

診斷시스템에서의 檢査選定을 위한 費用－效果分析

A Cost-effectiveness Analysis for Test Selection in Diagnostic Systems

最初 論文 接受日 : 93. 10.
修正本 接受日 : 93. 12.
論文 掲載 確定日 : 94. 2.

崔 炳 敦*

초 록

診斷시스템에서 제기되는 중요한 意思決定問題는 보다 적은 檢査費用으로 診斷시스템의 正確度を 향상시킬 수 있는 適正한 檢査組合의 選定이다. 이를 위하여 本 研究에서는 診斷檢査의 일반적인 成果指數와 檢査組合에 대한 診斷規則을 설정하였고, 이를 토대로 多目的 最適化方法에 의해 非劣位 檢査組合을 유도하였으며, 處方的 費用－效果分析에 의해 成果指數와 費用 및 效用間의 關係를 규명하여 選好 檢査組合을 選定하였다. 이와 같은 分析方法을 短期分析檢査의 데이터베이스를 적용하여 분석한 결과, 불필요한 檢査와 檢査실시로 인한 逆機能的 副作用을 방지하고 檢査의 效用을 提高시키는데 有效性이 있는 것으로 평가되었다.

* 翰林大學校 經營學科 副教授

I. 序 論

診斷시스템은 어떤 現象을 探知하고 糾明하거나 여러 對象 혹은 事象으로부터 현명한 선택을 하는데 이용되고 있다. 診斷시스템의 대표적인 適用 分野로는 醫學分野를 들 수 있다. 즉 病院에서는 환자들의 疾病狀態를 알아내기 위하여 각종 診斷檢査가 실시되며 實驗室에서는 이와 관련한 각종 檢査와 診斷試藥이 개발되고 있다[19, 31]. 環境分野에서는 人體에 有害한 發癌物質을 규명하기 위하여 다양한 化學檢査를 수행한다[27, 28, 29, 30]. 컴퓨터科學에서는 일찍이 診斷시스템이 패턴認識(pattern recognition)과 관련되어 다양한 연구가 진행되었다[4, 8]. 또한 多機能의 복잡한 構造로 설계되어 있는 大規模의 소프트웨어는 그 信賴性과 妥當性を 입증하기 위하여 效果的이고 效率的인 檢査選定이 요구되고 있다[3, 6, 12, 25, 39]. 그 밖에 心理學에서 이용되는 心理檢査, 軍事的으로 敵對國의 侵略行爲의 探知, 職場 혹은 學校의 志願者 중에서 우수한 사람을 선발하기 위하여 실시하는 適性檢査, 稅金還給 對象者 중 虛僞 申告者의 索出, 油田探査, 거짓말 探知, 도서관에서의 적절한 文書의 檢索 등에도 診斷시스템이 적용되고 있다[34].

診斷시스템은 위에서 열거한 바와 같이 적용 가능한 分野가 매우 다양하고 광범위하다. 그러나 각 分野에서 共通的으로 제기될 수 있는 문제는 診斷시스템을 규명하기 위하여 실시되는 診斷檢査問題라 할 수 있다.

診斷檢査問題는 보다 적은 檢査費用으로 診斷시스템의 正確度を 향상시킬 수 있는 適正한 診斷檢査의 選定을 목적으로 한다. 특히 醫療 診斷시스템에서는 癌, 肝炎, 後天性免疫缺乏症(AIDS)과 같은 각종 疾病에 대한 보다 정확한 診斷을 위하여 대부분의 診斷檢査를 複數로 실시하고 있으나, 檢査의 濫用 혹은 誤用과 같은 過剩診療의 事例가 빈번하며[1, 14, 21], 診斷檢査와 관련된 費用이 醫療費 支出의 주요 요인이 된다는 지적[10, 38]도 診斷檢査의 妥當性を 입증하기 위한 費用-效果分析의 重要性을 뒷받침하고 있다.

II. 診斷檢査問題

2.1 診斷檢査의 定義

“檢査”란 用語는 患者에 대해 病歷的(historical), 物理的(physical), 化學的(chemical), 放射線 映像的(radio-graphic) 등의 方法으로 醫學情報를 알아내기 위한 手段을 指稱한다 [40]. 醫學的 診斷은 이와 같은 檢査의 相異한 診斷結果에 따라 患者를 두 集團 혹은 多數의 集團으로 分類한다. 이와같은 집단은 醫學的 條件 혹은 진단의 可能性에 대한 有無로서 類似的한 症狀를 지닌 相異한 診斷, 혹은 組織學的 分類에 의한 癌의 구분과 같이 단일질병의 部分 집단으로 나타낼 수도 있다. 따라서 檢査는 患者를 상이한 진단결과 集團으로 分類하는데 도움을 주는 情報를 提供한다.

2.2 診斷檢査의 成果指數

檢査의 成果를 평가하기 위해서는 效能(efficacy)과 有用性(usefulness)의 測定單位 혹은 指數가 필요하다. McNeil 등[22]과 Metz[23]는 여러 연구에서 제안된 다양한 측정단위의 相對的 利點에 대하여 논의하였다. 대부분의 측정단위는 誤診率의 개념에 대해 초점을 맞추고 있다. 이 중 가장 普遍的인 측정단위는 診斷시스템의 성과인 참(眞)으로 입증된 診斷的 意思決定의 比率, 즉 “診斷的 正確度(diagnostic accuracy)”이다. 정확도는 측정이 簡單하기 때문에 편리하지만, 對象集團의 事前確率인 有病率에 상당히 민감한 영향을 받기 때문에 그 유용성에는 명백한 한계를 지니고 있다. 예컨대 만약 어떤 疾病의 有病率이 5%라 하면, 단순히 모든 患者가 그 질병에 대하여 무조건 “陰性的(negative)”이라고 진단하여도 이 진단시스템은 95%의 정확도를 지닌다.

만약 誤診率을 疾病狀態의 對象과 正常狀態의 對象으로 구분하여 계산할 수 있다면, 成果指數로서의 一般性은 더욱 확대될 수 있다.

다음 2×2 分割表(contingency table)을 고려해 보자. TP率은 眞陽率(true-positive fraction) 혹은 敏感度(sensitivity)라 불리우며 患者의 상태가 疾病狀態일 때 陽性으로 올바르게

게 반응할 조건부 확률을 나타낸다. TN率은 眞陰率 혹은 特效度(specificity)라고도 하며 환자의 상태가 正常일 때 陰性으로 올바르게 반응할 조건부 확률을 나타낸다. 한편 FP率은 僞陰率(false-positive fraction) 혹은 統計用語로 第1種 誤謬(type I error)라 불리우며, 환자의 상태가 正常일 때 陽性으로 부정확하게 반응할 조건부 확률을 나타낸다. FN率은 僞陰率(false-negative fraction) 혹은 第2種 誤謬(type II error)라 하며, 환자의 상태가 疾病狀態일 때 陰性으로 부정확하게 반응할 조건부 확률을 나타낸다.

〈表 2.1〉 狀態-反應 分割表

反 應	患 者 狀 態	
	非正常(A)	正常(A ^c)
陽性(+)	TP率 = 敏感度 = Pr(+ A)	FP率 = 第1種 誤謬 = Pr(+ A ^c)
陰性(-)	FN率 = 第2種 誤謬 = Pr(- A)	TN率 = 特效度 = Pr(- A ^c)
	1.00	1.00

〈表 2.1〉에서 各列을 더하면 1이 되기 때문에 2×2 分割表에서 네개의 指數를 다음과 같은 두 개의 獨立的 指數로 표시할 수 있다. 즉,

$$\text{敏感度} = \text{TP率} = 1 - \text{FN率}$$

$$\text{特效度} = \text{TN率} = 1 - \text{FP率}$$

正確度는 민감도와 특효도에 事前確率 Pr(A)와 Pr(A^c)를 각각 곱하여 合한 것이다. 즉,

$$\text{正確度} = \text{Pr}(A)\text{Pr}(+ | A) + \text{Pr}(A^c)\text{Pr}(- | A^c)$$

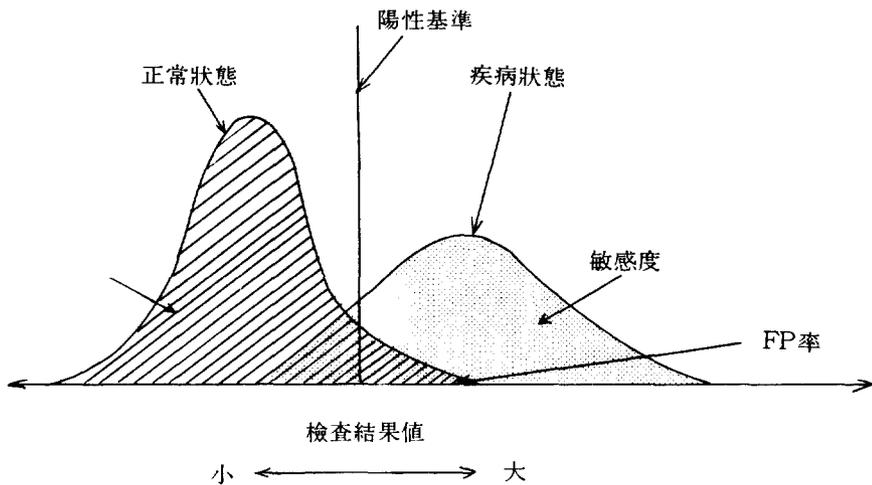
이다. 診斷規則 자체가 변하게 되면 正確도는 40%의 변동요인이 발생하게 된다[9].

만약 診斷시스템의 成果를 민감도 및 특효도와 같이 한 雙의 成果指數로 나타낼 수 있다면

앞에서 지적된 정확도의 短點이 모두 극복될 수 있다[20, 23, 37]. 또한 민감도 하나만을 사용하는 것은 正常狀態의 환자에 대한 診斷시스템의 成果가 알려져 있지 않기(未知) 때문에 부적절하다.

效果面에서 이들 指數는 진단시스템의 正確度を 측정하는데 있어 환자의 實際 狀態가 正常인지 혹은 非正常인지에 따라 별개로 측정된다. 만약 일정한 診斷規則이 사용된다면 민감도와 특효도에 의해 FN率과 FP率이 간접적으로 설명될 수 있으며, 疾病의 有病率도 두 성과지수의 실제 값에 영향을 미치지 않게 된다. 따라서 검사의 일반적인 成果指數로서 敏感度和 特效度の 導入은 그 妥當性을 인정받을 수 있다.

診斷시스템 고유의 判別能力은 환자가 正常狀態일 경우와 疾病狀態일 경우 각각에 대하여 檢査結果值의 確率分布가 서로 分離될수록 判別能力이 뛰어나고, 重複될수록 모호하다. 이때 의사결정자는 最適의 診斷을 선정하기 위한 診斷規則, 즉 “信賴臨界值(confidence threshold)” 혹은 “陽性基準(positivity criterion)”을 설정하여야 한다. 고유의 判別能力과는 달리 진단규칙은 事前確率의 推定値와 診斷 結果에 대한 의사결정자의 判斷 價値에 달려 있다.



