

직업병연구에 있어서 시간의존형 폭로변인의 의의

전남대학교병원 산업의학과

문 제 동

— Abstract —

Significance of Time-dependent Exposure Variable in Occupational Disease Study

Jai-Dong Moon

Department of Occupational and Environmental Medicine, Chonnam University Hospital

Although the final cumulative exposure has been used as a exposure variable on the cohort study for the relation between exposure and disease, the bias from the use of fixed exposure can be developed because the exposure amount changes across the time.

We developed the program to handle the Cox model with irregularly changing time-dependent exposure variable and covariates, and the validity about the application of time-dependent exposure variable and lagged interval was practically evaluated by analyzing the data collected for typical retrospective cohort study with that program.

The results were as follows :

The exposure-response relations between the deaths from lung cancer and exposures (fixed or time-dependent) were not clear when 0 year lagged interval was applied. When 15 years lagged interval was applied, the exposure-response relations between the deaths from lung cancer and the time-dependent exposures to crystalline silica were observed and relative risks increased like 1.00, 1.17, 1.30 and 2.45 across the exposure levels.

The relative risk estimates for lung cancer with time-dependent exposure variable were higher than those with fixed exposure variable without regard to the application of lagged interval.

The exposure-response relations between the deaths from non-malignant respiratory disease(NMRD) and exposures (fixed or time-dependent) were observed across exposure levels when 0 year lagged interval was applied. When 15 years lagged interval was applied, the exposure-response relations between the deaths from NMRD and the time-dependent exposures to crystalline silica were observed, but were not with fixed exposure variable. The relative risk estimates for NMRD mortality with time-dependent exposure variable were higher than those with fixed exposure variable, and the application of lagged interval on the evaluation of NMRD mortality was meaningless.

The results suggest that the application of time-dependent exposure variable on the study of exposure-effect relation should be considered and the application of lagged interval should be decided according to the time needed from disease detection to death.

Key Words : Time-dependent variable, Exposure, Lagged interval, Cox model

서 론

일반적으로 유해인자에서의 폭로와 질병과의 관련성에 대한 코호트연구(cohort study)에서 사건발생 시점까지의 누적폭로량이 폭로변인으로 사용되지만 관찰기간 동안 폭로의 정도는 시간에 따라 변하므로 관찰기간이 길수록 고정된 폭로변인의 사용으로 인한 편견은 커지게 된다(Checkoway 등, 1989). 이러한 편견을 줄이기 위해서는 관찰기간 중 지속적인 측정을 실시하여 시간의존형 폭로변인(time-dependent exposure variable)을 사용하고 사건 발생시 연령(age at risk)과 역년(calendar year) 그리고 관찰기간(length of follow-up)과 같은 시간관련 공변인들도 시간의존형으로 처리할 것을 고려하여야 한다 (Checkoway 등, 1989; Clayton 등, 1993; Collett, 1994; Mauger 등, 1995; Wolfe 등, 1996). Checkoway 등(1989)은 석면 취급자와 폐암에 의한 사망과의 관련성에 대한 연구에서 시간의존형 폭로변인을 적용할 때 누적폭로량을 폭로변인으로 적용한 경우보다 비교위험도가 높게 추정되고 더 이상적인 폭로-반응관계를 관찰할 수 있었다.

시간의존형 폭로변인과 공변인들을 포함하는 모델을 설정하고 평가하기 위한 통계적 분석은 포아송 회귀분석(Poisson regression analysis)이나 시간의존형 Cox비례위험모델(proportional hazard model)을 이용하여 해결할 수 있다 (Pearce 등, 1987; Checkoway 등, 1989). 그러나 포아송 회귀분석을 사용할 경우 구조적으로 모델의 방정식내에서 시간의존형 독립변인을 운영할 수 없으므로 분석전에 모든 초기 자료들의 값을 비교하고자 하는 각 시점에서의 값으로 변환시킨 data set을 만드는 전처치가 필요하며 이를 위하여 별도의 프로그램이 개발되어야 한다. Cox비례위험모델의 경우 시간의존형 독립변인을 모델에 포함시킬 수 있으므로 자료

