한국인 환자에서 Vancomycin의 집단약동학 (Population Pharmacokinetics)에 관한 연구[†]

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실,
서울대학교 약학대학 및 서울대학교병원 약제부¹

유경상, 배균섭, 이주연¹, 조주연, 장인진, 신상구, 신완균¹

= Abstract =

Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Korean Patients

Kyung-Sang Yu, Kyun-Seop Bae, Ju-Yeun Lee¹, Joo-Youn Cho,
In-Jin Jang, Sang-Goo Shin, Wan-Gyoon Shin¹

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University,
and Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University Hospital
Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital,
and College of Pharmacy¹, Seoul National University*

Background : We conducted a population pharmacokinetic study of vancomycin in Korean patients and evaluated the predictive performance of the estimated parameter values.

Methods : For this purpose, TDM data were retrospectively collected and population PK parameters were estimated by mixed effect modeling. The new parameter values were used in Bayesian forecasting, and the estimated concentrations were compared with the actual (assayed) concentrations for evaluation of predictive performance.

Results : When non-trough levels were included, the new parameter values were more biased and less precise, but when only trough levels were used, parameters for both the 1-compartment model and the 2-compartment model were slightly less precise but were less biased.

[†]본 연구는 서울대학교병원 지정 공동연구비 지원(95년도)에 의하여 이루어졌음.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28, ☎110-799

전 화 : 02) 740-8286 FAX : 02) 745-7996

Conclusion : When trough levels are monitored, as is common in practice, the Korean population PK parameter values obtained in this study can be used with similar predictive performance compared with conventional parameters.

KEY WORDS : Vancomycin · Population pharmacokinetics · Korean · TDM.

서 론

Vancomycin은 그람양성 세균 감염에 쓰이는 glycopeptide 항균제로서, 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 및 *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 등의 감염 치료에 쓰인다¹⁾. 최근 β -lactam계 항균제에 내성을 가지는 그람양성균 감염이 증가하면서 vancomycin의 사용 빈도가 증가하고 있다²⁾.

Vancomycin의 adverse effect로는 신독성, 이독성 및 red man syndrome 등이 있다. 이 중 신독성은 aminoglycoside 항균제의 병용시 그 빈도가 증가하고, 혈중 vancomycin 농도와 신독성 발현간의 관련성에 대해서는 논란이 있으며, 혈중농도 이외의 다른 요소들이 함께 관여하는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. Vancomycin의 혈중농도와 효과간의 관련성도 논란이 있는데, 보고된 문헌마다 주입 시간, 최고농도 채혈시간, 감염 부위, 숙주 요소 등이 다르기 때문에 해석에 더욱 어려움을 준다. 그러나 vancomycin은 농도 의존적인 항균작용을 보이지 않기 때문에, 일반적으로 어느 범위 이상의 농도는 항균 작용에 도움을 주지 않는다^{4,5)}. 따라서 유효 농도 이상을 유지하는 데는 peak level 보다는 trough level 모니터링이 중요할 것으로 사료된다^{6,7)}.

혈중농도와 효과 또는 adverse effect간의 관련성에 대하여 논란이 있음에도 불구하고, vancomycin의 치료적 약물농도 모니터링(TDM, therapeutic drug monitoring)은 그 필요성이 인정되어 많은 병원에서 널리 시행되고 있다. TDM은 임상약동학의 개념을 환자의 약물치료에 응용하고자 하는 데서 생성

된 개념으로서, 환자 체액 중의 약물농도와 더불어 환자의 투약력, 체중, 연령, 성별, 병태생리, 질환 정보 등을 종합하여 약물 요법을 최적화하는 데 그 목적이 있다. TDM을 위해서는 단순히 약물농도를 측정하는 것만으로는 부족하며 위와 같은 정보를 종합하여 대상 환자에서의 약동학적 파라미터를 산출하여야 한다. 그러므로 약물투여 후 1-2회의 혈중농도 측정만으로 환자 개개인의 약동학적 파라미터 값을 산출하기 위해서 전체 인구집단의 평균 파라미터 값과 그 분포에 대한 정보를 이용하여 개인의 파라미터를 산출하는 Bayesian 방법이 널리 쓰이고 있다⁸⁻¹⁰⁾.

