

# 편집인이 알아야 할 통계적 개념



서울의대 예방의학교실

박 병 주

# 통계분석의 필요성

- 특정 질병을 유발하는 원인적 요인이나 특정 치료법의 치료효과에 대한 경험적/주관적 판단을 확신 가능?
  - 관찰 대상 환자가 전체 환자를 대표할 수 있는가?
  - 적절한 비교군 없이 관찰한 결과로부터 타당한 결론을 내릴 수 있는가?
- **합리적이고 객관적인 결론을 이끌어내기 위해서!**

# 통계분석의 필요성

20 명의 천식 환자를 대상으로 10명에게 새로운 치료제를 투여한 후 추적 관찰한 결과 6 명에서 반응이 나타나고(반응율 60%), 10명에게 기존치료제를 투여한 결과 3명(반응률 30%)에서 반응이 나타남.

➔ 새로운 치료제의 치료효과가 더 우수하다?!

➤ 실제 치료 효과 차이? Or 우연에 의한 차이?

# 통계분석의 필요성

	새로운 치료제	기존의 치료제	계
반응(+)	6	3	9
반응(-)	4	7	11
계	10	10	20

- ◆  $\chi^2$  법을 이용한 통계적 분석

$$\chi^2 = \sum \frac{(E - O)^2}{E} = 1.82 < 3.84$$

즉,  $p > 0.05$

➤ 통계적으로 유의한 차이가 있다고 인정할 수 없다!

# 통계분석의 기본 개념

## ➤ 확률분포

- 동일 집단 또는 현상의 반복 측정 결과가 나타내는 집합적 양상
- 우연에 의한 변동의 정도를 수량화
- 종류: 이산분포 & 연속분포

# 통계분석의 기본 개념

## ➤ 이산분포

- 관측치가 명칭척도인 경우: 남/녀, 완치/재발
- 예: 이항분포, 초기하분포, 포아송분포

## ➤ 연속분포

- 관측치가 연속변수인 경우: 신장, 체중, 혈압
- 예: t-분포, chi-square 분포

## ➤ 대상수가 충분히 크면 정규분포(Z-분포)로 근사화!

# 통계분석의 기본 개념

## ➤ 가설의 검정

- 귀무가설 & 대립가설
- 제1종 오류( $\alpha$ ) & 제2종 오류( $\beta$ )

