한국인에서의 Aminoglycoside 계 항균제의 집단약동학적 검토

임동석^{1,3} · 김호순³ · 장인진^{1,3} · 신상구^{1,3} · 신완균³
이영필³ · 이정민³ · 오명돈² · 최강원²

= Abstract =

Population Pharmacokinetic Study of Aminoglycoside Antibiotics in Korean Population

Dong-Seok Yim^{1,3}, Ho-Soon Kim³, In-Jin Jang^{1,3}, Sang-Goo Shin^{1,3}, Wan-Gyoon Shin³
Young-Pill Lee³, Jung-Min Lee³, Myung-Don Oh², Kang-Won Choe²

Department of Pharmacology¹ and Internal Medicine², Seoul National University College of Medicine,
Clinical Pharmacology Unit³ SNU Hospital Seoul, Korea

Background : Aminoglycoside antibiotics are widely used against gram negative infection but careful control of dosage regimen through therapeutic drug monitoring is necessary due to their ototoxicity and nephrotoxicity. We performed a population pharmacokinetic study to evaluate the mean value and distribution of pharmacokinetic parameters of aminoglycoside antibiotics which are essential for therapeutic drug monitoring.

Method : 635 adults and 164 children patients' data including drug name, dosage, interval, sampling time, concentration, age, sex, Scr, body weight et al were retrospectively collected from SNU Hospital and analysed by NONMEM program.

Result : Amikacin treated adults had clearance about 88% of CLcr with C.V. of 70% and Vd equal to $0.198 \times \text{weight}(\text{kg}) + 1.56 \times \text{hematologic malignancy}(0 \text{ or } 1) + 9.0(\text{L})$ with C.V. value unobtainable. Amikacin treated children had clearance about 86% of CLcr with C.V. 62%, and Vd of $0.376 \times \text{weight}(\text{kg}) + 0.787(\text{L})$ with C.V. 53%. Results of gentamicin, tobramycin treated patients were similar to those of amikacin treated patients.

Conclusion : Results of this study provide reference value of pharmacokinetic parameters of aminoglycoside antibiotics in Korean patients and can be applied as basic data for therapeutic drug monitoring of aminoglycoside.

KEY WORDS : Population · Aminoglycoside · Bayesian method · TDM.

서 론

Aminoglycoside 계 항균제는 그람음성 세균감염에

가장 널리 쓰이는 항균제로서 그 물리, 화학적, 약리학적 특성들이 매우 유사하며 살균적으로 작용한다. 그러나 또한 이들 제제 공히 이독성과 신독성이 나

*본 연구는 서울대학교 병원 지정 공동 연구비(324)의 지원에 의해 이루어 졌음.
서울대학교 의과대학 약리학교실¹, 내과학교실², 서울대학교 병원 임상약리실³
교신저자 : 신상구, 서울 특별시 종로구 연건동 28 110-799

타나므로 사용에 주의를 기해야만 한다. 이독성은 일반적으로 회복불가능하거나 부분적으로 회복가능하며 미로 및 전정기관의 기능에도 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다. 신독성은 약물투여를 중지하면 회복될 수 있다고 알려져 있으며 두가지 독성 모두가 혈중 약물농도와 관련있음이 알려져 있다. 실제로 aminoglycoside 투여로 인한 이와 같은 독성발현 빈도에 관한 보고들은 많은 차이가 있으나 높게는 이독성의 경우 43%¹⁾, 신독성의 경우 55%²⁾까지 보고되고 있다. 신독성의 경우 혈중 크레아티닌 농도를 자주 측정함으로써 증상의 발현을 조기에 감지할 수 있고 이독성의 경우에는 audiometry나 electronystagmometry 등의 방법이 있다³⁾. 그러나 실제 임상에서 이러한 검사를 자주 시행하는 것은 힘들며 대신 aminoglycoside의 치료적 혈중농도 모니터링(TDM: Therapeutic Drug level Monitoring)을 통한 용량조절이 오래전부터 시행되어 왔다.