전체 집단의 약동학적 파라미터를 구하는 방법은 여러 가지가 있으나, 다수의 개체에서 투약에 따라 얻어진 비교적 한정된 수의 혈장 약물농도 값을 이용하여 집단약동학적 파라미터를 산출하는 방법에는 mixed effect modeling이 있다. Mixed effect modeling은 임상 약물연구 등에서 얻은 자료를 분석하는 방법으로서, 약동학적 파라미터 및 covariate 등을 포함한 약동학적 모델로 설명할 수 있는 효과(fixed effects)와 설명할 수 없는 개체간 및 개체내 효과(random effects)를 동시에 고려하여 modeling하는 분석법이며, 집단약동학적 자료 분석 및 파라미터 값 산출에 이용된다^{9,11)}.

Vancomycin의 집단약동학에 관한 연구는 여러 보고가 있으나, 모두 특수 집단을 대상으로 하였거나 외국인을 대상으로 하였다^{6,12-14)}. 따라서 본 연구에서는 한국인 환자를 대상으로 vancomycin의 집단약동학적 파라미터를 산출하고, 나이가 산출된 파라미터 값들의 예측능(predictive performance)을 평가하여 실제 TDM 수행시 이용 가능성을 검토하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 환자 자료 수집

1995년 12월부터 1998년 6월 사이에 서울대학교 병원에 입원한 환자 중 vancomycin 투약시 TDM을 한번 이상 시행한 환자 230여 명을 대상으로 하여, 이들의 자료를 후향적으로 수집하였다. 대상 환자 중 투약력이 불명확한 경우는 제외하였으며, 혈청 크레아티닌(sCr) 값이 5.0 mg/dL 이상인 경우 또는 계산된 크레아티닌 청소율(CLcr)이 130 mL/min 이상인 경우 CLcr 추정의 정확성이 낮을 것으로 사료되어 임의로 제외하였다. 최종적으로 수집된 185명의 환자 중, 2회 이상의 농도 측정 자료가 있는 환자는 83명이었으며, 이 중 30명을 무작위로 선정하여 그 자료를 예측능 평가에 이용하였고, 나머지 155명의 자료는 집단약동학적 파라미터 산출에 이용하였다. 예측능 평가에 30명만을 사용한 이유는 2회 이상의 농도 자료가 있는 환자가 많지 않은 점을 고려하여, 집단약동학적 파라미터 산출에 보다 많은 농도측정 자료를 이용하기 위하여 예측능 평가를 위한 환자 수는 최소한이 되도록 임의로 30명으로 정하였기 때문이다.

환자 정보 중 연령, 성별, 신장, 체중, 혈청 크레아티닌(sCr), 투약 용량, 투약 일시, 채혈 시각, 측정된 농도 등을 조사하였으며, 이상체중(IBW, ideal body weight) 및 크레아티닌 청소율(CLcr)은 각각 다음과 같이 Broca 식 및 Cockcroft-Gault 식⁹⁾에 의하여 산출하였다.

$$IBW = (HT - 100) \times 0.9 \text{ [kg]}$$

(HT : 신장[cm])

$$CLcr \text{ (male)} =$$

$$(140 - \text{age}) \times WT \div (72 \times sCr) \text{ [mL/min]}$$

$$CLcr \text{ (female)} = CLcr \text{ (male)} \times 0.85$$

(age : 연령[years], WT : 체중[kg], sCr : 혈청 크레아티닌[mg/dL])

Vancomycin 혈중농도는 현재 본원에서 시행 중인

일상적 TDM의 일환으로 측정되었으며, TDx assay system (Abbott Laboratories, Illinois, U.S.A.)을 이용한 FPIA (fluorescence polarization immunoassay) 법으로 측정하였다.