실제 검정결과	귀무가설이 옳음	귀무가설이 틀림
귀무가설 채택	옳음	제 2종 오류
귀무가설 기각	제 1종 오류	옳음

## ➤ $\alpha, \beta$ 의 결정기준?

- ➔ 절대적 기준은 없다!
- ➔ 연구자가 주관적으로 결정

일반적으로  
 $\alpha = 0.01$  or  $0.05$   
 $\beta = 0.1$  or  $0.2$

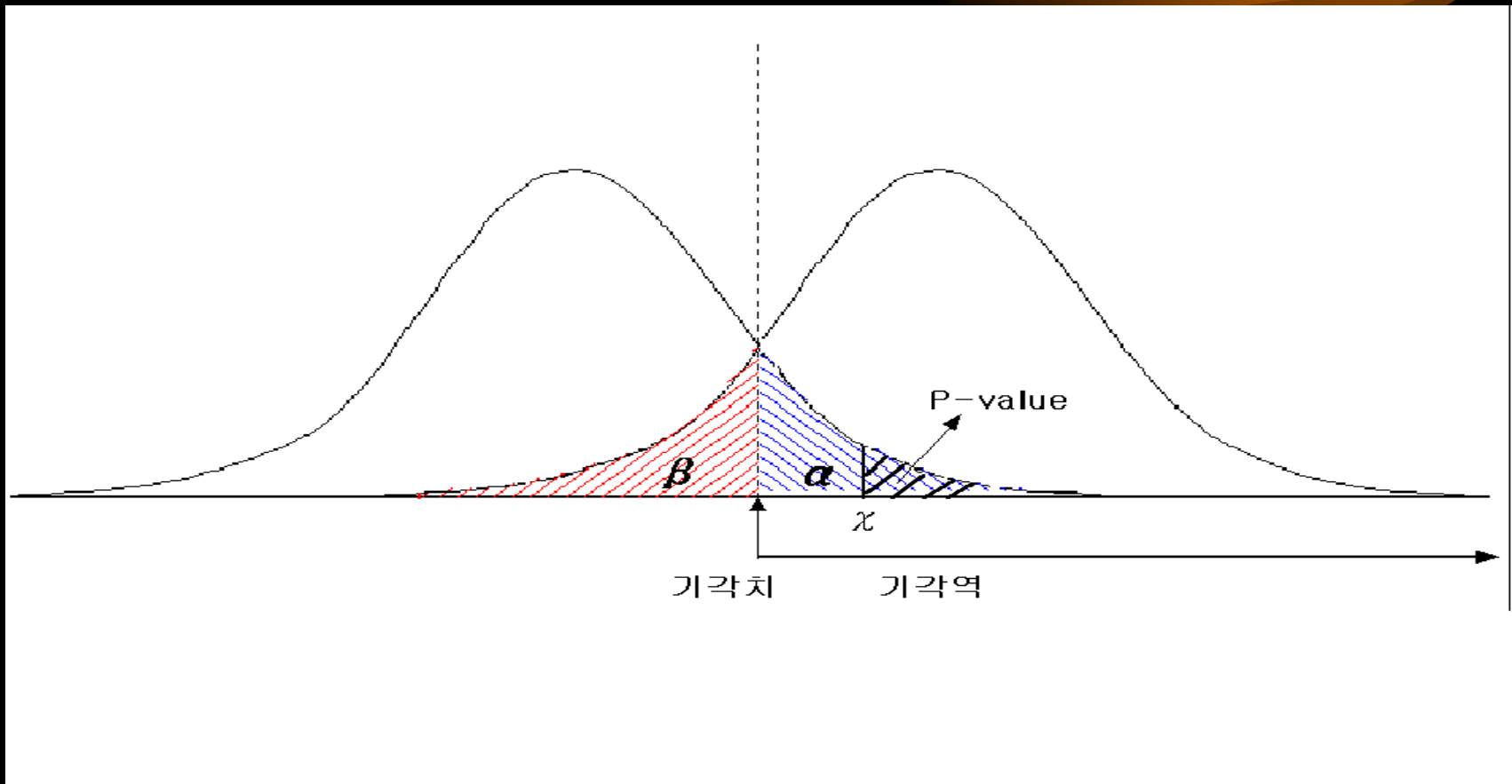
# 대립가설 vs 귀무가설

대립가설    연구자가 주장하고자 하는 가설  
연구가설; 직접 검정 불가  
**alternative hypothesis( $H_1$ )**

귀무가설    대립가설의 여사상  
통계적 검정의 대상  
**null hypothesis( $H_0$ )**



# 통계 용어의 정리



# *P-value vs Confidence Interval*

**P-value** 귀무가설( $H_0$ ) vs 대립가설( $H_1$ )

정성적 평가

p-value가 0.05보다 작으면 귀무가설 기각

**C.I.** 표본값으로부터 모수 추정

정량적 평가 + 정성적 평가

95% CI 내에 1을 포함하면 통계적 유의성(-)

# 신뢰구간

## ➤ 신뢰구간

- 표본을 대상으로 측정한 값으로부터 모집단의 대표값(모수)이 위치할 구간을 확률적으로 추정한 범위

*Ex . 95% 신뢰구간 추정의 의미는?*

➔ 신뢰구간 내에 모수가 포함될 확률이 95%이다!

➤ *P-값보다 신뢰구간을 제시하는 것이 더 좋다!*

# 임상적 유의성

연구대상수가 매우 많은 상태에서( 만 명 이상)  
혈압강하제 투여 전후의 수축기 혈압 차이를 비교함

결과: 평균 2mmHg의 BP 감소 ( $p < 0.01$ )

결론: 치료효과에 유의한 차이가 있다!

