

여러 약제의 상승효과 검정을 위한 통계적 기법¹⁾

김병수²⁾, 김주항³⁾, 김경미⁴⁾, 최정주⁵⁾

요 약

암치료에 있어서 암세포의 약제 내성 극복에 관한 연구는 새로운 항암제의 개발 못지 않게 중요한 과제이다. 다약제 내성을 극복하기 위하여서는 여러가지 변조물질(modulators)이 항암제와 결합투여되고 있지만, 아직까지 이들 변조물질중 어느 것이 다약제 내성의 극복에 더 효과적인지는 밝혀지지 않고 있다.

본 논문에서는 인체 암세포주를 대상으로 여러 종류의 항암제에다 변조물질들을 결합투여하는 경우 용량-반응곡선으로부터 상승효과를 검정할 수 있는 통계기법을 소개하고, 또한 일반화 선형모형의 계산 프로그램인 글림 패키지(GLIM Package)의 매크로(macro)를 사용하여 실제 실험자료를 분석한다. 이러한 분석결과는 in-vivo 실험을 통한 실제 임상적용의 근거를 제공하리라 믿어진다.

1. 서 론

대부분의 악성종양에서 항암제 치료효과는 일시적인 寛解(remission)을 얻는데 그치는 경우가 많다. 이것은 항암제가 암세포를 죽이는데 효과적이었다 하더라도 어느 시점 이후에는 사용하던 약제에 대하여 암세포가 내성을 가지게 되기 때문이다.

일반적인 약제 내성의 경우 암세포는 투여된 항암제에 대하여 선택적 내성을 가지게 되나, 때로는 구조적으로 그리고 기능적으로 전혀 연관이 없는 항암제들에 대하여 교차내성을 가지게 되기도 한다. 이러한 종류의 항암제 내성중 Adriamycin, Actinomycin-D, Vincristine 등의 약제들에 대하여 교차내성을 갖는 경우를 다약제 내성(multidrug resistance;MDR)이라고 한다(Biedler *et al*, 1970).

실제로 많은 종류의 암에서 MDR에 의한 약제 내성은 항암제 치료실패의 큰 원인이 되고 있다. 암세포 자체가 어떤 종류의 항암제에 대해서도 내성을 갖게 될 수 있다는 것이 이미 MDR등 많은 연구에 의하여 확인되고 있으며, 새로운 항암제도 결국 약제 내성의 문제에 부딪힐 수 밖에 없다. 따라서 암세포의 내성 극복에 관한 연구는 새로운 항암제의 개발 못지 않게 중요한 과제로 이에 대한 깊은 연구가 필요하다. 다약제 내성의 극복을 위해서는 여러가지 변조물질(modulators)이 항암제와 결합투여되고 있는데 Verapamil, Tamoxifen, Cyclosporin A등이 효과적인 것으로 보고되고 있다. 그러나 아직까지 이들 변조물질 중 어느 물질이 MDR의 극복에 더욱 효과적인지에 대하여서는 실험적 비교연구가 부족하다.

본고의 2절에서는 두 항암제의 결합투여로 결과될 수 있는 상승효과, 副相加효과, 상가효과, 방해효과, 그리고 반대효과를 정의한다. 3절에서는 인체세포주를 대상으로 항암제에다 변조물질을 사용할 경우 상승효과를 검정할 수 있는 통계적 기법을 소개한다. 이 기법은

1) 본 연구는 1991년 학술진흥재단 자유공모과제 "통계적 분석기법을 이용한 인체 암세포 多藥劑 耐性 변조물질에 관한 연구"결과의 일부분임.