[그림 2.1] 檢査結果의 診斷과 陽性基準과의 關係

診斷시스템의 判別能力에 대한 민감도와 특효도는 특정의 임계치인 陽性基準에 달려 있

다. [그림 2.1]은 양성기준과 성과지수간의 관계를 체계적으로 보여주고 있다. 檢査結果는 序數値로 나타낼 수 있기 때문에 疾病狀態의 患者로부터 얻은 檢査結果가 正常狀態의 患者의 檢査結果보다 일반적으로 크다고 볼 수 있다. 물론 이것과 반대의 경우도 가능하다. 따라서 두개의 正規分布 중 오른편은 疾病狀態의 患者, 왼편은 正常狀態의 患者로부터 나온 檢査結果値에 대한 確率密度函數를 나타낸다.

현재 보편적으로 채택되는 模型에 따르면, 의사결정자는 임의의 診斷規則 혹은 陽性基準과 檢査結果를 비교하여 陽性 혹은 陰性的 診斷을 내린다[13, 35, 36]. 그러므로 檢査結果가 양성기준을 초과하게 되면 그 檢査는 “陽性”으로 진단한다. [그림 2.1]에서 보면 수평축은 陽性基準인 수직선에 의해 두부분으로 분류된다. 민감도는 양성기준의 오른편에 있는 확률밀도함수하에 있는 面積으로 표시되며, 특효도는 양성기준의 왼편에 있는 확률밀도함수하에 있는 면적으로 표시된다. 또한 FP率은 양성기준의 오른편에 있는 왼편의 확률밀도함수하에 있는 면적으로 표시된다. 따라서 陽性基準이 변함에 따라 민감도와 특효도는 逆比例하며, 민감도와 FP率은 正比例한다. 예컨대 限界患者(실제로 健康狀態를 구분하기 모호한 사람)에 대해 陽性基準을 덜 엄격하게 적용하여 “陽性”으로 진단이 낮을 경우, 민감도는 증가하는 반면에 특효도는 감소될 것이다. 또한 FP率은 증가하고 FN率은 감소될 것이다.

만약 檢査의 민감도와 특효도가 모두 1이면, 이 檢査는 患者의 상태를 예측하는 데 있어 신뢰성을 완벽하게 갖춘 完全(perfect) 檢査이다. 또한 민감도와 특효도의 합이 1이하이면, 이 檢査의 결과는 임의로 판단하는 것보다 나은 것이 없기 때문에 구태여 檢査를 할 필요는 없다. 즉 診斷檢査의 最小 質的 要件은 敏感度+特效度>1이다.

意思決定者가 극도의 危險 回避的인 성향을 갖고 있으면, 敏感度가 높은 檢査를 선정할 것이다. 왜냐하면 敏感度가 높을수록 僞陰率(FN率)이 낮아지기 때문에 疾病狀態의 患者를 正常인 것으로 診斷할 확률이 줄어든다.

2.3 診斷檢査問題의 接近方法

診斷檢査는 그 고유의 한계 때문에 진단적 不確實性을 줄이기 위하여 두 개 이상 多數의 檢査를 필요로 한다. 診斷檢査問題는 檢査의 正確度を 일정수준 이상 유지시키면서 檢査費用은 줄여야 하기 때문에 이 問題에 대한 接近方法은 診斷檢査의 成果指數와 費用 간의 相衝

關係를 동시에 고려하는 多目的 最適化 接近方法의 도입이 필요하다.

多目的 最適化方法에서 目的函數는 때때로 定性的 要素와 定量的 要素를 동시에 포함하여, 복잡한 優先順位의 構造를 갖게 되므로 明示的 效用函數로 定型化하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다[41]. Zions[42], Köksalan 등[16], Korhonen 등[18], Köksalan[17]의 연구에서는 意思決定者의 默示的(implicit) 效用函數를 가정하여 의사결정자의 반응에 따라 最適 代案을 판단하는 방법을 시도하였으나 基準의 數가 많아지면 代案間의 比較에서 效果가 현저하게 줄어든다.

本 研究에서는 診斷檢査問題의 特性에 맞는 보다 유익한 代案을 제시하기 위하여 모든 非劣位解를 열거한 非劣位解의 集合을 유도하고 이 集合으로부터 選好解를 選定하기 위한 費用-效果 分析方法을 모색하려고 한다.

Ⅲ. 檢査組合에 대한 診斷規則

3.1 診斷規則의 概念

檢査組合(tests battery)은 一團의 單一檢査로 구성된 檢査 集團이다. 檢査조합의 結果는 檢査조합에 포함된 모든 檢査의 複合된 結果를 말한다. 診斷시스템에서 檢査組合의 結果는 상호 배반적인(mutually exclusive) 診斷範疇에 대응하여 몇개의 集團으로 분류된다. 檢査조합의 結果를 분류하는데 사용되는 規則을 檢査組合의 診斷規則이라 한다.

k個의 檢査 T_1, T_2, \dots, T_k 로 구성된 檢査組合을 크기 k인 檢査組合이라 하면, 크기 k인 檢査組合에 대한 診斷規則은 일반적으로 다음과 같은 函數 形態로 표현할 수 있다.

$$r_i \rightarrow D(r_i) \tag{3.1}$$

여기서 檢査結果 $\{T_1, \dots, T_k\}$ 에 대하여 발생 가능한 檢査結果의 集合을 R_k 라 하고 r_i 는 R_k 의 元素로서 檢査組合의 i번째 가능한 檢査結果¹⁾로 정의한다. 이때 診斷規則은 R_k 를 定義域

으로 하고 R_k 의 임의의 원소인 r_i 에 대하여 진단규칙의 值域인 診斷範疇 중에서 하나의 元素인 診斷代案 $D(r_i)$ 를 對應시키는 것이다.

式(3.1)과 같은 函數 형태의 診斷規則은 分析的 方法에 의해 數學的 形態로 유도하는 것이 실제로 거의 불가능하기 때문에 診斷檢査問題를 二項分類問題로 단순화시키는 假定이 필요하다. 즉, 각각의 檢査結果는 陽性反應과 陰性反應의 상호배반적인 二項事象으로 분류되며, 診斷代案도 陽性和 陰性的 二項事象으로 분류되는 것으로 가정한다.

定義 3.1. 二項分類問題를 위한 定義

크기 k 인 檢査組合에 대하여

R_k^+ 는 檢査組合의 결과가 陽性反應으로 분류된 檢査結果의 集合

R_k^- 는 檢査組合의 결과가 陰性反應으로 분류된 檢査結果의 集合

患者의 健康狀態에 따라

A 는 환자의 상태가 疾病狀態인 事象

A^c 는 환자의 상태가 正常狀態인 事象

檢査組合 $\{T_1, \dots, T_k\}$ 의 민감도 β^+ 와 특효도 β^- 는 아래와 같이 나타낼 수 있다.

$$\beta_k^+ = \sum_{v_{r_i} \in R_k^+} \lambda_i^+, \beta_k^- = \sum_{v_{r_i} \in R_k^-} \lambda_i^-, i=1, 2, \dots, 2^k \quad (3.2)$$

여기서 $\lambda_i^+ = \Pr(r_i | A)$ 이며 $\lambda_i^- = \Pr(r_i | A^c)$ 이다. 또한 檢査組合를 구성하기 위해 사용된 모든 檢査는 條件附 獨立的이라 가정한다.

檢査組合에 포함된 檢査의 數가 많을 경우, 檢査결과에 대한 가능한 경우의 수는 指數적으로 증가하기 때문에 診斷規則을 설정하는 것은 간단치 않으나, 진단규칙의 非劣位性 條件을 도입함으로써 수학적 형태로의 표시가 가능하다.

1) 각 檢査의 結果의 事象數를 e_1, e_2, \dots, e_k 라고 할 때, 檢査結果의 集合 R_k 의 元素의 數는 $\prod_{j=1}^k e_j$ 이다. 즉 $i=1, 2, \dots, \prod_{j=1}^k e_j$.

定義 3.2. 診斷規則의 非劣位性 條件

크기 k 인 檢査組合에 대한 診斷規則이 非劣位가 되기 위한 필요충분조건은

$$r_i \in R_k^+ \text{ 이고 } r_j \in R_k^-$$

그리고

$$\lambda_i^+ \leq \lambda_j^+ \text{ 이고 } \lambda_i^- \geq \lambda_j^- \tag{3.3}$$

이며, 최소한 하나 이상의 부등식은 엄격한 不等性(strict inequality)을 유지하는, 두 개의 결과 r_i 와 r_j 가 동시에 존재하지 않는다.

만약 結果 r_i 와 r_j 에 대해 式(3.3)의 條件이 성립되지 않으면, 집합 R_k^+ 와 R_k^- 간에 결과 r_i 와 r_j 를 교환함으로써 式(3.2)에서의 檢査組合의 민감도와 특효도를 항상 개선시킬 수 있다. 따라서 모든 診斷規則에 대해서 檢査組合의 민감도와 특효도는 항상 式(3.2)로 표시될 수 없기 때문에 式(3.3)의 조건은 항상 성립되어야 한다.

本 論文에서 다루고자 하는 二項分類問題에 대해 고려할 수 있는 두가지 형태의 진단규칙은 다음과 같다.

- (1) 相衝臨界值規則
- (2) 過半數規則

3.2 相衝臨界值規則

檢査組合의 개개의 檢査結果 r_i 에 기초를 둔 相衝臨界值規則은 다음과 같이 정의된다.

定義 3.3. 相衝臨界值規則

크기 k 인 檢査組合에 대하여, i 번째($i=1, 2, \dots, 2^k$) 결과의 相衝比率을

$$\tau_i = \lambda_i^+ / \lambda_i^-$$

라 표시하면, 결과를 분류하기 위한 다음과 같은 規則을 相衡臨界值規則이라 한다.

$$R_k^+ = \{r_i | \tau_i \geq \theta, i=1, 2, \dots, 2^k\}$$

$$R_k^- = \{r_i | \tau_i < \theta, i=1, 2, \dots, 2^k\}$$

여기서 $\theta(0 < \theta < \infty)$ 는 相衡臨界值이다.

論議 3.1.

(1) τ_i 가 相衡比率이라 불리우는 이유는 임의의 r_i 의 結果가 R_k^+ 로부터 R_k^- 로(혹은 R_k^- 로부터 R_k^+ 로) 옮겨갔을 경우 진단규칙에 대한 최소의 가능한 변화를 나타내기 때문이다. 만약 이와 같은 경우가 발생했을 때 β_k^+ 는 λ_k^+ 만큼 감소(혹은 증가)하는 반면 β_k^- 는 λ_k^- 만큼 증가(혹은 감소)할 것이다.

(2) 相衡臨界值 θ 는 1을 기준으로 하여 $\theta < 1$ 이면 민감도가 특효도보다 더 중시되며, $\theta > 1$ 이면 이와 반대가 된다.