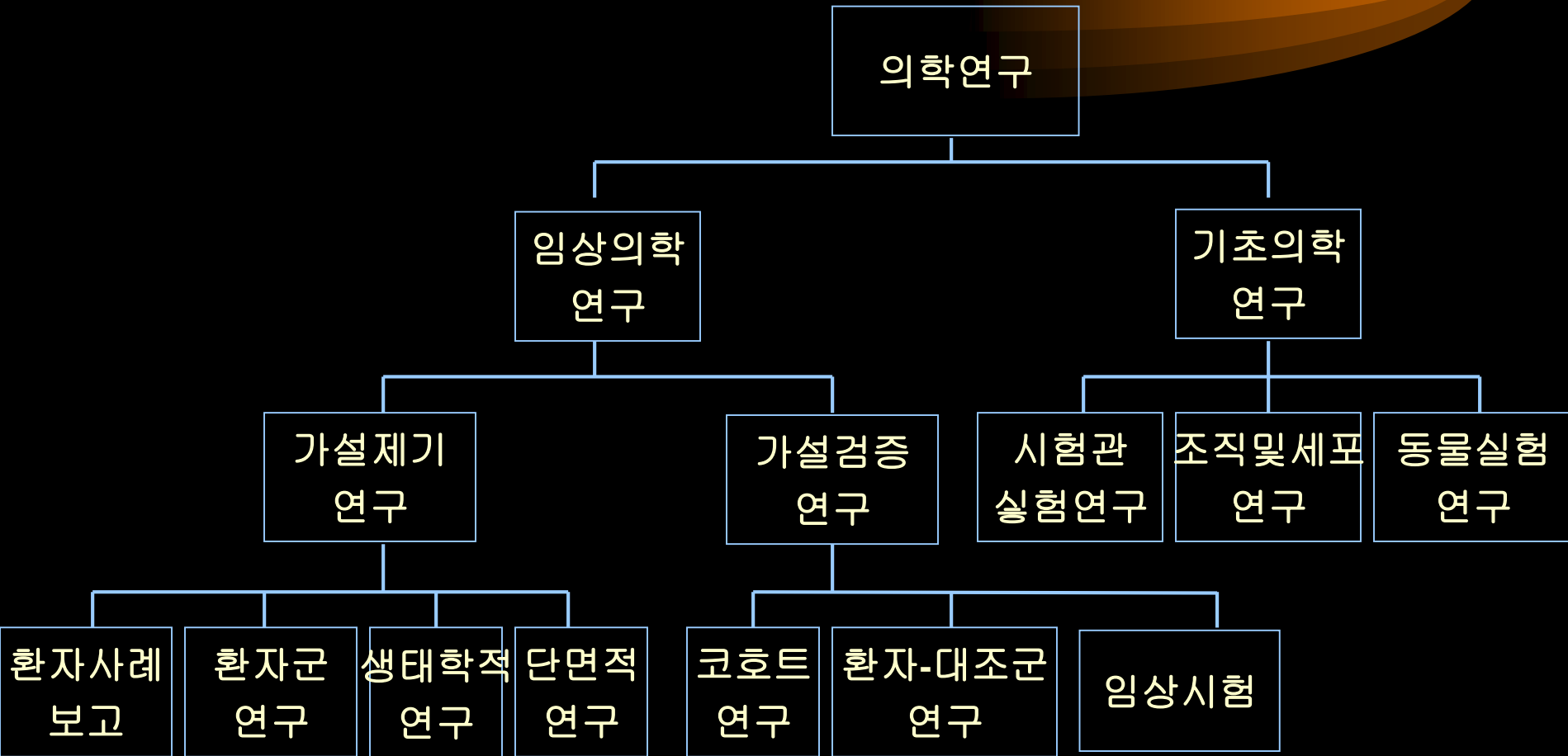
## ➤ 임상적 유의성 검정

임상적으로는 최소 10mmHg의 BP 강하가 유의한 차이

결론 : 임상적으로 유의한 치료효과는 인정할 수 없다!

## ➤ 통계적 유의성과 임상적 유의성은 같지 않을 수 있다!

# 의학연구의 분류



# 모수적 검정 vs 비모수적 검정

모수적 검정

확률분포를 가정

비모수적 검정

아무런 분포를 가정하지 않음.

연구대상수가 매우 적거나( $n < 10$ ),

특정 분포를 가정하기 어려운 경우

# 통계분석법

## ➤ 관측치 비교

- 모수적 방법

- chi-square test (명칭척도)
- t-test (등간척도/등비척도)

- 비모수적 방법

- Wilcoxon rank sum test
- Mann Whitney U-test

# 통계 분석 사례

## ➤ 등비척도

새로 개발한 혈압강하제와 표준혈압강하제의 혈압강하 효과를 비교하고자, 실험동물 18마리를 9마리씩 두 군으로 나누어 각각의 약물 투여 후 혈압강하 정도 관찰

📄 관찰결과: 혈압강하 정도

신약	:	5.7	7.3	7.6	6.0	6.5	3.9	4.8	5.2	7.1
표준약	:	4.6	3.9	5.1	4.2	3.4	2.7	2.6	5.4	4.8



# 통계 분석 과정

종속변수

변수의 척도

검정법

귀무가설

유의수준

단측 or 양측

☒ 혈압강하 정도

☒ 등비척도

☒ t-test

☒ 두 치료제의 효과는 차이가 없다

☒ 0.01

☒ 양측검정 (보수적 방법)

다음 단계는?

검정통계량의 산출!

## ➤ t-test

$$\begin{aligned} S_p^2 &= \frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \\ &= \frac{(9 - 1) (1.24)^2 + (9 - 1) (1.01)^2}{(9 - 1) + (9 - 1)} \\ &= 1.279 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} t &= \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{S_p^2 \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \\ &= \frac{6.01 - 4.08}{\sqrt{1.279 \left( \frac{1}{9} + \frac{1}{9} \right)}} \\ &= 3.620 \end{aligned}$$

# 분석 결과

1. 평균	신약 6.01	표준약 4.08
2. 표준편차	신약 1.24	표준약 1.01
3. 분산가중치	$S_p^2=1.279$	
4. 검정통계량	$t=3.620$	
5. 자유도	$(9-1)+(9-1)=16$	
6. 유의수준	0.01	
7. 기각치	2.921	
8. p-값	$3.620 > 2.921$	$P < 0.01$
9. 판정	귀무가설 기각	
10. 결론	두 치료제의 효과에 유의한 차이가 있다.	

# 통계분석 사례

## ➤ 비모수적 방법: Wilcoxon rank sum test

📄 관찰결과: 혈압강하 정도

신약	:	5.7	7.3	7.6	6.0	6.5	3.9	4.8	5.2	7.1	
rank		13	17	18	14	15	4.5	8.5	11	16	= 117
표준약	:	4.6	3.9	5.1	4.2	3.4	2.7	2.6	5.4	4.8	
rank		7	4.5	10	6	3	2	1	12	8.5	= 54

# 통계분석 과정

## ➤ 비모수적 방법: Wilcoxon rank sum test

- Wilcoxon rank sum 통계량의 누적확률 분포표
- 순위합이 각각 59이하, 112이상일 때의 확률=0.009
- 양측검정  $0.009*2=0.018$
- 순위합이 54이하 117이상이면 0.018보다 작은 값
- $P<0.05$
- 유의수준 5%에서 귀무가설 기각
- *두 치료제의 혈압강하 효과 간에 유의한 차이가 있다!*