의 변환을 위한 전처치가 불필요하고 의학분야 연구자들에게 그 개념이 상대적으로 많이 알려져 있으므로 요사이 시간의존형 폭로변인의 적용을 필요로 하는 연구에 자주 이용되고 있다 (Keily 등, 1994; Moore 등, 1995; von-Schoultz 등, 1995; Guijarro 등, 1996)

폭로와 질병과의 관련성에 대한 평가에 있어서 고려되어야 할 또 한가지 개념으로 Rothman (1981)이 제안한 latency analysis이다. Latency analysis는 질병의 발생과 직접 관련이 있는 폭로량만을 평가하는 방법으로 특별한 이유가 없을 경우 질병이 시작된 후의 잠복기(latent period) 동안의 폭로량을 제외시키는 폭로지체(exposure lagging) 방법이 계산과 결과 해석이 상대적으로 용이하여 주로 사용된다 (Checkoway 등, 1990).

직업병 및 환경의학분야의 연구에서 시간의존형 폭로변인과 지체기간(lagged interval) 적용의 필요성은 이론적으로 설명되고 있으나 Checkoway 등(1989)의 보고외에 실제 자료분석을 통한 실증적인 연구보고가 드물고, 유해부서에서 근무한 개인들의 전체 근무기간동안의 폭로량을 추적한 경우와 같이 불규칙하게 연속적으로 변하는 시간의존형 폭로변인을 쉽게 처리할 수 있는 상용프로그램의 개발도 미진한 상태이다. 이러한 조건에서 연구자들에게 시간의존형 폭로변인의 당위성을 설명하고 사용을 권장하는데는 한계가 있으며, 국내에서 시간의존형 폭로변인 개념을 적용한 연구결과는 발견하기가 힘든 실정이다.

이에 본 연구자는 불규칙하면서 연속적으로 변하는 시간의존형 폭로변인과 시간의존형 공변인을 처리할 수 있는 Cox모델용 프로그램을 개발하고 이미 다른 연구에서 이용되었던 전형적인 후향성 코호트 연구자료의 분석을 통하여 직업병 연구에 있어서 지체기간과 시간의존형 폭로변인의 타당성을 실증적으로 평가함으로써 직업병역학 방법론의 발전에 기여하고자 본 연구를 시작하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상자

연구에 이용된 자료는 Checkoway 등(1993)이 규조토 취급자의 사망률에 관한 후향적 코호트연구에 이용되었던 것으로 연구자들의 동의를 구하여 본 연구에 이용하였는데 대상자들은 미(美) 캘리포니아(California)주의 Lompoc에 소재하는 두 개의 규조토 가공공장에서 1942년 1월 1일부터 1987년 12월 31일 사이에 누적근무기간이 최소 1개월이상인 근로자들로 모두 2570명이었다.

대상자들의 모두 남자이며 고용당시 평균연령은 24.2세, 평균 근무기간은 8.8년, 평균 연구참여기간은 23.8년이였다.

대상자들에 대해서는 사회보장(Social Security) 자료, 국가사망지표(National Death Index) 그리고 주 운전면허국의 자료를 조사함으로써 2347명(91.3%)의 생존여부를 확인할 수 있었고, 사망자 628명 중 591명(94.1%)에 대한 사망진단서를 검색하여 사망원인을 확인할 수 있었다.

대상자 중 59명이 폐암으로 사망하였고 56명이 만성기관지염, 폐기종, 천식 그리고 진폐증 등 만성 비악성 호흡기질환(non-malignant respiratory disease, NMRD)으로 사망하였다.

2. 폭로평가

공장내 보관자료의 검색을 통하여 대상자 각 개인의 전 근무기간동안의 근무부서, 근무부서 전환시기에 관한 자료를 획득하였다.

