신생아에서 Amikacin의 집단약동학

인제대학교 의과대학 약리학교실¹ 및 인제대학교 부산백병원 임상약리센터²,
소아과학교실³, 서남대학교 의과대학 약리학교실⁴

윤영란^{1,2}, 신종범³, 손지홍^{1,2}, 박지영^{1,2}, 임은주², 김혜리²,
정원석⁴, 김철호³, 이순용³, 차인준^{1,2}, 신재국^{1,2}

= Abstract =

Population Pharmacokinetics of Amikacin in Korean Neonates

Young-Ran Yoon^{1,2}, Jong-Beom Shin³, Ji-Hong Shon^{1,2}, Ji-Young Park^{1,2},
Eun-Ju Rim², Hye-Ri Kim^{1,2}, Won-Seok Jung⁴, Chul-Ho Kim³, Sun-Yong Lee³,
In-June Cha^{1,2}, Jae-Gook Shin^{1,2}

Department of Pharmacology, Inje university College of Medicine & ²Clinical Pharmacology Center,

³Department of Pediatrics, Inje University Pusan Paik Hospital,

⁴Department of Pharmacology, Seonam University College of Medicine, Pusan, Namwon, Korea

Background : Population pharmacokinetics of amikacin were analyzed to evaluate the relationship between its pharmacokinetic characteristics and clinical covariates in Korean neonates and to provide initial dosage regimen according to the pathophysiological characteristics of each patients as well as to provide the population parameters required for Bayesian approach in TDM.

Methods : 314 steady-state amikacin plasma concentrations were obtained from 157 Korean neonates with a mean postconceptional age (PCA) of 38.1 ± 4.1 weeks and mean postnatal age (PNA) of 10.4 ± 11.2 days. All subjects were classified to group A (PCA < 33 weeks, n = 25), group B (33 weeks ≤ PCA < 37 weeks, n = 35) and group C (PCA ≥ 37 weeks, n = 97) according to their PCA. The individual pharmacokinetic parameters of serum amikacin concentrations were analyzed from one-compartment model in each subject. The population model employed assumes the existence of residual variability in the serum concentrations and interindividual variability in the pharmacokinetic parameters. The effects of demographic variables on the clearance (Cl), volume of distribution (Vd) of amikacin were evaluated from multiple nonlinear regression using NONMEM[®].

Results : Peak concentration/dose ratio was higher in group A than in group B and C. PCA and 5-min Apgar score were good predictive variables of the Cl, body weight was a good variable to determine the Cl and the Vd of amikacin in neonates. From the best fitted pharmacokinetic model, the population average Cl was 0.103 L/kg/h and was reduced in neonates with $33 \leq \text{PCA} < 37$ weeks ($\times 0.633$), with PCA < 33 weeks ($\times 0.588$) and with 5-min Apgar score < 7 ($\times 0.752$). The population average Vd was estimated to 0.626 L/kg. The inter-individual variability for Cl and Vd were 24.5 % and < 5 %, respectively. Residual variability was estimated to 12.3 %.

Conclusions : Amikacin pharmacokinetics of neonates seems to be influenced by PCA and 5-min Apgar score as well as body weight. From the population pharmacokinetic parameters, we predicted the priori dose regimen to achieve desired concentrations within the therapeutic range in Korean neonates.

KEY WORDS : Amikacin · Korean · Neonates · Population Pharmacokinetics · Postconceptional age.

¹본 논문은 1997년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

교신저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 ☎ 614-735

전 화 : (051) 890-6720 FAX : (051) 893-7761 E-mail : phshinjg@ijnc.inje.ac.kr

서 론

Aminoglycoside계 항균제는 그람 음성균 감염의 치료에 있어 매우 중요하며, 특히 신생아에서 패혈증이 의심되어 광범위 항균제가 필요한 경우 penicillin 계열의 약물과 병합요법으로 선택되는 중요한 약물군이다. 최근에는 gentamicin 내성균주에 대해서도 항균효과를 나타내는 amikacin, netilmicin 등이 신생아 감염에서 빈번하게 이용되고 있다¹⁾.