치료적 혈중농도 모니터링(TDM)이란 환자의 체액 중에서 약물 또는 그 대사물의 농도를 측정하는 HPLC, Immunoassay 등의 기술적 발달과 더불어 약물의 체내동태를 연구하는 임상약동학 (Clinical Pharmacokinetics)의 개념을 환자의 약물치료에 응용하고자 생겨나게 된 개념이다. 환언하면 환자의 혈액, 타액 등의 약물농도를 측정하여 그 값과 환자의 질환, 체중, 병태생리, 약물용량, 투여시간 등의 정보를 종합하여 약물 농도 및 투여용량의 과·부족을 평가하고 새롭게 변경해야 할 약물용량, 투여간격 등을 결정하여 약물치료의 부작용의 위험을 최소화하고 또한 약물농도가 치료범위 이하로 떨어져 치료효과를 보지 못하는 경우를 방지하는 데 그 목적이 있다. 국내에서는 몇몇 대형병원들을 중심으로 TDM이 행해지고 있으며 주로 aminoglycosides, digoxin, quinidine, 각종 항경련제, 항암제 등 치료범위(therapeutic range)가 좁은 약물들을 대상으로 하고 있다. TDM을 위해서는 단순히 약물의 혈중농도만을 측정하여 그 값으로만 약물의 투여용량과 간격을 조절하는 것은 불가능하며 대상환자에서의 약동학적 파라미터(pharmacokinetic parameters), 즉 약물의 분포용적, 청소율, 반감기 등을 계산해내는 과정을 거쳐야 한다. 약물투여 후 1~2회의 혈중농도 측정만으로 환자 개개인의 약동

학적 파라미터를 실제 값에 근사하게 찾아내기 위해서는 전체 인구집단의 약동학적 파라미터의 평균치와 그 분포, 개인간 차 등의 값을 파악하고 여기에 개인의 혈중농도를 입력하여 약동학적 파라미터들을 찾아내는 Bayes의 방법⁴⁾이 널리 쓰이고 있다. 1980년대 초 Sheiner와 Bill에 의해 집단약동학적 데이터 분석을 위한 컴퓨터 프로그램인 NONMEM의 발표 이후 aminoglycoside를 포함한 많은 약물들의 집단약동학적 연구가 선진국들을 중심으로 자국민들의 약물치료의 적정화를 위하여 행해져 왔다. Aminoglycoside의 경우 유럽인^{5,6)} 등을 대상으로 한 연구논문이 몇 편 발표되었으나 이는 대상 인구집단의 크기가 100여명을 넘지 못하며 신생아 등 특수한 집단만을 대상으로 한 경우가 많아 소아에서 성인까지의 광범위한 환자를 대상으로 한 연구는 아직까지 발표된 바 없다. 또한 한국인을 대상으로 한 aminoglycoside의 집단약동학적 파라미터의 평가가 없었다는 점에서도 용량 적정화를 위해 본 연구의 의미가 있다고 할 수 있다. 따라서 저자들은 한국인에서의 aminoglycoside의 적정요법을 위하여 구미의 연구결과대로만 투여하던 부하용량 (loading dosage), 유지용량(maintenance dosage), 투여 간격 등의 한국인에서의 적정치를 알아내며 또한 그 근거가 되는 한국인에서의 집단약동학적 파라미터의 평균값과 분포를 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자 정보의 수집

1990년부터 1994년 7월 현재까지 서울대학교 병원 내과, 외과, 소아과 등에 입원했던 성인환자 621명, 소아환자(15세 이하) 164명의 진료기록을 임상약리실(Clinical Pharmacology Unit)의 TDM기록을 중심으로 후향적으로 수집하였다. Aminoglycoside를 투여받은 경력이 있으며 본원 임상병리과에서 그 항정상태 혈중농도를 약물의 정주 종료 후 30분 및 투여 직전 또는 투여 30분전에 채혈함으로써 2회 이상 측정된 기록이 남아 있는 환자들의 기록을 열람하였다. 환자의 성별, 연령, 성, 신장, 체중, 혈청 크레아티닌, 진단명, 복수의 유무, 흉막삼출의 유무, 투여 받은 aminoglycoside의 종류, 투여량, 투여간격, 채혈시간,

Table 1. Population profile of Patients who were treated by aminoglycoside

	Drug	Number(m/f)	Age(yrs)*	Wt(kg)*	ICU	CHF	HMAL	MAL	ASC	PLE
Adults	Amikacin	374(238/136)	47 ± 16.4	54.5± 9.9	25	9	96	88	22	2
	Gentamicin	170(132/38)	47 ± 16.3	53.4± 9.5	7	10	16	39	4	2
	Tobramycin	81(49/32)	34.9± 14.4	54.1± 8.3	2	0	60	6	1	0
Children	Amikacin	99(68/31)	5.4± 4.8	18.7± 12.6	6	0	45	7	1	0
	Gentamicin	65(41/24)	7.2± 4.7	26.6± 20	3	3	29	9	0	0

* ; Mean± S.D.