작업공정, 작업공정변화 그리고 환경위생관련 자료의 검토와 공장내 전문가의 조언을 기초로하여 작업공정, 연도별 작업의 강도, 보호구사용정도, 취급물질내의 유리규산(crystalline silica) 농도를 조합하여 각 범주에 폭로가중치를 부여할 수 있는 폭로자료분류표(exposure data matrix, EDM)를 작성하였다. 이 EDM을 이용하여 각 개인별로 직력에 따라 유리규산 폭로량을 준정량적(semiquantitative)으로 추정할 수 있었다.

3. 자료의 분석

Checkoway 등(1993)은 규조토취급 근로자의 사

망률에 관한 연구에서는 시간의존형 폭로변인을 처리하기 위하여 포아슨회귀분석 모델을 이용하였으나 본 연구에서는 폭로변인의 효과를 평가하는데 Cox 모델을 이용하였다. 사건발생시 연령과 역년을 시간의존형 공변인으로 처리하고 인종(ethnicity)도 독립변인으로 모델에 포함시켰다.

유리규산 폭로량을 고정폭로변인으로 처리할 때의 Cox모델은 $h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{ Exposure} + \beta_2 \text{ Age}(t) + \beta_3 \text{ Calendar year}(t) + \beta_4 \text{ Ethnicity})$ 였으며 시간의존형으로 처리할 때의 모델은 $h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{ Exposure}(t) + \beta_2 \text{ Age}(t) + \beta_3 \text{ Calendar year}(t) + \beta_4 \text{ Ethnicity})$ 였다 (Collett, 1994).

이때 종속변인은 폐암 또는 비악성호흡기질환으로 인한 사망위험이며 폭로량은 <50, 50-99, 100-199, ≥ 200 score x year와 같이, 연령은 <45, 45-49, ... 75-79, ≥ 80 세로, 역년은 <1955, 1955-59, ... 1980-84, 1985-87로, 인종은 히스페닉여부에 따라 두 집단으로 구분하였다.

자료의 분석을 위한 프로그램은 BMDP (Dixon, 1992)를 이용하여 작성하였다.

4. 지체기간 및 시간의존형 폭로변인의 타당성 평가

유리규산 폭로량이 <50 score x year인 집단을 대조군으로 취급하였을 때 각 폭로군의 사망위험의 비를 의미하는 비교위험도의 변화양상을 지체기간 적용여부에 따라서 비교하고 고정폭로변인을 적용한 경우와 시간의존형 폭로변인 적용한 경우를 비교함으로써 지체기간 및 시간의존형 폭로변인의 타당성을 평가하였다.

결 과

Cox의 비례위험모델을 적용하기 위해서는 독립변인들의 수준별 위험도의 비례성(proportionality)에 대한 가정이 만족되어야 한다. Table 1은 폭로변인과 시간과의 상호작용(interaction) 여부를 평가한 것으로서 폐암과 비악성호흡기질환 모두에서 각 폭로수준의 회귀계수표준오차에 대한 회귀계수의 비가 t분포상의 유의수준 0.05에 해당하는 1.96을 초과하지 않고 있으므로 비례성의 가정이 위배되지 않은 것으로 판단하여 이후 Cox의 비례위험모델을 이용하여 폭로효과를 분석하였다.

폐암으로 인한 사망위험은 지체기간을 적용하지 않을 경우 고정 폭로변인 또는 시간의존형 폭로변인의 적용여부에 관계없이 폭로량 50-99 수준에서 비교위험도가 1이하로 대조군보다 낮게 나타나 명쾌한 폭로-반응관계를 관찰할 수 없었다.

15년의 지체기간을 적용한 경우에는 시간의존형 폭로량을 폭로지표로 사용하였을 때만 폭로수준 증가에 따라 비교위험도가 1.00, 1.17, 1.30, 2.45로 증가하여 유리규산폭로와 폐암사이에 폭로-반응관계가 관찰되었다.