2. 집단약동학적 파라미터의 산출

현재 본원(서울대학교병원)에서 시행하고 있는 TDM은 ABBOTTBASE Pharmacokinetic Systems (PKS) v1.10 (Abbott laboratories, Illinois, U.S.A.)를 이용하여 Bayesian forecasting을 하고 있으므로, 본 연구에서는 약동학적 모델을 이와 유사하게 설정하여, 추후 본 프로그램의 파라미터 값으로서의 이용 가능성을 평가하고자 하였다¹⁵⁾. PKS 프로그램에서는 vancomycin의 경우 기본적으로 2-compartment linear model을 이용하고 있으며, 약동학적 파라미터 값은 기존에 보고된 값을 default로 내장하고 있다. 현재 본원의 vancomycin TDM시 채혈시점은 주로 투약 직전의 trough 농도에 국한된 경우가 대부분이므로, 보다 단순한 모델인 1-compartment linear model로도 동시에 분석을 병행하여 2-compartment model과 비교하고 추후 이용 가능성을 평가하였다.

집단약동학적 파라미터는 NONMEM (NONMEM project group, UCSF, U.S.A.) 프로그램으로 mixed effect modeling을 하여 산출하였는데¹¹⁾, 그 모델은 다음과 같다.

(1-compartment model)

$$TVCL = \theta(1) \cdot CLcr + \theta(5)$$

$$TVVd = \theta(2) \cdot IBW$$

$$CL = TVCL \cdot \exp(\eta(1))$$

$$Vd = TVVd \cdot \exp(\eta(2))$$

$$Y = F \cdot \exp(\epsilon(1))$$

(TVCL : typical value of CL, TVVd : typical value of Vd, CL : clearance, $\eta(1)$: random variable for interindividual variation of CL, Vd : volume of distribution, $\eta(2)$: random var-

iable for interindividual variation of V_d , F : predicted concentration, Y : observed concentration, $\text{eps}(1)$: random variable for intraindividual variation)

(2-compartment model)

$TVCL = \theta(1) \cdot CL_{cr} + \theta(5)$

$TVV_c = \theta(2) \cdot IBW$

$k_{12} = \theta(3)$

$k_{21} = \theta(4)$

$CL = TVCL \cdot \exp(\eta(1))$

$V_c = TVV_c \cdot \exp(\eta(2))$

$Y = F \cdot \exp(\text{eps}(1))$

(V_c : central volume of distribution, k_{12} : rate constant from compartment 1 to compartment 2, k_{21} : rate constant from compartment 2 to compartment 1)

즉 vancomycin의 총청소율(total CL)은 크레아티닌 청소율(CL_{cr})에 비례하는 신장청소율(renal CL)과 nonrenal CL의 합으로 이루어졌고, V_d 는 이상체중(IBW)에 비례하며, 이들의 개체간 및 개체내 변이에 대해서는 proportional (CCV, constant coefficient of variation) error model을 따른다고 설정하였다. V_d 가 실제 체중(WT)이 아닌 이상체중(IBW)에 비례한다고 설정한 것과 error model이 additive error model이 아닌 proportional error model에 따른다고 설정한 것은 예비분석결과 model fitting criteria에 의하여 전반적으로 각각 전자에 비하여 후자가 잘 맞는 것으로 판정되었기 때문이다¹¹⁾.

3. 집단 파라미터의 예측능(predictive performance) 평가

집단약동학적 파라미터를 산출한 다음, 30명의 환자에서 3가지 조합의 파라미터 값, 즉 기존의 de-

fault 파라미터, 1-compartment model의 파라미터, 그리고 2-compartment model의 파라미터를 이용하여 각각의 예측능을 비교하였다. 해당 파라미터 값들을 입력한 다음, 각 환자의 투약력 및 첫 번째 농도 측정 자료를 입력하여 Bayesian forecasting을 한 후, 두 번째 농도 자료(측정치)를 참값으로 하여 추정치와 비교하였다.

예측능의 평가는 바이어스(bias)를 측정하는 ME (mean prediction error) 및 정밀도(precision)을 측정하는 RMSE (root mean squared error) 등을 이용하였다¹⁶⁾.