Abbreviations ; ICU-intensive care unit

CHF-congestive heart failure

HMAL-hematologic malignancy

MAL-malignancies other than HMAL

ASC-ascites

PLE-pleural effusion

혈중 약물농도 등을 확인하여 기록하였으며 환자군의 대략적 특징은 Table 1 및 Fig. 1과 같다.

Aminoglycoside 계 약물은 용량에 따라 10~30 분간 천천히 주입되며 서울대병원 임상약리실에서는 TDM을 위하여 주로 aminoglycoside 주입 완료 후 30 분과 주입전 30분도는 주입직전의 채혈을 권장하고 있으므로 대부분 환자의 혈중농도는 이 시간에 채혈된 것이다. 약물의 혈중농도는 모두 TDx®(Abbott 사)를 이용하여 fluorescence polarization immunoassay 법으로써 측정하였으며 그 변이계수는 10%이다. 15세 이상 된 환자의 신기능은 혈청 creatinine 농도 (mg/dl)를 Cockcroft-Gault의 근사식⁷⁾으로써 계산, GFR을 추정하는 방법을 이용했으며 또한 15세 이하 환자의 신기능은 Schwartz의 근사식⁸⁾으로써 구하였다.

2. 데이터의 분석

위 과정에서 수집된 정보들을 집단약동학적 연구를 위해 고안된 프로그램인 NONMEM을 이용하여 분석했다. NONMEM은 1982년 미국의 임상약리학자인 Sheiner와 수학자인 Bill에 의해 공동개발된 프로그램⁹⁾으로서 집단약동학적 연구를 위해 전술한 각종의 변수들(체중, 신기능, 성별 등)이 환자의 약동학적 파라미터에 미치는 영향을 평가할 수 있게 해 준다. 예로써 각종 변수들 중 환자의 약물청소율이나 분포 용적에 영향을 미치는 의미있는 변수가 무엇인지, 의미있다면 이 변수의 영향이 단순히 ' $\theta_1 \times$ 체중' 과 같이 선형적인지, ' $\theta_1 \times$ 체중^{0.75}' 과 같이 비선형적인지

Fig. 1. Population profile of adult patients administered amikacin.

여부 등을 평가할 수 있다. 또, 위 변수들처럼 연구자가 미리 평가, 측정할 수 있는 효과들(fixed effect이라고 한다.) 이외에도 약동학적 파라미터의 평가에 영향을 미치는, 특히 임상에서 얻은 검사치에서는 더욱 고려해야 할 random effect(개일리듬, 측정오차, 채혈 시간 오차, 개인내차...)를 함께 고려할 수 있어서 오늘날 집단약동학적 연구에 가장 많이 쓰이고 있는 프로그램이다.

결 과

소아 및 성인 환자군 공히 약물이 주입되는 도중 또는 분포기를 거치지 않고 주입완료 직후에 채혈하여 측정된 peak 농도에 의한 오차발생을 방지하기 위하여 우선 각 환자군의 데이터를 NONMEM으로 분석하여 그 결과 가중잔차(weighted residual error)가 10 이상이 되는 환자들의 데이터를 삭제한 후 다시 분석하는 방법을 취하였다.

1. 성인 환자군

Aminoglycoside계 항균제를 투여받는 약물별로 amikacin, gentamicin, tobramycin으로 분류하여 분석하였다.

환자의 수가 가장 많았던 amikacin 투여군의 경우 약물의 청소율(ml/min)은 CLcr의 92%로 나타나 신기능과 약물의 청소율이 비례관계를 가짐을 알 수 있었다. 환자들의 혈중 약물농도(최고, 최저농도)를 그래프에 도시하였을 때 최고농도의 경우 체중당 일회투여량 및 혈청 크레아티닌 농도(Scr)가 증가함에 따라 같이 증가하는 양상을 보이고 있으나 최저농도의 경우 Scr과는 관련이 있으나 투여량과의 상관관계는 희박함을 보여주고 있다. 이는 대개 1회 투여량이 많을수록 투여간격은 넓어지기 때문인 것으로 사료된다. 또 최고, 최저농도 모두에서 Scr이 높은 환자일수록 약물농도가 높은 경향을 나타내고 있어 이는 신기능 손상환자에서 일반적으로 aminoglycoside 항균제의 투여간격을 늘려 치료하고 있음에도 불구하고 약물에 의한 독작용의 위험도가 정상신기능 환자에 비해 상당히 높다는 사실을 시사하는 소견이라 할 수 있을 것이다(Fig. 2).