폐암으로 인한 사망의 비교위험도는 지체기간 적용여부에 관계없이 각 수준에서 시간의존형 폭로지

표를 사용할 경우 고정폭로지표를 사용한 경우보다 높게 추정되었다 (Table 2).

비악성 호흡기질환으로 인한 사망위험에 대한 비교위험도는 지체기간을 적용하지 않고 추정할 때 고정 폭로량 또는 시간의존형 폭로량 모두에서 폭로수준에 따라 증가함으로써 유리규산폭로와 비악성 호흡기질환으로 인한 사망사이에 폭로-반응관계를 관찰할 수 있었다.

15년의 지체기간을 적용한 경우에는 시간의존형 폭로량을 폭로지표로 사용하였을 때만 유리규산폭로와 비악성 호흡기질환으로 인한 사망위험 사이에 폭로-반응관계를 관찰할 수 있었고 고정폭로량을 적용

Table 1. Evaluation of proportionality assumption for Cox proportional hazard model, applying 15 year lagged interval

Outcome and variable	Regression coefficient ^t	Standard error of coefficient	Coefficient / S. E.
Lung cancer			
Crystalline silica (score x year)			
50- 99	0.031	0.065	0.477
100-199	0.042	0.066	0.636
≥200	0.049	0.058	0.857
NMRD[#]			
Crystalline silica (score x year)			
50- 99	-0.002	0.063	-0.025
100-199	-0.019	0.057	-0.337
≥200	0.007	0.048	0.153

Adjusted for age at risk, calendar year, and ethnicity.

Non-malignant respiratory disease.

Table 2. Trends of lung cancer mortality, using the Cox model with time-dependent or fixed cumulative exposure to crystalline silica

Cumulative exposure ^t	0 year lagged interval		15 years lagged interval	
	Fixed	Time-dependent	Fixed	Time-dependent
	R [#] (95% CI)	R (95% CI)	R (95% CI)	R (95% CI)
< 50	1.00	1.00	1.00	1.00
50- 99	0.74(0.30-1.86)	0.76(0.30-1.91)	0.81(0.54-1.22)	1.17(0.50-2.70)
100-199	1.38(0.94-2.03)	1.43(0.67-3.06)	0.89(0.61-1.34)	1.30(0.57-2.97)
≥200	2.66(1.88-3.76)	2.79(1.40-5.54)	1.46(1.03-2.07)	2.45(1.16-5.18)

Score x years.

Relative risk, adjusted for age at risk, calendar year, and ethnicity.

Table 3. Trends of non-malignant respiratory disease mortality, using the Cox model with time-dependent or fixed cumulative exposure to crystalline silica

Cumulative exposure ^f	0 year lagged interval		15 years lagged interval	
	Fixed	Time-dependent	Fixed	Time-dependent
	R [#] (95% CI)	R (95% CI)	R (95% CI)	R (95% CI)
< 50	1.00	1.00	1.00	1.00
50- 99	1.26(0.79-2.00)	1.34(0.54-3.36)	0.85(0.53-1.36)	1.20(0.46-3.14)
100-199	2.19(1.46-3.28)	2.34(1.05-5.23)	1.22(0.81-1.85)	1.71(0.73-4.03)
≥200	3.06(2.09-4.48)	3.29(1.54-7.03)	2.01(1.41-2.86)	2.96(1.39-6.31)

Score x years.

Relative risk, adjusted for age at risk, calendar year, and ethnicity.

할 때에는 폭로-반응관계를 관찰할 수 없었다.

질병의 발견에서부터 사망에 이르기까지 상대적으로 오랜기간이 소요될 것으로 판단되는 비악성 호흡기질환으로 인한 사망위험의 평가에서는 지체기간의 적용시 폭로-반응관계가 더 약해져 의미가 없었으나, 시간의존형 폭로지표를 사용한 경우 고정폭로지표를 사용한 경우보다 비교위험도가 높게 추정되었다 (Table 3).

