변동 상대적 역가로 일반화된 반응표면 모형으로 강직소실에 미치는 Rocuronium과 Vecuronium의 상호작용 분석

동아대학교 의과대학 마취통증의학교실

이종환 · 이수일 · 이승철 · 조원준

Analysis of the rocuronium-vecuronium interaction on tetanic fade based on a generalized response surface model with varying relative potencies

Jong-Hwan Lee, Soo-il Lee, Seung Cheol Lee, and Won Joon Cho

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

Background: Some studies have shown that rocuronium and vecuronium have additive, or synergistic effects on muscle relaxation based on the Loewe additivity. Therefore, we performed a fit of tetanic fade data to a generalized response surface model with varying relative potencies proposed by Kong and Lee (KLGRS) to evaluate the usefulness of KLGRS for capturing the interspersed drug interactions and to characterize the interaction between the two drugs.

Methods: Left phrenic nerve-hemidiaphragms (Male Sprague-Dawley rats, 150–250 g) were mounted in Krebs solution. Supramaximal electrical stimulation (0.2 ms, rectangular) of 50 Hz for 1.9 s to the phrenic nerve evoked tetanic contractions that were measured with a force transducer. Each preparation was exposed to one of 4 vecuronium concentrations (0.0, 1.5, 2.5, and 3.0 μ M), or one of 4 rocuronium concentrations (0.0, 3.0, 4.5, and 5.5 μ M). Subsequently the adequate amount of rocuronium was added to a vecuronium bath and that of vecuronium was added to a rocuronium until an 80–90% increase in tetanic fade was achieved. We then fitted the modified KLGRS models to the above data, after which we selected the best model, based on 5 methods for determining goodness of fit. Using this method, we obtained the response surface, as well as contour plots for the response surface (i.e. isoboles), the polynomial function and the interaction index.

Results: The model with the constant relative potency ratio and 8 parameters was found to best describe the results, and this model reflected well the characteristics of the raw data. In addition, the two drugs showed a synergistic interaction in almost every area and an antagonistic one in a very narrow area.

Conclusions: KLGRS was found to be a useful method of analyzing data describing interspersed drug interactions. The interaction between rocuronium and vecuronium was found to be synergistic. (Korean J Anesthesiol 2009; 56: 559–66)

Key Words: A generalized response surface model, Drug interaction, Goodness of fit, Interaction index, Rocuronium, Vecuronium.

서론

마취는 약물 상호작용을 응용하는 진료행위다. 전신마취는 적어도 최면제와 진통제를 병용하여 유도되거나 유지된

다. 흡입마취제와 GABA효능제(예: propofol, barbiturates, etomidate, benzodiazepine)를 포함하는 최면제와 진통제(특히 아편유사제) 간의 상호작용을 추구하는 연구물이 많이 발표되어 왔다[1-5]. 근이완제 간의 상호작용을 추구한 연구들이 나와 있지만, 대개 두 약물의 25% 효과용량이나 농도를 동시에 투여한 반응을 50% 등효과곡선에 의거해 상승, 길항, 부가 등으로 판명하여 왔다(일명 대각선 분석)[6-10]. 또는 작용시간의 연장과 같은 간접적 변수를[11,12] 이용하여 상호작용을 추정하는 방법에서 벗어나지 못하였다. 물론 rocuronium과 vecuronium의 병용이 신경근 전달의 강직소실에 어떤 상호작용을 하는가에 대한 연구도 없다.

작용기전이나 용량-반응 관계의 성질에 관계없이 약물 간

Received: January 30, 2009.

Accepted: March 26, 2009.

Corresponding author: Soo-il Lee, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Dong-A University Medicine College, 1, Dongdaeshin-dong 3ga, Seo-gu, Busan 602-715, Korea. Tel: 82-51-240-5390, Fax: 82-51-247-7819, E-mail: silee@dau.ac.kr

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

의 상호작용을 분석할 수 있는 Loewe 부가모형(Loewe additivity)[13] 무상호작용(no interaction)의 기준모형(reference model)으로 널리 사용되고 있다[14,15].

하나의 실수(real number)로 된 상호작용모수를 갖는 모수적 약역학 모형이 반응표면에 나타난 약물들의 여러 가지 상호작용의 분산을 제대로 반영하지 못 한다[1]. 이를 개선하기 위해 Kong과 Lee가[16] 변동 역가비로 일반화된 반응표면 모형(generalized response surface model with varying relative potency, KLGRS)을 창안하였다. 모수가 많고 복잡하기 때문에 모수를 감소하면서 자료에 회귀하여 최소의 모수로 자료를 잘 반영하는 방정식의 모형을 선정해서 상호작용의 분석에 사용한다. 이렇게 선정된 방정식으로 구한 반응표면, 등효과곡선 및 상호작용 다항식과 상호작용지수의 분포를 Loewe 부가모형과 비교해 상호작용의 양상과 크기를 해석한다.

