDA 방법, Naive 방법의 효율을 추정량의 편향의 크기와 표준오차, 모수의 95% 신뢰구간 포함률의 측면에서 비교하기 위해 소표본 모의실험을 수행했다. 그 결과 제안한 방법은 상태 0에서 상태 1으로의 전이에 대한 기저 위험률의 추정을 제외하고는 CP의 값이 명목값인 95%에 매우 가까운 것으로 나타났다. 그러나 FDA 방법과 Naive 방법은, LTF의 비율이 증가할수록 공변량이 전이 $0 \rightarrow 1$ 에 미치는 효과에 대한 모수의 CP가 95%보다 작게 추정되었고, 공변량이 전이 $1 \rightarrow 4$ 에 미치는 효과에 대한 모수의 CP는 95%보다 크게 추정되었다. 기저 위험률에 대한 추정 결과는 회귀계수에 대한 추정 결과보다 매우 좋지 않았는데 특히 전이 $0 \rightarrow 1$ 와 $1 \rightarrow 4$ 에 대한 기저 위험률의 CP가 95%보다 매우 작았으며, Naive 방법이 FDA 방법보다 더 효율이 낮은 것으로 나타났다. 제약조건 2에 포함된 미지의 상수 r 의 값과 프레일티의 분포의 오메가에 대한 민감도 분석 결과로 볼 때 회귀계수 추정량은 영향을 받지 않는다고 말할 수 있다. PAQUID 자료에서 랜덤추출하여 얻은 Paq1000 자료에 제안한 방법을 적용해 본 결과 남성보다

여성이 LTF에 더 많이 노출되어 있었으나 LTF 이후 사망 위험은 여성보다 남성이 더 높은 것으로 나타났다. 건강한 상태에서 치매로 전이되는 위험은 남성보다 여성이 더 많이 노출되어 있었으나, 치매 진단 이후에는 여성보다 남성의 사망 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 이런 경향은 치매 경험이 없는 집단에서도 동일하게 나타났다. 한편, 초등교육을 이수하지 못한 사람보다 이수한 사람이 LTF에 더 많이 노출되어 있었으나 LTF 이후 사망 위험은 초등교육을 이수한 사람보다 이수하지 못한 사람이 더 높은 것으로 나타났다. 건강한 상태에서 치매로 전이되는 위험은 초등교육을 이수하지 못한 사람보다 이수한 사람이 더 많이 노출되어 있었으며, 치매 진단 이후 사망 위험도 초등교육을 이수하지 못한 사람보다 이수한 사람이 더 높았다. 그러나 치매 경험이 없는 집단에서는 초등교육을 이수한 사람보다 이수하지 못한 사람의 사망 위험이 더 높은 것으로 나타났다.

본 논문의 모의실험에서는 중간 사건이 종말 사건뿐만 아니라 LTF에 의해서도 중도절단될 수 있을 때(즉, LTF가 종말 사건처럼 종속적인(informative) 중도절단일 때) LTF를 독립적인(non-informative) 중도절단으로 다루거나(FDA 방법) LTF 이후에 발생할 수 있는 중간 사건을 무시하면(Naive 방법) 회귀계수 추정에 어떻게 영향을 미치는 지를 살펴보는 데 목적을 두었다. 한편 본 논문에서는 구간 중도절단된 중간 사건을 다룰 때 중도절단이 발생한 구간을 한 개 이상의 부구간(sub-interval)으로 나누고 각 부구간에 속할 확률을 계산하여 가중 우도를 구하는 방법을 제안한 반면에, Barrett 등 (2011)과 Leffondré 등 (2013)은 구간 중도절단이 발생한 구간의 모든 점에서 동일한 가중값을 부여하는 방법을 제안하였다. 따라서 향후에는 구간 중도절단된 중간 사건을 다루는 방법에 따라 추정량의 성질을 서로 비교하는 모의실험 연구가 필요하다고 생각된다.

2.3절에서 언급한 것처럼 본 논문에서는 기저 위험률의 분포로 와이블분포를 가정하였다. 물론 와이블 분포는 여러 형태의 위험률을 대표할 수 있기 때문에 실제 자료분석에 적용할 수 있지만 제안한 방법은 한계점을 가지고 있다고 말할 수 있다. 이를 극복하기 위해 Joly 등 (1998)과 Leffondré 등 (2013)이 제안한 것처럼 스플라인 평활방법을 고려할 수 있지만, 이 방법도 다항함수의 차수와 노드(knot)의 개수를 결정해야 하는 어려움이 뒤따른다. 또 다른 방법으로 비모수적인 방법을 고려할 수 있는데 잘 알려진 것처럼 이 방법은 자료의 개수가 많아지면 그에 비례해서 추정해야 할 모수가 증가하기 때문에 추정량이 잘 수렴하지 않는 어려움이 있다. 이런 어려움이 있긴 하지만 앞으로 기저 위험률의 추정 방법에 대한 연구가 더 필요하다고 생각된다. 본 논문의 또 다른 한계점은, 2.2절에서 언급한 두 번째 제약조건의 비례상수 r 을 결정해야 하는데 추정이 불가능하기 때문에 실제 자료분석에서는 $r = 1$ 혹은 1보다 크거나 작은 값으로 가정하고 각각 살펴보는 것이 필요하다는 점이다.

