

## Logit, Probit, S형Emax로 계산된 효과농도의 추정값을 서로 비교할 수 있을까?

동아대학교 의과대학 마취과학교실

이 수 일 · 황 기 백 · 백 창 열

= Abstract =

### The Relationship of the Estimates of Effective Concentration Calculated by Logit, Probit, and Sigmoid Emax

Soo-il Lee, M.D., Gi Baeg Hwang, M.D., and Chang Yeoul Baik, M.D.

Department of Anesthesiology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

**Background:** This study is to demonstrate that the estimates of effective concentration (EC) inferred by logit, probit, and sigmoid Emax can be declared to be similar.

**Methods:** The estimates of EC (5, 25, 50, 75, 95 [%]) of 24 vecuronium concentration-single twitch response data were obtained with three pharmacodynamic methods. A paired t-test with Bonferroni's correction was used.

**Results:** The distribution of estimates by probit were narrower than that of those by logit and sigmoid Emax. The estimates of logit and sigmoid Emax were closely similar.

**Conclusions:** It suggests that the EC estimates of other paper analysed by the different pharmacodynamic method could be lower or higher. (**Korean J Anesthesiol 2002; 43: 345~347**)

**Key Words:** Logit; pharmacodynamics; probit; sigmoid Emax.

## 서 론

약역학(특정량 반응검정[quantal response assays] 또는 용량-반응관계)을 분석하는 모수적 방법은 정규, logistic, uniform 등과 같은 tolerance distributions에 의거하고 있다.<sup>1,2)</sup> 이 중에서 근이완제의 용량-반응 관계분석은 저자마다 각각 logit,<sup>3)</sup> probit<sup>4)</sup> 또는 S형Emax<sup>5)</sup>를 이용하여 효과용량(effective dose)을 구한다.

Y축으로 logit분석은  $\text{logit}(\% \text{효과} / [100 - \% \text{효과}])$ 을, probit은 정규확률분포를 사용하며 X축으로 둘 다 로그농도를 사용하고 직선회귀로 효과용량 또는 농도를 구한다. 그리고 S형Emax는 Hill 공식( $\text{효과} = \text{최대효과} \times \text{농도}^V / [50\% \text{효과농도}^V + \text{농도}^V]$ )을 이용하여 용량-반응관계를 분석한다.

Probit과 logit의 극단의 추정 값에 차이가 있다고 하는 보고가<sup>1)</sup> 있는가 하면 매우 유사하다고 하는 보고도<sup>6)</sup> 있다.

그래서 백서의 횡격막-신경 표본에서 측정된 vecuronium 농도-단순연축 반응 자료를 위의 세 분석법으로 추정한 효과농도(effective concentration, EC)인 EC<sub>5</sub>, EC<sub>25</sub>, EC<sub>50</sub>, EC<sub>75</sub>, EC<sub>95</sub> 등을 비교하여 어떤 관계가 있는지를 점검하기 위해 연구를 시행하였다.

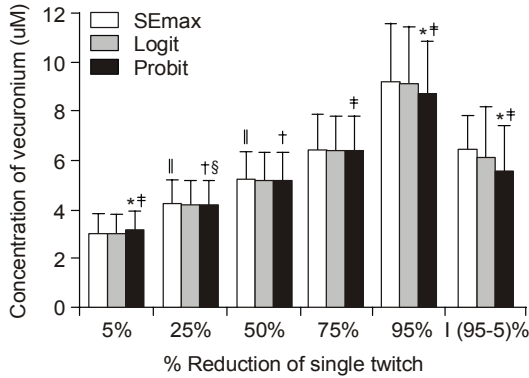
논문접수일 : 2001년 12월 26일

책임저자 : 이수일, 부산시 서구 동대신동 3-1

동아의료원 마취과, 우편번호: 602-715

Tel: 051-240-5390, Fax: 051-247-7819

E-mail: silee@daunet.donga.ac.kr



**Fig. 1.** The distribution of estimates of vecuronium EC calculated by probit is narrower than that of those by logit and sigmoid Emax. The values are mean ( $\pm$  SD). SEmax = sigmoid Emax, I (95-5)% = interval between EC<sub>95</sub> and EC<sub>5</sub>. \*P < 0.0001 vs sigmoid Emax, † P < 0.01 vs sigmoid Emax, ‡ P < 0.0001 vs logit, § P < 0.01 vs logit, ‖ P < 0.015 vs logit.

**대상 및 방법**

백서의 횡격막-신경 표본에서 얻은 vecuronium 농도-반응 자료 중에서 24개의 단순연축 자료를 S형Emax (Winnonln<sup>®</sup>), logit과 probit으로 분석하여 EC (5, 25, 50, 75, 95 [%])를 구하였다. 이 값들을 쌍체 t-test (Bonferroni 교정)로 처리하여 유의성을 점검하였다 (Fig. 1). 유의수준을 0.05 미만으로 정하였다. 값은 평균( $\pm$  표준편차)으로 기술하였다.

**결 과**

Fig. 1에서 보듯이 S형Emax와 logit으로 계산된 EC는 차이가 거의 없었다. 그러나 probit으로 계산된 EC가 다른 두 방법의 것보다 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그리고 probit의 EC<sub>5</sub>와 EC<sub>95</sub>가 각각 제일 컸고, 제일 작았다. 양끝의 차이의 폭(= EC<sub>95</sub> - EC<sub>5</sub>)은 probit의 EC에서 제일 작았다.