신경근 접합부의 강직소실에 rocuronium과 vecuronium의 병용이 일으키는 상호작용을 밝히고 원자료(raw data)의 상호작용 분포를 반영하는 KLGRS의 유연성을 점검하고자 rocuronium과 vecuronium을 적용한 흰쥐의 반횡격막에서 수집한 강직소실의 자료를 KLGRS으로 분석하였다.

대상 및 방법

연령이 5-7주(체중 150-250 g)인 흰쥐(Sprague Dawley) 수컷을 케타민 100 mg/kg의 미추주위 주사로 마취하였다. 반횡격막-횡격신경을 함께 절제하여 산소로 포화된(산소 95%, 탄산가스 5%) 크랩스용액(NaCl 118, KCl 5, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 30, KH₂PO₄ 1, glucose 11 [mM])이 담겨 있는 수조(20 ml)에 장착하였다. 횡격막인대를 철사로 힘전환기(Model 1030TM, UFI, Morro Bay, CA, USA)에 연결하였다. 수조 용액의 온도는 32°C에 고정하였다. 횡격신경을 신경자극기(Model ML112TM, ADInstruments Pty Ltd, Bella Vista, NSW, Australia)에 연결하였고 자극지속시간이 200 μ s인 직사각형의 최대상 자극을 주었다. 실험 약물을 첨가하기 전에 50 Hz의 강직자극을 1.9초간 횡격신경에 가해 횡격막 수축장력을 자료획득 소프트웨어(MacLab; ADInstruments, Australia)를 사용한 Power Macintosh 7100 (Apple Computer, Cupertino, CA, USA) 상에서 계수화하여 저장하였다.

상호작용을 점검하기 위해 수조의 vecuronium 농도가 0.0, 1.5, 2.5, 3.0 μ M 그리고 수조의 rocuronium 농도가 0.0, 3.0, 4.5, 5.5 μ M 되도록 한 후 각 농도에서 20분간 대기하고 강직소실을 측정하였다. 이어 vecuronium 수조에 rocuronium을, rocuronium 수조에 vecuronium을 첨가하여 각각의 농도를 강직소실이 약 80-90%까지 증가하도록 점차 증가하였다.

KLGRS model은 다음과 같다[16].

$$\log \frac{Z}{(100-Z)} = \beta_0 + \beta_1 \log \left(X + \rho Y + f(X, Y; \gamma, \delta) (X\rho Y)^{\frac{1}{2}} \right) \quad \text{----- 1}$$

$$\rho(Y) = \frac{X_{\text{iso}}}{Y_{\text{iso}}} = 10^{\frac{(\gamma_1 + \gamma_2 \log \frac{X}{X_{\text{iso}}})}{10^{(\gamma_1 + \gamma_2 \log \frac{X}{X_{\text{iso}}})} + Y}} \quad \text{----- 2}$$

$$f(X, Y; \gamma, \delta) = \delta_0 + \delta_1 X^{\frac{1}{2}} + \delta_2 (\rho Y)^{\frac{1}{2}} + \delta_3 X + \delta_4 \rho Y + \delta_5 (X\rho Y)^{\frac{1}{2}} \quad \text{----- 3}$$

$$\text{Interaction index} = \left[1 + \frac{f(X, Y; \gamma, \delta) (X\rho Y)^{\frac{1}{2}}}{X + \rho Y} \right]^{-1} \quad \text{----- 4}$$

X: vecuronium 농도, Y: rocuronium 농도, Z: % 효과, ρ : relative potency, X_{iso} 과 Y_{iso} : 단독 투여했을 때 같은 효과를 갖는 각 약물의 농도, $f(X, Y; \gamma, \delta)$: GRS model의 상호작용 다항식.