그러나 CLcr이외의 어떠한 변수들도 약물의 청소율에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 또한 η_1 으로 표현되는 청소율의 개인차(interindividual variation)는 변이계수(CV) 값으로서 69.9%를 나타내어 CLcr의 차이만으로 설명할 수 없는 aminoglycoside 청소율의 개인차가 존재함을 보고한 외국의 문헌과 유사한 소견이다¹⁰⁾. Amikacin의 Vd는 $2.05 \times (\text{HMAL}) + 0.198 \times \text{체중}(\text{kg}) + 10.1(\text{L})$ 로 나타났다(병명이 혈액종양인 경우 HMAL=1, 그 외의 질병인 경우

HMAL=0이다.). 이 식을 따르면 체중 60kg인 환자라면 대략 24 L의 분포용적을 갖게되고 이는 체중당 약 0.4 L로서 일반적으로 알려진 aminoglycoside계 약물의 분포용적(0.25L/kg)보다 큰 양상을 보였다. Vd에 영향을 미치는 인자를 구하기 위하여 먼저 SAS 프로그램을 이용, 상관분석을 실시한 결과 환자의

Fig. 2. Plasma peak and trough concentrations of amikacin in adult patients plotted against dose and Scr. (Top : peak concentration Bottom : trough concentration)

Peak concentrations increase as administered dosage and Scr increase.

But for trough concentration, the relationship between dosage and concentration is unclear probably due to the increased dosing interval in the patients who are administered larger amount of amikacin.

체중은 영향이 없고 중환자실(ICU)입원여부와 진단명 중 혈액중량이 상관있는 것으로 나타났다. NON-MEM 을 이용한 분석시 Vd에 영향을 미치는 인자는 체중과 혈액중량뿐이었으나 혈액중량의 영향은 임상적 중요성이 인정되지 않는 미미한 정도에 불과하였다. 반복적인 분석에도 불구하고 Vd의 개인차는 구해지지 않았다.

Gentamicin 투여군의 경우 amikacin군과 유사한 결과를 보였으나 혈액중량의 영향은 인정되지 않았으며 tobramycin투여군에서는 Vd가 어떠한 fixed effect와의 관련성도 인정되지 않았고 단순히 33.7 L의 상수로 표시되었으며 개인차인 η_2 는 178%의 심한 편차를 보였다.

청소울에 영향을 미치는 fixed effect로서 세가지 aminoglycoside 모두 신기능(CLcr)이 유일했고 그 밖에 연령, 성, 질병, 심부전, 복수, 흉막삼출의 유무 등의 영향은 인정되지 않았다. Vd의 경우에도 6~10 L의 상수가 더해지고 있으므로 체중에 정비례한다기보다는 전반적으로 Vd가 증대되어 있고 체중의 영향은 인정할 수 없거나(tobramycin) 미약한 양상을 나타냈다.

NONMEM으로써 예측한 약동학적 파라미터들의 신뢰도를 살펴보기 위하여 예측된 Vd, Cl 값들로부터 산출된 혈중농도와 실제 혈중농도와의 상관관계를 나타낸 Fig. 3에서 예측된 파라미터들은 실제 혈중농도를 비교적 잘 반영하고 있음을 알 수 있었다.

2. 소아 환자군

소아환자군의 경우 대상환자의 연령이 0세부터 14세까지 매우 다양하였으며 amikacin투여군과 gentamicin투여군으로 분류하였다. Amikacin투여군의 경우 청소율(ml/min)은 CLcr의 86%, 그 개인차(CV)는 62%였고 Vd(L)는 $0.376 \times \text{체중(kg)} + 0.787$, 개인차(CV) 63%였으며 이 값으로 환산한 체중 30kg의 소아환자에서의 Vd는 0.4L/kg로서 성인과 유사한 체중당 분포용적을 나타냄을 알 수 있었다. Gentamicin 투여군의 청소율과 분포용적도 유사한 결과를 나타냈으며 전반적으로 소아의 aminoglycoside 청소율은 성인과 유사한 양상을 나타내지만 Vd는 0.8~1.3L의 상수값만이 더해지므로 성인 환자군에 비해 체중의

