

강아지 환자의 전십자인대 수술 전 상태에 따른 TPLO 수술 후의 보행 회복 양상 비교

서울대학교 통계학과 박사과정 000

서울대학교 통계학과 석사과정 000

서울대학교 통계학과 석사과정 정우진

1 연구 배경 및 목적

본 연구는 강아지의 전십자인대 수술 전 상태에 따라 부분단열 환자군과 완전단열 환자군 으로 분류하여, TPLO 수술을 시행했을 때 주차별 각 그룹의 보행 개선 양상에 대해 알아봄으로써 그룹 간 보행 개선에 차이가 있는지 비교하고자 분석을 실시하였다. 2020년-2024년에 수집된 데이터를 대상으로 후향적 연구를 진행하고 자 하며 종속변수에 해당하는 보행 개선 수치는 PS, Vet Score(VS), Peak vertical force(PVF), Vertical impulse(VI), PVF Symmetry index(SI) 총 5개를 사용하 며 0주, 2주, 4주, 6-8주, 20-28주 총 6개의 시점에 관한 데이터가 주어져 있다. 부분단열 환자는 14마리, 완전단열 환자는 58마리이다.

연구의 목적은 다음 두 가지이다. 첫째, 분석 상황에 적합한 모형을 선정하여 각 주차에서 그룹 간 보행 수치 차이가 유의한지 확인하는 것이다. 수집된 데이터는 반복측정 데이터의 형태를 갖추고 있으며 결측치가 다수 확인되었다. 둘째, 체중 과 추가 수술 여부가 보행 수치에 영향을 미치는지를 확인하고, 영향을 미친다면 공변량이 종속변수에 미치는 영향을 배제하여 수술 전 상태가 보행 개선에 미치는 영향만을 고려하고자 한다. 특히 수술 후 추가수술 여부나 체중을 공변량으로 포함시킬 것인지가 주 관심 대상이다.

2 상담 내용

2.1 공분산분석

우선, 연구의 두 번째 목적인 “체중과 추가 수술 여부가 보행 수치에 영향을 미치는 지에 대한 확인과 종속변수에 영향을 미치는 공변량의 영향을 배제”하기 위한 방법으로 공분산분석(ANCOVA)을 제안한다.

ANCOVA는 영향을 줄 수 있는 공변량을 통제하여 각 그룹 사이에 종속 변수 값에 차이가 있는지를 조사하는 방법이다.

$$y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta(x_{ij} - \bar{x}) + \epsilon_{ij}$$

고정된 시간 t 와 보행 개선수치에 대해 위 모형을 적합한다. i 는 부분단열과 완전 단열 환자군을 의미한다. y_{ij} 는 i 번째 그룹의 j 번째 보행 개선 수치값이고 x_{ij} 는 i 번째 그룹의 j 번째 공변량 값이다. μ 는 보행 개선 수치의 평균, τ_i 는 i 번째 그룹의 수준 효과, \bar{x} 는 공변량에 대한 전역 평균, ϵ_{ij} 는 관찰되지 않은 오차항이다. 이 모형에서 $H_0 : \beta = 0$ 을 귀무가설로 하여 공변량이 종속변수 값에 영향을 주는지 검정할 수 있다.

체중과 추가 수술 여부를 공변량으로 포함하고 공분산분석을 통해 이들이 종속변수 값에 영향을 주는지 확인한다. 이때, 공분산분석은 결측치가 없는 완전데이터를 대상으로 하므로, 결측치가 적은 시점 중 두 세 개를 선정 한 후(2주차, 4주차, 6-8주차... 중 2-3개의 시점) 이들 시점에 대해 결측치가 있는 데이터를 제거 한 후 공분산분석을 진행할 것을 제안한다. 이를 통하여 설정한 공변량들이 종속변수 값에 영향을 미치는지에 대하여 확인 할 수 있다. 시행한 검정 결과에 따라 다음 두 가지 경우를 고려해볼 수 있다.