고 찰

폭로와 질병과의 관련성에 대한 코호트연구에 있어서 사건발생 시점까지의 누적폭로량을 폭로변인으로 사용할 경우 관찰기간 동안 폭로의 정도는 시간대별로 변하므로 관찰기간이 길수록 고정된 폭로변인의 사용으로 인한 편견은 커지게 된다 (Checkoway 등, 1989). 이론적으로 오랜기간 생존한 사람일수록 누적폭로량이 많을 것이므로 폭로량이 많은 사람이 오래 생존하는 것과 같은 모순을 초래할 수도 있다. 이러한 편견을 줄이기 위해서는 관찰기간 중 지속적인 측정을 실시하여 시간의존형 폭로변인을 적용하는 것이 바람직하며 사건발생시 연령과 역년 그리고 관찰기간과 공변인들도 시간의존형으로 처리해야할 것이다 (Checkoway 등, 1989; Clayton 등, 1993; Collett, 1994; Mauger 등, 1995; Wolfe 등, 1996).

시간의존형 폭로변인을 적용해야하는 당위성은 Checkoway 등(1989)이 제시한 연구결과에 잘 설

명되어 있다. 이들은 석면취급자와 폐암에 의한 사망과의 관련성에 대한 연구에서 누적폭로량을 폭로변인으로 사용할 때와 시간의존형 폭로량을 폭로변인으로 사용하였을 때 연구결과에서 큰 차이가 있음을 실증적으로 보여주었는데 누적 폭로량이 <1, 1-9, 10-39, 40-99, ≥100 (단위는 1,000 fiber/cc x days)인 군들의 비교위험도는 시간의존형 폭로변인으로 처리시 각각 1.00, 1.83, 1.86, 6.82, 8.10였으며 고정된 누적폭로량을 폭로변인으로 적용할 때는 1.00, 1.69, 1.08, 3.24, 4.58로 시간의존형으로 처리시에 비해 비교위험도가 낮게 추정되고 타당한 폭로-반응관계를 보여주지도 못하였다. 이러한 현상은 고정폭로량을 적용할 때에는 분석시 설정된 통계모델을 이용한 우도(likelihood)추정과정에서 각 risk set의 폭로량이 해당 시점까지의 폭로량이 아닌 누적폭로량으로 과장되기 때문이다. 이와 같이 시간의존형 폭로변인 적용의 필요성은 이론적으로 이해가 되지만 실제 자료분석을 통한 실증적인 연구 보고는 Checkoway 등(1989)의 보고외에 거의 찾을 수가 없고 국내에서 시간의존형 폭로변인 개념을 적용한 연구결과는 전무한 실정이다.

시간의존형 폭로변인과 공변인들을 포함하는 모델을 설정하고 평가하기 위한 통계적 분석은 포아슨 회귀분석이나 시간의존형 Cox비례위험모델을 이용하여 해결할 수 있다 (Pearce 등 1987, Checkoway 등 1989). 포아슨 회귀분석을 사용할 경우 구조적으로 모델의 방정식내에서 시간의존형 독립변인을 운영할 수 없으므로 매 분석전에 모든 초기 자료들의 값을 비