## ➤ Wilcoxon rank sum

### 18. Wilcoxon의 순위합통계량의 누적확률분포표

$$P = P\{W_s \geq x\} = P\{W_s \leq x^*\}$$

Smaller sample size=9						Smaller sample size=10		
Larger sample size						Larger sample size		
9			10			10		
$x$	$P$	$x^*$	$x$	$P$	$x^*$	$x$	$P$	$x^*$
100	.111	71	106	.106	74	122	.109	88
101	.095	70	107	.091	73	123	.095	87
102	.081	69	108	.078	72	124	.083	86
103	.068	68	109	.067	71	125	.072	85
104	.057	67	110	.056	70	126	.062	84
105	.047	66	111	.047	69	127	.053	83
106	.039	65	112	.039	68	128	.045	82
107	.031	64	113	.033	67	129	.038	81
108	.025	63	114	.027	66	130	.032	80
109	.020	62	115	.022	65	131	.026	79
110	.016	61	116	.017	64	132	.022	78
111	.012	60	117	.014	63	133	.018	77
112	.009	59	118	.011	62	134	.014	76
			119	.009	61	135	.012	75
						136	.009	74

# 통계분석법



## ➤ 짝지은 관측치 비교

- 모수적 방법  
    → paired t-test
- 비모수적 방법  
    → sign test, Wilcoxon signed rank test