2) (120-749)서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 상경대학 응용통계학과

3) (120-749)서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실

4) (120-749)서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 상경대학 경제연구소

5) (120-749)서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세의료원 암센터

일종의 대수선형모형으로서 일반화 선형모형의 틀에서 분석이 가능하다. 4절과 5절에서는 대수선형모형에서 모수추정법과 적합도 검정법을 살펴보고 이를 GLIM 패키지 (Baker and Nelder, 1978)로써 적합시키기 위한 GLIM의 macro program을 설명한다. 그리고 6절에서는 실험자료에 대한 분석을 다루며, 7절에서는 추후연구과제를 살펴본다.

2. 상승효과의 정의

둘 또는 그 이상의 약제를 함께 투여하였을 때 약제의 상호작용에 대한 통계적 모형을 설정하기 위해서는 몇가지 개념에 대한 정의가 필요하다. 상승효과 및 관련된 개념에 관해서는 Valeriote and Lin (1975)의 정의를 따르도록 한다.

A 약제가 10^{-1} 의 세포생존율(cell survival fraction)을 나타내고 B약제가 10^{-2} 의 세포생존율을 나타낸다고 하자. 두 약제를 결합투여하여 생존율이 10^{-1} 보다 크면 결합효과가 덜 효과적인 하나의 약제의 효과보다 못하므로 반대효과(antagonistic effect)라고 한다. 한편 결합투여하였을 때 생존율이 10^{-1} 과 10^{-2} 사이이면 더 효과적인 약을 하나 사용하였을 때 보다 효과가 작으므로 방해효과(interference effect)라고 하고 10^{-2} 보다 작지만 10^{-3} 보다 크면 부가효과(subadditive effect), 10^{-3} 과 같으면 상가효과(additive effect), 10^{-3} 보다 작으면 상승효과(synergistic effect)가 있다고 한다. 두 약제의 기전이나 작용부위가 같은지의 여부에 따라 상가효과를 단순유사행위(simple similar action) 와 단순독립행위(simple independent action) 로 분류하기도 한다.

3. 통계적 모형

Trinchieri *et al* (1986)은 인간의 골수세포(promyelocyte)에서 세포분화를 촉진하는 물질인 종양괴사인자(tumor necrosis factor: TNF)와 면역조절제인 감마인터페론(interferon- γ : INF- γ)의 면역활동에 관심을 가지고 다음의 자료를 얻었다. 자료의 수치 n_1/n_2 는 n_2 개의 세포중에서 n_1 개가 세포분화를 나타낸 것을 의미한다.

		종양괴사인자 (μ/ml)	
		0	10
감마인터페론 (μ/ml)	0	11/200	31/200
	4	18/200	68/200

일반적으로 A약제가 r 개의 용량수준(0, 1, ..., $r-1$)에서 투여되고 B약제가 c 개의 용량수준(0,1, ..., $c-1$)에서 투여되고 있으며, (i,j) 용량수준에서 n_{ij} 개의 세포중 반응세포수를 y_{ij} 로 표시하면 $y_{ij} \sim B(n_{ij}, p_{ij})$, $i = 0, 1, \dots, r-1, j = 0, 1, \dots, c-1$ 의 이항분포를 이루게 된다. 두 약제가 단순독립행위나 단순유사행위를 구성한다고 할 때 A약제의 i 수준에 따른 반응확률을 p_{i0} 라고 하면 남아있는 $(1-p_{i0})$ 중에서 p_{0j} 만큼이 B약제의 j 수준에 반응한다고 생각할 수 있다. 그러면 두 약제를 (i,j) 수준에서 함께 투여하는 경우 반응확률은 다음과 같다.

$$p_{ij} = p_{i0} + (1-p_{i0})p_{0j} = p_{i0} + p_{0j} + p_{i0}p_{0j}$$

또한 (i, j) 수준에서 반응을 나타내지 않을 非反應확률(nonresponse probability) q_{ij} 은 다음과 같다.

$$q_{ij} = 1 - (p_{i0} + p_{0j} + p_{i0}p_{0j}) = (1-p_{i0})(1-p_{0j}) = q_{i0}q_{0j}$$