최상의 적합(optimal fit)에 방정식-1의 모든 모수가 필요한 것은 아니다. 그래서 Tablecurve3D[®] (version 4.0 for widows, SYSTAT Software Inc, CA, USA)를 사용해 강직소실 자료를 방정식-1의 모수를 수정한 여러 가지 모형에 회귀하였다. 어느 방정식이 자료의 정보에 가장 적합하게 회귀되는지를 다음과 같은 값을 계산하여 결정하였다: 각 모수의 신뢰구간이 "0"을 포함하는지를 결정하는 t-test의 P값, 전체적인 적합을 보는 잔차(residual)에 근거한 F-test의 값, 독립변수가 종속변수를 설명하는 크기를 나타내는 회귀분석의 결정계수(r^2), F 값이 1보다 크면 클수록 부적합한 방정식 모형이라고 판단하는 lack of fit의 F-test를 방정식모형에 자료를 Tablecurve3D[®]로 회귀하여 구하였다[17]. 여기에 더하여 자료가 갖고 있는 정보가 회귀로 소실된 양을 계산하는 Akaike Information Criterion (AIC)을 계산하였다[18]. 위의 다섯 값을 서로 비교하여 가장 적합한 방정식 모형을 선정하였고[16,17,19] 이외 육안으로 등효과선을 비교, 관찰하여 자료가 갖는 정보를 잘 반영하고 있는가를 판가름하였다[17].

상대적 역가비의 방정식 2에서 $\gamma_2 = 0$ 으로 설정하고 회귀해서 구한 $\gamma_1 = -0.2536$ ($\rho: 0.5577$)을 모수가 아닌 실수로 방정식에 대입한 모수 8개를 갖는 방정식(final model)이 가장 적합도가 좋은 방정식으로 선정되었다(Table 1). 이를 Tablecurve3D[®]로 처리하여 방정식의 모수를 구하고 상호작용 다항식의 값과 상호작용 지수를 계산하여 반응표면에 의한 상호작용을 분석하였다. Vecuronium과 rocuronium의 단독 효과농도를 선정된 방정식모형으로 계산하여 5%, 25%, 50%, 75%, 95% 효과농도를 구했다. 전모수 방정식-1 (full model)로도 효과농도와 상대적 역가비를 구하였다.

자료의 반응표면과 선정된 KLGRS 모형의 반응표면에서 강직소실의 효과가 5%, 25%, 50%, 75%, 95%인 각각의 등

Table 1. Evaluation Results of Representative Models from KLGRS for Goodness of Fit

Deletion of Pmt (No of Pmt)	Adjusted r^2	F-value of regression	Lack of fit	No of Pmt $P > 0.05$	AIC
No deletion (10)	0.8175	72.850	2.389	2	75.092
$\gamma_2 = 0$ (9)	0.8171	81.597	2.370	1	74.521
$\delta_3 = 0$ (9)	0.8070	79.834	2.469	2	77.140
$\delta_1 = 0, \delta_3 = 0$ (8)	0.8264	89.981	2.492	2	77.680
Fixed $\gamma_1, \gamma_2 = 0$ (8)	0.8378	107.457	1.736	1	56.193
Fixed $\gamma_1, \gamma_2 = 0, \delta_3 = 0$ (7)	0.8346	122.294	1.813	1	58.130

AIC: Akaike information criterion, No of Pmt: number of parameter, Fixed $\gamma_1 = -0.2536$, KLGRS: generalized response surface by Kong and Lee, Lack of fit: when this lack of fit F-statistic is significant (> 1), the model may be inadequate, No of Pmt $P > 0.05$: number of parameter which is $P > 0.05$ in t-test of parameter.

Table 2. The Values and P values (of T-Test) of Parameters for Generalized Response Surface

Parm	Full model			Final model		
	Value	Std error	$P > t $	Value	Std error	$P > t $
γ_1	-0.3790	0.1309	0.0044	-0.2536		
γ_2	0.1707	0.1766	0.3357	0		
β_0	-3.1343	0.2767	0.0000	-3.3128	0.2086	0.0000
β_1	6.5897	0.5794	0.0000	6.9861	0.4184	0.0000
δ_0	8.6578	3.3038	0.0098	8.8169	3.2622	0.0078
δ_1	-6.5934	3.0683	0.0334	-6.6624	3.0377	0.0300
δ_2	-7.8889	2.7908	0.0054	-8.2887	2.6653	0.0023
δ_3	1.4090	0.7577	0.0652	1.3876	0.7452	0.0648
δ_4	1.5919	0.6482	0.0153	1.7620	0.5689	0.0024
δ_5	3.2881	1.2222	0.0081	3.4289	1.1786	0.0042

Parm: parameter, $P > |t|$: P value of t-test, Std Err: standard error.