# 통계분석법

## ➤ 3개 이상의 표본평균치 비교

- 모수적 방법  
    → 분산분석 (ANOVA)
- 비모수적 방법  
    → **Kruskal Wallis one-way ANOVA**



# 통계분석법



## ➤ 상관분석

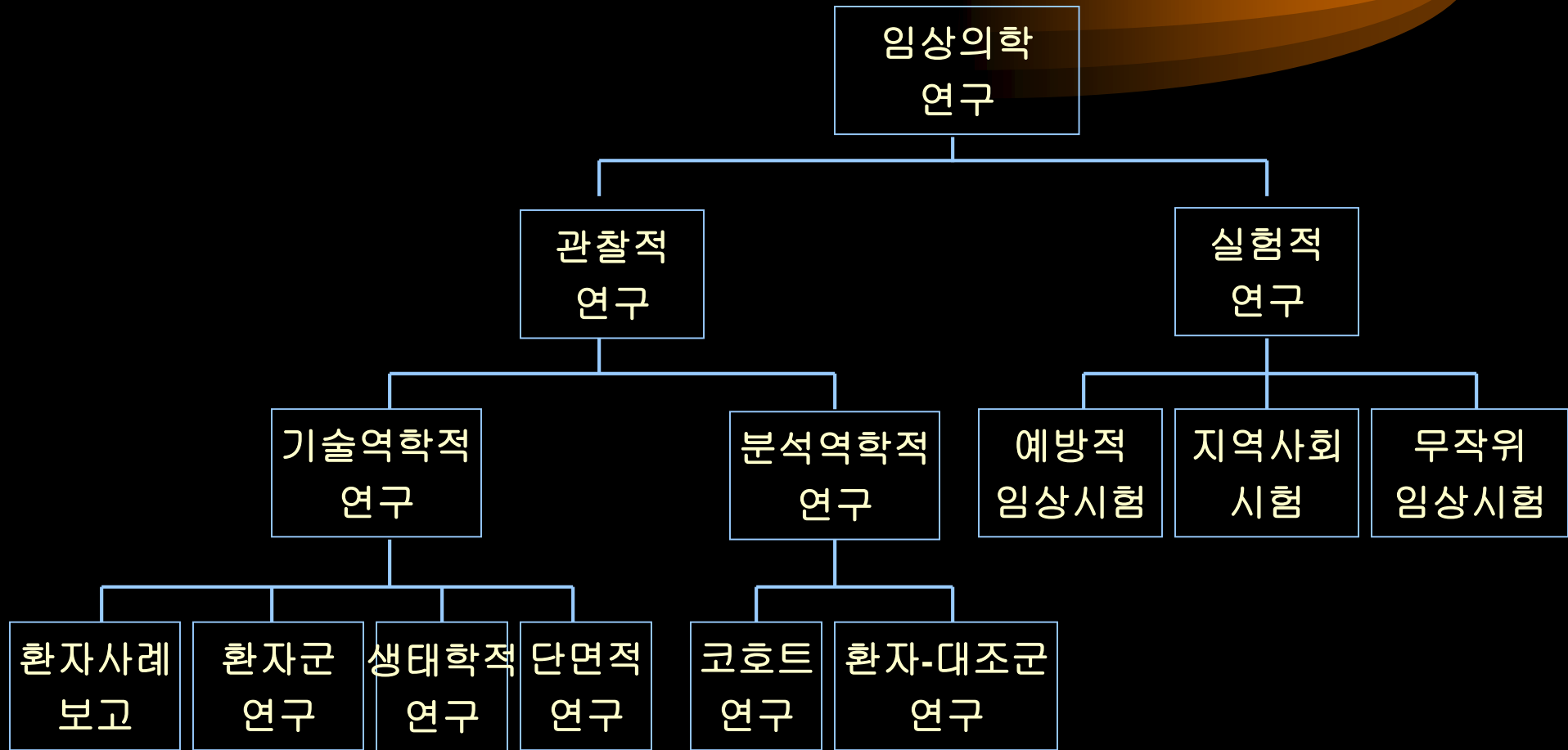
- 모수적 방법

- Pearson correlation test

- 비모수적 방법

- Spearman correlation test

# 임상의학연구의 분류



# 환자군 연구의 한계

- 5년 동안 천식환자 100 명 대상으로 정보 수집
- 과거 자녀에게 모유를 수유하였는지 여부를 파악
- 30 명이 모유를 수유하였음.
- 결론: 모유 수유를 하지 않은 것이 천식의 위험요인이다!

➤ 비교 평가할 수 있는 기준이 없으므로 결론을 내릴 수 없다!

- 환자군과 유사한 특성을 가진 대조군을 선정하여
- 과거 모유 수유 여부와 천식발생간의 관련성을 검정

➔ 환자-대조군 연구

# 의학연구에서 관련성 척도

단면적연구  
(cross-sectional study)

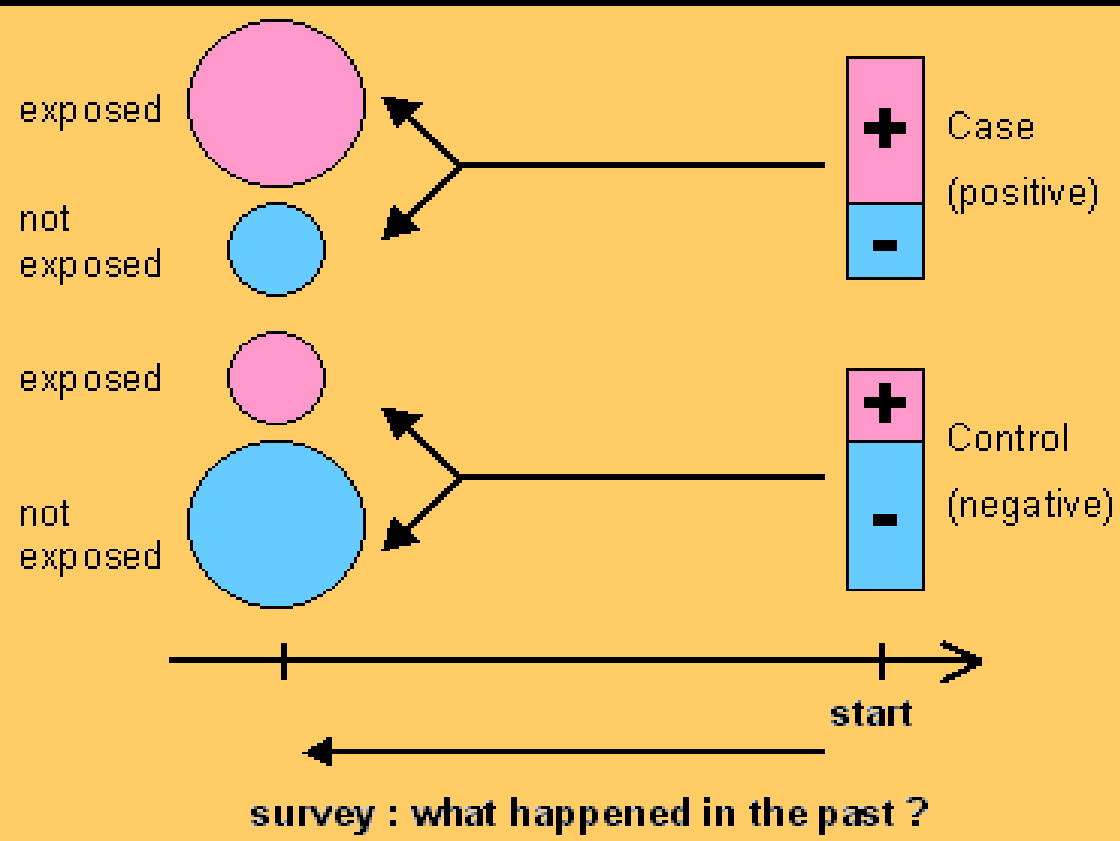
코호트연구  
(cohort study)

환자-대조군연구  
(case-control study)

상대위험도 (relative risk)  
대응위험도 (odds ratio)

대응위험도 (odds ratio)

# 환자-대조군연구



질병이 발생한 환자와  
질병이 없는 대조군에서  
과거 노출여부를  
조사하여 노출률을 비교

**OR** 산출 가능

노출집단이 규정되지  
않으므로 **RR** 산출 불가능

# 대응위험도 (Odds ratio, OR)

노출 \ 질병	E (+)	E (-)	계
O (+)	a	b	a+b
O (-)	c	d	b+d
계	a+c	b+d	N

$$OR = \frac{\text{환자군의 노출 대응비}}{\text{대조군의 노출 대응비}} = \frac{a / b}{c / d} = \frac{ad}{bc}$$

$$= \frac{a / c}{b / d} = \frac{\text{노출군의 질병발생 대응비}}{\text{비노출군의 질병발생 대응비}}$$

→ disease OR = exposure OR

→ OR이 가지는 안정성(stability)