연구결과

1. 집단약동학적 파라미터의 산출

집단약동학적 파라미터 산출에 이용된 환자 자료의 특성은 Table 1 및 Fig. 1과 같다. 평균 연령은 52.6 ± 14.0 세(mean $\pm$ SD)였고, 체중은 59.2 ± 11.9 kg, 크레아티닌 청소율(CL_{cr})은 69.3 ± 30.1 mL/min, 단위체중당 일일용량(daily dose/WT)은 29.8 ± 11.4 mg/kg이었으며, serum creatinine의 중앙값은 0.9 (범위는 0.5-4.9)였다.

이들로부터 총 250개의 혈청 vancomycin 농도가 수집되었으며, 투약 용량 및 간격의 분포는 Table 2와 같고, 측정 시점에 따른 농도의 분포는 Fig. 2에 도시되어 있다. 1회 용량은 750-1000 mg(52%) 또는 250-500 mg(40%)이 대부분이었으며, 투여 간격은 8-12시간이 절반 이상(55%)을 차지하였다.

위의 자료를 이용하여 집단약동학적 파라미터를 산출한 결과는 Table 3과 같다. 앞에서 언급한 바와 같이 예비분석결과 V_d 가 실제 체중(WT)이 아닌 이상체중(IBW)에 비례하고 error model이 additive error model이 아닌 proportional error model에 따른다고 설정하였을 때 model fitting criteria를 전반적으로 더 잘 충족시켰다. 또한 모델 중에 1-compartment model 및 2-compartment model의

Table 1. Description of patient data used in the estimation of population pharmacokinetic parameters

Total no. of patients : 155 (Male : Female=99 : 56)					
	Mean	SD	Range		Median
			Lower	Upper	
Age (years)	52.6	14.0	14	78	54
HT (cm)	164.0	8.4	142.0	189.0	165.0
WT (kg)	59.2	11.9	29.0	105.0	58.0
IBW (kg)*	57.7	7.6	37.8	80.1	58.5
Serum Cr (mg/dL)	1.2	0.9	0.5	4.9	0.9
CLcr (mL/min)*	69.3	30.1	10.3	127.1	68.2
Daily dose (mg)	1616.9	614.6	250	3000	2000
Daily dose/WT (mg/kg)	29.8	11.4	3.5	52.6	31.0

SD : standard deviation, HT : height, WT : weight, IBW : ideal body weight, Cr : creatinine, CLcr : creatinine clearance

*Estimated from formula as described in the text

Fig. 1. Distribution of age, body weight, serum creatinine, and creatinine clearance of patients studied

theta(5), 즉 nonrenal CL을 나타내는 항은 추정 신뢰구간이 0을 포함하여 의미가 없는 것으로 판정되었기 때문에 1-compartment 및 2-compartment

model 공히 최종 model에서 제외되었다⁽¹⁾.

최종 2-compartment model 파라미터 값을 기존의 default 파라미터와 비교하였을 때 theta(1), 즉

Table 2. Description of serum vancomycin concentration data used in the estimation of population pharmacokinetic parameters

Total no. of serum levels : 250		
Distribution of one dose & percent of total dosing*		
~250 mg	1	0.2%
~500 mg	207	40.3%
~750 mg	39	7.6%
~1000 mg	266	51.7%
Over 1000 mg	1	0.2%
Total	514	100%
Distribution of dosing interval & percent of total dosing*		
~6 hr	92	20.2%
~8 hr	17	3.7%
~12 hr	251	55.2%
~24 hr	70	15.4%
~48 hr	21	4.6%
Over 48 hr	4	0.9%
Total	455	100%

*All relevant dosing events are included

신청소율에 관련된 항은 유사하였으나(0.76 vs. default 0.75) $\theta(2)$, 즉 분포용적(Vc)에 관련된 항은 새로운 파라미터가 2배 가까이 크게 산출되었으며(0.41 vs. default 0.21), K_{12} (0.530 vs. default 1.12) 및 K_{21} (0.155 vs. default 0.48)도 다르게 산출되었다.