(3) 相衡臨界值規則은 二項分類問題에 대해 가장 정교한 分析的 規則이 되지만 크기가 큰 檢査組合과 관련된 문제에 대해서는 檢査조합의 모든 가능한 結果의 열거를 요구하게 되므로 계산상의 非效率이 短點으로 지적될 수 있다.

相衡臨界值規則下에 k 개의 檢査 T_1, T_2, \dots, T_k 의 組合에 대한 민감도와 특효도는 式(3.2)를 이용하여 직접 계산이 가능하다.

3.3 過半數規則

크기 k 인 檢査組合 $\{T_1, \dots, T_k\}$ 에 대하여 P_i 는 정확하게 i 個의 陽性反應을 가진 結果를 포함하는 檢査조합結果의 집합이라고 하자($i=0, 1, \dots, k$). 또한

$$\rho_i^+ = \Pr(P_i | A), \rho_i^- = \Pr(P_i | A^c)$$

이라 표시하자. 그러면 過半數規則은 다음과 같이 정의된다.

定義 3.4. 過半數規則

k개의 檢査를 포함하는 檢査組合에 대하여, 다음과 같은 결과 분류기준을 過半數規則이라 한다.

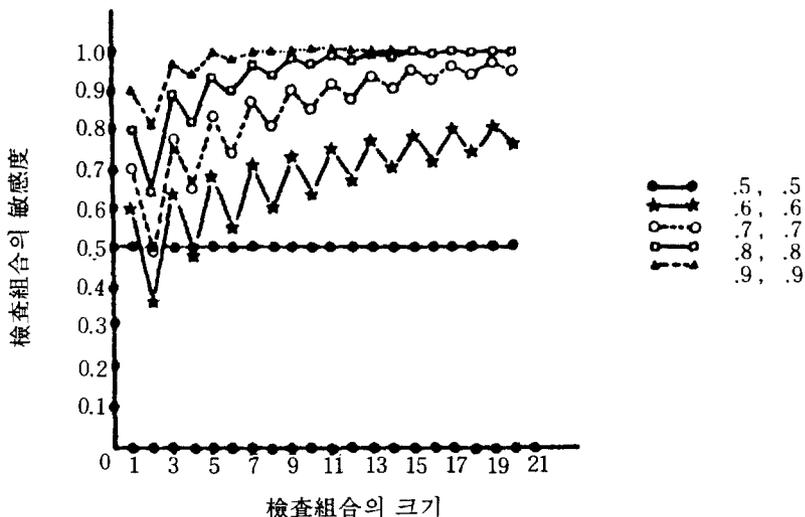
$$R_k^+ = \bigcup_{i=P(k)}^k P_i, R_k^- = \bigcup_{i=1}^{P(k)-1} P_i$$

여기서 $P(k) = [(k+1)/2]$ 이고 Gauss 整數이며, k개의 單一檢査의 結果 중에서 檢査組合의 結果가 집합 R_k^+ 에 속하도록 분류되는데 필요한 最小의 陽性反應의 數를 나타낸다.

論議 3.2.

(1) 過半數規則의 적용시 各 檢査로부터 제공되는 情報의 比重은 同等하여야 한다. 그렇지 않으면 檢査의 質에 대한 加重值를 모두 추정하여 加重平均에 의해 檢査組合의 結果를 분류한다.

(2) 檢査組合을 구성하는 檢査의 數가 홀수인 경우에 過半數規則을 적용하는 것은 별 무리가 없으나, 짝수인 경우에 陽性反應과 陰性反應이 각각 同數로 나오게 되면 檢査組合의 結果에 대한 진단은 결코 용이하지가 않다. Chankong 등[5]의 연구에서도 檢査組合의 檢査수가 짝수인 경우에는 檢査組合의 選別力(selective power)이 떨어지기 때문에 過半數規則은 檢査의 수가 홀수일 때에 사용하는 것이 바람직하다고 밝히고 있다(그림 3.1 참조).



[그림 3.1]

過半數規則下에서 檢査組合의 크기에 따른 敏感度의 變動

(3) 만약 檢査組合의 크기가 짝수일 경우에 檢査結果가 同數로 나왔다면 檢査組合의 결과는 陽性으로 분류하는 것이 일반적인 慣行이다[11]. 이것은 많은 國際的 協同研究에서도 채택되고 있다[2, 7]. 따라서 過半數規則은 그 適用上의 簡便性 뿐만 아니라 檢査結果가 대부분의 경우에 半分되기보다는 어느 한쪽으로 치우치기 때문에 普遍的인 診斷規則으로 사용된다.

過半數規則下에서 檢査組合 $\{T_1, \dots, T_k\}$ 에 대한 민감도와 특효도의 계산은 다음과 같이 할 수 있다.

$$\beta_k^+ = \sum_{i=P(k)}^k \rho_i^+, \quad \beta_k^- = \sum_{i=1}^{P(k)-1} \rho_i^- \quad (3.4)$$

IV. 檢査組合 選定을 위한 分析方法

4.1 非劣位 檢査組合 選定을 위한 多目的 最適化 方法

4.1.1 基本 定義

非劣位 檢査組合의 選定模型을 위한 표시방법과 基本 定義는 다음과 같다. n 個의 單一檢査로 구성할 수 있는 檢査組合의 最大數는

$$\binom{n}{1} + \binom{n}{2} + \dots + \binom{n}{n-1} + \binom{n}{n} = 2^n - 1$$

이다. 따라서 檢査組合의 集合은

$$B = \{X^i, i=1, \dots, 2^n - 1\}$$

로 표시할 수 있다. 또한 m 個의 成果指數를 가진 i 번째 檢査組合은 다음과 같이 표시할 수 있다.

$$X^i = (X_{1j}^i, X_{2j}^i, \dots, X_{mj}^i)$$

여기서 X_{ij}^i 는 i 번째 檢査組合의 j 번째 成果指數의 값을 나타낸다.

各 成果指數에 대한 選好度는 單調的(monotonical)으로 변하는 것으로 가정한다.

定義 4.1. 選好性(preference)

意思決定者가 檢査組合 X^i 를 檢査組合 X^j 보다 선호할 때 $X^i > X^j$ 로 표시한다. 만약 默示的(implicit) 效用函數 $f(\cdot)$ 이 존재한다고 가정하면, 위의 選好關係는 $f(X^i) > f(X^j)$ 와 동등하다.

定義 4.2. 轉移性(transitivity)

만약 代案間에 $X^i > X^j$ 이고 $X^j > X^k$ 이면 $X^i > X^k$ 이다라는 選好關係가 성립되면, 이와같은 선호關係를 轉移的이라 한다. 轉移性은 이 논문에서 앞으로 계속 가정되며 效用函數에 대해서도 마찬가지로 적용된다.

定義 4.3. 優越性(dominance)

만약 다음 관계식을 만족하게 되면 代案 X^i 은 代案 X^q 보다 優越하다고 한다.

$$X_{1j}^i \geq X_{1j}^q \quad j=1, \dots, m \text{ 그리고}$$

$$X_{1j}^i > X_{1j}^q \text{ 최소한 하나의 } j \text{에 대하여}$$

이와같은 관계식을 만족하는 X^i 이 임의의 集合 B 의 원소가 아니라면, 代案 X^q 는 集合 B 에 대하여 非被優越的(nondominated)이라 한다.

4.1.2 檢査組合의 費用 計算

檢査의 總數를 n 이라 하고, 各 檢査의 費用을 c_i 로 표시하기로 한다.

한편 檢査組合의 현재 構成상태를 나타내는 狀態變數는 다음과 같은 二進要素를 갖는 하나의 벡터로 정의한다.

$$X = [x_1, x_2, \dots, x_n]$$

여기서 x_i 의 값이 1일 때는 i 번째 검사가 檢査組合에 포함된 상태이며, 0일 때는 그렇지 않다는 것을 나타낸다.

이때 檢査組合의 費用은 다음과 같이 계산될 수 있다.

$$C(X) = \sum_{i=1}^n c_i x_i \quad (4.1)$$

4.1.3 非劣位 檢査組合 選定 알고리즘

비열위 검사조합의 선정 알고리즘을 기술하기 위하여 사용된 母數, 變數, 函數를 다음과 같이 정의하였다.

$T = \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ 는 可用한 모든 單一檢査의 集合을 나타낸다.

D_i 는 檢査 $t_i (i=1, 2, \dots, n)$ 보다 優越한 檢査의 集合을 나타내며 $D_i \subset T$ 이다.

X 는 檢査組合을 나타내는 變數이며 $X \subset T$ 이다.

$Sen(X)$ 는 式(3.2)와 (3.4)를 이용하여 檢査組合의 敏感度를 계산하는 函數이다.

$Spe(X)$ 는 式(3.2)와 (3.4)를 이용하여 檢査組合의 特效度を 계산하는 函數이다.

$Cost(X)$ 는 式(4.1)을 이용하여 檢査組合 X 의 檢査費用을 계산하는 函數이다.

$B^k = \{b_1^k, b_2^k, \dots, b_{n(k)}^k\}$ 는 정확히 k 개의 檢査를 포함하는 모든 非劣位 檢査組合을 나타낸다.

k_{max} = 하나의 檢査組合에서 허용가능한 檢査의 最大數 ($k_{max} \leq n$)

非劣位 檢査組合 選定 알고리즘

節次 1. T 에 속한 모든 檢査를 두개씩 비교하여 각 檢査 i 에 대하여 $D_i (i=1, 2, \dots, n)$ 를 결정한다. 만약 檢査 i 보다 우월한 검사가 없다면, D_i 는 空集合이다.

節次 2. $k=1$ 로 놓고 B^k 에 모든 非劣位 檢査를 포함시킨다.

節次 3. k 를 2부터 k_{max} 까지 증가시키며 B^k 에 모든 非劣位 檢査組合을 포함시킨다. 이때 B^k 에 포함되는 非劣位 檢査組合은 다음과 같은 多目的 最適化問題의 解가 된다.

$$\begin{array}{ll}
 \text{Maximize} & \text{Sen}(X) \\
 \text{Maximize} & \text{Spe}(X) \\
 \text{Minimize} & \text{Cost}(X) \\
 \\
 \text{subject to} & X \in S
 \end{array}$$

여기서

$$S = \{b_i^t U t_i, \forall i=1, \dots, n(k), t_i \in b_i^t, D_r \in b_r^t, \forall r=1, \dots, n\}$$

$k=k_{\max}$ 이면 다음 節次로 간다.

節次 4. 앞에서 구한 모든 非劣位 檢査組合의 集合을 구한다.

4.2 選好 檢査組合 選定을 위한 費用-效果 分析方法

중래의 單一目的函數를 갖는 數理計劃模型에서의 “最適化”라는 개념은 多目的 最適化 接近方法에서는 目的函數間의 相衡關係로 인하여 하나이상 複數로 존재하는 非劣位解의 개념으로 파악할 수 있다.