**Table. The odds ratios and their 95% confidence intervals of the use of H<sub>2</sub> receptor antagonist and gastric cancer in the nested case-control study in the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort, Busan, 1993-1998.**

H <sub>2</sub> -RA	Case No.    %	Control No.    %	cOR (95% CI)	aOR (95% CI) <sup>1)</sup>
No	66 (86.8)	292 (95.7)	1.0	1.0
Yes	10 (13.2)	12 ( 4.0)	3.7 (1.53-8.90)	4.6 (1.72-12.49)

1) Adjusted odds ratio and its 95% confidence interval after adjusted for body mass index, medication history, and history of gastric ulcer symptoms

# 환자-대조군연구

- 환자군과 대조군의 모유 수유 수준이 거의 같은 경우

		환자군	대조군	계
모유 수유력	+	30	30	60
	-	70	70	140
		100	100	200

$$\begin{aligned}OR_1 &= (30 \times 70) / (30 \times 70) \\ &= 1.0\end{aligned}$$



# 환자-대조군연구

- 대조군에서 모유 수유 수준이 낮은 경우

환자군	대조군	계
30	10	40
70	90	160
100	100	200

$$\begin{aligned} OR_2 &= (30 \times 90) / (10 \times 70) \\ &= 3.86 \end{aligned}$$

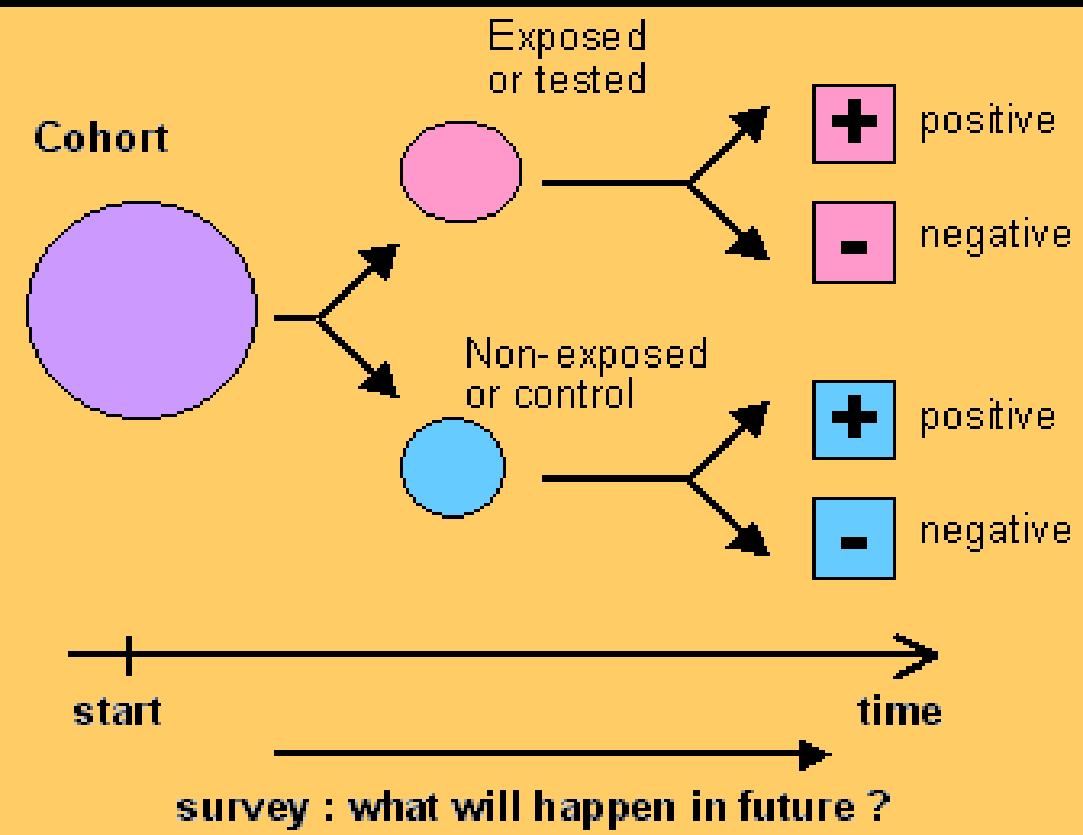
# 환자-대조군연구

- 대조군에서 모유 수유 수준이 높은 경우

환자군	대조군	계
30	70	100
70	30	100
100	100	200

$$OR_3 = (30 \times 30) / (70 \times 70)$$
$$= 0.18$$

# 코호트연구



질병이 없는 상태의  
집단을 위험요인  
노출유무에 따라 구분한  
후 추적 관찰하여  
질병발생율을 비교

노출집단이 명확하므로  
**RR, OR** 모두 산출 가능

주로 **RR** 산출

# 상대위험도 (*Relative risk, RR*)

노출 \ 질병	E (+)	E (-)	계
D [+]	a	b	a+b
D [-]	c	d	b+d
계	a+c	b+d	N

$$\begin{aligned}
 RR &= \frac{\text{노출군 발생률}}{\text{비노출군 발생률}} = \frac{P_1}{P_0} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} \\
 &= \frac{a(b+d)}{b(a+c)}
 \end{aligned}$$