그러나 amikacin을 포함하는 모든 aminoglycoside계 항균제는 임상이용시 심각한 독작용(이독성, 신독성 등)의 발생이 문제가 되는데, 이러한 독작용의 발생은 혈중 약물농도와 밀접한 상관관계가 있으며^{2,3)} 발생 빈도는 aminoglycoside의 일일 투여용량⁴⁾, 투여기간⁵⁾, aminoglycoside 투약의 기왕력⁶⁾, 신기능 변화에 따른 약물용법의 조정 실패⁷⁾, 지나치게 높은 최고 및 최저 약물농도⁸⁾ 및 간질환⁹⁾ 등 매우 다양한 요인들이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 특히 신생아에서는 aminoglycoside의 약동학적 개인차가 매우 커서^{10,11)} 안전역이 좁은 aminoglycoside의 용법을 개인별로 적정화하는 것이 용이하지 않아, 이들 환자에서 약물의 부작용 발생 가능성을 최소화하고 치료효과를 최대화하기 위한 적정 용법 설정이 더욱 요구된다. 신생아는 신기능이 미숙하고 짧은 기간동안 신기능이 급격하게 변하며, 체액의 구성 또한 빠르게 변하므로 신장을 통해 배설되는 약물의 사용에 있어 특별한 주의를 요한다. 이러한 관점에서, 혈중 약물농도 측정을 통하여 적정약물용법을 조정해 나가는 치료약물농도 모니터링(TDM: Therapeutic Drug Monitoring)은 신생아에서 그람음성균에 대한 효과적인 1차 항균제로 aminoglycoside의 적정용법 적용에 기여할 수 있을 것으로 기대된다¹²⁻¹⁴⁾. Aminoglycoside계 항균제의 TDM을 통한 약동학적 약물용법의 재조정 방법 중 Bayesian feedback 법¹⁵⁾이 보다 정확하게 개개인에서 적정약물용법을 예측하는 것으로 보고되고 있으나¹⁶⁻¹⁸⁾, 이 방법을 이용하기 위해서는 이 약물의 집단약동학적 특성에 관한 자료가 필요

하다. 신생아에서 기존의 많은 연구들은 환자 개개인에서 amikacin의 약동학적 파라미터를 구한 후 이의 평균 및 표준편차를 구하는 방법(two-stage method)으로 집단 약동학적 대표값을 구하여 왔으나^{14,19,20)}, 이 방법은 환자 개개인의 신체적 및 병태생리적 특성의 변화에 따른 약동학적 변화의 상관관계를 충분히 설명하지 못한다는 제한점이 있다. 신생아의 경우에는 특히 PCA 34 주를 기준으로 사구체여과율(GFR)이 급격히 증가하며 gentamicin 등의 소실능 변화가 클 뿐만 아니라^{21,22)}, 신생아의 병태생리학적 특성이 gentamicin의 청소율에 영향을 미치는 등²³⁾ 여러 가지 요인들에 의해 특히 이 시기에 aminoglycoside의 약동학적 개인차가 매우 크므로 단순히 체중을 기준으로 하는 약동학적 파라미터들의 산술적 평균치만으로는 이들 약물의 혈중 농도를 예측하기가 용이하지 않다^{10,11)}. 체중 외에도 성인과 달리 신생아에서 고려해야 할 요인으로 신생아의 연령(제태기간; gestational age (GA), 생후연령; postnatal age (PNA)), 신기능, Apgar 점수, BUN 및 성별 등이 aminoglycoside의 체내동태에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있고^{10,13)}, 이 때 일반적으로 생후연령보다는 제태후 연령(postconceptional age; PCA)이 더 큰 의미를 가지는 것으로도 보고되고 있어^{24,25)} 이들 집단에서의 집단약동학적 특성은 성인에서와 차이가 있을 것으로 기대된다.