교하고자 하는 각 시점에서의 값으로 변환시킨 data set을 만드는 전처치가 필요하며 이를 위하여 별도의 프로그램이 개발되어야 한다. Cox비례위험모델의 경우 시간의존형 독립변인을 모델에 포함시킬 수 있으므로 자료의 변환을 위한 전처치가 불필요하고 일단 프로그램이 작성되면 내용의 일부 수정으로 여러 모델의 설정이 가능하며, 의학분야 연구자들에게 그 개념이 상대적으로 많이 알려져 있기 때문에 최근 시간의존형 공변인의 적용을 필요로 하는 각종 연구에 자주 이용되고 있다 (Scher 등, 1993; Keily 등, 1994; Moore 등, 1995; von-Schoultz 등, 1995; Guijarro 등, 1996). 시간의존형 Cox모델의 적용은 계산과정이 복잡하고 장시간이 소요되므로 잘 설계된 프로그램을 필요로 하는데 현재 의학분야에 널리 보급 있는 일부 통계처리용 프로그램들 (SAS, 1989; SPSS, 1994; BMDP, 1992)에 시간의존형 Cox비례위험모델을 실행할 수 있는 module이 포함되어 시간과의 상호작용(interaction) 또는 사건발생시 연령이나 관찰기간과 같이 규칙적으로 변해가는 시간의존형 공변인들은 처리할 수는 있으나 접근방법이 어렵다. 또한 유해부서에서 근무한 개인들의 전체 근무기간동안의 폭로량을 추적한 경우와 같이 불규칙하게 연속적으로 변하는 시간의존형 폭로변인을 처리할 수 있도록 설계되어 있지 않다. 저자는 본 연구를 위하여 BMDP를 이용한 시간의존형 Cox비례위험모델 처리용 프로그램을 개발하였고 본문에 결과를 제시하지는 않았지만 Checkoway 등(1993)이 포아슨회귀분석을 이용하여 분석하였던 자료를 같은 조건하에서 분석하였던 바 결과는 거의 일치하였다. 차후 이 프로그램의 보편화를 위한 노력이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구성적을 보면 어느정도 예견된 결과이지만 질병의 종류나 latency analysis의 적용여부에 관계없이 전체적으로 시간의존형 폭로변인을 적용하였을 때 고정폭로변인 적용시보다 비교위험도가 높게 추정되고 있는데 이는 이론적인 배경(Checkoway 등, 1989; D'Agostino 등, 1990; Clayton 등, 1993; Collett, 1994) 및 Checkoway 등(1989)의 연구결과와 일치하고 있으며 시간의존형 폭로변인의 당위성에 대한 실증적인 보고로서 통계나 역학을 전공하지 않은 연구자들에게 시간의존형 폭로변인의 적용의 필요성을 복잡한 통계적인 이론의 동원없이 설명해줄 수 있는 연구결과라고 판단된다.

Latency analysis는 질병의 발생순간까지의 폭로량만을 추정하고자 질병의 시작 이후의 불필요한 폭로를 제외한 실질적인 폭로량을 추정하는 개념이므로 (Rothman, 1981; Checkoway 등, 1990) 관심대상이 질병의 발생이 아니고 사망인 경우 근본적으로 의미가 없을 것이다. 사망까지 소요기간이 짧을 경우 이 개념의 적용을 고려할 수도 있겠으나 소요기간이 길 경우 질병발생 이후의 폭로가 사망에 영향을 미칠 수 있을 것이므로 지체기간의 적용은 의미가 없을 것으로 판단되는데 본 연구결과에서도 폐암의 경우 지체기간의 적용시 폭로-반응관계가 관찰된 반면 NMRD의 경우는 지체기간 적용시 폭로-반응관계가 오히려 불명확해지는 양상을 보여 주어 이를 뒷받침해주고 있다.

폭로와 효과사이의 관련성에 대한 연구에서는 시간의존형 폭로변인의 적용이 권장되고 점차 보편화되어 가겠지만, Wolfe 등(1996)이 지적한 바와 같이 새로운 문제점들이 보고되고 있으므로 시간의존형 폭로변인 역시 적용시 주의를 요한다.

결 론

폭로와 질병과의 관련성에 대한 코호트연구시 사건발생시점까지의 누적폭로량이 폭로변인으로 사용되지만 관찰기간동안 폭로의 정도는 시간대별로 변하므로 관찰기간이 길수록 고정된 폭로변인의 사용으로 인한 편견은 커지게 된다.

불규칙하면서 연속적으로 변하는 시간의존형 폭로변인과 시간의존형 공변인을 처리할 수 있는 Cox모델용 프로그램을 작성하고 전형적인 후향성 코호트 연구자료의 분석을 통하여 직업병 연구에 있어서 지체기간과 시간의존형 폭로변인의 타당성을 실증적으로 평가하였으며 그 결과는 다음과 같다.