Table 2. Population pharmacokinetic parameters of aminoglycoside administered adult and child patients

	MVO	CL = $\theta \times \text{CLCR} \times (1 + \eta_1)$ θ_1	Vd = $\theta_2 \times \text{WT} + \theta_3 \times (1 + \eta_2)$		$\sigma_{\eta_1}^2$	σ_{η_1}	$\sigma_{\eta_2}^2$	σ_{η_2}	$\sigma_{\epsilon_1}^2$	σ_{ϵ_1}
			θ_2	θ_3						
AMIKACIN ADULTS	3715.5	$0.884 \times \text{CLCR}$ 0.026 S.E.M.	$0.212 \times \text{WT} + 0.079$	9 4.13	0.488	0.699	2.08E-07	0.00046	0.313	0.56
AMIKACIN CHILDREN	763	$0.858 \times \text{CLCR}$ 0.047 S.E.M.	$0.376 \times \text{WT} + 0.0254$	0.787 0.177	0.38	0.616	0.277	0.526	4.95E-05	0.007
GENTAMICIN ADULTS	613.2	$0.787 \times \text{CLCR}$ 0.045 S.E.M.	$0.142 \times \text{WT} + 0.0992$	11.9 5.1	0.258	0.508	0.158	0.397	0.0496	0.223
GENTAMICIN CHILDREN	228.9	$0.765 \times \text{CLCR}$ 0.478 S.E.M.	$0.352 \times \text{WT} + 0.0393$	1.25 0.46	0.189	0.435	2.17	1.473	0.154	0.392
TOBRAMYCIN ADULTS	350	$1.043 \times \text{CLCR}$ 0.449 S.E.M.	33.7 (constant) 10.1		0.254	0.504	3.19	1.786	7.4E-10	2.7E-05
						0.276	0.253			7.3E-05

- 69 -

기여도가 더 높음을 알 수 있었다.

고 안

본 연구 결과 환자의 Vd에 영향을 미치는 인자로는 체중이 유일한 것으로 나타났으나 이미 발표된 문헌들의 경우 혈액종양이나 기타악성종양 등으로 인한 화학요법시의 수액투여, 울혈성심부전에서의 체액저류, 간경화증에서의 복수삼출 등으로 인한 Vd의 증가가 보고되어 있다^{11,12)}. 국내에서도 혈액종양 환자 36명을 대상으로 하여 tobramycin의 약동학적 파라미터를 산출하고 그 분포용적이 일반 환자들보다 유의하게 증가하였음을 보고한 바 있으나¹³⁾ 이들의 논문에서 비교대상으로 한 일반환자군의 분포용적은 외국문헌을 인용한 것이었고 이러한 연구결과의 차이는 아마도 본 논문의 연구대상 환자들이 3차 진료 기관인 서울대학교 병원의 특성상 악성종양 환자가 아닌 경우에도 대부분 중증의 환자들이었다는 점에서 그 원인을 찾을 수 있을 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 다른 aminoglycoside 보다도 특히 tobramycin의 투여군의 경우 혈액종양의 화학요법을 위해 입원한 환자들의 비율이 74%로 매우 높았다는 점이 그 Vd의 심한 변이와 관련있을 것으로 추측된다.

1970년대 이전까지만 해도 어떤 약물을 필요로 하는 환자에서건 약동학, 약력학적 고려는 전혀없이 똑같은 용량만을 투여하는 것이 상례화된 치료법이 었다. 1970년에서 1972년도까지의 기간동안 Koch-Weser의 연구에 의하면¹⁴⁾ 경련 발작의 치료를 위해 phenytoin을 투여받는 환자 200명 중 92%가 300mg p.o.q.d.의 동일한 용량을 투여받고 있었다는 보고도 있다. 그러나 오늘날에는 어떠한 약물이거나 임상이가 환자에게 투여할 때는 우선 환자의 연령, 체중, 질병 상태, 병용약물 등을 고려해야 하는 것으로 되어 있으며 theophylline의 예를 들면 소아나 흡연자에게 체중당 용량을 더 높게 투여하며 울혈성 심부전 환자에게는 더 낮게 투여하는 것이 그것이다. 또한 신 기능이 감소된 환자에서 많은 종류의 항생제, digoxin, lithium 등의 용량을 줄여 투여하고 있으며 노인에게는 진정수면제, 항불안약물 등의 투여 용량을 낮추고 있다. 특히 항생제의 경우 부적절한 혈중농도는 감