2. 집단 파라미터의 예측능 평가

각 조합의 파라미터 값을 이용한 예측능은 table 4에 비교되어 있다. 30명 모두를 포함시킨 결과, 기존 파라미터에 비하여 새로 산출된 파라미터들은 그 바이어스 (ME)가 크고 precision이 감소(RMSE가 증가)한 결과를 보였고, 1-compartment model보다는 2-compartment model에서 더욱 그러함이 관찰되었다. 또한 기존의 default 파라미터를 이용할 경우 낮게 예측(ME 값이 음수)함에 반하여 새로운 파라미터들은 높게 예측(ME 값이 양수)하는 경향을 보였다.

Fig. 2. Distribution of serum concentrations of vancomycin according to sampled time points

Table 3. Final population pharmacokinetic parameter estimates of vancomycin

1-compartment model	Estimate	CV (%)	Remarks
Theta(1)	0.851	4.4	$TVCL = \theta(1) \cdot CL_{cr} + \theta(5)$
Theta(2)	1.93	19.3	$TVVd = \theta(2) \cdot IBW$
Theta(5)	—	—	Not different from 0
Eta(1) (%)	23.4	51.0	$CL = TVCL \cdot \exp(\eta(1))$
Eta(2) (%)	106	45.0	$Vd = TVVd \cdot \exp(\eta(2))$
Eps (%)	48.2	18.9	$Y = F \cdot \exp(\epsilon(1))$
2-compartment model	Estimate	CV (%)	Remarks
Theta(1)	0.759	11.1	$TVCL = \theta(1) \cdot CL_{cr} + \theta(5)$
Theta(2)	0.405	40.5	$TVVc = \theta(2) \cdot IBW$
Theta(3)	0.530	18.7	$k_{12} = \theta(3)$
Theta(4)	0.155	37.0	$k_{21} = \theta(4)$
Theta(5)	—	—	Not different from 0
Eta(1) (%)	19.4	64.8	$CL = TVCL \cdot \exp(\eta(1))$
Eta(2) (%)	82.5	46.5	$Vc = TVVc \cdot \exp(\eta(2))$
Eps (%)	46.8	22.2	$Y = F \cdot \exp(\epsilon(1))$
Default PKS model (2-compartment)	Estimate	CV (%)	Remarks
Renal CL (slope)	0.75	33	Equivalent to $\theta(1)$
Vc	0.21	20	Equivalent to $\theta(2)$
K12	1.12	25	Equivalent to $\theta(3)$
K21	0.48	25	Equivalent to $\theta(4)$
Nonrenal CL	0.05	20	Equivalent to $\theta(5)$

CV : coefficient of variation, TVCL : typical value of CL, CL_{cr} : creatinine clearance, TVVd : typical value of Vd, IBW : ideal body weight, CL : clearance, $\eta(1)$: random variable for interindividual variation of CL, Vd : volume of distribution, $\eta(2)$: random variable for interindividual variation of Vd, F : predicted concentration, Y : observed concentration, $\epsilon(1)$: random variable for intraindividual variation, Vc : central volume, PKS : ABBOTTBASE® Pharmacokinetic Systems software

그 원인을 개별 자료에서 분석한 결과, trough level이 아닌 농도 자료가 포함된 환자 또는 신기능이 급격히 변화하는 환자에서 prediction error가 크게 나타남을 발견하고, 이들을 제외한 22명에 대하여 다시 분석을 하였다(Table 4 하단). 그 결과, 1-compartment 및 2-compartment model 공히 default parameter에 비하여 정밀도가 다소 감소(RMSE가 증가)하였으나, 바이어스는 감소하였다. 즉 기존의 default 파라미터는 ME가 -0.9 mg/L

로서 underprediction을 하였으나, 2-compartment model의 경우는 -0.7 mg/L, 1-compartment model의 경우는 -0.4 mg/L로서 underprediction을 하더라도 그 바이어스 정도가 감소하는 경향을 보였다.