**고 찰**

Hill공식을 사용하는 산소해리곡선에서 산소포화도가 20% 이하와 90% 이상인 부분의 산소분압이 환자마다 다를 수 있다고<sup>7)</sup> 하였듯이 약물의 용량(또는 농

도)-반응 관계 중 반응분포의 양끝(two tail regions of distribution)에 해당하는 용량(농도)의 값을 정확하게 추정하기 어려워서 인지는 몰라도 여러 가지 약역학 분석법들을 사용하고 있는 상황이다.<sup>1,2)</sup> 그 중에서 주로 probit, logit과 S형Emax를 주로 사용하고 있다. 그래서 이것들의 추정 값을 비교하였다.

Copenhaver와 Mielke는<sup>1)</sup> 발표된 자료를 분석한 결과 probit, logit과 quantit의 ED<sub>50</sub>의 추정 값이 서로 비슷하였지만 probit, logit과 quantit의 ED<sub>99</sub>의 추정 값에 큰 차이가 있었다고 하였다. 이와 마찬가지로 본 조사에서도 vecuronium의 EC<sub>50</sub>에서 세 분석법 사이에 통계적 차이는 있었지만 S형Emax는 5.23 ( $\pm$  1.12) $\mu$ M, logit은 5.21 ( $\pm$  1.11) $\mu$ M, probit은 5.21 ( $\pm$  1.11) $\mu$ M 이기에 거의 차이가 없다고 하여도 무리가 없겠다. 그리고 극값인 EC<sub>5</sub>와 EC<sub>95</sub>에서는, 반응을 probit과 logit으로 변환하고 직선화시켜 구하면 두 변환효과가 매우 유사하다고 하였지만,<sup>6)</sup> 본 연구에서는 probit의 추정값들이 다른 두 분석법의 것들과 유의한 차이를 보였다.

Omega 분포에서  $v = 1$ 일 때의 logistic 분포(logit 분포)가  $v = 2$ 일 때의 유사한 정규분포보다 양끝의 폭이 좁아진다.<sup>1)</sup> 그래서 EC<sub>5</sub>에서 EC<sub>95</sub>까지의 폭이 probit에서 더 좁은 것 같다. 위에 언급한 근이완제의 약역학분석법들 중 어느 것이 참값에 가까운지를 점검하는 실험을 시행할 필요가 있다고 생각한다.

근이완제의 임상 약역학을 연구하는 의학자들을 위한 지침서에도 probit과 logit을 용량-반응 관계의 분석에 사용할 것을 추천하고 있다.<sup>8)</sup> 그러나 비록 분석법에 따른 비탈분극성 근이완제의 ED<sub>95</sub>의 차이가 작을지라도 ED<sub>95</sub>의 3-4배인 삼관용량을 일시주사하는 경우 그 차이가 상당히 커질 것이다. 그러므로 참값을 잘 반영하는 근이완제의 약역학분석법으로 통일하는 것이 좋을 것 같다.

Probit과 logit을 사용한 용량-반응 관계의 분석에 적어도 세 개 이상의 용량-효과의 자료가 필요하다고 하였다.<sup>8)</sup> 본 연구에서도 probit과 logit은 세 개 이상의 농도-반응 자료로 EC를 추정하였다. 그러나 Winnonln<sup>®</sup>으로 분석된 S형Emax는 네 개 이상의 농도-반응 자료를 필요로 하였다.

끝으로 다른 용량-반응 분석법을 사용한 논문의 효과농도(용량)를 인용할 때 probit의 5% 효과농도가 logit이나 S형Emax의 것 보다 크고 95%효과농도는

그 반대라는 것을 알아야 하겠다. 그리고 근이완제의 약역학 분석에서 참값을 잘 반영하는 분석법으로 통일하여 사용하는 것을 제안하고 싶다.

### 참 고 문 헌

1. Copenhaver TW, Mielke PW: Quantit analysis: A quantal assay refinement. *Biometrics* 1977; 33: 175-86.
  2. Prentice RL: A generalization of the probit and logit methods for dose response curves. *Biometrics* 1976; 32: 761-8.
  3. Koscielniak-Nielsen ZJ, Law-Min JC, Donati F, Bevan DR, Clement P, Wise R: Dose-response relationships of doxacurium and its reversal with neostigmine in young adults and healthy elderly patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 845-50.
  4. Engbaek J, Ording H, Pedersen T, Viby-Mogensen J: Dose-response relationships and neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium during ketamine anaesthesia. *Br J Anaesth* 1984; 56: 953-7.
  5. O'Hara DA, Fragen RJ, Shanks CA: The effects of age on the dose-response curves for vecuronium in adults. *Anesthesiology* 1985; 63: 542-4.
  6. Armitage P, Berry G: *Statistical methods in medical research*. 2 nd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publication. 1987, pp 364-7.
  7. Aberman A, Cavanilles JM, Weil MH, Shubin H: Blood P<sub>50</sub> calculated from a single measurement of pH, Po<sub>2</sub>, and So<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1975; 38: 171-6.
  8. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al: Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74.
-