

바이오통계 과제

-제 3장 Contingency tables-



2019314199

통계학과

김동환

목차

1. Chi-squared test

I. 데이터 소개

II. 분석

III. 코드

2. Fisher's exact test

I. 데이터 소개

II. 분석

III. 코드

3. McNemar's test

I. 데이터 소개

II. 분석

III. 코드

4. Cochran-Mantel-Haenzel test

I. 데이터 소개

II. 분석

III. 코드

1. Chi-squared test

I. 데이터 소개

이 연구의 목표는 인슐린 유전자와 IDDM 간의 연관성을 조사하는 것이다. 해당 연구를 위해 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM)을 가진 자녀와 정상 자녀의 부모유전자 구성을 조사하였다. 유전자 구성을 조사할 때는 phins 310이라는 유전자 프로브를 이용하고, 이후 유전자 크기에 따라 세 가지 클래스로 분류하였다. 클래스 1이 가장 크기가 작고 클래스 3이 가장 크기가 크다. 해당 연구에서는 클래스 1 유전자와 IDDM 발병의 관련성을 파악하는 것이므로 클래스 2,3을 묶어 X 클래스로 처리하였다.

IDDM자녀의 부모와 정상 자녀 부모의 유전자 조사 결과

	1	X	Total
IDDM자녀 부모	78	46	124
정상 자녀 부모	62	62	124
Total	140	108	

출처: Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: The insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). American Journal of Human Genetics. 1993 Mar;52(3):506-16

II. 분석

1)가설

$$H_0: \pi_{j|1} = \pi_{j|2}, j = 1, 2$$

$\pi_{j|i} = \frac{\pi_{ij}}{\pi_{i+}}$, $\pi_{j|i}$ 는 i 번째 그룹이 주어졌을 때 j 번째 결과가 될 확률임.

IDDM을 앓는 자녀의 부모와 정상자녀의 부모가 클래스1을 가지고있는 비율은 동일하다.

$$H_1: \text{not } H_0$$

IDDM을 앓는 자녀의 부모와 정상자녀의 부모가 클래스1을 가지고있는 비율은 동일하지않다.

2) 검정통계량

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

기대도수 $E_{ij} = n \cdot p_{ij}$

3) 결과

$\chi^2=4.1689$, P-value: 0.0404

H_0 can be rejected at $\alpha = 0.05$

IDDM을 앓는 자녀의 부모는 클래스 1 유전자를 지니고 있는 경우가 많다.

III. 코드

SAS

```
DATA IDDM;  
INPUT iddm $ gene $ count;  
CARDS;  
H yes 78  
H no 46  
N yes 62  
N no 62  
;  
  
PROC freq order=data DATA=IDDM;  
WEIGHT count;  
TABLES iddm*gene / CHISQ;  
run;
```

통계량	자유도	값	Prob
카이제곱	1	4.1989	0.0404
우도비 카이제곱	1	4.2117	0.0401
연속성 수정 카이제곱	1	3.6905	0.0547
Mantel-Haenszel 카이제곱	1	4.1820	0.0409
파이 계수		0.1301	
우발성 계수		0.1290	
크래머의 V		0.1301	

R

```
> mat<-matrix(c(78,46,62,62),byrow=T,nrow=2)  
> mat  
      [,1] [,2]  
[1,]   78   46  
[2,]   62   62  
  
> chisq.test(mat,correct=F)  
  
Pearson's Chi-squared test  
  
data:  mat  
X-squared = 4.1989, df = 1, p-value = 0.04045
```

2. Fisher's exact test

I. 데이터 소개

이 연구의 목적은 SCT(줄기세포이식)이 AHR(기도과민반응성) 반응의 증가 가능성에 대해 알아보는 것이다. 해당 연구에서는 SCT 수술을 받은 환자들이 AHR반응을 나타내었는지 그렇지 않은 지에 대해 조사하였다.

SCT수술을 받은 환자의 AHR반응

	AHR 증상 있음	AHR 증상 없음	Total
정상	1	5	6
SCT	12	7	19
Total	13	12	25

출처: Bentur L, Lapidot M, Livnat G, Hakim F, Lidroneta-Katz C, Porat I, Vilozni D, Elhasid R. Airway reactivity in children before and after stem cell transplantation. Pediatr Pulm. 2009.

II. 분석

<Fisher's exact test>

1) 가설

H_0 : SCT는 AHR 증상과 독립이다.

H_1 : SCT는 AHR 발생을 증가시킨다.

2) Exact P-value

$$\text{Exact } P - \text{value} = \sum_{n_{11} \geq n_{11}^*} P(n_{11} | n_{1+}, n_{+1}) \text{ or } \sum_{n_{11} \leq n_{11}^*} P(n_{11} | n_{1+}, n_{+1})$$

가설검정을 위한 P값은 관측된 분할표의 확률과 관측된 분할표보다 더 극단적인 분할표를 얻게 될 확률들을 모두 더하여 구한다.

$$n_{11}^* = n_{11}(\text{observed})$$

3) 결과

$$\text{Exact } P - \text{value} = 0.0634$$

H_0 can not be rejected at $\alpha = 0.05$

SCT는 AHR 발생을 증가시키지 않는다.