추가 수술 여부가 종속변수에 영향을 미치는 경우, 추가 수술을 시행한 관찰값을 모두 제외하여도 데이터가 충분한 것으로 확인되기 때문에 추가 수술이 시행되지 않은 데이터에 대해서만 Generalized Estimating Equation(GEE) 모형을 적합시킨다. 체중 변수가 종속변수에 영향을 미치는 경우, 체중 변수를 공변량으로 추가하여 GEE 모형에 적합시킨다. 이때 공변량을 포함한 이후의 그래프 곡선의 변화 여부를 검토한다.

2.2 Generalized Estimating Equation(GEE)

연구의 첫 번째 목적인 ‘분석 상황에 적합한 모형’으로는 사전에 상담 의뢰자께서 분석하신 GEE 모형이 적절하다고 판단하였다.

GEE는 반복측정 데이터에서 사용되는 기법으로서 한 대상에서 여러 번 측정한 데이터의 상관관계를 고려하며 회귀계수를 추정한다. 데이터의 결합분포를 사용하는 것이 아닌 종속변수의 주변분포, 즉 종속변수의 기댓값에 대한 일반화 선형모형을 기반으로 모델링된다. 이 기법은 개별 관찰 대상의 효과보다는 집단 수준의 전반적인 추세를 분석하고자 하는 연구에 적합하다. 또한, GEE 모형은 결측치가 존재하는 경우에도 분석이 가능하다는 점에서 분석 상황에 효과적으로 적용할 수 있다.

GEE는 다음과 같은 형태를 가정한다.

$$g(\mu_{ij}) = X_{ij}^T \beta$$

- g : link function. link function은 반응변수와 선형함수를 연결해주는 함수이다. 본 분석의 경우에는 반응변수가 연속형이고, 데이터 수가 적지 않아

정규성 가정이 어느정도 만족될 것으로 예상하므로, link function은 항등함수 즉 $g(\mu) = \mu$ 로 설정한다.

- μ_{ij} : i 번째 군집의 j 번째 시점에서의 기댓값. 즉 본 분석에서는 5가지의 회복 지표(ex. VS, PVF..)의 특정 군집/시점 별 평균으로 정의한다.
- X_{ij} : i 번째 군집의 j 번째 시점에서의 공변량. 2.1절에 따르면, 본 분석에서는 (i) ANCOVA에서 체중이 유의하지 않을 경우, X로 '시점', '군집', '시점과 군집의 상호작용'만을 고려한다. (ii) ANCOVA에서 체중이 유의할 경우, (i)의 변수에 '체중'을 추가하여 분석한다.
- β : 추정할 회귀 계수.

한편, GEE는 각 군집 내 반복측정 값들 간의 상관 구조를 가정한 행렬(working covariance structure)의 도입을 통하여 군집 내 상관 구조를 추정에 반영한다. R에서는 `geeglm` 함수의 `constr`인자를 통하여 이를 주로 'independence', 'exchangeable', 'ar1', 'unstructured' 중 하나로 지정이 가능하다. 본 분석은 뚜렷한 경향성이 있는 시점에 따른 반복측정 데이터를 대상으로 하고 있으므로, 'exchangeable' 혹은 'ar1' 구조를 권장한다. 추가적으로 QIC라는 모형 평가지표를 이용하여 상관행렬의 지정에 따른 모형의 적합도를 비교할 수도 있으며, 예시코드는 다음과 같다.

```
library(MuMIn)
```

```
QIC(gee_indep)
```

```
QIC(gee_exch)
```

```
QIC(gee_ar1)
```

```
QIC(gee_unstr)
```

2.3 GEE 적합 결과 해석

```
gee_model <- geeglm(VS ~ week * group,
                    id = factor(name),
                    data = vs_long,
                    family = gaussian,
                    corstr = "exchangeable")
```

```
summary(gee_model)
```

Call:

```
geeglm(formula = VS ~ week * group, family = gaussian, data = vs_long,
id = factor(name), corstr = "exchangeable")
```