Table 3. The V/R Ratio of Potency and Effective Concentrations for Vecuronium and Rocuronium Calculated with Full Model (FuM) and Final Model (FiM)

	Rocuronium		Vecuronium		V/R ratio of potency	
	FuM	FiM	FuM	FiM	FuM	FiM
EC ₅	3.67	3.51	1.91	1.96	0.52	0.56
EC ₂₅	4.66	4.57	2.53	2.55	0.54	0.56
EC ₅₀	5.37	5.34	2.99	2.98	0.56	0.56
EC ₇₅	6.19	6.25	3.53	3.49	0.57	0.56
EC ₉₅	7.87	8.14	4.67	4.54	0.59	0.56

EC_x: concentration of x% of maximal effect, Full model: equation which has all 10 parameters of KLGRS, Final model: equation which has fixed, ρ , 8 parameters of KLGRS, and lowest AIC, V/R: vecuronium/rocuronium.

효과선과 각 효과의 Loewe 부가적 등효과선을 함께 그려서 특정 등효과선의 상호작용을 육안으로 서로 비교하였다.

결 과

선정된 방정식과 전모수 방정식-1의 모수의 값을 Table 2

에 기술하였다. 모수 γ_2 의 t-test의 P값이 0.3357이었다. 전 모수 방정식-1의 회귀에서 구한 상대적 역가비는 효과가 커질수록 약 0.52에서 약 0.59까지 커졌다. 선정된 방정식모형과 전모수 방정식-1에서 계산된 두 약제의 단독 효과농도와 상대적 역가비를 Table 3에 열거하였다.

Tablecurve3D[®]로 원자료를 모형 없이 처리하여 구한 표면

반응과 등효과선(contour)을(Fig. 1), KLGRS 모형으로 처리하여 구한 표면반응과 등효과선을 나타내었다(Fig. 2). 표면반응으로 두 분석이 갖는 상호관계의 특징을 비교하기 어려웠다. 그렇지만 특정 등효과선과 Loewe 부가등효과선을 그리니 상호작용의 특징을 비교하기 쉬웠다(Fig. 3). 원자료(raw data)의 상호작용 분포와 KLGRS 모형에서 보여 주는 상호작용 분포가 상승적, 부가적, 길항적으로 산포되어 있었다. 육안으로 분석할 때 KLGRS 모형의 등효과선과 원자료의 등효과선이 Loewe 부가적 등고선과 교차하는 점의 위치가 비슷하였고 국소적 상호작용의 분포에서도 유사하였다(Fig. 3).

그러나 원자료에서 길항적 상호작용이 25%에서 75% 사이의 효과에서 뚜렷하고 50% 효과 주위에서 가장 뚜렷하였으나 KLGRS에서 효과가 커질수록 뚜렷해졌다. 상승적 상호작용은 대체로 비슷한 크기였지만 5% 효과농도에서 KLGRS의 크기가 더 컸다(Fig. 3).

Vecuronium의 농도가 1 μM 보다 낮으면서 rocuronium 농도가 4 μM 보다 높은 병용 조합에서 길항적, 이외의 병용

조합에서 상승적 상호작용을 보였다. KLGRS에서 효과가 양극단으로 갈수록 상승적 상호작용이 커졌으며 상호작용 지수는 0.4에서 1.1 미만까지 분포하였다(Fig. 3, 4). KLGRS 모형의 상호작용 모수인 다항식의 값은 -0.5에서 +4.0까지 분포하였다(Fig. 4).

고 찰

마취진료를 위해 약물병용을 애용하는 마취의사는 약물들이 다른 약물의 흡수, 대사 또는 배설에 영향을 주고 다른 약물에 대한 조직의 감수성을 바꾸며 심지어 물리적 또는 화학적으로 서로 간섭하여 약리 효과에 변화를 일으킬 수 있다는 상호작용의 개념에 익숙해져 있다. 그러면 약물의 상호작용이란 무엇인가?

상호작용이 일반적으로 상승적, 부가적, 길항적이라고 기술된다. 상승작용은 “함께 작용한다”라는 의미이고, 길항작용은 “서로 반대로 작용한다”라는 의미이다. 이 용어들에서 어느 쪽으로 치우치지 않는 중간 지점인 무상호작용이 있

Fig. 1. The effects are transformed to logit for data to be adjusted to generalized response surface model. The response surface of raw data (A) presents % increases of tetanic fade generated by the whole combinations of two drugs with logit transformation. The contour of the raw data (B) shows that interactions are synergistic, additive, or antagonistic.

Fig. 2. The effects are transformed to logit for data to be adjusted to generalized response surface model. The response surface of GRS model (A) presents % increases of tetanic fade generated by the whole combinations of two drugs with a logit transformation. The contour of GRS model (B) shows that interactions are synergistic, additive, or antagonistic.