III. 코드

SAS

```
DATA SCT;  
  INPUT sct $ ahr $ count;  
  CARDS;  
  1 1 1  
  1 2 5  
  2 1 12  
  2 2 7  
  ;  
  
PROC freq order=data DATA=SCT;  
  WEIGHT count;  
  TABLES sct*ahr / EXACT;  
  run;
```

Fisher의 정확 검정	
(1,1) 셀 빈도(F)	1
하단측 p값 Pr <= F	0.0634
상단측 p값 Pr >= F	0.9948
테이블 확률 (P)	0.0581
양측 p값 Pr <= P	0.0730

표본 크기 = 25

R

```
> tbl<-as.table(matrix(c(1,5,12,7),nrow=2,byrow=T))  
> tbl  
   A  B  
A  1  5  
B 12  7  
  
> fisher.test(tbl,alternative='less')
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data:  tbl  
p-value = 0.06335  
alternative hypothesis: true odds ratio is less than 1  
95 percent confidence interval:  
 0.000000 1.110396  
sample estimates:  
odds ratio  
0.1272689
```

3. McNemar's test

I. 데이터 소개

이 데이터는 동일한 암 환자를 대상으로 Consolidation 이후 CR여부를 조사한 것으로 Consolidation 전과 후에 CR의 차이가 있는지 알아보는 것을 그 목적으로 한다. Consolidation이란 항암 치료 후에 환자의 반응을 평가하고 그에 따라 추가 치료를 시행하는 것을 의미한다. 이 연구에서는 VTD, TD로 보강치료를 시행하였다. CR이란 Complete Response의 약자로, 종양이 완전히 사라졌고 검사에서 양성 반응이 없는 경우를 의미한다.

Consolidation 전 후 CR여부 조사결과

consolidation 전	consolidation 후		Total
	CR	No CR	
CR	59	6	65
No CR	16	80	96
Total	75	86	161

출처: avo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A. Bortezomib-Thalidomide- Dexamethasone is superior to Thalidomide-Dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2012.

II. 분석

<McNemar's test>

1)가설

$$H_0: \pi_{1+} = \pi_{+1}$$

Consolidation 전과 후의 CR 여부에는 차이가 없다.

π_{1+} : Consolidation 전에서 CR 인 사람의 비율 π_{+1} : Consolidation 후에서 CR 인 사람의 비율

$$H_1: \text{not } H_0$$

Consolidation 전과 후의 CR 여부에는 차이가 있다.

2) 검정통계량

$$Q_M = \frac{(n_{12} - n_{21})^2}{n_{12} + n_{21}} \sim \chi^2$$

3) 결과

$\chi^2 = 4.5455$, P-value: 0.0330

H_0 can be rejected at $\alpha = 0.05$

Consolidation 이후 CR여부에 차이가 있다.

Ⅲ. 코드

SAS

```
DATA CR;
  INPUT before $ after $ count;
  CARDS;
  CR CR 59
  CR NCR 6
  NCR CR 16
  NCR NCR 80
  ;
  ODS SELECT McNemarsTest;
PROC FREQ order=data DATA=CR;
  WEIGHT count;
  TABLES before*after / AGREE;
RUN;
```

SAS 시스템		
FREQ 프로시저		
before * after 테이블에 대한 통계량		
McNemar 검정		
카이제곱	자유도	Pr > ChiSq
4.5455	1	0.0330

R

```
> tbl<-as.table(matrix(c(59,6,16,80),nrow=2,byrow=T))
> tbl
  A  B
A 59  6
B 16 80
> mcnemar.test(tbl,correct=F)

McNemar's Chi-squared test

data:  tbl
McNemar's chi-squared = 4.5455, df = 1, p-value = 0.03301
```


4. Cochran-Mantel-Haenzel test

I. 데이터 소개

이 연구는 말초 T 세포 림프종 환자들을 대상으로 두 가지의 치료방법에 따라 호전도에 차이가 있는지 알아보는 것이 목적으로 CHOP(A)와 COMP(B)중 어떤 방법이 더 효과적인지를 비교하고자 한다. 총 8개의 병원에서 환자를 대상으로 임상시험을 진행하였고, 치료법 CHOP와 COMP에 따른 호전도를 조사하였다.

8개의 병원에서 임상실험 결과

결과				
병원	치료법	호전	호전되지 않음	Total
1	A	11	25	36
	B	10	27	37
2	A	16	4	20
	B	22	10	32
3	A	14	5	19
	B	7	12	19
4	A	2	14	16
	B	1	16	17
5	A	6	11	17
	B	0	12	12
6	A	1	10	11
	B	0	10	10
7	A	1	4	5
	B	1	8	9
8	A	4	2	6
	B	6	1	7
Total		102	171	273

출처: Beitler, J. J., & Landis, J. R. (1985). A comparison of two methods of assessing agreement between two methods of measurement.