한편, 집단약동학적 분석에 이용되는 NONMEM[®]은 1982년 Sheiner와 Bill에 의해 개발된 프로그램으로²⁶⁾ 여러 가지 변수들과 개개 환자의 약동학적 파라미터들과의 상관관계를 평가할 수 있게 해 준다. 환자의 특정 병태생리적인 변수(fixed effect)가 약동학적 파라미터와 어떠한 상관관계 (예; 선형적인 상관관계, $\theta_1 \times$ 체중; 지수함수적인 상관관계, $\theta_1 \times$ 체중²⁷⁾)가 있는지를 평가할 수 있을 뿐만 아니라 이들로 부터 설명되어지지 않는 개체간 변이(interindividual variation)에 따른 차이 및 이외의 다양한 무작위효과(random effect, 예; 일일리듬, 측정오차, 체혈시간 오차, 개인내 차이, 모델설정에서 따른 오차 등)에 의한

잔차효과(residual effect)로 표시되는 개체내 변이(interindividual variation) 등을 함께 분석에 포함시킬 수 있어서 현재 집단약동학적 연구에 가장 많이 이용되고 있는 접근법의 하나이다. 현재 성인을 대상으로 aminoglycoside의 집단 약동학적 특성을 분석한 연구들은 비교적 많이 있으나²⁷⁾, 신생아에서 aminoglycoside의 집단 약동학적 특성을 분석한 연구는 매우 소수이며²⁸⁻³¹⁾, 특히 NONMEM[®]을 이용하여 amikacin의 disposition에 미치는 영향을 분석한 연구는 53 명의 혹은 신생아를 대상으로 보고한 한가지 예가 있을 뿐이며³²⁾, 한국인 신생아에서 이의 집단약동학을 분석한 연구는 전무한 상태이다.

따라서, 본 연구에서는 상용 TDM 과정에서 얻어지는 혈청 amikacin 농도치를 이용하여 개개의 환자에서 산출된 약동학적 파라미터를 기존의 two-stage method로 산술적 평균을 산출하여 연령에 따른 약동학적 특성의 변화여부를 평가하고, 이를 토대로 NONMEM[®]을 이용하여 한국인 신생아에서 amikacin의 집단약동학적 특성을 분석하고자 하였다. 또한 산출되는 집단약동학 파라미터를 이용하여 이들 환자군에서 폐렴 및 심부조직 감염 시에 추천되는 치료농도 범위인 항정상태 혈중최고농도 25 µg/ml 및 최저농도 5 µg/ml³³⁾을 유지하기 위한 amikacin의 초기 약물용법을 제시하고 아울러 TDM을 통한 약물용법의 재조정 시 Bayesian feedback 방법¹⁵⁾의 적용을 위한 기본 자료로 제공하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

인제대학교 부산백병원에 입원했던 신생아들 중 감염 치료 및 예방을 위하여 amikacin을 투여중 TDM을 시행한 환자 157 명을 대상으로 하였다. 이들의 생후 연령(PNA)은 평균 10.4 ± 11.2 일(범위: 1~80일) 이었고, 최종월경일과 Dubowitz Score에 근거하여 산정한 제태기간(GA)³⁴⁾과 생후 연령을 합하

Fig. 1. Frequency distribution of postnatal age (A), postconceptional age (B) and body weight (C) in 157 neonates.

여 제태후 연령(PCA)을 산정하였고, 이들의 평균

Table 1. Demographic characteristics of 157 pediatric patients recruited in the study

	Group A (n=25)	Group B (n=35)	Group C (n=97)
Sex (M/F)	13/12	19/16	47/50
PCA* (week)	31.5 ± 1.6	35.1 ± 1.4	40.8 ± 2.2
PNA* (day)	4.5 ± 2.7	10.5 ± 8.0	11.8 ± 12.9
Weight (kg)	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.6	3.1 ± 0.7
AST (u/ml)	31.2 ± 11.7	31.0 ± 10.2	27.5 ± 5.7
ALT (u/ml)	25.5 ± 9.3	19.0 ± 4.6	20.0 ± 4.1
Protein (mg/dl)	4.6 ± 0.5	4.7 ± 0.7	5.4 ± 0.6
BUN (mg/dl)	14.2 ± 5.9	11.7 ± 6.1	11.0 ± 5.1
Scr (mg/dl)	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.5
Hct (%)	39.2 ± 9.7	37.4 ± 9.6	38.2 ± 9.2
Hb (g/dl)	15.6 ± 7.9	12.6 ± 3.3	13.2 ± 2.9
Body temp. (°C)	37.0 ± 0.5	37.2 ± 0.4	36.9 ± 2.1
5 min Apgar score	7.6 ± 2.5	7.5 ± 2.5	9.3 ± 1.1
Amikacin dose (mg/kg)	11.6 ± 2.6	10.4 ± 1.7	10.1 ± 2.1