단, $q_{ij} = 1 - p_{ij}$, $i = 0, 1, \dots, r-1, j = 0, 1, \dots, c-1$ 이다.

q_{ij} 를 자연발생적 반응확률 (spontaneous response probability) p_{00} 에 대하여 수정하면 다음 식(3.1)이 성립한다.

$$q_{ij} = q_{i0}q_{0j}/q_{00} \quad (3.1)$$

식 (3.1)의 양변에 \log 를 취하면 단순유사행위나 단순독립행위는 결국 다음 식 (3.2)와 같이 표현할 수 있다.

$$\log(q_{ij}) = \log(q_{i0}) + \log(q_{0j}) - \log(q_{00}) \quad (3.2)$$

Wahrendorf *et al* (1981)과 Piegorsch *et al* (1988)은 식(3.2)에 기초하여 상승작용을 모수화하는 모형으로서 다음 식(3.3)과 같은 일반적인 對數線形模型을 제시하였다.

$$\begin{aligned} -\log(q_{ij}) &= \mu + \alpha_i + \gamma_j + \delta_{ij} & (3.3) \\ i &= 0, 1, \dots, r-1, \\ j &= 0, 1, \dots, c-1, \\ \alpha_0 &= \gamma_0 = \delta_{00} = \delta_{0i} = 0, \quad \forall i, j \end{aligned}$$

식(3.3)의 모형에서 $\delta_{ij}=0$ 이면 상가효과이고 $\delta_{ij}>0$ 이면 상승효과, $\delta_{ij}<0$ 이면 δ_{ij} 의 크기에 따라 부상가효과, 방해효과, 반대효과로 나누어진다. δ_{ij} 값이 $-\log(1-p_{i0})$ 와 $-\log(1-p_{0j})$ 중 작은 값보다 더 작으면 반대효과, $-\log(1-p_{i0})$ 와 $-\log(1-p_{0j})$ 사이의 값이면 방해효과, $-\log(1-p_{i0})$ 와 $-\log(1-p_{0j})$ 중 큰 값보다 더 크면 부상가효과가 된다. 따라서 식(3.2)의 단순유사행위나 단순독립행위의 가설은 $H_0: \delta_{ij} = 0, \forall i, j$ 와 같이 표현된다. 또한 식 (3.3)의 모형은 q_{ij} 의 구조를 밝혀 주고 있다.

4. 모수추정 및 적합도 검정

반응변수 y 가 설명변수 x_1, \dots, x_k 와 선형관계가 있다고 가정할 때 y 의 변동을 설명변수의 1차함수로 설명할 수 있는 부분과 설명할 수 없는 오차항의 합으로 나타낼 수 있다. 고전적 선형모형(classical linear model)에서는 이때 오차항의 벡터가 기대값이 0이고 등분산이면서 독립적인 정규분포를 따르는 확률변수라고 가정한다. Nelder 와 Wedderburn (1972)은 오차항의 벡터가 지수계에 속하는 분포를 따르는 확률변수라고 가정하고 선형모형을 확장시켜 대부분의 가산자료모형(count data model)이 일반화된 선형모형의 틀안에서 다루어질 수 있음을 관찰하였다.

일반적으로 반응변수 y 를 설명할 수 있는 k 개의 설명변수 x_1, \dots, x_k 의 일차함수를 선형예측치(linear predictor)라고 정의하고 η 라고 표기하면 η 는 다음과 같다.

$$\eta = \sum_{j=1}^k \beta_j x_{ij} = \underset{(n \times k)}{x} \underset{(k \times 1)}{\beta} \quad \text{단, } i = 1, 2, \dots, n$$

식 (3.3) 의 대수선형모형도 일반화 선형모형의 틀안에서 모수를 추정하고 검정하게 된다. y_{ij} 의 대수우도함수는 $p = (p_{00}, \dots, p_{r-1, c-1})$ 의 함수로 다음 식 (3.4)와 같다(McCullagh and Nelder, 1983).