여기서는 複數의 非劣位 檢査組合으로부터 選好 檢査組合을 선정하기 위하여 非劣位 檢査組合에 대한 處方的(prescriptive)²⁾ 費用-效果 分析方法을 모색한다. 處方的 費用-效果 分析方法은 複數의 非劣位 檢査組合에 대한 成果指數의 相衡關係를 규명하기 위하여 有病率과 같은 特定 狀況情報에 의한 敏感度分析(sensitivity analysis)을 하여 評價基準을 設定하고,

2) 여기서 處方的이란 意思決定者가 실제로 意思決定을 어떻게 “하고 있는가(is doing)”를 규명하는 記述的 意思決定分析이 아니고 意思決定者가 어떻게 意思決定을 “하여야 하는가(should do)”를 규명하는 處方的 意思決定分析을 의미한다. 즉 不確實性이 존재하는 매우 복잡한 여러개의 代案중에서 意思決定을 단순 명료하게 하고 의사결정이 의사결정자의 選好와 일치하도록 도움을 줄 수 있는 “좋은(good)” 意思決定을 할 수 있는 방법을 제공하기 위한 것이다.

이에 따라 各 代案에 대한 價値 賦與와 選好 評價가 이루어지게 하는 것이다. 이를 위하여 費用과 效用에 대한 概念을 먼저 정립하고, 期待效果, 效果費用, 期待效用, 情報量 등의 處方的 評價尺度를 개발한다.

4.2.1 費用

單一檢査의 費用은 貨幣單位뿐만 아니라 불편함, 罹患 혹은 死亡可能性, 행동의 제약으로 인한 作業損失 등으로도 측정할 수 있다. 이 논문에서 “費用”의 포괄적 의미는 檢査의 貨幣費用에 근거하여 유도된 基本費用, 일부 診斷檢査와 관련되어 피치 못할 罹患可能性 혹은 死亡可能性에 대한 危險費用, 그리고 診斷成果의 不完全성에 기인한 誤診費用을 포함한다. 여기서 진단검사의 基本費用은 材料費, 人件費, 裝備使用料, 기타 附帶費用을 포함한다.

診斷檢査의 期待直接費用($E[C^d]$)은 基本費用(C^b)에다 檢査와 관련되어 발생 가능한 副作用인 罹患可能性과 死亡可能性 등의 危險費用을 추가하여 산출할 수 있다. 만약 진단검사와 관련된 副作用이 없다면 期待直接費用은 基本費用과 일치한다.

診斷檢査로 인한 期待罹患費用은 각각의 副作用의 發生確率을 해당 副作用의 解消費用에 곱하여 모두 합한 것으로 추정할 수 있다. 즉

$$E[C^{mb}] = \sum_{j=1} c_j^{mb} p_j^{mb}$$

여기서

c_j^{mb} = 副作用 j의 解消費用

p_j^{mb} = 副作用 j의 發生確率

死亡費用은 간단히 정의하기가 쉽지 않다. 왜냐하면 죽음에 대한 개개인의 태도는 천차만별이며, 어떤 환자는 非正常的인 삶보다 차라리 죽음을 選好할 수도 있기 때문이다. 期待死亡費用은 期待罹患費用과 마찬가지로 실제의 貨幣費用을 사용한다. 사망에 대한 화폐

추정하기 위하여 生命保險商品에 적용되는 전형적인 平均 payoff 값을 고려하거나, 혹은 부적절한 診斷節次에 의해 致死된 醫療事故費用(c_i^{ml})에 그것의 확률(p_{ij}^{ml})³⁾을 곱하여 期待死亡費用을 추정할 수 있다.

임의의 檢査組合에 포함된 i 번째 檢査의 期待直接費用($E[C_i^d]$)은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\begin{aligned} E[C_i^d] &= C_i^b + E[C_i^{mb}] + E[C_i^{ml}] \\ &= C_i^b + \sum_{j_i} c_{ij}^{mb} p_{ij}^{mb} + \sum_{j_i} c_{ij}^{ml} p_{ij}^{ml} \end{aligned} \quad (4.2)$$

따라서 크기 n 인 檢査組合의 期待直接費用($E[C_B^d]$)은 다음과 같다.

$$E[C_B^d] = \sum_{i=1}^n E[C_i^d] \quad (4.3)$$

4.2.2 效果

대부분의 診斷시스템에서 診斷檢査의 效果는 敏感度, 特效度, 陽性豫測值, 陰性豫測置, 正確도와 같은 成果指數로 측정된다. 특히 敏感度和 特效度が 대표적인 成果指數이다. 이와같은 성과지수는 眞陽(TP), 眞陰(TN), 僞陽(FP), 僞陰(FN)의 전형적인 네가지 診斷結果에 의해 정의된다(第2節 참조).

실제로 單一檢査 혹은 檢査組合의 네가지 가능한 診斷結果의 效果를 評價하기 위하여 적절한 값으로 計量化하는 것, 즉 效果의 測定은 매우 主觀的인 작업이지만 相對的 개념을 도입하여 處方的 接近을 시도할 수 있다.

診斷結果에 대한 效果의 測定範圍를 -1 에서 $+1$ 사이에 있는 값으로 한정시킨다. 이 범위는 상대적 개념으로서 -10 에서 $+10$ 사이로 확장시켜도 상관없다. 效果의 測定範圍에서 極端值인 -1 은 最惡의 가능한 결과(예컨대 아직 治療가 가능한 암을 看過한 경우)를 나타내

3) 예컨대 電算化 斷層攝影(computed tomography: CT)時에 사용되는 造影劑(contrast)에 의한 死亡確率은 8.9×10^{-5} 이다[33].

고, +1은 最善의 가능한 결과(예컨대 치료가능한 암을 발견한 경우)를 의미한다. 效果値가 0인 것은 환자와 의사에게 診斷結果가 無差別的인 것을 의미한다. 따라서 診斷檢査의 네가지 가능한 診斷結果, 즉 TP, TN, FP, FN에 대한 效果値로서 $e(TP)=e(TN)=+1$, $e(FP)=e(FN)=-1$ 의 값을 부여하는 것이 합리적이라 할 수 있다. FP 혹은 FN과 같은 부정확한 診斷情報은 意思決定者가 진상을 규명하는데 부정적으로 작용한다. 즉 效果値가 0보다 클 경우에는 不確定性이 바람직한 방향으로의 전환을 의미하며, 0보다 작을 경우는 이와 반대가 된다.

실제로 醫療機關에서 의사 혹은 환자에 의해 어떤 결과를 다른 것에 비하여 훨씬 기피하는 경향이 있을 수가 있다. 예컨대 費用이 얼마가 들더라도 診斷結果 FN을 회피할 경우 $e(FN)=-1$, 반면에 FP에 대해서는 훨씬 관대할 경우 $e(FP)=-0.5$ 로 놓을 수 있다. 마찬가지로 發病確率이 거의 희박한 병에 대해서 診斷結果 TN은 TP보다 가치가 떨어질 수 있다.

4.2.3 期待效果

期待效果는 診斷檢査의 네가지 診斷結果의 效果($e(TP)$, $e(TN)$, $e(FP)$, $e(FN)$)에 各 效果의 確率($P(TP)$, $P(TN)$, $P(FP)$, $P(FN)$)을 곱하여 합한 것이다. 즉,

$$E[e] = e(TP)P(TP) + e(TN)P(TN) + e(FP)P(FP) + e(FN)P(FN)$$

위 식에다 앞에서 가정한 네가지 效果의 極端値 +1과 -1을 적용하면 다음과 같다.

$$E[e] = P(TP) + P(TN) - P(FP) - P(FN) \quad (4.4)$$

期待效果는 $E[e]$ 는 +1과 -1 사이에 변한다. 기대효과가 最大인 $E[e]=+1$ 일 경우, FP와 FN은 발생되지 않기 때문에 診斷結果는 항상 정확하다. 또한 기대효과가 最小인 $E[e]=-1$ 일 경우, TP와 TN은 발생되지 않기 때문에 診斷結果는 항상 부정확하다. 診斷檢査의 結果가 전적으로 判別 不能일 경우, $P(TP)=P(FP)$ 이고 $P(TN)=P(FN)$ 이므로 $E[e]=0$ 이다.

式(4.4)를 特效度 및 有病率로 표시하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
 E[e] &= q\beta_k^+ + (1-q)\beta_k^- - (1-q)(1-\beta_k^-) - q(1-\beta_k^+) \\
 &= 2q(\beta_k^+ - \beta_k^-) + 2\beta_k^- - 1
 \end{aligned}
 \tag{4.5}$$

여기서

$E[e]$ = 크기 k인 非劣位 檢査組合의 期待效果

β_k^- = 크기 k인 非劣位 檢査組合의 敏感度

β_k^+ = 크기 k인 非劣位 檢査組合의 特效度

q = 事前確率 혹은 有病率⁴⁾

4.2.4 期待效果와 事前確率과의 關係

式(4.5)로부터 期待效果는 敏感度와 特效度 뿐만 아니라 有病率 q 에 영향을 받는다. 敏感度가 特效度 보다 크면, 期待效果는 事前確率에 正比例하고, 敏感度가 特效度 보다 작으면 逆比例한다. 또한 敏感도와 特效도가 같으면 期待效果는 事前確率의 모든 값에 대하여 常數가 된다.

期待效果와 正確度の 關係는 다음과 같이 유도할 수 있다.

$$\text{正確度} = q\beta_k^+ + (1-q)\beta_k^- = q(\beta_k^+ - \beta_k^-) + \beta_k^-
 \tag{4.6}$$

式(4.5)와 式(4.6)을 비교하면 다음과 같은 關係式이 유도된다.

$$E[e] = 2 \times \text{正確度} - 1$$

4) 여기서의 事前確率은 일반적인 母集團을 대상으로 한 有病率이 아니라 診斷檢査를 실시한 특정대상의 有病率을 의미한다. 따라서 意思決定者는 有病率을 과거의 經驗, 問診 혹은 病歷 등에 의거한 主觀的 判斷으로 추정한다.

이와같은 關係式은 檢査組合의 네가지 診斷結果에 대한 極端的인 效果值로 +1과 -1을 적용할 때만 성립된다.

期待效果와 事前確率間에 이와같은 關係의 규명은 複數의 非劣位 檢査組合의 選定問題에 적용이 될 수 있다. 例를 들어 敏感度와 特效度가 각각 0.9, 0.7인 檢査組合 B¹과 민감도 0.7, 特效도 0.9인 檢査組合 B²가 있을 때 두 檢査組合의 費用이 같다고 하면 어느 檢査組合을 선택해야 할 것인가에 대한 해결책을 제시할 수 있다.