Coefficients:

```
              Estimate Std.err Wald Pr(>|W|)
(Intercept) 18.093 0.493 1345.02 < 2e-16 ***
week2 -2.553 0.361 50.02 1.5e-12 ***
week4 -4.785 0.461 107.82 < 2e-16 ***
week6-8 -7.282 0.470 240.21 < 2e-16 ***
week10-16 -8.978 0.483 345.11 < 2e-16 ***
week20-28 -10.549 0.595 314.10 < 2e-16 ***
grouppartial -2.560 1.025 6.23 0.01254 *
week2:grouppartial 2.659 1.037 6.58 0.01034 *
week4:grouppartial 4.298 1.136 14.31 0.00016 ***
week6-8:grouppartial 4.672 1.060 19.43 1.0e-05 ***
week10-16:grouppartial 5.105 1.330 14.73 0.00012 ***
week20-28:grouppartial 3.423 1.164 8.65 0.00328 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Correlation structure = exchangeable

Estimated Scale Parameters:

```
              Estimate Std.err
(Intercept)      8.82    0.938
Link = identity
```

Estimated Correlation Parameters:

```
              Estimate Std.err
alpha      0.523    0.0461
```

Number of clusters: 72 Maximum cluster size: 9

의뢰자께서 보내주신 코드 실행 결과는 다음과 같다.

- GEE모형에 수술 후 시간, 그룹(partial, complete), 시간과 그룹의 상호작용 항을 적합 하였으며, link function로는 identity를 사용하였다. working covariance matrix 구조 지정을 위한 constr 인자 값으로는 'exchangeable'

를 지정하였다. 이를 통해 볼 때 실행조건은 적절하며, 상술하였듯 다양한 constr의 비교를 통해 추가적인 확인도 가능하다.

- 회귀계수는 전체적으로 유의한 것으로 나타났다. 각각의 회귀계수에 대한 해석은 다음과 같다. 이로부터, 특정 기간에 대한 complete/partial의 VS 감소폭의 비교 등의 다른 해석도 이끌어 낼 수 있다.

- (intercept) Complete 그룹의 술전(0주차) VS 평균은 18.093이다.
- (week2) Complete 그룹의 2주차 VS 평균은 0주차에 비해 2.553 감소하였다.
- (week4) Complete 그룹의 2주차 VS 평균은 0주차에 비해 4.785 감소하였다.
- (week 6-8) Complete 그룹의 6-8주차 VS 평균은 0주차에 비해 7.282 감소하였다.
- (week 10-16) Complete 그룹의 10-16주차 VS 평균은 0주차에 비해 8.978 감소하였다.
- (week 20-28) Complete 그룹의 20-28주차 VS 평균은 0주차에 비해 10.549 감소하였다.
- (grouppartial) Partial 그룹의 0주차 VS 평균은 Complete 그룹의 0주차 VS 평균에 비해 2.560 낮다.