염치료의 실패와 함께 환자의 사망으로 직결될 수 있으므로 TDM이 갖는 의미는 더욱 중요하다 할 수 있다. 보고된 바에 의하면 폐렴환자에게 gentamicin으로 치료할 때 최고 혈중농도(C_{peak})가 $8\mu\text{g/ml}$ 이상일 때는 90% 이상의 치료 성공율을 보이나 그 이하일 때는 성공율이 40% 이하라고 한다¹⁵⁾. 또한 TDM을 시행함으로써 aminoglycoside의 독작용을 낮출 수 있으므로¹⁶⁾ 결국 환자의 입원기간과 사망율을 줄일 수 있는 것이다.

그러나 실제 TDM을 환자에게 적용할 수 있기 위해서는 많은 자료들이 필요하고 단순히 투약 후 채혈하여 얻은 혈중농도만 가지고는 정확한 반감기, 분포용적, 청소율 등을 구할 수 없다. 결국 이 환자의 약물농도가 전반적으로 적절한지 혹은 용량이나 간격을 어떻게 변화시켜야할지에 대한 명확한 판단의 근거가 없다면 올바른 TDM 적용은 불가능해진다. 각 환자가 투여받는 약물의 약동학적 파라미터(pharmacokinetic parameters : Vd, Cl, 반감기 등)의 파악은 용량과 투여간격의 결정에 가장 중요한 정보이며 결국 집단약동학적 정보의 파악도 이러한 개개인의 약동학적 파라미터를 파악하기 위한 기본자료의 마련을 위함이다. 만약 이와 같은 기본자료가 전무한 상태에서 어떤 환자의 aminoglycoside의 약동학적 파라미터를 파악하려면 환자에게 약물을 투여한 후 빈번한 간격으로(0, 5, 10, 15, 30 분, 1시간...) 혈액을 채취하여 그 혈중농도의 변화를 각종 컴퓨터 프로그램으로 분석, 처리하는 방법밖에 없을 것이다. 그러나 이와같은 방법은 임상에서 aminoglycoside 투여를 필요로 하는 감염환자(또는 중환자)의 치료상황에서는 실제로 불가능하며 약물투여 후 적절한 시간에 2~3회의 채혈로 얻어낸 혈중농도 값으로써 한 환자의 약동학적 파라미터를 파악할 수 있는 방법이 필요하다.

만약 전체인구집단에서의 분포용적(Vd) 또는 청소율(Cl), 반감기 등의 평균값, 표준편차 등과 이것들에 영향을 미치는 환자의 병태생리학적 인자들이 알려져 있다면 TDM 서비스를 행하는 의료인(임상 약리학자 등)은 환자에서 얻은 단 2~3개의 약물농도와 환자의 체중, 연령, 신기능 장애의 정도 등과 같이 약동학적 파라미터에 영향을 미칠 수 있는 요소들에 관한 정보들을 갖고 전체인구집단의 파라미터 분포에

컴퓨터를 이용, fitting 하여 적절한 값을 찾아낼 수 있게된다.

이러한 집단약동학적 연구의 개념이 정립되기 전에는 주로 단순히 인구집단에서 얻은 모든 데이터를 모아서(pooling) 그 평균값과 표준편차를 구하는 방법을 썼으나(Naive-Pooling Method) 이 방법으로는 전체 인구집단의 약동학적 파라미터들의 분포양상조차 제대로 파악치 못하므로 오늘날 더이상 쓰이지 않는다. 또한 피험자 개개인에서 약물투여후 수회의 채혈을 통해 약동학적 파라미터들을 구해낸 후 이 값들의 평균과 표준편차를 구하는 방법(Two-Stage Method)이 가장 기본적인 방법이나 이 역시 환자를 중심으로 하는 대량의 인구집단의 연구방법으로는 비현실적이다.