Group A : PCA < 33 weeks, Group B : 33 ≤ PCA < 37 weeks, Group C : PCA ≥ 37 weeks

*PCA : postconceptional age, PNA : postnatal age

제태후 연령은 38.1 ± 4.1 주(범위 : 26.4~49.6주)였으며, 이들의 평균 체중은 2.6 ± 0.9 kg, 평균 신장은 46.8 ± 5.5 cm이었다. 연령 및 체중의 분포는 Fig. 1과 같았다. 그 외, 환자의 성별, 1분 및 5분 Apgar 점수, 혈청 크레아티닌, 진단명, 수액투여량, amikacin의 투여량, 투여간격, 채혈시각, 혈장약물농도 등을 확인하여 기록하였다. 일차적으로 연령에 따른 amikacin 약동학의 변화여부 및 그 정도를 평가하기 위해 157명을 제태후 연령을 기준으로 제태후 연령 33주 미만인 군(A군, 25명), 33주 이상, 37주 미만군(B군, 35명), 37주 이상군(C군, 97명)의 3군으로 분류하였다(Table 1). 본 연구에 참여한 모든 대상환자의 자료는 전향적으로 미리 계획된 연구 계획서에 따라 수집하였다.

2. 연구방법

약물투여 및 채혈 :

체중당 10.4 ± 2.2 mg의 amikacin을 12시간 간격으로 30분에 걸쳐 정맥주입 후 투여용량과 투여회수를 기록하고, amikacin 투여시작 2일 이후의 항정상태에서 2회씩 채혈하였으며, 이 때 채혈은 정맥주입 완료 후 30분 및 10.5 시간에 각각 시행하였다.

혈액 시료는 10분간 원심분리하여 혈청을 얻은 뒤 fluorescence polarizing immunoassay법 (TDx®, Abbott사, 측정 범위 : 0.5-50 μ g/ml, 5 μ g/ml 및 30 μ g/ml 농도 변이계수는 각각 6.4%, 4.0%)을 이용하여 amikacin의 농도를 측정하였다.

약동학적 분석 :

항정상태에서 얻어진 각 개인에서의 약물 농도로부터 먼저 고전적인 Sawchuck 등의 방법³⁵⁾을 이용하여 환자 개개인의 약동학적 파라미터를 산출하였다. ;

$$k = (\ln C_1 - \ln C_2) / \Delta t,$$

$$V_d = R_0 / k \times (1 - e^{-k \cdot t}) / (C_{max} - C \cdot e^{-k \cdot t})$$

여기서, k : 소실속도상수, V_d : 체내분포용적, C_1 및 C_2 : 측정된 혈장 amikacin 농도, Δt : 두 측정 사이의 시간 간격, R_0 : 약물투여속도, C_{max} : 산출되는 최고약물농도.

집단약동학적 분석은 총 157명의 환자에서 amikacin 투여 후 항정상태에서 얻어진 314개의 amikacin의 농도측정치를 NONMEM®(Pharsight co. Palo Alto, CA, USA)³⁶⁾을 이용하여 structure 및 error model을 포함하는 one-compartment model에 비선형 회귀분석법으로 fitting함으로써 분석하였다. Amikacin은 정맥주입 시 one-compartment model을 잘 따르므로 항정상태에서 amikacin의 경시적인 예측농도($\hat{c}_{ij}$)는 다음 식 1)과 같이 설명된다. 따라서 이 관계식에 본 연구에서 측정하는 amikacin의 농도(C_{ij})를 대입하여 가장 잘 fitting되는 집단 약동학적 모델을 분석하고 이로부터 집단약동학적 파라미터 및 분산을 평가하였다. ;

$$\hat{C}_{ij} = (D_{ij} / V_j) \exp[-(Cl_j / V_j) \Delta t_j] + \hat{C}_{i-1,j} \exp[-(Cl_j / V_j) \Delta t_j] \quad \text{--식 1)}$$