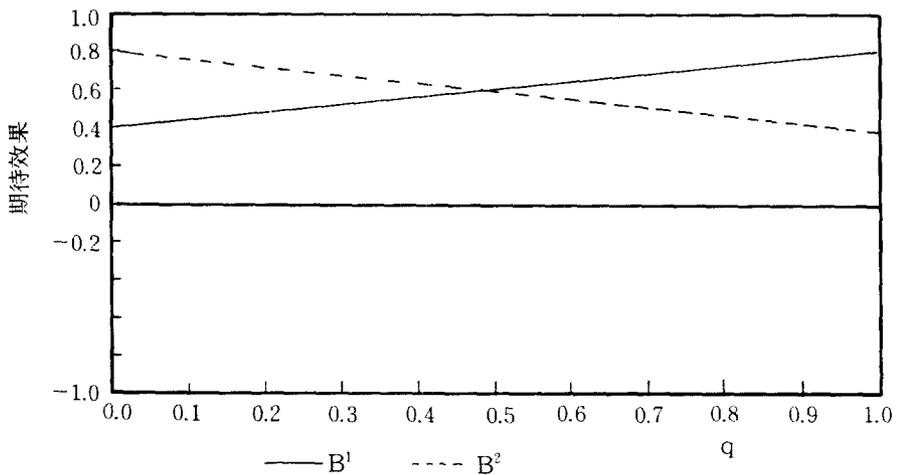
式 (4.5)로부터 檢査組合 B¹에 대한 期待效果는

$$E[e^1] = 0.4q + 0.4$$

이다. 반면에 檢査組合 B²에 대한 期待效果는

$$E[e^2] = -0.4q + 0.8$$

이다. 이 결과에 의하면 檢査組合 B¹은 q가 클수록, 檢査組合 B²는 q가 작을수록 期待效果가 높아진다. [그림 4.1]은 두 檢査組合에 대하여 期待效果가 事前確率 q에 따라 어떻게 변하는지를 보여주고 있다. 따라서 앞의 例에서 檢査組合을 선정할 때 두 檢査組合의 費用이 같다고 가정하면, 事前確率 q가 0.5보다 작을 경우 特效度가 敏感度보다 큰 B²를 選別檢査組合 (screening battery)으로, q가 0.5보다 클 경우 敏感度가 特效度보다 큰 B¹을 確認檢査組合 (confirming battery)으로 선정하는 것이 보다 큰 效果를 기대할 수 있다([그림 4.1] 참조).



[그림 4.1]

事前確率의 函數로서의 期待效果

4.2.5 效果費用과 期待效用

期待效果는 診斷檢査의 結果에 대한 效果만을 고려하였는데 檢査의 效果 뿐만 아니라 지불된 檢査費用까지 함께 고려하여야 진정한 費用-效果分析이 가능할 것이다. 따라서 여기서는 診斷檢査의 費用과 效果를 동시에 고려한 評價尺度의 設定을 모색한다. 이를 위하여 診斷檢査가 실제로 지불된 檢査費用에 비해 얼마나 效果가 있는지를 평가하는 效果費用과 診斷檢査의 效用을 측정하기 위한 일종의 擬似-效用(quasi-utility) 개념인 期待效用을 다음과 같이 정의하였다.

效果費用은 診斷效果의 單位 當 지불된 貨幣의 實際量으로 측정된다. 즉

$$\text{效果費用} = \text{期待直接費用} / \text{期待效果} \quad (4.7)$$

期待效用은 基本費用 對 效果費用의 比率로서 診斷檢査費用의 效率을 측정하는 것이다. 즉

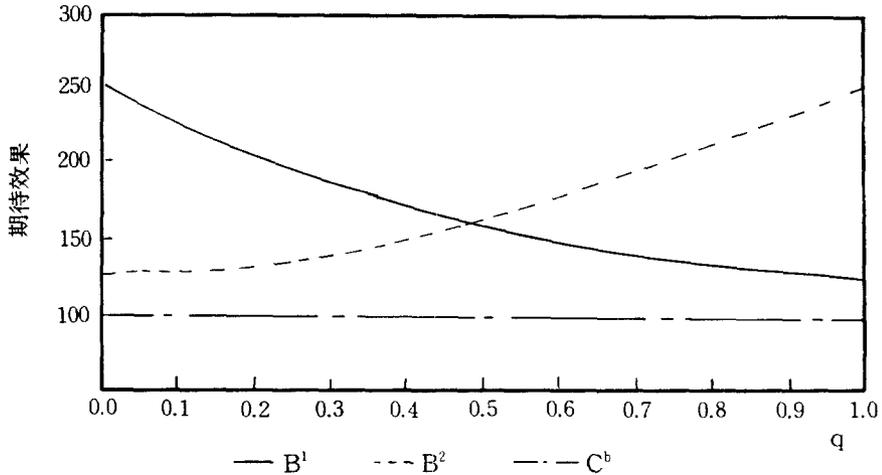
$$\begin{aligned} \text{期待效用} &= \text{基本費用} / \text{效果費用} \\ &= (\text{基本費用} \times \text{期待效果}) / \text{期待直接費用} \end{aligned} \quad (4.8)$$

위 式에서 期待直接費用은 基本費用에 檢査와 관련된 危險費用까지 포함된 것이고, 期待效果는 敏感度, 特效度, 事前確率과 같은 意思決定을 위한 變數들로 구성되어 있다. 그러므로 期待效用에는 위에서 열거한 變數가 모두 반영되어 있다.

完全檢査(perfect test)에 대한 期待效果는 1이 된다. 왜냐하면 FP, FN, 혹은 副作用이 발생하지 않기 때문이다. 이 경우 效果費用과 期待直接費用 및 基本費用은 일치하게 되어 期待效用은 1이 된다. 不完全檢査(imperfect test)에 대한 期待效果는 1보다 작기 때문에 效果費用이 基本費用을 초과하게 되어 期待效用은 1보다 작게 된다. 전혀 가치가 없는 檢査에 대해서는 偶然 보다 더 나을 것이 없기 때문에 期待效果는 0이 되는 반면에 效果費用은 무한대로 커진다. 따라서 期待效用도 0이 된다. 즉 費用에 상관없이 전혀 效果와 效用이 없는 것이다. 檢査가 偶然보다 못할 경우 期待效果는 陰數가 되고 期待效用도 역시 陰數가 된다. 즉 檢

査를 안하느니만 못한 결과를 초래한다.

效果費用은 期待效用과 期待效果에 反比例하여 변하기 때문에 敏感度가 特效度보다 작으면 事前確率에 따라 작아짐에 따라 감소하고, 敏感度가 特效度보다 크면 事前確率에 커짐에 따라 감소한다. 그리고 敏感도와 特效도가 같으면 事前確率의 영향을 받지 않는다([그림 4.2] 참조).



[그림 4.2] 事前確率의 函數로서의 效果費用

費用-效果分析에서 자주 看過되는 점은 敏感도와 特效도가 같지 않을 때 效果費用은 事前確率에 따라 밀접하게 변화한다는 사실이다. 事前確率에 대한 效果費用의 從屬性은 앞에서 例示한 두가지 檢査組合을 이용하여 [그림 4.2]로부터 확인할 수 있다. 즉 두 檢査組合의 基本費用을 각각 10만원이라 가정하면, 事前確率が 낮은 수준에서 檢査組合 B¹은 檢査組合 B²보다 效果費用이 높게 나온다. 또한 事前確률이 높은 수준에서는 檢査組合 B²가 B¹보다 效果費用이 높아진다. 따라서 事前確률을 고려하지 않고 檢査組合을 선정하게 되면 [그림 4.2]에서와 같이 事前確률의 부적절한 범위에서 실시된 檢査組合의 效果費用은 基本費用을 훨씬 초과하게 되어 費用-效果的이지 못하다. 물론 거의 完全檢査도 有用한 情報을 제공하기 어려운 상황에서 사용된다면, 費用-效果的이 될 수 없다. 예를 들면, 事前確률이 0.99일 때 診斷을 확인하기 위하여 실시하는 추가 檢査는 비록 檢査가 安全하고 信賴性이 있다할지라도 有用한 정보를 거의 제공할 수 없다.

4.2.6 平均情報量

일반적으로 診斷檢査의 實施는 患者의 狀態에 대한 情報를 증가시킨다. 정보의 증가는 檢査 對象集團의 有病率 뿐만 아니라 진단검사의 成果指數에 의해 영향을 받는다. Shannon과 Weaver[32]에 의해 개발된 情報理論을 이용하여 Metz 등[24]은 情報와 檢査의 成果指數 및 有病率과의 관계를 다음과 같은 方程式으로 유도하였다. 즉,

$$\begin{aligned}
 I_j &= q \cdot TP_j \cdot \log_2(TP_j / G_j) + (1-q) \cdot FP_j \cdot \log_2(FP_j / G_j) \\
 &\quad + q \cdot (1-TP_j) \cdot \log_2[(1-TP_j) / (1-G_j)] \\
 &\quad + (1-q) \cdot (1-FP_j) \cdot \log_2[(1-FP_j) / (1-G_j)] \\
 &= I(TP_j, FP_j, q)
 \end{aligned}
 \tag{4.9}$$

여기서 I_j = j번째 非劣位 檢査組合의 平均情報量(單位 : bit)

TP_j = j번째 非劣位 檢査組合의 眞陽率 혹은 敏感度

FP_j = j번째 非劣位 檢査組合의 僞陽率 혹은 (1-特效度)

q = 事前確率 혹은 有病率

G_j = $q \cdot TP_j + (1-q) \cdot FP_j$

檢査組合의 平均情報量은 檢査를 실시하기 전의 엔트로피(不確實性的 平均值)에서 檢査를 실시한 후의 엔트로피를 差減한 量이다.

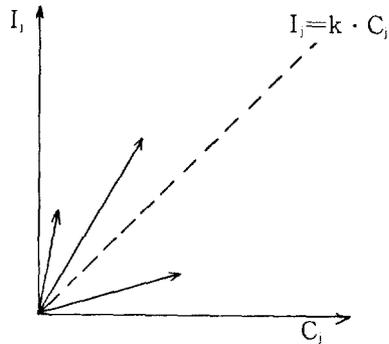
選好 檢査組合 選定을 위한 가장 기본적인 評價尺度는 平均情報量 對 費用의 다음과 같은 關係式이다.

$$I_j = k \cdot C_j \tag{4.10}$$

여기서 C_j =j번째 非劣位 檢査組合의 費用, k =比率要因(scaling factor)이다.

比率要因 k 의 값을 구하는 특별한 방법은 없으나, 各 檢査組合에 대한 平均情報量과 費用의 比率에 의해 간접적으로 유도할 수 있다. 式(4.10)에서 k 값이 정해지면, [그림 4.3]과 같

이 平均情報量과 費用간에 費用-效果分析을 해볼 수 있다.



[그림 4.3]

平均情報量 對 費用의 關係

[그림 4.3]에서 點線보다 왼편에 있는 檢査組合벡터는 合理的이고, 그 반대의 경우는 不合理的 檢査組合이다. 즉 기울기가 가파를수록 보다 적은 費用으로 보다 많은 情報을 얻을 수 있다.

V. 實證事例의 適用과 結果分析

5.1 實證事例

앞에서 개발된 檢査組合 選定을 위한 分析方法의 妥當性 檢證을 위하여 發癌物質의 豫測에 사용되는 短期分析檢査(short-term assays)를 적절한 事例로 들 수 있다. 短期分析檢査는 化學物質 發癌性を 예측하기 위하여 高價이고 時間消耗적인 動物實驗의 代用으로 자주 사용된다. 여기서는 例示的 目的으로 美國 國立科學院[26]에 의해 개발된 人工甘味料(cyclamate)와 cyclohexylamine에 대한 데이터베이스가 사용되었다(<表 5.1> 참조).