집단약동학적 파라미터에 대한 고려가 전혀 없이 환자의 혈중약물농도만 가지고 파라미터를 파악하려 하는 경우의 예를 들면 amikacin 250mg을 환자에게 정주 후 시간차를 두고 n회 채혈하여 n개의 혈중 농도를 얻었을 때 이 환자에서 amikacin의 실제 Vd, CL에 가장 가까운 값을 얻기위하여 대략적으로 정한 Vd, CL의 초기값으로부터 출발하여 Vd, CL값으로써 계산된 혈중 amikacin 농도(C_i')와 실제 혈액에서 측정된 농도(C_i)의 차이가 최소한이 되게 하는 Vd, CL값을 컴퓨터를 이용하여 구하는 것이다(최소자승법).

$$OBJ = \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - C_i')^2}{\sigma_i^2}$$

위의 식에서 Vd, CL의 값을 계속해서 바꾸어 넣어주고 OBJ 값이 더이상 작아지지 않게 되면 그 때의 Vd, CL을 그 환자의 약동학적 파라미터로 받아들여 쓰는 것이다. 여기서 σ_i^2 란 C_i, C_i'의 값이 커짐에 따라 두 값의 차이도 커져 상대적으로 낮은 농도가 무시되는 결과를 막기위한 가중치(weighting)의 의미를 갖는다.

그러나 이와같은 최소자승법은 간단하기는 하나 실제환자의 데이터에는 적용하기 힘든 몇가지 문제점이 있다. 우선 인구집단의 평균값에 대한 고려(일종의 참고치로서)가 전무하여 환자 개개인의 데이터에 전적으로 의존해야 하므로 환자의 혈중약물농도가

모두 측정오차가 없고 적절한 시간에 채혈된 것이라야만 한다는 단서가 붙으며 또한 계산의 통계적 유의성을 위해 aminoglycoside처럼 2개의 약동학적 파라미터(Vd, CL)를 갖는 약물의 경우 일정시간 이상의 간격으로 최소한 3번이상의 혈중농도를 구해야만 한다는 점도 단점이다.

여기에 비해 오늘날의 TDM의 기본개념인 Bayes법을 살펴보면 n개의 혈중농도 뿐 아니라 p개의 약동학적 파라미터(aminoglycoside는 Vd, CL이므로 2개)의 개념까지 더하여 집단약동학적 연구를 통하여 구한 파라미터를 P_i'라 하고 각 개인의 파라미터를 Pi라 할 때

$$OBJ_{Bayes} = \sum_{i=1}^P \frac{(P_i - P_i')^2}{\sigma_{P_i}^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(P_i - P_i')^2}{\sigma_i^2}$$

의 식으로 나타내어 OBJ_{Bayes}가 최소가 되는 Vd, CL(P값들)을 구하게 된다. 이 때 $\sigma_{P_i}^2$ 는 각 파라미터들의 인구집단에서의 표준편차이다.

이 방법은 최소자승법과 비교해 볼 때 실제 임상에서 환자에게서 얻어낼 수 있는 정보인 C_i가 많지 않아도 P_i'라는, 집단약동학적 연구를 통해 미리 얻어진 정보에 구하고자 하는 개인의 Vd, CL(=P_i) 값을 근사시키면서 구해낼 수 있으므로 오늘날 널리 쓰이고 있다⁴⁾.

본 연구결과 산출된 aminoglycoside의 집단약동학적 파라미터인 Vd와 CL의 평균치 및 표준편차(interindividual variation)를 이용, 컴퓨터 시뮬레이션으로서 그 혈중농도의 분포를 구할 수 있게 해 주는 Monte-Carlo 방법¹⁷⁾으로써 예측한 혈중 약물농도의 분포를 gentamicin을 예로써 Fig. 4에 나타냈다. 체중 60kg, CLcr=100ml/min인 성인환자가 gentamicin을 80mg q 8hr로 30분간에 걸쳐 정맥투여받을때 그 항정상태에서의 혈중농도의 상위 95%, median, 하위 5% 값을 보여주고 있다. 파라미터(Vd, CL)의 변화에 따라 항정상태에서의 최고혈중농도는 3.1에서 7.2µg/ml까지, 최저농도는 0.4에서 4.0µg/ml까지의 광범위한 농도범위로 분포함을 볼 수 있으며 이와같이 다양한 개인간의 약동학적 변이로 인해 TDM이 반드시 필요함을 알 수 있다.

Fig. 4. Distribution of gentamicin plasma concentration simulated by Monte-Carlo's technique. The dotted curves show 95% and 5% margins of distribution of concentration, respectively and the middle solid curve the median value.