Fig. 3. The RDRS row (A) shows specific isoboles (solid lines) of the response surface of raw data. The KLGRS row (B) shows specific isoboles of the response surface of KLGRS model. A Loewe additivity line (dashed line) is superimposed on a specific isobole for discriminating the mode of interaction. Both contour plots show that interactions are synergistic, additive, or antagonistic, compared with the reference of Loewe additivity. The interspersions of interactions in both contour plots is comparable except a little difference in magnitude and location of antagonistic interaction. The abscissa is concentration of vecuronium and the ordinate, that of rocuronium. EC_x describes concentration of x% of maximal effect.

Fig. 4. The value “0” in the contour plots of the polynomial function (A) represents additivity, and the positive values does synergistic interaction, and negative ones does antagonistic interaction. The value “1” in the contour plots of the interaction indices (B) represents additivity, the values less than 1 does synergistic interaction, and the ones more than 1 does antagonistic interaction.

음을 내포하고 있다. 병용약물들이 약리학적으로 어떤 상호작용을 하는가를 결정하기 위해 각양각색의 기준모형(null reference model)이 창안되어 왔듯이 부적절한 기준모형으로

인한 오류가 이 분야의 발전을 저해했다[15]. 최상의 무상호작용 기준모형이 있는 게 분명하지만 그 것에 대한 논란이 끊이지 않고 있다.

The Saariselkä agreement로[20] 두 약물의 상호작용에 대한 합의용어(consensus terminology)를 정리하였다. 이 합의용어는 단독으로 효과를 나타내는 두 약물을 병용했을 때 적용되는 무상호작용을 위한 두 경험적 기준모형을 내포하고 있다. 첫 모형이 농도부가모형(concentration (dose) additive model)인[21] Loewe 부가모형(Loewe additivity)이고[13,22] 둘째 모형이 효과부가모형(effect additive model)인[22] Bliss 독립모형(Bliss independence)이다[23]. 양성과 음성 되먹이기가 있는 복합체인 유기적 생체에서 한 약물이 다른 약물의 작용에 어느 정도 영향을 주지 않을 수 없다[24]. Bliss 독립모형은 sigmoid E_{max} 모형의 농도-효과 곡선에서 약물병용이 일으키는 무상호작용의 효과를 제대로 계산하지 못하기 때문에 틀린 결론에 도달하게 하는 단점을 갖고 있다[6,14]. 그래서 효과부가모형이 많이 연구되어 있지 않다. 이런 이유로 Bliss 독립모형을 현재론 보편적 기준모형으로 추천하지 않고 특정한 효과와 용량 범위에 국한하여 사용해야 한다고 한다[25]. 아직도 Bliss 독립모형을 연구하고 옹호하는 연구자들이 있지만 Loewe 부가모형을 최상의 기준모형으로 간주하고 있으며 많이 연구하고 있는 추세다.

Loewe 부가모형에 입각하여 대각선 분석, 등효과선 분석, 상호작용지수, 반응표면 등이 개발되어 상호작용 연구가 활발하였다[14,15]. 초기엔 상호작용을 반영하는 모수가 하나의 실수를 갖는 반응표면 모형이 개발되었다[26-29]. 두 약물이 혼합되면 혼합비율마다 원래의 약물과 완전히 다른 약효를 갖는 새로운 약물이 된다고 한다[30]. 이로 인해 상호작용의 양상이 일정하지 않고 약효의 크기에 따라 변하기 때문에 약물의 특정 병용에서 특정 상호작용을 나타낸다. 그러므로 하나의 값인 상호작용 모수는 여러 가지 상호작용이 혼재하고 있는 두 약물의 병용효과를 적절히 기술할 수 없다[31].

이런 점을 개선하기 위해 여러 연구자들이 유연한 반응표면 모형을 개발하였다: Minto 등은[1] 약역학의 모수를 다항식으로 연결하여 두 약물의 병용효과의 다양성을 잡아내는 모형을 창안해 내었다, Fidler와 Kem은[19] 유연한 상호작용모형(Flexible interaction model)을 개발하여 복합적 병용효과를 기술하였다, Kong과 Lee는[16] 변동 역가비로 일반화된 반응표면 모형을 만들어 약물 상호작용을 분석하였다. 이 연구에서는 KLGRS를 이용하여 rocuronium과 vecuronium의 상호작용을 분석해 본 결과 자료가 갖고 있는 상호작용 양상을 KLGRS가 잘 반영한다는 걸 발견하였다.