고 찰

Mixed effect modeling을 이용한 집단약동학적 분석의 장점은 실험적 설계에 의한 자료가 아닌

Table 4. Summary of predictive performance (units in mg/L)

All patients (N=30)	ME±SD	MAE±SD	RMSE
1-compartment model	0.8±4.6	3.7±2.8	4.6
2-compartment model	1.3±6.3	4.6±4.4	6.3
Default PKS model (2-compartment)	-0.5±3.4	2.6±2.2	3.4
Selected patients (N=22)*	ME±SD	MAE±SD	RMSE
1-compartment model	-0.4±3.9	3.0±2.5	3.9
2-compartment model	-0.7±4.2	3.3±2.6	4.1
Default PKS model (2-compartment)	-0.9±3.5	2.7±2.3	3.5

*Exclusion of patients with non-trough levels or with unstable renal function

ME : mean prediction error, MAE : mean absolute prediction error, RMSE : root mean squared prediction error, SD : standard deviation

관찰 자료(observational data), 즉 개체당 매우 적은 수(1-3개)의 자료로도 집단약동학적 파라미터를 산출할 수 있다는 점이다. 이러한 관찰 자료의 경우 기존의 개별 분석법으로는 개별 파라미터 값을 구하기가 어려우며 그 정확성이 낮다. 그러나 mixed effect modeling의 경우 집단의 전형적인 값을 함께 고려하여 개별 파라미터를 산출하므로 개별 자료 수가 적더라도 보다 근사한 값을 추정할 수 있는 것이다¹⁷⁾.

그러나 이러한 방법을 사용하더라도 관찰 자료는 몇 가지 요건을 갖추어야 적절한 모델링이 가능하다. 예를 들면 적어도 일부의 개체에서는 2점 이상의 자료가 측정되었다든지, 자료 측정의 시각이 개체마다 달라야 한다는 점이다^{18,19)}. 이러한 관점에서 볼 때, 본 연구의 자료는 관찰 자료로서 155명의 환자에서 250개의 측정 자료, 즉 환자당 평균 1.6개의 측정 자료를 가지므로 전자의 요건을 충족시켰다고 볼 수 있고, fig. 2에서 보듯이 자료 측정 시각도 환자마다 다르게 분포되어 있다. 단, 본원의 vancomycin TDM 지침상 채혈 시각이 trough level로 권장되고 있으므로, non-trough level은 그 수가 상대적으로 적고, 같은 투여 간격을 가진 환자에서는 상대적인 채혈 시각이 서로 비슷하다고 볼 수 있다. 따라서 최종

파라미터들은 trough level 자료를 위주로 산출되었을 것으로 예상할 수 있고, trough 이외의 시점에서는 그 예측력이 감소할 것으로 사료된다. 이것은 table 4에 나타난 결과와 일치하는 것으로, trough level이 아닌 농도 자료가 포함된 환자를 제외하였을 때 예측 바이어스가 감소하고 정밀도가 증가하는 경향을 보였다. 따라서 본 연구의 제한점은 수집된 농도 자료가 주로 trough에 국한되어 있기 때문에 non-trough 농도의 예측이 부정확할 수 있다는 점이다. 본 연구에서 도출된 파라미터 값들이 기존 파라미터와 다른 이유도 이러한 자료의 차이에서 오는 것이라고 사료된다.

그러나 앞서 서론에서 언급한 바와 같이 vancomycin은 농도 비의존적인 항균작용을 나타내기 때문에 유효 농도 이상을 유지하는 데는 trough level 모니터링이 중요하며^{6,7)}, 본 연구에서 도출된 파라미터들은 trough level 모니터링을 하는 데 있어서 전반적으로 기존의 파라미터들과 유사한 예측능을 보였다.

단, therapeutic effect 또는 adverse effect 등과 관련하여 vancomycin의 peak level 모니터링이 필요할 경우, 한국인에서의 파라미터 값을 산출하기 위해서는 향후 보다 다양한 sampling point의 자료를

이용한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

본 연구는 한국인 환자를 대상으로 vancomycin의 집단약동학적 파라미터를 산출하고, 나아가 산출된 파라미터 값들의 예측능을 평가하여 그 이용 가능성을 검토하고자 하였다.