$$\log L(\underline{p}; \underline{y}) = \text{상수항} + \sum_{i=0}^{c-1} \sum_{j=0}^{r-1} [y_{ij} \log p_{ij}/q_{ij} + n_{ij} \log(q_{ij})] \quad (3.4)$$

이항분포 확률변수 y 의 평균인 p 는 0과 1사이의 값을 취하게 된다. 따라서 연결함수 $g(p)$ 는 정의역을 (0,1)로 취하고 공변역을 실수전체로 하는 함수로 $g(p_{ij}) = -\log(q_{ij})$ 이다. 그런데 선형예측치와 연결함수의 관계에 의해 다음이 성립 한다.

$$g(p_{ij}) = -\log(q_{ij}) = \mu + \alpha_i + \gamma_j + \delta_{ij} = \eta_{ij}$$

이를 행렬의 형태로 나타내면 $\underline{\eta} = \underline{x} \underline{\beta}$, 이고 $\underline{\eta}$, \underline{x} , $\underline{\beta}$ 는 각각 $(r \cdot c) \times 1$ 벡터, $(r \cdot c) \times (r \cdot c + r + c + 1)$ 행렬, $(r \cdot c + r + c + 1) \times 1$ 행렬이다. 이때 $\underline{\eta} = (\eta_{00}, \eta_{01}, \dots, \eta_{r-1, c-1})'$ 이다.

q_{ij} 의 함수인 식 (3.4)를 $\underline{\beta}$ 의 함수로 바꾸기 위해 다음의 행렬을 새로이 정의한다.

$$\begin{aligned} \underline{Y} &= (y_{00} \ y_{01} \ \dots \ y_{r-1, c-1})' = (Y_1, \dots, Y_{rc})' \\ &\quad (rc) \times 1 \\ \underline{N} &= (n_{00} \ n_{01} \ \dots \ n_{r-1, c-1})' = (N_1, \dots, N_{rc})' \\ &\quad (rc) \times 1 \end{aligned}$$

그러면 식 (3.4)는 다음 식 (3.5)와 같다. 여기서 첨자 i 와 j 는 각각 행렬의 행과 열을 나타낸다.

$$\log L(\underline{\beta}; \underline{Y}) = \text{상수항} + \sum_{i=1}^{rc} (Y_i \log [1 - \exp(-\sum_{j=1}^* x_{ij} \beta_j)]) + \sum_{j=1}^* [Y_i x_{ij} \beta_j - N_i x_{ij} \beta_j] \quad (3.5)$$

단, $* = rc + r + c + 1$

식 (3.5)를 최대화하는 $\underline{\beta}$ 를 구하는 방법과 적합도 검정법은 McCullagh and Nelder (1983)를 참조할 수 있다.

5. 글림 매크로 (GLIM Macro)

모수추정과 적합도 검정은 GLIM Package의 macro program을 이용할 수 있다. GLIM을 사용하여 최대우도추정량을 계산하는 과정에서 선형예측치를 적합치(fitted value)에 대해 미분한 값과 선형예측치와 적합치를 연결하는 연결함수의 계산이 필요하다. 따라서 식 (3.3)의 모형을 적합시키는데는 %FV, %DR, %VA, %DI을 계산하는 4개의 매크로(macro)가 필요하다. 여기서 %는 글림에서 정의하는 식별자(system-defined identifier)임을 나타낸다.

%FV는 반응변수, 즉 p_{ij} 의 적합치를 계산한다. 이때 연결함수로 $\eta = -\log(q)$ 를 사용한다. %DR은 %FV에서의 적합치의 $d\eta/dp$ 값을 계산한다. %VA는 y 의 추정된 분산벡터를 계산한다. 이 벡터의 각 원소는 $n_{ij} p_{ij} q_{ij}$ 의 추정치를 갖는다. %DI는 각 관찰치의 편차도(deviance)를 계산한다. 모든 관찰치의 %DI 값이 합해져서 적합도(goodness of fit)의 척도가 된다. Wacholder(1986)는 이러한 커무가설모형을 포함하는 여러 모형에서 사용자를 돕기 위하여 매크로를 작성하였다.