〈表 5.1〉 短期分析檢査의 데이터베이스

檢 査	略 語	敏感度*	特效度*	費用(\$) [†]
Salmonella mutagenicity [‡]	Sty(T ₁)	0.612	0.806	900
Sister chromatid exchange	SCE(T ₂)	0.890	0.667	4,150
Host-mediated assay / Salmonella	HMA(T ₃)	0.757	0.800	5,750
Transformation of BHK21 cells [‡]	BHK(T ₄)	0.906	0.800	4,300
Virus-enhanced transformation	VET(T ₅)	0.890	0.444	2,040
Drosophila recessive lethal	DRL(T ₆)	0.836	0.806	23,000

* α^+ 와 α^- 값은 Gene-Tox Working Groups의 報告書[27]로부터 유도되었다. 더욱이 이 값은 統計的 分析과 群集分析에 의해 修正되었다[29].

[†] Pet-Edwards 등[29]으로부터 구한 推定值이다.

[‡] 이 檢査는 Gene-Tox 報告書에 포함된 것이 아니고 다른 데이터베이스에서 추출한 것이다(Palajda & Rosenkranz[27] 참조).

檢査選定을 위한 費用-效果分析의 또 다른 적용대상으로는 臨床病理檢査를 들 수 있다. 현재 綜合病院에서 실시되는 임상병리검사는 診斷血液, 臨床化學, 臨床微生物, 診斷免疫, 血液銀行, 應急檢査의 여섯 분야로 구분할 수 있으며, 각 분야마다 보다 세분된 檢査가 시행되고 있다. 예컨대 臨床化學 분야에서 다루는 檢査는 다시 여덟가지 檢査로 나눌 수 있는데, 이 중에서 一般化學檢査 I을 살펴보면 모두 29종목의 檢査로 구성되어 있으며, 이 檢査들을 토대로 네 종류의 檢査組合이 구성된다. 즉 chemical battery는 11종목의 檢査가 포함되며, liver battery는 7종목, electrolyte battery는 4종목, lipid battery는 3종목의 檢査가 포함된다.⁵⁾ 따라서 이들 檢査에 대한 敏感度와 特效度, 그리고 費用을 추정할 수 있다면 臨床病理檢査에서 檢査選定模型을 이용하여 보다 效果的이고 效率的인 檢査組合을 구성하는데 중요한 補助手段이 될 意思決定支援體制를 구축할 수 있다.

5.2 非劣位 檢査組合의 選定

短期分析檢査의 敏感度, 特效度, 費用에 관한 자료는 대부분 데이터베이스로부터 주어졌

5) 보다 구체적인 내용은 아산재단 서울중앙병원 임상병리과에서 나온 「임상병리검사 지침서, 제1판, 1991」을 참고할 수 있다.

지만, 일부는 假定된 推定值를 사용하였다. 또한 非劣位 檢査組合의 集合을 구하기 위하여 非劣位 檢査組合選定模型에 대한 컴퓨터 프로그램이 개발되었으며, 對話式으로 入力될 意思決定者의 決定事項은 다음과 같다.

- (1) 檢査組合의 最大 크기 : 3
- (2) 診斷規則 : 相衝臨界值規則($\theta=1.0$)

프로그램 실행 결과 短期檢査의 데이터베이스로부터 한 개에서 세 개까지의 檢査를 포함하는 總 14個의 非劣位 檢査組合이 선정되었다(<表 5.2> 참조). 組合理論에 의하면 總 41個의 檢査組合을 고려하여야 하나, 非劣位 檢査組合 選定 알고리즘에 의해 14個의 非劣位 檢査組合만을 選好 檢査組合의 對象으로 고려하면 된다.

<表 5.2> 短期分析檢査의 非劣位 檢査組合

檢査組合	敏 感 度	特 效 度	費 用(\$)
{T ₁ }	0.6120	0.8060	900
{T ₂ }	0.8900	0.6670	4,150
{T ₄ }	0.9060	0.8000	4,300
{T ₅ }	0.8900	0.4440	2,040
{T ₁ , T ₅ }	0.5447	0.8921	2,940
{T ₂ , T ₄ }	0.8063	0.9334	8,450
{T ₂ , T ₅ }	0.7921	0.8149	6,190
{T ₃ , T ₅ }	0.6737	0.8888	7,790
{T ₄ , T ₆ }	0.7574	0.9612	27,300
{T ₁ , T ₂ , T ₄ }	0.8673	0.9075	9,350
{T ₁ , T ₄ , T ₅ }	0.8673	0.8716	7,240
{T ₂ , T ₃ , T ₄ }	0.9451	0.8534	14,200
{T ₂ , T ₄ , T ₅ }	0.8950	0.8592	10,490
{T ₂ , T ₄ , T ₆ }	0.9596	0.8558	31,450

5.3 處方的 費用-效果分析 結果

處方的 費用-效果分析을 위하여 앞에서 例示한 短期分析檢査의 非劣位 檢査組合에 대한

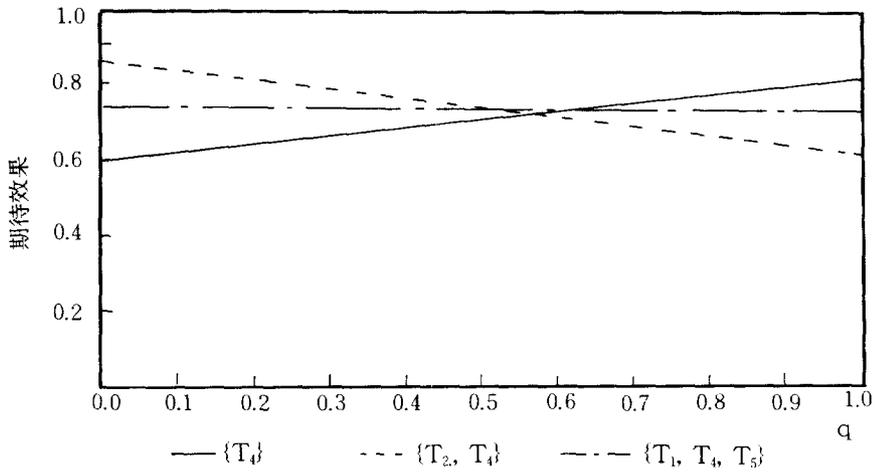
期待直接費用, 期待效果, 效果費用을 <表 5.3>과 같이 산출하였다. 短期分析檢査의 例에서 期待直接費用은 檢査와 관련된 副作用에 대한 危險費用을 고려하지 않았기 때문에 基本費用과 같은 것으로 가정하였다. 이 경우에 期待效用은 期待效果和 동일한 評價尺度가 된다.

[그림 5.1]과 [그림 5.2]는 期待效果和 效果費用이 事前確率에 영향을 받고 있다는 것을 각각 보여주고 있다. 이를 위하여 非劣位 檢査組合 중에서 成果指數와 費用을 동시에 고려한 選好 檢査組合인 $\{T_4\}$, $\{T_2, T_4\}$, $\{T_1, T_4, T_5\}$ 를 例로 들었다. 여기서 $\{T_1\}$ 는 敏感度가 特效度보다 크며, $\{T_2, T_4\}$ 는 그 반대의 경우이며, $\{T_1, T_4, T_5\}$ 는 두 값이 비슷한 경우이다.

<表 5.3> 處方的 費用-效果分析 結果

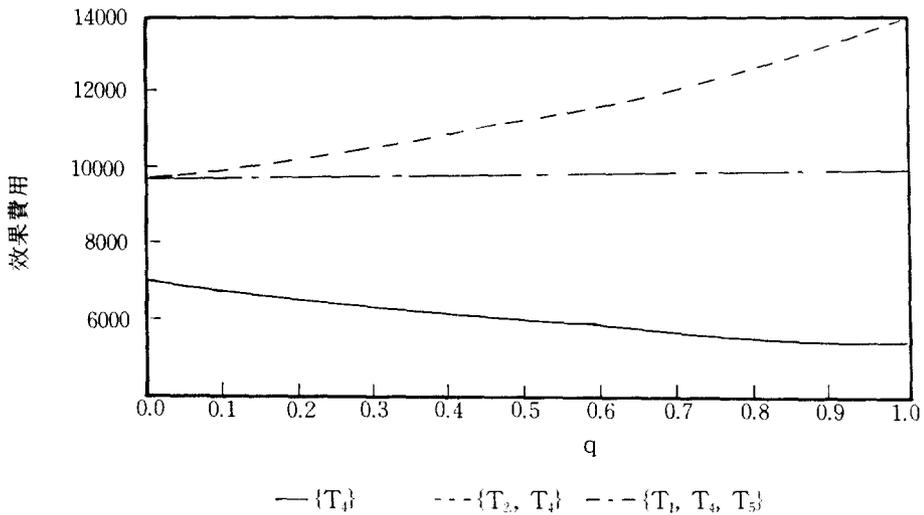
檢査組合	期待直接費用(\$)	期待效果	效果費用(\$)
$\{T_1\}$	900	$-0.39q+0.61$	$900 / (-0.39q+0.61)$
$\{T_2\}$	4,150	$0.45q+0.33$	$4,150 / (0.45q+0.33)$
$\{T_4\}$	4,300	$0.21q+0.60$	$4,300 / (0.21q+0.60)$
$\{T_5\}$	2,040	$0.82q-0.11$	$2,040 / (0.82q-0.11)$
$\{T_1, T_5\}$	2,940	$-0.69q+0.78$	$2,940 / (-0.69q+0.78)$
$\{T_2, T_4\}$	8,450	$-0.25q+0.87$	$8,450 / (-0.25q+0.87)$
$\{T_2, T_5\}$	6,190	$-0.05q+0.63$	$6,190 / (-0.05q+0.63)$
$\{T_3, T_5\}$	7,790	$-0.43q+0.78$	$7,790 / (-0.43q+0.78)$
$\{T_4, T_6\}$	27,300	$-0.41q+0.92$	$27,300 / (-0.41q+0.92)$
$\{T_1, T_2, T_4\}$	9,350	$-0.08q+0.82$	$9,350 / (-0.08q+0.82)$
$\{T_1, T_4, T_5\}$	7,240	$-0.01q+0.74$	$7,240 / (-0.01q+0.74)$
$\{T_2, T_3, T_4\}$	14,200	$0.18q+0.71$	$14,200 / (0.18q+0.71)$
$\{T_2, T_4, T_5\}$	10,490	$0.07q+0.72$	$10,490 / (0.07q+0.72)$
$\{T_2, T_4, T_6\}$	31,450	$0.21q+0.71$	$31,450 / (0.21q+0.71)$

[그림 5.1]에서 보면, 事前確率 q 가 0.5보다 작을 때는 檢査組合 $\{T_2, T_4\}$ 의 期待效果가 가장 크며, 0.5에서 0.6 사이에는 $\{T_1, T_4, T_5\}$ 의 期待效果, 0.6 이상에서 $\{T_1\}$ 의 期待效果가 最大値가 된다. 이것은 [그림 4.1]의 관계를 확인시켜 준다. 즉 q 가 작을 때는 $\{T_2, T_4\}$ 를 選別 檢査組合(screening battery)으로, q 가 클 때에는 $\{T_1\}$ 를 確認檢査組合(confirming battery)으로 선정하는 것이 보다 큰 效果를 기대할 수 있다는 것을 보여준다.