여기서 $\hat{c}_{ij}$ 는 j번째 신생아에서 t_n 시각에의 i번째 예측혈장농도, Δt 는 모델에서 이전(t_{n-1}) 상태와 현재(t_n) 상태의 시간간격을 말하며, D_{ij} 는 j번째 신생아에서의 i번째 amikacin 용량, Cl_j 는 j번째 신생아의 청소율, V_j 는 j번째 신생아의 체내분포용적, 그리고 $\hat{C}_{i-1,j}$ 는 j번째 신생아에서 t_{n-1} 시각의 i-1번째의 예측 혈장농도를 말한다.

각 환자의 신체적 및 병태생리적 특성이 평균 집단 약동학 파라미터값에 미치는 영향을 평가하기 위하여 NONMEM®의 고정효과로 표현되는 파라미터 θ 를 단계적으로 모델에 포함시켰고, 이 때 다음 2), 3)과 같은 청소율 모델의 일반식을 이용하였다. ;

$$Cl_j = \theta_1 \times Fac_1 + \theta_2 \times Fac_2 + \dots + \theta_n \times Fac_n \quad \text{--식 2)}$$

$$Cl_j = \theta_1 \times \theta_1(FacD_1) \times \dots + \theta_n(FacD_n) \quad \text{--식 3)}$$

여기서 Fac 은 연속변수(예; 혈청 크레아티닌 농도, PCA 등), FacD는 factor가 존재할 경우에만 모델에 들어가는 비연속변수(예; 감염여부, PCA < 33주 등)를 말한다. 또한 연속변수와 비연속 변수를 혼합하여 고려한 모델도 함께 이용하였다.

집단 약동학적 분석에서 여러 가지 변수를 포함하는 모델들 중 amikacin의 농도변화를 가장 잘 설명하는 적합한 모델의 선정은 보다 간단한 모델(reduced model)과 변수가 추가된 모델(full model)의 적용 시 예상되는 minimum objective function (MOF)의 차이를 χ^2 -test로 평가하여 결정하였다¹⁵⁾. 이 때, 모델을 적합하다고 평가하는 기준은 다른 모델과의 MOF의 차이가 3.84 이상 날 때 그 모델을 받아들였고($p < 0.05$), 이 때 추정된 V_d 및 Cl 를 환자의 약동학적 파라미터로 받아들였다. 여기서 MOF는 주어진 최상의 집단약동학 모델에서 산출된 혈중 amikacin 농도(c_i)와 실제 혈액에서 측정된 농도($\hat{c}_i$)의 차이(OBJ)를 말한다. ; $OBJ = N \sum_{i=1} (c_i - \hat{c}_i)^2 / \sigma_i^2$

한편, 집단 약동학적 파라미터들의 개체간 변이는 log-additive error 모델을 가정하였다 ;

$$\ln(\hat{Cl}_i) = \ln(\hat{Cl}) + \eta^{cl}_i \quad \text{--식 4)}$$

$$\ln(V_j) = \ln(\hat{V}) + \eta^{v}_j \quad \text{--식 5)}$$

여기서 η^{cl}_i 와 η^{v}_j 는 약동학적 파라미터(Cl_j , V_j)들이 집단 평균치($\hat{Cl}_j$, $\hat{V}_j$)로부터 보이는 분산을 말하며, 평균 0, 변이 ω_{cl} 및 ω_v 를 가지는 독립적으로

Fig. 2. Amikacin concentration/dose ratio for the observed minimum($C_{min}/dose$; A) and maximum($C_{max}/dose$; B) plasma concentrations in the 3 subpopulations studied. The ranges of postconceptional age(PCA) in 3 groups are : A : PCA < 33 weeks, B : 33 weeks ≤ PCA < 37 weeks, C : PCA ≥ 37 weeks. Each bar indicates mean ± S.D.