6. 자료분석결과

일정한 수의 인체암세포주에 항암제 Adriamycin, 변조물질 Tamoxifen 과 Cyclosporin A를 결합투여하여 일정시간이 경과한 후 MTT분석법 (Kim, J.M., Kim, K.W., and Chung, Y. T., 1990) 을 통하여 반응을 나타낸 암세포 수를 관찰하는 실험을 통하여 다음 표 1과 표 2의 자료를 얻었다. 표 1과 표 2의 수치 n_i/n_0 는 n_0 개의 세포중에서 n_i 개가 살상된것을 나타내고 있다. Tamoxifen과 Cyclosporin A의 투여용량중 p.d는 physiological dose의 약자로서 사람에게 투여시 독작용이 없이 얻어질 수 있는 허용치 범위 내의 혈중 농도이다.

표 1. Adriamycin과 Tamoxifen 을 투여한 후 반응을 나타낸 암세포의 수

		Adriamycin 투여용량					
		0.0	0.005	0.015	0.044	0.133	0.4
Tamoxifen	0	1/1000000	6154/30000	6808/30000	8269/30000	18450/30000	28372/30000
투여용량	p.d	0/50000	1128/30000	7985/30000	12640/30000	17129/30000	21987/30000

GLIM Macro 를 사용하여 표 1의 자료를 분석한 결과는 다음과 같다.

① 모형:

$$-\log(q_{ij}) = \mu + \alpha_i + \gamma_j + \delta_{ij}$$

$$i = 0, 1, 2, 3, 4, 5,$$

$$j = 0, 1,$$

$$\alpha_0 = \gamma_0 = \delta_{00} = \delta_{0j} = 0, \quad \forall ij$$

② 가설:

$$H_0: \delta_{ij} = 0, \quad \forall ij$$

③ 검정통계량:

$$\chi^2 \text{ 검정통계량} : 11377 \quad (\text{자유도:5})$$

④ δ_{ij} 와 표준오차의 추정치 (괄호안은 표준오차의 추정치) 그리고 상승효과 검정결과:

		Adriamycin				
		0.005	0.015	0.044	0.133	0.4
Tamoxifen		-0.1913	0.05206	0.2246	-0.1083	-1.594
p.d		(0.003147)	(0.004677)	(0.006079)	(0.009880)	(0.02593)
		방해효과	상승효과	상승효과	방해효과	방해효과

표 2. Adriamycin, Tamoxifen, Cyclosporin A 를 투여한 후 반응을 나타낸 암세포의 수

		Adriamycin											
		0	0.00493	0.0148	0.044	0.133	0.4						
		Cyclosporin A											
		0	p. d.	0	p. d.	0	p. d.	0	p. d.	0	p. d.	0	p. d.
T a m o x i f e n	0	$\frac{1}{1 \times 10^6}$	$\frac{1845}{50000}$	$\frac{6154}{30000}$	$\frac{0}{30000}$	$\frac{6808}{30000}$	$\frac{188}{30000}$	$\frac{8269}{30000}$	$\frac{3893}{30000}$	$\frac{18450}{30000}$	$\frac{11129}{30000}$	$\frac{28372}{30000}$	$\frac{15607}{30000}$
	p d	$\frac{0}{50000}$	$\frac{1634}{100000}$	$\frac{1128}{30000}$	$\frac{5339}{30000}$	$\frac{7985}{30000}$	$\frac{7484}{30000}$	$\frac{12640}{30000}$	$\frac{12697}{30000}$	$\frac{17129}{30000}$	$\frac{21225}{30000}$	$\frac{21987}{30000}$	$\frac{28324}{30000}$

GLIM Macro 를 사용하여 표 2의 자료를 분석한 결과는 다음과 같다.