*Table 5. The adjusted relative risk (aRR) and its 95% confidence interval of **psychotropics** intake for **hip fracture** among study subjects, 1993-1996*

Psycho- tropics	No. of subject	No. of hip fracture	cRR (95% CI)	aRR (95% CI) <sup>1)</sup>
No	5,740	49	1.00	1.00
Yes	303	7	3.82 (1.72-8.49)	4.55 (2.03-10.20)

1) Adjusted relative ratio and its 95% confidence interval after adjusted for **age**, **body mass index**, and **drinking habit**

# 임상시험

## ➤ 임상시험 전 고려사항

- 윤리적 문제: IRB 승인여부, 피험자 동의취득 여부 확인
- 적절한 연구대상수의 산출
- 비교성의 극대화
- 무작위배정 시행
- 높은 순응도 유지
- 치료효과 판정의 객관성
- 완전한 추적관찰: 15% 이상의 탈락률
- 교란변수의 보정이 가능한 통계분석 방법 적용

➔ 무작위배정 양측 눈가림 비교임상시험

# 생존분석

- 분석결과가 사망 또는 재발 여부일 경우

## ➤ 분석방법

누적 생존률의 추정

생명표법( $n > 50$ ),      Kaplan-Meier법( $n < 50$ )

두 군간 생존률 비교

Mantel-Haenszel법(생명표법), log-rank법(K-M법)  
likelihood ratio법

교란변수의 보정

Cox proportion hazard model 이용한 다변량 분석

# *Cox's Proportional Hazard Model*

- 특정 질환의 치료 후 예후에 관련되는 요인을 찾아내고, 그러한 예후인자들의 복합적인 영향이 환자의 생존률에 미치는 영향을 상대위험도 (relative risk)로 계량화하여 평가
- 결과변수에 미치는 독립변수의 영향을 일정한 함수식으로 모델화 하는 다변량 분석기법 (multivariate analysis)



# Cox Proportion Hazard Model

$$\lambda(t) = \lambda_o(t) \cdot \exp[\beta_i \cdot x_i]$$

$$\begin{aligned} \ln[\lambda(t)/\lambda_o(t)] &= [\beta_i \cdot x_i] \\ &= [\beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_k \cdot x_k] \end{aligned}$$

- $\exp(\beta_i)$ 로부터 해당 예후요인에 대한 상대위험도(RR) 산출

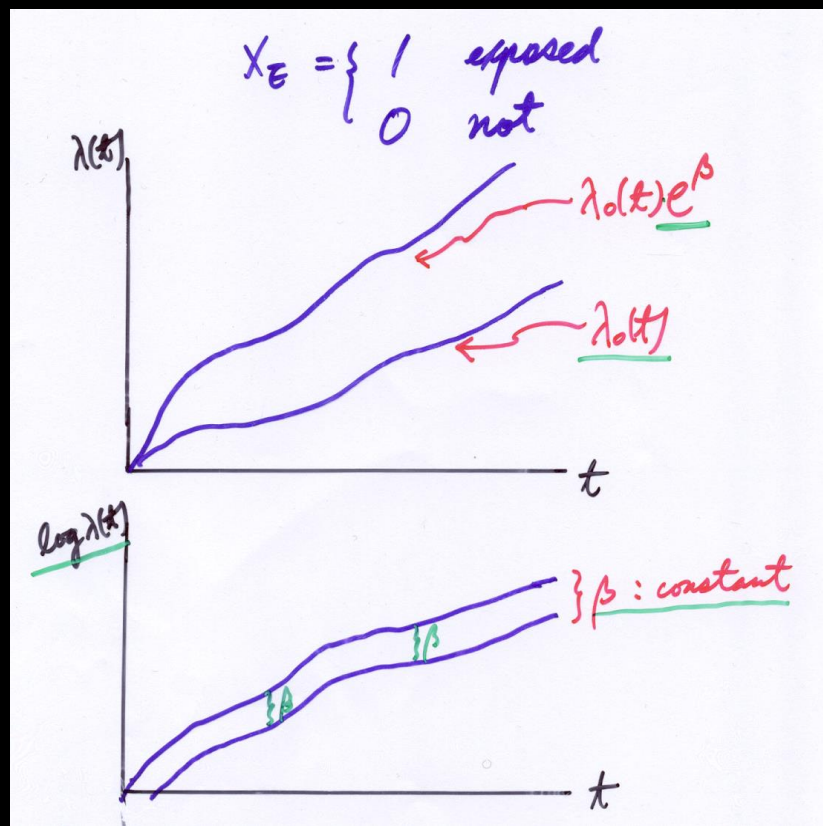
☞ 표준약 투여군에 대한 신약 투여군의 상대위험도가 2.7 ?