- (week2:grouppartial) Partial 그룹의 0주차 ~ 2주차 VS 감소량은 Complete 그룹에 비해 2.659가 작다. 즉, Partial 그룹에서 Complete 그룹에 비해 0 ~ 2주차까지 VS가 2.659 덜 감소하였다.
- (week4:grouppartial) Partial 그룹에서 Complete 그룹에 비해 0 ~ 4주차까지 VS가 4.298 덜 감소하였다.
- (week6-8:grouppartial) Partial 그룹에서 Complete 그룹에 비해 0 ~ 6-8주차까지 VS가 4.672 덜 감소하였다.
- (week10-16:grouppartial) Partial 그룹에서 Complete 그룹에 비해 0 ~ 10-16주차까지 VS가 5.105 덜 감소하였다.
- (week20-28:grouppartial) Partial 그룹에서 Complete 그룹에 비해 0 ~ 20-28주차까지 VS가 3.423 덜 감소하였다.

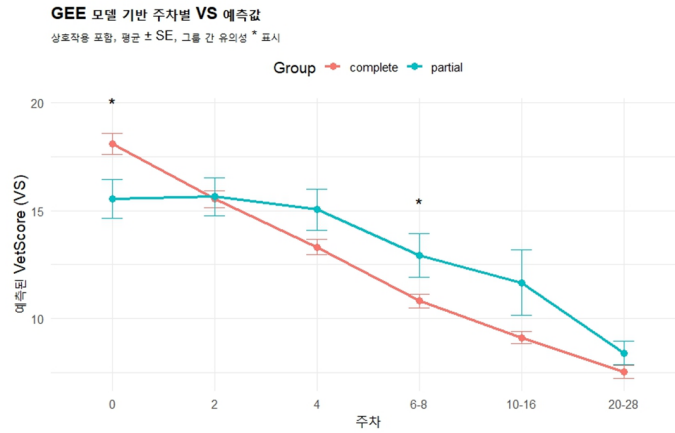


Figure 1: GEE 모형 기반 주차별 VS 예측값

2.4 그래프 해석

Figure 1은 GEE 모형 기반 주차별 VS 예측값의 평균과 표준오차를 나타내어, 점을 하나의 선으로 이은 그래프이다. 표준 오차로 예측 불확실성을 가늠할 수 있다. (*)은 두 그룹간의 VS 예측값이 유의미한 차이가 있음을 표시한다. 결과는 다음과 같이 요약해볼 수 있으며, 이러한 해석은 2.3절에서 GEE 모형적합 결과에 따라 정당성을 얻는다.

- 두 그룹 모두 시간에 따라 VS 감소
- 초기 시점에서 완전단열 군 예측 VS ≈ 18.1 , 부분단열 군 ≈ 15.5
- 2주차: 두 그룹 유사한 VS 수준
- 4주차: 부분단열 군이 완전단열 군보다 약간 높은 VS 유지
- 6-8주차: 부분단열 군이 완전단열 군 대비 예측 VS가 약 1.5 포인트 높음
- 10-28주차: 두 그룹 모두 VS가 8-9 수준으로 수렴, 부분단열군 회복 지연 경향 완화
- 의미: 완전단열 군이 초반에 빠른 개선, 부분단열 군은 완만하게 회복, 장기적으로 두 수술군 회복 수준 유사

3 추가적인 제안 사항과 논의점

적합된 GEE 그래프를 통해서 볼 때, Partial 군의 4주차 경 Partial 군의 회복 추세가 변하는 것을 확인할 수 있다. VS 그래프 뿐만 아니라, PVF 등 다른 회복 지표에 대해서도 이를 확인하였다. 이는 Partial 군의 경우 수술 후 안정화 시기가 그 시점까지 이어지기 때문이다.

수술 후 안정화 시기로 분류되는 4주차를 전후로 모형을 분리하는 것은 고려할만 하다. 이는 보다 정확한 회복 양상 모델링을 위함이다. 시기를 구분하지 않고 모든 시간대를 하나의 모형에 포함시키는 경우 불필요한 상관관계가 포함되어 정확한 비교가 어려워질 가능성이 있다. 따라서 0주차에서 4주차, 4주차에서 마지막 주치의 데이터를 대상으로 각각 GEE 모형을 적합시켜 비교해보고, 두 모형이 차이가 있다면 4주차 전후로 다른 모형을 제시하는 방식을 권유한다.

추가적으로, 데이터에서 ‘이설진’ 개체의 수술 간격이 수술 후 관측 기간과 겹쳐 결과가 왜곡될 가능성이 있을 것으로 보이므로, 분석에서 제외하는 것을 제안한다.

4 결론

본 연구는 부분단열 군과 완전단열 군이 동일한 수술을 받은 후 주차별 회복 양상을 확인하고 주차 별로 보행 개선 수치에 유의미한 차이가 있는지를 확인하는 데에 있다. 이때 각 그룹에서 체중과 추가 수술 여부가 발생하는 효과를 배제하기 위해 공분산분석을 제안하였으며, 공분산분석의 결과에 따라 관측치를 제외하거나 공변량으로 포함하여 Generalized Estimating Equation에 적합시키는 것을 제안한다. 추가적으로, 분석의 목적을 고려할 때 시점의 변화가 나타나는 구간을 기준으로 모형을 구분하여 설정하는 것을 추가적으로 제시한다.