[그림 5.1] 檢査組合 例에 대한 最大 期待效果의 範圍

[그림 5.2]에서 效果費用은 事前確率 q의 全區間에 걸쳐서 檢査組合 {T₄}가 가장 낮은 값을, {T₂, T₄}가 가장 높은 값을 유지하고 있다.



[그림 5.2] 檢査組合 例에 대한 最小 效果費用의 範圍

[그림 5.1]과 [그림 5.2]의 결과로부터 事前確率 q가 낮을 때, 敏感度와 特效度の 값이 작을수록 期待效果는 낮아지기 때문에 期待費用도 역시 낮아진다. 또한 敏感度와 特效度の 差

가 클수록 效果費用의 曲線은 事前確率 q 의 變化에 보다 민감하게 反應한다.

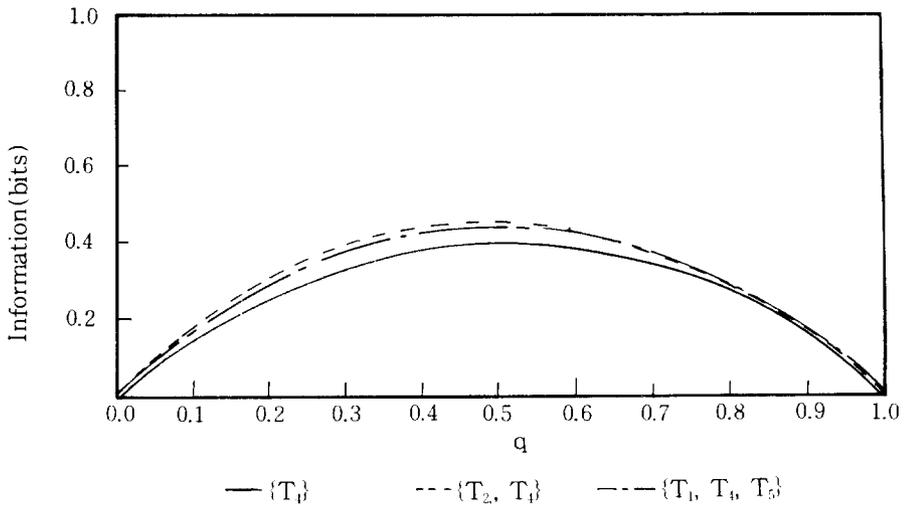
<表 5.4> 平均情報量 / 費用에 의한 合理的 檢査組合

檢査組合*	平均情報量	費用 (\$)	平均情報量 / 費用 ($\times 10^{-4}$)
{T ₁ }	0.1360	900	1.5111
{T ₄ }	0.4061	4,300	0.9444
{T ₂ }	0.2549	4,150	0.6142
{T ₁ , T ₄ , T ₃ }	0.4411	7,240	0.6092

* 平均情報量 / 費用이 比率要因 $k=0.6 \times 10^{-4}$ 보다 큰 檢査組合

한편 <表 5.2>의 14개 非劣位 檢査組合에 대하여 平均情報量 / 費用의 比率를 구하여 合理的 檢査組合을 選정한 結果가 <表 5.4>와 같다. 여기서 比率要因 $k=0.6 \times 10^{-4}$ 으로 定했다.

[그림 5.3]은 앞에서 例로 든 세가지 檢査組合 {T₁}, {T₂, T₄}, {T₁, T₄, T₃}에 대하여 事前確率 q 가 變함에 따라 各 檢査組合의 最大情報量을 도출할 수 있다.



[그림 5.3] 檢査組合 例에 대한 最大情報量의 範圍

平均情報量 基準으로는 事前確率 q 가 0.7보다 작을 때는 檢査組合 {T₂, T₄}, q 가 0.7보다 클 때는 {T₁, T₄, T₃}로부터 가장 많은 平均情報量을 제공받을 수 있다.

5.4 從屬的 檢査에 대한 考察

診斷檢査問題에서 모든 檢査는 통계적으로 條件附 獨立的이라는 假定下에 전개되었다. 이와 같은 假定에 따라 두 檢査 $T_i, T_j (i \neq j)$ 간의 關係는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\Pr(A \cap B | D) = \Pr(A | D) \cdot \Pr(B | D)$$

$$\Pr(A^c \cap B | D) = [1 - \Pr(A | D)] \cdot \Pr(B | D)$$

$$\Pr(A \cap B^c | D) = \Pr(A | D) \cdot [1 - \Pr(B | D)]$$

$$\Pr(A^c \cap B^c | D) = [1 - \Pr(A | D)] \cdot [1 - \Pr(B | D)]$$

여기서 A와 B는 檢査 T_i 와 T_j 가 陽性(혹은 陰性)반응을 나타낼 事象이고 D는 疾病狀態일 사상이다. 만약 檢査 T_i 와 T_j 가 獨立的이 아니라면 위의 關係는 성립될 수 없다. 즉 왼편의 條件附結合確率이 오른편의 條件附周邊確率의 積보다 클 수도 있고 작을 수도 있다. 따라서 檢査組合의 민감도와 特效도를 계산할 때 左右邊의 誤差가 상쇄되므로 檢査가 독립적이라는 假定下에 계산된 成果指數와 假定이 없을 때의 성과指數간의 誤差는 상대적으로 줄어든다. 예를 들어 민감도가 각각 0.6으로 동일한 檢査 세개를 포함하는 檢査組合의 민감도는 실제값이 0.6이어야 함에도 불구하고 독립적인 假定하에 계산하면 0.648이 된다. 또한 각 檢査의 민감도가 0.9인 경우에는 실제값이 0.9이어야 하나 계산된 값은 0.972가 된다. 물론 위 例는 最惡의 경우로서, 실제 상황에서는 相關係數가 1이 될 정도로 정확하게 일치되는 檢査는 존재하지 않으며 완전히 독립적인 檢査도 역시 거의 찾아볼 수 없다. 그러나 위 例에서 8%의 誤差率은 허용하기에 너무 크며, 檢査組合의 檢査수가 많을수록 오차도 증가하게 된다. 따라서 오차를 줄이기 위한 다른 방법을 고려하여야 한다.

이와 같은 문제를 해결하는 데 효과적인 방법 중 하나는 檢査組合 選定 알고리즘을 사용하기 전에 모든 可用한 자료에 대하여 群集分析(cluster analysis)을 실시하는 것이다. 군집분석을 이용하면 檢査는 각기 다른 相關水準에 따라 여러 集團으로 분류될 수 있다. 이때 의사 결정자는 문제에 따라 상관수준을 선택할 수 있다.

集團화된 檢査에 대하여 檢査組合 選定 알고리즘을 적용하기 위해서는 같은 집단에 속한

검사를 같은 檢査組合에 포함시키는 것을 방지하기 위한 制約條件式이 추가로 필요하다. 이를 위해 각 검사에 집단번호를 부여하여, 새로운 檢査組合을 구성할 때마다 검사의 집단번호를 먼저 확인한다. 만약 집단번호가 같은 검사가 두 개이상 발견된다면 그 검사조합은 더 이상 고려하지 않는다. 상관수준에 따라 검사를 집단으로 분류하기 위한 군집분석의 보다 구체적인 使用 例는 Pet-Edwards 등[29]의 研究를 참고할 수 있다.

VI. 要約 및 結論

醫療 診斷시스템에 대한 보다 正確하고 安全한 診斷을 위하여 다양한 종류의 高價 檢査 裝備와 試藥이 속속 개발되고 있다. 그러나 이것은 醫療費用의 급속한 增加勢를 유발한다. 이와같이 公共投資로서 醫療費가 증가함에 따라 醫師를 포함한 醫療機關의 管理者는 個人의 건강에 대한 豫防과 治療次元에서 뿐만 아니라, 巨視的 觀點에서 醫療資源의 經濟的 配分에 대한 社會的 關心과 責任을 느끼게 되었다. 따라서 醫療資源의 效率的 配分을 위하여 診斷檢査에 대한 費用-效果 分析方法의 開發과 適用의 必要性이 강조되고 있다.

本 研究에서는 診斷檢査의 選定을 위한 費用-效果 分析方法을 모색하였고, 그 結果를 다음과 같은 다섯가지로 要約하였다.

첫째, 檢査의 一般적 成果指數로서 敏感度와 特效度の 導入이다. 이 두 가지 성과지수는 事前確率인 有病率에 영향을 받지 않는 安定的인 값으로 母數로서 취급된다.

둘째, 複數檢査의 실시에 의해 구성된 檢査組合의 指數的으로 과생되는 수많은 意思決定 代案에 대한 診斷을 위하여 相衝臨界值規則과 過半數規則을 診斷規則으로 설정하였다. 두 가지 진단규칙 모두가 單一檢査의 成果指數인 敏感度와 特效도에 근거하였으며, 檢査組合의 成果指數는 단일검사의 성과지수의 積에 의해 계산되었다. 즉, 여기서 검사조합을 구성하는 單一檢査는 條件附 獨立이라는 것을 의미한다.

셋째, 多目的 最適化 方法에 의해 檢査組合의 敏感度와 特效度を 각각 最大化하며, 費用은 最小化하는 非劣位 檢査組合 選定 알고리즘이 개발되었으며, 非劣位 檢査組合으로부터 選好 檢査組合을 선정하기 위한 處方的 費用-效果 分析方法이 모색되었다. 處方的 分析方法은

成果指數와 費用 및 效用間의 관계를 事前確率을 媒介變數로 하여 敏感度分析을 실시하였다. 그 결과는 다음과 같다.

① 두 檢査組合의 費用이 같을 때, 事前確率이 작은 경우 特效度가 큰 檢査組合을 選別 檢査組合으로, 事前確率이 큰 경우 敏感度가 큰 檢査組合을 確認 檢査組合으로 선정하는 것이 보다 큰 效用을 기대할 수 있다.

② 期待效果가 1이면 效果費用은 期待直接費用과 같고, 期待效果가 1보다 작으면 效果費用은 期待直接費用을 초과한다. 또한 期待效果가 0에 가까워 질수록 效果費用은 무한대로 접근한다. 즉 이때의 檢査組合은 전혀 效果가 없는 것이다.

③ 敏感度와 特效度の 差가 클수록 效果費用은 事前確率에 커다란 영향을 받는다. 또한 事前確率을 잘못 추정된 상태에서 수행된 檢査組合의 效果費用은 期待直接費用을 훨씬 초과하게 된다. 따라서 診斷檢査에 대한 效果費用의 추정은 단순히 直接費用만을 고려하는 것보다 의학적으로 훨씬 현실적인 접근이 된다.