➔ 표준치료제군에 비해 신약군이 연구기간동안 사망확률이 2.7 배 높았다!

# Cox's Proportional Hazard Model의 예

## 1. One dichotomous covariate:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)e^{\beta X_E}$$



## EXAMPLE

### Leukemia Remission Data

Group 1( $n = 21$ )		Group 2( $n = 21$ )	
$t(\text{weeks})$	log WBC	$t(\text{weeks})$	log WBC
6	2.31	1	2.80
6	4.06	1	5.00
6	3.28	2	4.91
7	4.43	2	4.48
10	2.96	3	4.01
13	2.88	4	4.36
16	3.60	4	2.42
22	2.32	5	3.49
23	2.57	5	3.97
6+	3.20	8	3.52
9+	2.80	8	3.05
10+	2.70	8	2.32
11+	2.60	8	3.26
17+	2.16	11	3.49
19+	2.05	11	2.12
20+	2.01	12	1.50
25+	1.78	12	3.06
32+	2.20	15	2.30
32+	2.53	17	2.95
34+	1.47	22	2.73
35+	1.45	23	1.97

+ denotes censored observation

# Output from Spida

## Model 1:

Column name	Coeff	StErr	p-value	HR	0.95	CI	P(PH)
Rx	1.509	0.410	0	4.523	2.027	10.094	0.794

n:42      %Cen: 28.571      -2 log L: 172.759

## Model 2:

Column name	Coeff	StErr	p-value	HR	0.95	CI	P(PH)
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648	1.505	8.343	0.944
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975	2.609	9.486	0.917

n:42      %Cen: 28.571      -2 log L: 144.559

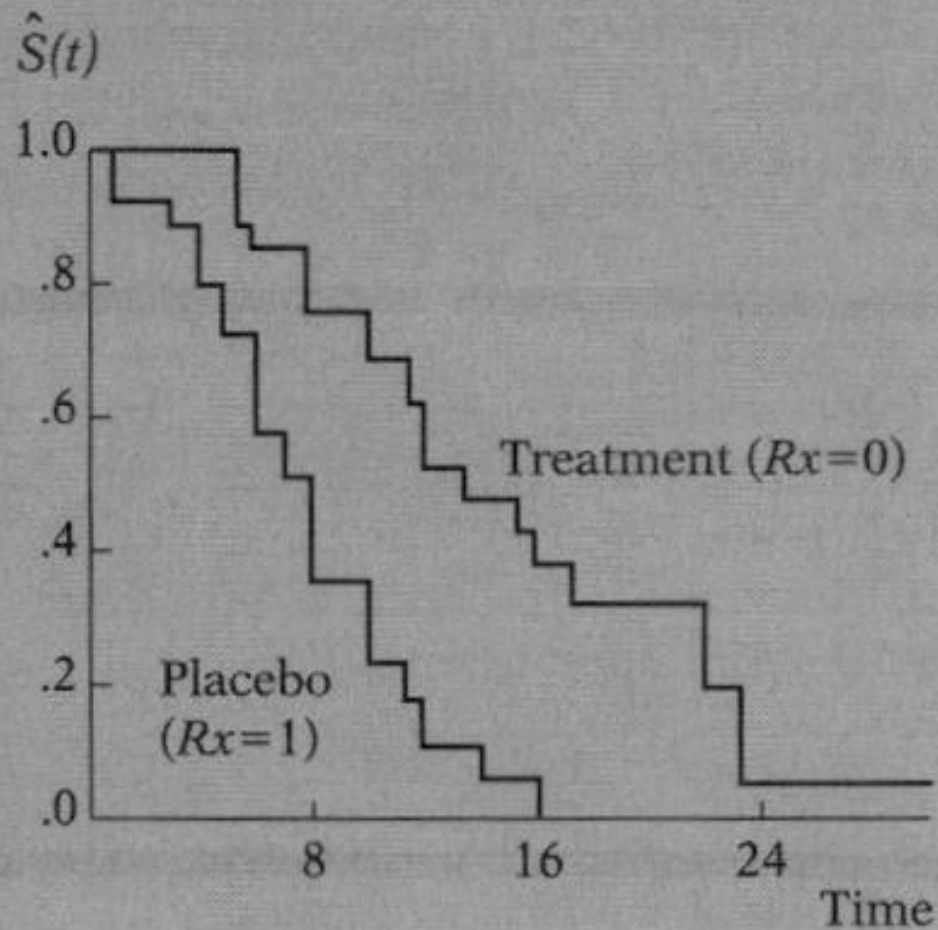
## Model 3:

Column name	Coeff	StErr	p-value	HR	0.95	CI	P(PH)
Rx	2.355	1.681	0.161	10.537	0.391	284.200	0.628
log WBC	1.803	0.447	0.000	6.067	2.528	14.561	0.996
Rx × log WBC	-0.342	0.520	0.510	0.710	0.256	1.967	0.410

n:42      %Cen: 28.571      -2 log L: 144.131

## EXAMPLE (continued)

Survival Curves Adjusted for log WBC  
(Model 2)



*Thank You!*