① 모형:

$$-\log(Q_{ij}) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_{ij} + \tau_{ik} + \epsilon_{jk} + \omega_{ijk}$$

$$= \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \eta_{ijk}$$

단, $\eta_{ijk} = \delta_{ij} + \tau_{ik} + \epsilon_{jk} + \omega_{ijk}$

$i=0,1,2,3,4,5,$

$j=0,1,$

$k=0,1,$

$\alpha_0 = \beta_0 = \gamma_0 = \delta_{0i} = \delta_{j0} = \tau_{0k} = \tau_{j0} = \epsilon_{0k} = \epsilon_{j0} = \omega_{j0} = \omega_{0k} = \omega_{0jk} = 0, \quad \forall i, j, k$

② 가설:

$H_0: \delta_{ij} = \tau_{ik} = \epsilon_{jk} = \omega_{ijk} = 0 \quad \forall i, j, k$

③ 검정통계량:

χ^2 검정통계량 : 66888 (자유도:16)

④ η_{ijk} 와 표준오차의 추정치 (괄호안은 표준오차의 추정치) 그리고 상승효과 검정 결과:

		Adriamycin				
		0.005	0.015	0.044	0.133	0.4
Tamoxifen		-0.07124	-0.00808	0.19026	0.23726	-0.06713
CyclosporinA	(0.000024)	(0.000027)	(0.000061)	(0.000066)	(0.000195)	
	(p. d)	방해효과	방해효과	상승효과	상승효과	방해효과

표 2와 같은 이차원 표에서 $\omega_{ijk}=0$ 이 되면 이차 교호작용 (second order interaction) 이 0이 된다. 그러나 $\omega_{ijk}=0$ 이 성립하더라도 $\{\delta_{ij}\}, \{\tau_{ik}\}, \{\epsilon_{jk}\}$ 의 값에 따라 상승효과나 방해효과등을 나타낼 수 있으므로 상승효과를 나타내는 모수로서 ω_{ijk} 만을 사용할 수 없다. 대신 모형에서 추정된 η_{ijk} 와 귀무가설하에서 η_{ijk} 의 기대값의 차이를 보고 상승효과나 방해효과를 판단하게 된다.

7. 추후 연구 과제

단순유사행위나 단순독립행위의 가설로부터 이탈된 경우 q_{ij} 의 구조를 밝히는 일은 많은 양의 실험을 필요로 하지만 필요한 일이다. δ_{ij} 나 η_{ijk} 의 구체적인 방정식을 찾아낼 수 있다면 실험을 하지 않은 용량에 대해서 δ_{ij} 값을 예측할 수 있고 6장에서의 분석결과와 함께 in-vivo 실험을 통하여 실제 임상적용의 근거를 제시해 주리라 믿는다.

8. 감사의 글

본 논문의 초고를 읽고 건설적 비평을 하여 주신 익명의 심사위원께 감사를 드린다.