Lindsey와 Jones는[32] 처치 간의 차이에 관한 최적의 추론을 끌어낼 수 있기 위해 임상실험을 비롯해 어떤 연구의 실험계획서에 적합한 모형 선택기준을 상술해야 한다고 주장했다. Vecuronium과 rocuronium의 상대적 역가비를 나타낸 방정식의 모수인 γ_2 의 t-test에서 P값이 0.3357이었고 방정

식-1에 있는 두 개를 제외하고 8개의 모수가 통계적으로 의의가 있었고 방정식의 F-test에서 확률이 0.00001로 의의가 있었지만 다른 적합도 판정 도구를 비교한 결과 방정식-1보다 $\gamma_2 = 0$ 와 상대적 역가비 $= 10^{-1}$ ($= 0.5577$)이면서 모수가 8개인 방정식이 가장 적합한 모형으로 판정되었다. 전모수의 방정식-1로 각 약물의 5, 25, 50, 75, 95 (%) 효과농도를 구하여 각 효과농도의 상대적 역가비를 계산하였더니 효과가 커질수록 역가비가 0.52에서 0.59까지 점점 커졌다. 비록 자료를 제시하지 않았지만 예전의 다른 자료를 probit으로 처리하여 계산된 효과농도이지만 이것으로 구한 상대적 역가비도 0.50에서 0.66까지 점점 커졌다. 최상 적합도를 갖는 모형으로 역가비 방정식-2에서 γ_2 를 살려 둔 방정식-1을 정하고 싶었지만 γ_2 의 t-test, lack of fit, AIC (Akaike Information Criterion)를 점검해 본 바 이 방정식을 적합한 모형에서 제외하였다. AIC는 최소 모수로 자료를 가장 잘 설명하는 방정식모형을 찾으려고 하는 방법이며 가장 낮은 AIC를 갖는 방정식모형이 우선모형(preferred model)이다[18,32,33]. 이렇게 하여 상대적 역가비를 고정한, 모수가 8개인 방정식이 가장 적합한 모형으로 선정되었다.

비록 이 논문에서 조사하지 않았지만 같은 자료에서 무상호작용의 기준에 따라 상호작용의 양상이 달라질 수 있듯이 분석 모형에 따라 상호작용의 분포가 달라진다[14,15,19]. 모형의 적합도를 위의 5가지 방법으로 판단할 수 있었지만 모형의 등효과선과 Loewe 부가등효과선을 함께 그려 육안으로 원자료가 갖는 특징을 잘 표현하고 있는가로 적합도를 평가한다[16,17].

원자료와 KLGRS의 상호작용 분석에서 무상호작용인 부가상호작용이 유사하게 분포하여 상승상호작용과 길항상호작용을 구분하였다. 길항상호작용이 분포하는 영역이 vecuronium $1 \mu M$ 에 국한되어 있는 점이 유사하지만 단지 길항의 크기가 달랐다. 원자료가 갖는 상승상호작용의 크기가 육안으로 전 영역에서 같은 정도로 나타나고 있지만 KLGRS는 효과가 100%와 0%에 가까워질수록 커졌다. 비록 위에 언급한 차이가 원자료와 KLGRS에 있지만 KLGRS가 이런 자료를 분석하기에 적합한 모형이라고 생각한다. 그러나 작지만 아직도 차이를 개선해야 할 숙제는 남아 있다.

의학적 연구와 그 응용이 이루어지려면 통계적 의미를 고려한 임상적 추론을 세워야 한다. 통계적 유의에 근거해 상승과 길항에 대한 추론을 세우지만 임상적 의미를 평가하게 해 주는 약물 상호작용의 크기도 고려되어야 한다[16]. 미생물학적 분석에 내재된 오차가 크기 때문에 작은 상호작용이 가질 임상적 의미에 대해 의문을 가진 과학자들은 보수적 상호작용지수 범위를 설정하여 상호작용을 분석하였다. 이런 이유로 상호작용지수가 0.5 이하가 아니면 상승의 증거, 1.3 (1.3-8)을 초과하지 않으면 길항의 증거로 채

택하지 않았다[15]. 상대적으로 작은 상호작용지수가 임상 약리작용에 상당한 차이를 초래할 수 있기 때문에 치료적 중요성을 가볍게 여기지 않아야 한다고 Berenbaum이 주장했다[34]. 상호작용지수가 0.9 미만이면 상승, 1.1 보다 크면 길항, 이 사이에 있으면 부가라고 부르자고 Chou와 Hayball이 제시하였다[35]. 길항 지역의 상호작용지수가 1.0-1.1이었고 상승의 상호작용지수가 0.4에 이르렀다. 길항보다 상승이 더 강하게 약리효과를 지배하였다. 이와 같은 결과가 임상까지 연장되는지를 알려면 전 효과를 포괄한 임상실험을 시행해 보는 수 밖에 없다고 생각한다.