방 법 :

TDM 자료를 후향적으로 수집하여 mixed effect modeling으로 집단약동학적 파라미터를 산출하였으며, 산출된 파라미터 값으로 Bayesian forecasting을 하여 예측치와 참값(측정된 농도)을 비교하여 예측능을 평가하였다.

결 과 :

Non-trough level이 포함된 경우 새로운 파라미터들은 기존 파라미터에 비하여 바이어스가 크고 precision이 감소한 양상을 나타내었으나, trough level만을 사용하였을 때는 새로운 파라미터에서 1-compartment 및 2-compartment model 공히 precision은 다소 감소(RMSE가 증가)하였으나 바이어스가 감소하는 경향을 보였다.

결 론 :

본 연구 결과 한국인에서 도출된 vancomycin의 집단약동학적 파라미터들은 현재 일상적으로 시행하는 바와 같은 trough level 모니터링을 하는 데 있어서 전반적으로 기존의 파라미터 값들과 유사한 예측능을 보였다.

참 고 문 헌

1. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S, et al. *Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med* 1982 Sep;97(3):344-50
2. Leader WG, Chandler MH, Castiglia M. *Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. Clin Pharmacokinet* 1995 Apr;28(4):327-42
3. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. *Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother* 1990 Apr;25(4):679-87
4. Peetermans WE, Hoogeterp JJ, Hazekamp-van Dokkum AM, et al. *Antistaphylococcal activities of teicoplanin and vancomycin in vitro and in an experimental infection. Antimicrob Agents Chemother* 1990 Oct;34(10):1869-74
5. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. *Analysis of vancomycin time-kill studies with Staphylococcus species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. Antimicrob Agents Chemother* 1992 Aug;36(8):1766-9
6. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. *Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit* 1998 Apr;20(2):139-48
7. Andrs I, Lpez R, Pou L et al. *Vancomycin monitoring: one or two serum levels? Ther Drug Monit* 1997 Dec;19(6):614-9
8. 임동석, 김호순, 장인진 등. 한국인에서의 Aminoglycoside계 항균제의 집단약동학적 검토. *임상약리학회지* 1995;3(1):64-73
9. Evans WE, Shentag JJ, Jusko WJ. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Applied Therapeutics Inc., Vancouver WA, 1992
10. Jelliffe RW, Schumitzky A, Bayard D, et al. *Model-based, goal-oriented, individualised*

- drug therapy. Linkage of population modeling, new 'multiple model' dosage design, bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Pharmacokinet* 1998 Jan; 34(1): 57-77
11. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM users guide: part V introductory guide. NONMEM Project Group, University of California, San Francisco, 1991*
 12. Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, et al. *Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther* 1994 Aug; 56(2): 169-75
 13. Leonard AE, Boro MS. *Vancomycin pharmacokinetics in middle-aged and elderly men. Am J Hosp Pharm* 1994 Mar 15; 51(6): 798-800
 14. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. *Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. Ther Drug Monit* 1994 Oct; 16(5): 513-8
 15. Abbott laboratories. *ABBOTTBASE® Pharmacokinetic systems: operations manual. Abbott laboratories, Abbott park, Illinois, 1992*
 16. Sheiner LB, Beal SL. *Some suggestions for measuring predictive performance. J Pharmacokinet Biopharm* 1981 Aug; 9(4): 503-12
 17. NONMEM project group. *A short course in population pharmacokinetic data analysis using the NONMEM system. San Francisco, CA, MAY 1-3, 1995*
 18. Grasela TH Jr, Antal EJ, Ereshefsky L, et al. *An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Detection of a drug-drug interaction. Clin Pharmacol Ther* 1987 Oct; 42(4): 433-41
 19. Sheiner LB, Rowland M. *Workshop on advanced methods in pharmacokinetics and pharmacodynamics. San Francisco, CA, APR 6-11, 1997*