II. 분석

<Breslow-Day test>

CMH 검정하기에 앞서 해당 검정을 통해 H_0 : Homogeneity of odds ratios를 검정하여 H_0 가 채택되면 CMH검정을 진행한다

1) 가설

$$H_0: \text{Homogeneity of odds ratios}$$

$$H_1: \text{not } H_0$$

2) 검정통계량

$$BD = (\sum_{i=1}^k O_{1i} - \sum_{i=1}^k E_{1i})^2 / \sum_{i=1}^k E_{1i}(1 - \frac{E_{1i}}{n_{i1}})$$

O_{1i} = i번째 그룹에서의 관측값(호전된 사람)

E_{1i} = i번째 그룹에서의 기대되는값(기대되는 호전된 사람)

n_{i1} = i번째 그룹의 총 관측값 수(호전된 사람 + 호전되지 않은 사람)

3) 결과

$$\chi^2 = 7.9955, \text{ P-value} = 0.3330$$

H_0 can not rejected at $\alpha = 0.05$

Homogeneity of odds ratios is accepted. We proceed CMH test.

<Cochran-Mantel-Haenzel test>

1) 가설

$$H_0: \pi_{ijk} = \pi_{i+k} \cdot \pi_{+ik}, \quad k = 1, 2, \dots, K$$

H_0 : conditional independence of Treatment and Remedy

2) 검정통계량

$$Q_{CMH} = \frac{(\sum_{k=1}^K n_{11k} - \sum_{k=1}^K E(n_{11k}|H_0))^2}{\sum_{k=1}^K Var(n_{11k}|H_0)}$$

Assuming conditional independence, the hypergeometric mean and variance of n_{11k} are

$$E(n_{11k}|H_0) = \frac{n_{1+k}n_{+1k}}{n_{++L}} \quad Var(n_{11k}|H_0) = \frac{n_{1+k}n_{2+k}n_{+1k}n_{+2k}}{n_{++L}^2(n_{++L} - 1)}$$

3) 결과

$Q_{CMH}=6.3841$ P-value = 0.0115

H_0 can be rejected at $\alpha = 0.05$

치료법 A와 B의 효과에 차이가 있다.

III. 코드

SAS

```

DATA clinical;
INPUT hospital $ trt $ recovery $ count @@;
CARDS;
1 A yes 11 1 A no 25
1 B yes 10 1 B no 27
2 A yes 16 2 A no 4
2 B yes 22 2 B no 10
3 A yes 14 3 A no 5
3 B yes 7 3 B no 12
4 A yes 2 4 A no 14
4 B yes 1 4 B no 16
5 A yes 6 5 A no 11
5 B yes 0 5 B no 12
6 A yes 1 6 A no 10
6 B yes 0 6 B no 10
7 A yes 1 7 A no 4
7 B yes 1 7 B no 8
8 A yes 4 8 A no 2
8 B yes 6 8 B no 1
;

PROC FREQ order=data DATA=clinical;
WEIGHT count;
TABLES hospital*trt*recovery / CMH NOROW NOCOL;
run;

```

SAS 시스템

FREQ 프로시저

테이블 trt * recovery에 대한 요약 통계량
제어 변수: hospital

Cochran-Mantel-Haenszel 통계량 (테이블 스코어에 기반)				
통계량	대립가설	자유도	값	Prob
1	영(0)이 아닌 상관계수	1	6.3841	0.0115
2	행 평균 스코어 차이	1	6.3841	0.0115
3	일반 연관성	1	6.3841	0.0115

공동 오즈비 및 상대 리스크				
통계량	방법	값	95% 신뢰한계	
오즈비	Mantel-Haenszel	2.1345	1.1776	3.8692
	로짓 **	1.9497	1.0574	3.5949
상대 리스크(칼럼 1)	Mantel-Haenszel	1.4245	1.0786	1.8812
	로짓 **	1.2194	0.9572	1.5536
상대 리스크(칼럼 2)	Mantel-Haenszel	0.8129	0.6914	0.9557
	로짓	0.8730	0.7783	0.9792

** 영(0)의 셀을 가진 테이블에 로짓 추정값을 계산하기 위해 0.5의 연속성 수정을 사용했습니다.

오즈비의 동질성에 대한 Breslow-Day 검정	
카이제곱	7.9955
자유도	7
Pr > ChiSq	0.3330

전체 표본 크기 = 273

R

```
> tbl<-array(c(11,10,25,27,  
+             16,22,4,10,  
+             14,7,5,12,  
+             2,1,14,16,  
+             6,0,11,12,  
+             1,0,10,10,  
+             1,1,4,8,  
+             4,6,2,1),dim=c(2,2,8))  
> BreslowDayTest(tbl)
```

Breslow-Day test on Homogeneity of Odds Ratios

```
data:  tbl  
X-squared = 7.9955, df = 7, p-value = 0.333
```

```
> mantelhaen.test(tbl,correct=F)
```

Mantel-Haenszel chi-squared test without continuity correction

```
data:  tbl  
Mantel-Haenszel X-squared = 6.3841, df = 1, p-value = 0.01151  
alternative hypothesis: true common odds ratio is not equal to 1  
95 percent confidence interval:  
 1.177590 3.869174  
sample estimates:  
common odds ratio  
 2.134549
```