폐암으로 인한 사망위험은 지체기간을 적용하지 않을 경우 고정 폭로변인 또는 시간의존형 폭로변인과 확실한 폭로-반응관계를 보이지 않았다. 15년의 지체기간을 적용한 경우에는 시간의존형 폭로량을 폭로지표로 사용하였을 때 폭로수준이 증가함에 따라 비교위험도가 1.00, 1.17, 1.30, 2.45로 증가하여 유리규산폭로와 폐암으로 인한 사망사이에 폭로-반응관계가 관찰되었다. 폐암으로 인한 사망의 비교위험도는 지체기간 적용여부에 관계없이 각 폭로수

준에서 시간의존형 폭로변인을 사용한 경우에서 고정폭로변인을 사용한 경우보다 높게 추정되었다.

비악성 호흡기질환으로 인한 사망위험에 대한 비교위험도는 지체기간을 적용하지 않고 추정할 때 고정 폭로변인 또는 시간의존형 폭로변인 모두에서 폭로수준에 따라 증가함으로써 유리규산폭로와 비악성 호흡기질환으로 인한 사망사이에 폭로-반응관계가 관찰되었다. 15년의 지체기간을 적용한 경우에는 시간의존형 폭로량을 폭로지표로 사용하였을 때만 유리규산폭로와 비악성 호흡기질환으로 인한 사망위험 사이에 폭로-반응관계를 관찰할 수 있었고 고정 폭로량을 적용할 때에는 폭로-반응관계가 관찰되지 않았다. 비악성 호흡기질환으로 인한 사망위험의 평가에서 지체기간 적용의 필요성을 발견할 수 없었으나 시간의존형 폭로지표를 적용한 경우 고정폭로지표를 사용한 경우보다 비교위험도가 높게 추정되었다.

이상에서 보는 바와 같이 폭로와 반응사이의 관련성에 대한 연구에서는 시간의존형 폭로변인의 적용이 바람직하며, 지체기간은 질병의 발견에서 사망까지의 소요기간을 감안하여 적용여부를 결정하여야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J ind Med* 1993;50:586-597

Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ. *Research methods in occupational epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1989

Checkoway H, Pearce N, Hicky JLS, Dement JM. Latency analysis in occupational epidemiology. *Arch Environ Health* 1990;45:95-100

Clayton D, Hills M. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1993

Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Texts in Statistical Science. London:Chapman & Hall, 1994

D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, Cupples

LA, Anderson K, Kannel WB. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart study. *Stat Med* 1990;9:1501-1515

Dixon WJ (chief ed.). *BMDP Statistical Software Manual*, Vol. 2. Los Angeles : University of California Press, 1992

Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Serum albumin and mortality after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:117-23

Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study (published erratum appears in *Am J Epidemiol* 1995 Jan 15;141(2):178). *Am J Epidemiol* 1994;140:608-20

Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Transient effects in the Cox proportional hazards regression model. *Stat Med* 1995;14:1553-65

Moore RD, Chaisson RE. Survival analysis of two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex in AIDS. *AIDS* 1995;9:1337-42

Pearce N, Checkoway H. Epidemiologic programs for computer and calculators. A simple computer program for generating person-time data in cohort studies involving time-related factors. *Am J Epidemiol* 1987;125:1085-1091

Rothman KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol* 1981;114:253-259

SAS Institute Inc. *SAS/STAT User's Guide*, Version 6, 4th ed., Vol. 1 & 2. Cary : SAS Institute Inc., 1989

Scher HI, Geller NL, Curley T, Tao Y. Effect of relative cumulative dose-intensity on survival of patients with urothelial cancer treated with M-VAC (see comments). *J Clin Oncol* 1993;11:387-9

SPSS Inc. *SPSS Advanced Statistics 6.1*. Chicago : SPSS, 1994

von-Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430-4

Wolfe RA, Strawderman RL. Logical and statistical fallacies in the use of Cox regression models. *Am J Kidney Dis* 1996;27:124-129