등효과선분석(isobolographic analysis)으로 시행한 임상연구에서 rocuronium과 vecuronium의[8], pipecuronium과 vecuronium의[7] 상호작용이 부가적이고 분자 구조가 다른 근이완제 병용의 상호작용은 대체로 상승적이라고[9,11,36] 발표되었다. 생쥐의 종관전위(end-plate potential)로 근이완제의 상호작용을 분석한 연구에서 근이완제의 병용이 부가적 상호작용을 한다고 결론지으면서 상승상호작용을 보인 예전의 연구결과는 신경근의 전과 후 접합부에 차별적으로 작용한 결과이거나 약동학적 요인의 개재일 것으로 추측하였다[10].

Rocuronium과 vecuronium의 상승 상호작용을 밝힌 연구가 근수축의 감소가 아닌 삼관성공율로 분석한 연구가 고작이었다[12]. 그런데 최근에 Liu와 Dilger가 BOSC23 cells에 발현한 사람과 생쥐의 근육형 nAChR에 아세틸콜린을 쏘아 발생하게 한 전류량을 억제하는 크기를 이용해 신경근차단제 사이의 상호작용과[37] 근육형 nAChR의 결합부위 α -아단위인 alpha-epsilon과 alpha-delta 중 신경근차단제가 결합하기를 선호하는 곳을[38] 연구하였다. Rocuronium의 70% 효과농도에 vecuronium을 병용해 얻은 90% 효과에서 계산된 상호작용지수가 0.35이었다고 하면서 구조적으로 유사한 약물 사이에서도 상승작용을 관찰하였다고 한다[37]. 자료를 두 결합체-두 결합체 모형에 회귀하여 구한 결과에서 근육형 nAChR의 α -아단위인 alpha-epsilon 또는 alpha-delta와 결합하는 두 신경근차단제의 친화력에 차이가 있는 것도 발견하였다[38]. 이들의 실험결과는 우리의 결과를 일부 설명해 준다고 생각한다.

이 연구의 결과와 임상연구의 것이 일치하지 않은 것은 첫째 중, 둘째 실험방법, 셋째 운동신경 자극의 횟수, 넷째 상호작용의 분석법과 분석효과의 범위 등의 차이로 기인한 것으로 추정된다. 두 α -아단위에 독립적으로 결합할 경우 효과가 50% 주변보다 100%에 가까워질수록 두 신경근차단제의 병용이 더 뚜렷한 상승 상호작용을 보인다고[37] 하니 두 근이완제의 병용이 어떤 상호작용을 하는가를 밝히는 광범위한 임상연구를 시행할 필요가 있다고 생각한다. 동시에 여기에 사용된 자료를 앞에 언급한 Minto 및 Fidler와 Kem의 분석법으로 분석하여 KLGRS의 결과와 비교하는 연

구도 의미가 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 강직소실을 일으키는 vecuronium과 rocuronium의 병용은 작은 영역에서 길항적 상호작용을 보이지만 대부분의 영역에서 상승적 상호작용을 보인다. 원자료가 갖고 있는 상호작용의 국소적 분포와 등효과선의 모양을 잘 반영할 정도로 유연한 KLGRS 모형을 상호작용의 분석에 사용하기를 권하고 싶다. 또한 이 GRS모형으로 반응표면에 펼쳐진 상호작용지수의 값과 분포를 계산할 수 있다는 장점이 돋보인다.

ACKNOWLEDGEMENT

This Paper was supported by the Dong-A University Research Fund in 2007.

REFERENCES

1. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology* 2000; 92: 1603-16.
2. Dahan A, Nieuwenhuijs D, Olofsen E, Sarton E, Romberg R, Teppema L. Response surface modeling of alfentanil-sevoflurane interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2001; 94: 982-91.
3. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003; 99: 347-59.
4. Kem SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology* 2004; 100: 1373-81.
5. Bouillon TW. Hypnotic and opioid anesthetic drug interactions on the CNS, focus on response surface modeling. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 471-87.
6. Berenbaum MC. Criteria for analyzing interactions between biologically active agents. *Adv Cancer Res* 1981; 35: 269-335.
7. Naguib M, Abdulatif M. Isobolographic and dose-response analysis of the interaction between pipecuronium and vecuronium. *Br J Anaesth* 1993; 71: 556-60.
8. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995; 75: 37-42.
9. Kim KS, Chun YS, Chon SU, Suh JK. Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia* 1998; 53: 872-8.
10. Paul M, Kindler CH, Fokt RM, Dipp NC, Yost CS. Isobolographic analysis of non-depolarising muscle relaxant interactions at their