참고 문헌

- [1] Baker, R. J., and Nelder, J. A. (1978), *The GLIM System Release 3, Manual*, Oxford: Numerical Algorithms Group.
- [2] Biedler, J. L. and Riehm, H. (1970), "Cellular Resistance to Actinomycin D in Chinese Hamster Ovary Cells in Vitro: Cross-Resistance Radioauto-graphic and Cytogenetic Studies," *Cancer Research*, Vol. 30, pp. 1174-1184.
- [3] Kim, J. M., Kim, K. W., and Chung, Y. T. (1990), "A Study on the Cytotoxicity of Cytosine Arabinoside and Vinblastine on Cultured Mouse Fibroblasts," *The Korean Journal of Toxicology*, Vol. 6, pp.29-40.
- [4] McCullagh, P., and Nelder, J. A. (1983), *Generalized Linear Model*, Chapman and Hall:London.
- [5] Nelder, J. A., and Wedderburn, R. W. M. (1972). "Generalized Linear Model," *Journal of the Royal Statistical Society*, Ser. A, Vol. 135, pp.370-384.
- [6] Piegorsch, W. W., Weinberg, C. R., and Margolin, Barry H. (1988), "Exploring Simple Independent Action in Multifactor Table of Proportions," *Biometrics*, Vol.44, pp.596-601.
- [7] Trinchieri, G., Kobayashi, M., Rosen, M., Loudon, R., Murphy, M., and Perussia, B. (1986), "Tumor Necrosis Factor and Lymphotoxin Induce Differtiation of Human Myeloid Cell Lines in Synergy with Immune Interferon," *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 164, pp. 1206-1225.
- [8] Valeriote, Frederick A., and Lin, Hsiu-san. (1975), "Synergistic Interaction of Anticancer Agents: A cellular perspective," *Cancer Chemotherapy Reports Part 1*, Vol. 59, pp.895-899.
- [9] Wacholder, S. (1986). "Binomial Regression for GLIM: Estimating Risk Ratios and Risk Difference," *American Journal of Epidemiology*, Vol.123, pp.174-184.
- [10] Wahrendorf, J., Zentgraf, R., and Brown, C. C. (1981), "Optimal Design for the Analysis of Interactive Effects of Two Carcinogens or Other Toxicants," *Biometrics*, Vol.37, pp.45-54.

부 록

```
$SUBFILE MACROS $
$C N.B.: The Binomial denominator is assumed to be N $
$C*****ST FOR SYNERGISM TEST*****
$MACro ST $OWN STFV VA STDR DI $SCALE 1 $CALCulate %LP=.5$
$ENDmacro$

$C*****FITTED VALUES FOR ST*****
$MACro STFV$
$CALCulate %LP=%IF(%LT(%LP,0),.0001,%LP):P=1-%EXP(-%LP):%FV=N*P $
$ENDmacro$

$C*****VARIANCE FOR ST*****
$MACro VA $CALCulate %VA=%FV*(1-P) $
$ENDmacro$

$C*****DERIVATIVE OF LOG FUNCTION*****
$MACro STDR $CALCulate %DR=1/(N-%FV) $
$ENDmacro$

$C*****DEVIANCE FUNCTION *****
$WARN $!
$CALCulate %DI=-2*(%YV*%LOG(%FV/%YV)+(N-%YV)*%LOG((1-P)*N/(N-%YV))!$
$WARN $!
$ENDmacro $
$FINISH$
```


Statistical method for testing synergism among several compounds¹⁾

Kim, Byung Soo²⁾, Kim, Joo Hang³⁾,
Kim, Kyung Mee⁴⁾, and Choi, Jung Ju⁵⁾

Abstract

Interaction between anti-cancer agents and various modulators of multidrug resistance in producing their joint effects are of fundamental interest in the chemtherapeutic treatment of cancer. We generate a dose-response curve for each combination of several anti-cancer agents and modulators based on an in-vitro experiment on each of several human cancer cell lines.

We employ a log-linear model developed by Wahrendorf et al (1981) and Piegorsch et al (1988) to detect synergism among several compounds. We show two examples of the data analysis and their results. We believe that these results encourage further experiment in-vivo studies.

-
- 1) This result is supported by Korea Research Foundation in 1991 under the title of "Exploring modulators for the multi-drug resistance in human cancer cell lines using statistical analysis".
 - 2) Dept. of Applied Statistics, College of Business and Economics, Yonsei University, Seoul 120-749
 - 3) Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, 120-749
 - 4) Economic Institute, College of Business and Economics, Yonsei University, Seoul, 120-749
 - 5) Institute for Cancer Research, Yonsei University, Seoul, 120-749