References

- Andersen, P. K., Borgan, Ø., Gill, R. D., and Keiding, N. (1993). *Statistical Models based on Counting Processes*, Springer, New York.
- Barrett, J. K., Siannis, F., and Farewell, V. T. (2011). A semi-competing risks model for data with interval-censoring and informative observation: an application to the MRC cognitive function and ageing study, *Statistics in Medicine*, **30**, 1–10.
- Collett D. (2015). *Modeling Survival Data in Medical Research*(3rd ed.), CRC Press, Boca Raton.
- Cox, D. R. (1972). Models and life-tables regression, *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **34**, 187–220.
- European Medicines Agency. (2016). *Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man*, Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf
- Food and Drug Administration (FDA) (2007). *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/>

Guidances/ucm071590.pdf.

- Frydman, H. and Szarek, M. (2009). Nonparametric estimation in a Markov “illness-death” process from interval censored observations with missing intermediate transition status, *Biometrics*, **65**, 143–151.
- Helmer, C., Joly, P., Letenneur, L., Commenges, D., and Dartigues, J. F. (2001). Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort, *American Journal of Epidemiology*, **154**, 642–648.
- Joly, P., Commenges, D., and Letenneur, L. (1998). A penalized likelihood approach for arbitrarily censored and truncated data: application to age-specific incidence of dementia, *Biometrics*, **54**, 185–194.
- Klein, J. P. and Moeschberger, M. L. (2003). *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*(2nd Ed.), Springer, New York.
- Leffondré, K., Touraine, C., Helmer, C., and Joly, P. (2013). Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model?, *International Journal of Epidemiology*, **42**, 1177–1186.
- Lindsey, J. C. and Ryan, L. M. (1998). Methods for interval-censored data, *Statistics in Medicine*, **17**, 219–238.
- Pinheiro, J. C. and Bates, D. M. (1995). Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model, *Journal of Computational and Graphical Statistics*, **4**, 12–35.
- Siannis, F., Farewell, V. T., and Head, J. (2007). A multi-state model for joint modelling of terminal and non-terminal events with application to Whitehall II, *Statistics in Medicine*, **26**, 426–442.
- Touraine, C., Joly, P., and Gerds, T. A. (2015). *Package ‘SmoothHazards’: fitting illness-death model for interval-censored data (version 1.2.3)*, Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/SmoothHazard/SmoothHazard.pdf>

중간 사건이 결측되었거나 구간 중도절단된 준 경쟁 위험 자료에 대한 회귀모형

김진흠^{a,1} · 김자연^b

^a수원대학교 응용통계학과, ^b건국대병원 연구지원센터

(2016년 8월 22일 접수, 2016년 9월 30일 수정, 2016년 11월 18일 채택)

요약

본 논문에서는 종말 사건에 대한 정보는 주어지지 않지만 중간 사건이 구간 중도절단되었거나 연구 기간 도중에 추적이 끊겨 중간 사건의 발생 유무를 모르는 준 경쟁 위험 자료에 다중상태모형을 적용하여 모수를 추정하는 방법을 제안하였다. 이를 위해 상태 간 전이 강도는 정규 프레일티를 랜덤효과로 가진 Cox 비례위험모형을 따른다고 가정하였다. 다섯 가지 상태를 가진 다중상태모형에서 가능한 여섯 가지 경로별로 조건부 우도를 정의하였고 주변 우도를 구하기 위해 조정 가우스 구적법을 적용하였으며 뉴턴-랩슨 방법으로 최적 해를 구하였다. 모수의 95% 신뢰구간 포함률을 통해 제안한 방법의 소표본 성질을 살펴보기 위해 모의실험을 수행하였으며, Persones Agées Quid(PAQUID) 자료 (Helmer 등, 2001)에 제안한 모형을 적용하고 그 결과를 해석하였다.

주요용어: 구간 중도절단된 중간 사건, 추적 실패, 다중상태모형, 정규 프레일티, 준 경쟁 위험 자료

이 논문은 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2014R1A1A2056869).

¹교신저자: (18323) 경기도 화성시 봉담읍 와우안길 17, 수원대학교 응용통계학과.

E-mail: jkimdt65@gmail.com