④ 事前確率에 따라 각 檢査組合에 대한 最大情報量을 도출할 수 있다.

네째, 多數의 검사를 포함하는 短期分析檢査의 데이터베이스에 대하여 檢査組合 選定을 위한 分析方法을 적용한 결과, 이 分析方法은 檢査의 濫用과 誤用을 방지하고 檢査의 效用提高에 기여할 수 있는 選好 檢査組合을 導出하여 불필요한 檢査와 검사실시로 인한 逆機能的 副作用을 방지하는데 有效性이 있는 것으로 평가할 수 있다.

다섯째, 診斷檢査問題에서 檢査의 條件附 獨立性이 유지되지 않을 경우에 앞에서 개발된 分析方法을 어떻게 適用할 것인가 하는 문제가 제기될 수 있다. 여기서 중요한 論點은 單一 檢査 結果에 대한 結合確率分布의 可用 여부에 달려있다. 만약 結合確率分布가 既知이면, 從屬的인 檢査를 위하여 현재의 방법을 수정하는 것은 별로 어려운 일이 아니다. 예컨대, 앞에서 제시된 바와 같이 群集分析에 의해 상이한 相關水準에서 검사를 集團化하고 같은 집단내의 검사는 같은 檢査組合에 포함되지 않도록 한다면, 計算誤差는 許容限界內에 들 수 있다.

결론적으로 診斷시스템에서 檢査選定을 위한 費用-效果分析은 既存의 節次와 方法에 대한 代替手段이 아니고 補助手段이다. 診斷시스템에서 意思決定分析의 限界는 診斷檢査問題 고유의 多屬性과 危險性, 效用에 대한 환자의 不安定性, 不確實한 狀況下의 意思決定으로부터 기인한다. 더욱이 醫師는 慣行처럼 여기는 醫療節次와 處置에 의한 명확한 選擇을 선호하기 때문에 確率的으로 思考하는 것에 대해 주저하는 경향이 있다. 이와같은 障礙와 限界에도

불구하고 本 研究는 診斷檢査問題를 費用-效果的으로 해결하는데 도움을 줄 수 있고, 환자의 選好에 대해 의사의 신속하고 적절한 意思決定을 가능하게 한다. 또한 費用-效果分析은 檢査選定에 대한 일종의 意思決定支援的 役割을 수행하기 때문에 意思決定者間의 의사소통을 향상시키며, 多屬性間의 相衡關係를 명확하게 하고, 意思決定者에게 意思決定이 合理的이고 一貫性을 유지한다는 確信을 제공한다.

참 고 문 헌

1. Abrams, H. L. "The Overutilization of X-rays," *New Engl. J. Med.*, Vol.300, 1979, pp.1213-1216.
2. Ashby, J., F. J. de Serres, M. Draper, M. Ishidate, Jr., B. H. Margolin, B. E. Matter, and M. D. Shelby eds., Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens, Report of the International Programme on Chemical Safety Collaborative Study on In Vitro Assays, *Progress in Mutation Research*, Vol.5, Amsterdam: Elsevier, 1985.
3. Basili, V. R. and R. W., Selby, "Comparing the Effectiveness of Software Testing Strategies," *IEEE Trans. Software Engineering*, Vol.SE-13, No.12, 1987, pp. 1278-1296.
4. Chang, C., "Dynamic Programming as Applied to Feature Subset Selection in a Pattern Recognition System," *IEEE Trans. Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-3, No.2, 1973, pp.166-171.
5. Chankong, V., Y. Y. Haines, H.S. Rosenkranz, and J. Pet-Edwards, "The Carcinogenicity Prediction and Battery Selection(CPBS) Method: A Bayesian Approach," *Mutation Res.*, Vol.153, No.3, 1985, pp.135-166.
6. Chusho, T. "Test Data Selection and Quality Estimation Based on the Concept of Essential Branches for Path Testing," *IEEE Trans. Software Engineering*, Vol. SE-13, No.5, 1987, pp.509-517.
7. de Serres, F. J. and J. Ashby, *Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens*, Amsterdam: Elsevier /North Holland, 1981.
8. Duda, R. O. and P. E. Hart, *Pattern Classification and Scene Analysis*, John Wiley & Sons, New York, 1973.
9. Egan, J. P. and F. R. Clarke, "Psychophysics and Signal Detection," In J. B. Sidowsky(ed), *Experimental Methods and Instrumentation in Psychology*, McGraw-Hill, New York, 1966.

10. Fineberg, H. V., "Clinical Chemistries: The High Cost of Low Cost Diagnostic Tests," *In Processing of the 1977 Sun Valley Forum on Medical Technologies-The Culprit behind Health Care Cost ?* August 1977.
11. Garrette, N. E., H. F. Stack, M. R. Gross, and M. D. Waters, "An Analysis of the Spectra of Genetic Activity Produced by Known or Suspected Human Carcinogens," *Mutat. Res.*, Vol.134, 1984, pp.89-111.
12. Goodenough, J. B. and S. L. Gerhart, "Toward a Theory of Test Data Selection," *IEEE Trans. Software Engineering*, Vol.SE-1, No.2, 1975, pp.156-173.
13. Green D. M. and J. A. Swets, *Signal Detection Theory and Psychophysics*, Krieger, Huntington, New York, 1974.
14. Griner, P. F. and R. J. Glaser, "Misuse of Laboratory Tests and Diagnostic Procedures," *New Engl. J. Med.*, Vol. 307, 1982, pp.1336-1339.
15. Hershey, J. C., R. D. Cebul., and S. V. Williams, "Clinical Guidelines for Using Two Dichotomous Tests," *Med. Decis. Making*, Vol.6, 1986, pp.68-78.
16. Köksalan, M. M., M. H. Karwan, and S. Zionts, "An Improved Method for Solving Multiple Criteria Problems Involving Discrete Alternatives," *IEEE Trans. Systems, Man, and Cybernetics*, Vol.SMC-14, No.1, 1984, pp.24-34.
17. Köksalan, M. M., "Identifying and Ranking a Most Preferred Subset of Alternative in the Presence of Multiple Criteria", *Naval Research Logistics*, Vol.36, 1989, pp.359-372.
18. Korhonen, P., J. Wallenius, and S. Zionts, "Solving the Discrete Multiple Criteria Problem Using Convex Cones," *Management Science*, Vol.30, No.11, 1984, pp. 1136-1345.
19. Lee, C. Y., L. Carmony, M. Evens, F. Naeymi-Rad, and D. Trace, "A Test Selection Module for MEDAS," *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care*, 1991, pp. 706-710.
20. Lusted, L. B., "General Problems in Medical Decision Making, with Comments on ROC Analysis," *Seminars Nucl Med*, Vol.8, 1978, pp.299-306.

21. Mayer, M., "Unnecessary Laboratory Tests in Diagnosis and Treatment," *Harefuah*, Vol.120, No.2, 1991, pp.66-69.
22. McNeil, B. J., E. Keeler, S. J. Adelstein, "Primer on Certain Elements of Medical Decision Making," *New Engl. J. Med.*, Vol.293, 1975, pp.211-215.
23. Metz, C. E. "Basic Principles of ROC Analysis," *Seminars Nucl. Med.*, Vol.8, 1978, pp.283-298.
24. Metz, C. E., D. J. Goodenough, and K. Rossmann, "Evaluation of Receiver Operating Characteristic Curve Data in Terms of Information Theory, with Applications in Radiography," *Diagnostic Radiology*, Vol.109, November 1973, pp. 297-303.
25. Munoz, C. U., "An Approach to Software Product Testing," *IEEE Trans. Software Engineering*, Vol.14, No.11, 1988, pp.1589-1596.
26. National Academy of Sciences, *Evaluation of Cyclamate for Carcinogenicity*, National Academy Press, Washington, D. C., 1985.
27. Palajda, M. and H. S. Rosenkranz, "Assembly and Preliminary Analysis of a Genotoxicity Data Base for Predicting Carcinogens," *Mutat. Res.*, Vol.153, 1985, pp.79-135.
28. Pet-Edwards, J., V. Chankong, H. S. Rosenkranz, and Y. Y. Haimes, "Application of the Carcinogenicity Prediction and Battery Selection(CPBS) Method to the Gene-Tox Data Base," *Mutat. Res.*, Vol.153, 1985a, pp.187-200.
29. Pet-Edwards, J., V. Chankong, H. S. Rosenkranz, and Y. Y. Haimes, "Cluster Analysis in Predicting the Carcinogenicity of Chemicals Using Short-term Assays," *Mutation Research*, Vol.153, 1985b, pp.167-185.
30. Rosenkranz, H. S., J. Pet-Edwards, V. Chankong, and Y. Y. Haimes, "Assembling a Battery of Assays to Predict Carcinogenicity: a Case Study," *Mutation Research*, Vol.141, 1984, pp.65-68.
31. Segaar, R. W., J. H. Wilson, and J. D. Habbema, "Test Selection in Jaundice: A Comparison between Physician Behavior and a Diagnostic Model," *Methods Inf.*

- Med.*, Vol.31, No.1, 1992, pp12-17.
32. Shannon, C. E. and W. Weaver, *The Mathematical Theory of Communication*, 2nd edition, Univ. of Illinois Press, Chicago, 1963.
33. Shehadi, W. H. and G. Toniolo, "Adverse Reactions to Contrast Media," *Radiology*, Vol.136, pp.299-302.
34. Swets, J. A., "Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems," *Science*, Vol.240, No.3, June 1988, pp.1285-1293.
35. Swets, J. A. "Indices of Discrimination or Diagnostic Accuracy: Their ROCs and Implied Models," *Psychol. Bull.* Vol.99, 1986, pp.100-117.
36. Swets, J. A., "Form of Empirical ROCs in Discrimination and Diagnostic Tasks: Implications for Theory and Measurement of Performance," *Psychol. Bull.* Vol.99, 1986, pp.181-198.
37. Swets, J. A., "ROC Analysis Applied to the Evaluation of Medical Imaging Techniques," *Invest. Radiol.*, Vol.14, 1979, pp.109-121.
38. Wachtel, T., A. W. Moulton, J. Pezzullo, and M. Halmolsky, "Inpatient Management Protocols to Reduce Health Care Costs," *Med. Decision Making*, Vol.6, 1986.
39. Wallace, D. R. and R. V. Fujii, "Software Verification and Validation: An Overview," *IEEE Software*, May 1989, pp.10-17.
40. Weinstein, M. C. and H. V. Fineberg, *Clinical Decision Analysis*, Saunders, Philadelphia, 1980.
41. Zeleny, M., *Multiple Criteria Decision Making*, McGraw-Hill, New York, 1982.
42. Zionts, S., "A Multiple Criteria Method for Choosing Among Discrete Alternatives," *European J. of Operational Research*, Vol. 21, No. 7, 1981, pp.143-147.