- receptor site. *Eur J Pharmacol* 2002; 438: 35-43.
11. Breslin DS, Jiao K, Habib AS, Schultz J, Gan TJ. Pharmacodynamic interactions between cisatracurium and rocuronium. *Anesth Analg* 2004; 98: 107-10.
 12. England AJ, Margaron MP, Feldman SA. Tracheal intubation conditions after one minute: rocuronium and vecuronium, alone and in combination. *Anaesthesia* 1997; 52: 336-40.
 13. Loewe S, Muischnek H. Effect of combinations: Mathematical basis of problem. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1926; 114: 313-26.
 14. Greco WR, Bravo G, Parsons JC. The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 331-85.
 15. Berenbaum MC. What is synergy? *Pharmacol Rev* 1989; 41: 93-141.
 16. Kong M, Lee JJ. A generalized response surface model with varying relative potency for assessing drug interaction. *Biometrics* 2006; 62: 986-95.
 17. SYSTAT Software Inc.: TableCurve 3D v4 for windows user's manual. 4th ed. Richmond, CA, USA, SYSTAT Software Inc. 2002, pp 1-1, 11-12.
 18. Akaike H. A new look at the statistical identification model. *IEEE Trans Automatic Control* 1974; 19: 716-23.
 19. Fidler M, Kern SE. Flexible interaction model for complex interactions of multiple anesthetics. *Anesthesiology* 2006; 105: 286-96.
 20. Greco W, Unkelbach HD, Poch G, Suhnel J, Kundi M, Bodeker W. Consensus on concepts and terminology for combined-action assessment: the saariselka agreement. *arch. complex environ. Studies* 1992; 4: 65-9.
 21. Muska CF, Weber LJ. An approach for studying the effects of mixtures of environmental toxicants on whole organism performances. In *Proceeding of the Symposium on Recent Advances in Fish Toxicology*, EPA-600/3-77-085. 1977, pp 71-89.
 22. Muska CF, Weber LJ. An approach for studying the effects of mixtures of toxicants. *Proc West Pharmacol Soc* 1977; 20: 427-30.
 23. BLISS CI. The toxicity of poisons applied jointly 1. *Ann Appl Biol* 1939; 26: 585-615.
 24. Gessner PK. A straightforward method for the study of drug interactions: An isobolographic analysis primer. *Int J Toxicol* 1988; 7: 987-1012.
 25. Agency USEP. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. EPA630R00002. Washington, DC: US, EPA. 2000.
 26. Greco WR, Park HS, Rustum YM. Application of a new approach for the quantitation of drug synergism to the combination of cis-diamminedichloroplatinum and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1990; 50: 5318-27.
 27. Plummer JL, Short TG. Statistical modeling of the effects of drug combinations. *J Pharmacol Methods* 1990; 23: 297-309.
 28. Carter WH, Gennings C, Staniswalis JG, Campbell ED, White KL. A statistical approach to the construction and analysis of isobolograms. *Int J Toxicol* 1988; 7: 963-73.
 29. Machado SG, Robinson GA. A direct, general approach based on isobolograms for assessing the joint action of drugs in pre-clinical experiments. *Stat Med* 1994; 13: 2289-309.
 30. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 1992; 69: 162-7.
 31. Lee JJ, Kong M, Ayers GD, Lotan R. Interaction index and different methods for determining drug interaction in combination therapy. *J Biopharm Stat* 2007; 17: 461-80.
 32. Lindsey JK, Jones B. Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Stat Med* 1998; 17: 59-68.
 33. Burnham KP, Anderson DR. Multimodel inference: understanding AIC and BIC in model selection. *Sociological Methods & Research* 2004; 33: 261.
 34. Berenbaum MC. Minor synergy and antagonism may be clinically important. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 271-3.
 35. Chou TC, Hayball M. *CalcuSyn for windows: Multiple-drug dose-effect analyzer and manual*. Biosoft, Cambridge Place, Cambridge, United Kingdom. 1996.
 36. Jalkanen L, Meretoja OA, Taivainen T, Brandom BW, Dayal B. Synergism between atracurium and mivacurium compared with that between vecuronium and mivacurium. *Anesth Analg* 1994; 79: 998-1002.
 37. Liu M, Dilger JP. Synergy between pairs of competitive antagonists at adult human muscle acetylcholine receptors. *Anesth Analg* 2008; 107: 525-33.
 38. Liu M, Dilger JP. Site selectivity of competitive antagonists for the mouse adult muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 166-73.