요 약

배 경 :

그람음성 세균감염의 치료에 널리쓰이는 aminoglycoside계 항생제는 그 이독성과 신독성을 방지하고 적절한 항균력을 얻기 위하여 TDM을 통한 용량조절이 필수적이다. 한국인에서의 TDM을 위한 가장 기본적인 자료인 집단약동학적인 파라미터의 평균값과 그 분포를 파악하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

서울대학교 병원에 입원하였던 635명의 성인환자와 164명의 소아환자를 대상으로 하여 약물명, 용량, 투약간격, 체혈시간, 혈중농도, 연령, 성, Scr, 체중, 병력 등에 관한 정보를 후향적으로 수집하여 NON-MEM을 이용, 분석하였다.

결 과 :

Amikacin으로 치료받은 성인환자군의 경우 약물의 청소율 = $0.92 \times \text{CLcr}(\text{ml/min})$ ($\text{CV}=69.9\%$), $\text{Vd}=2.05 \times (\text{HMA}) + 0.198 \times \text{체중}(\text{kg}) + 10.1(\text{L})$ 로 나타났고 소아환자군은 청소율 = $0.86 \times \text{CLcr}$ ($\text{CV}=62\%$), $\text{Vd}=0.376 \times \text{체중}(\text{kg}) + 0.787(\text{L})$, ($\text{CV}=53\%$)였다. Gentamicin, tobramycin으로 치료받은 환자군의 경우에도 amikacin투여군과 유사한 양상을 나타냈다.

고 안 :

본 연구결과로 산출된 aminoglycoside계 항균제의

집단약동학적 파라미터는 한국인에서의 aminoglycoside계 항균제의 적정요법을 위한 TDM의 기본적인 참고 자료로서 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Tablan OC, Reyes MP, Rintelmann WF, Lerner AM. Renal and auditory toxicity of high dose prolonged therapy with gentamicin and tobramycin in pseudomonas endocarditis *J Infect Dis* 1984 ; 149(2) : 257-263
- 2) Kumin GD. Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin, a prospective study. *JAMA* 1980 ; 244(16) : 1808-1810
- 3) Fee WE Jr, Vierra V, Lathrop GR. Clinical evaluation of aminoglycoside toxicity ; Tobramycin vs Gentamicin, A preliminary report. *J Antimicrob Chemother* 1978 ; 4 (s) : 31-36
- 4) Schumacher GE, Barr JT. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. *Clin Pharm* 1984 ; 3 : 525-530
- 5) Thomson AH, Ways S, Bryson SM, McGovern EM, Kelman AW, Whiting B. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1988 ; 11 : 173-179
- 6) Aarons A, Vozeh S, Wenk M, Weiss P, Follath F. Population pharmacokinetics of tobramycin. *Br J Clin Pharmacol* 1989 ; 28 : 305-314
- 7) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41
- 8) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzler A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976 ; 58 : 259-263
- 9) Boeckmann AJ, Beal SL, Sheiner LB. NONMEM Users' guide. University of California at San Francisco CA 1990
- 10) Zaske DE, Strate RG, Kohls PR. Amikacin Pharmacokinetics ; Wide interpatient variation in 98 patients. *J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 158-163
- 11) Gill MA, Kern JW. Altered gentamicin distribution in ascitic patients *J Clin Pharmacol* 1979 ; 1704-1706
- 12) Zaske DE. Gentamicin dosage requirements. Wide interpatient variation in 242 surgery patients with normal

- renal function. *Surgery* 1980 ; 87 : 164
- 13) 신재국 · 신완균 · 장인진 · 신상구 · 김성민 · 배현주 · 최강원 · 김진규. 혈액종양환자환자에서의 *tobramycin*의 약동학. 대한화학요법학회지 1990 ; 8 : 35-42
- 14) Koch WJ. *The serum level approach to individualizing of drug dosage. Eur J Clin Pharmacol* 1975 ; 9 : 1-8
- 15) Noone P, Parsons TM, Pattison JR, Slack RC, Garfield DD, Hughs K. *Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram(-) sepsis. Br Med J* 1974 ; 1 : 477-481
- 16) Bootman J, Wertheimer AI, Zaske D, Rowland C. *Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram(-) septicemia ; a cost benefit analysis. J Pharm Sci* 1979 ; 68 : 267-272
- 17) Inciardi JF, Willits NH. *Setting confidence intervals for drug concentrations from pharmacokinetic parameters. Annals Pharmacother* 1992 ; 26 : 1070-1074