분포하는 값들이다. 측정치와 예측치 사이의 잔차(ϵ)를 설명하기 위해서 부가적인 error 모델을 사용하였고, 이 때 ϵ_{ij} 는 평균 0과 분산 σ^2 을 가지는 분포를 한다.;

$$c_{ij} = \hat{c}_{ij} + \epsilon_{ij}$$

자료분석 및 통계적 검정 :

측정된 혈장 amikacin의 농도로부터 최고 및 최저 혈장 amikacin 농도는 개개인의 약동학적 파라미터를 이용하여 WinNONLIN®(Scientific Consulting, Inc. NC, U.S.A.)을 이용하여 simulation하여 구하였으며, 이와같이 산출된 혈장 amikacin 최고 및 최저농도는 투여용량으로 나누어 (농도/투여용량 비) 단위 amikacin 투여량에 대한 최고 및 최저혈장농도로 나타내었으며 이러한 농도/투여용량 비 및 약동학적 파라미터 등 본 연구에서 보든 자료는 평균 ± 표준

편차로 나타내었다. 제태후 연령에 따른 A, B, C세 연령군에서의 각 약동학적 파라미터들의 차이에 대한 통계적 유의성은 ANOVA 및 t -test로 평가하였고, $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 인정하였다.

적정 약물요법의 설정 :

앞에서 기술한 방법으로 얻어진 집단약동학적 파라미터의 평균값으로부터 항정상태일 때, 폐렴 및 심부조직 감염시 추천되는 amikacin 혈장 최고 및 최저 농도인 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 전후³³⁾에 도달하기 위해 필요한 약물 용법을 예측하였으며, 이 때 예측되는 경시적인 혈중 약물농도 변화의 95% 신뢰구간은 Monte Carlo 방법³⁷⁾을 이용하여 산출하였다.

결 과

157명의 개개 신생아에서 산출된 최고 및 최저

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters of amikacin among 3 groups classified by postconceptional age in 157 Korean neonates.

Group	Vd (L/kg)	Cl (L/kg/h)	k _e (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
A(n=25)	0.62±0.31	0.06±0.02	0.10±0.04	7.89±3.12
B(n=35)	0.70±0.46	0.08±0.03	0.13±0.05	6.11±2.53
C(n=97)	0.71±0.32	0.12±0.06 ^{*,†}	0.17±0.06 [*]	4.44±1.71 ^{*,†}

Group A : PCA < 33 weeks, Group B : 33 ≤ PCA < 37 weeks, Group C : PCA ≥ 33 weeks

^{*} statistically significant difference (p < 0.01) between group A and C

[†] statistically significant difference (p < 0.05) between group B and C

amikacin 농도를 단위 투여용량에 대한 약물농도, 즉, amikacin 농도/투여용량 비는 최고 및 최저 농도 모두 제태후 연령이 33주 미만인 A 군에서 가장 높았으며, 제태후 연령이 33-37주에 속하는 B군 및 제태후 연령이 37주 이상인 C군의 순서로 각각 높은 것으로 나타났다(Fig. 2). A군의 경우 최고농도/투여용량 비의 범위가 0.57~6.35 µg/mg dose (평균 : 2.10±1.17 µg/mg dose) 이었고, 최저농도/투여용량 비의 범위는 0.18~2.31 µg/mg dose로 (평균 : 0.67±0.49 µg/mg dose) 개개 환아에서 다양하게 나타났으며, 이들 값이 특히 높았던 3명의 신생아는 모두 5분 Apgar 점수가 7점 이하로 낮았다. B군 및 C군에서도 A군과 같이 개개 환아에 따라 농도/투여용량 비의 차가 매우 컸으며, 변이의 폭은 C군이 A 및 B군에 비하여 비교적 작았다(B군 : 최고농도/투여용량 비의 범위 0.38~3.05 µg/mg dose (평균 : 1.19±0.63 µg/mg dose), 최저농도/투여용량 비 범위 0.05~0.53 µg/mg dose (평균 : 0.25±0.13 µg/mg dose), C군 : 최고농도/투여용량 비의 범위 0.20~1.65 µg/mg dose (평균 : 0.65±0.27 µg/mg dose), 최저농도/투여용량 비 범위 0.01~0.40 µg/mg dose (평균 : 0.10±0.08 µg/mg dose)).

혈장 amikacin 농도로부터 연령에 따라 분류된 세 군에서 산출된 약동학적 파라미터들은 Table 2와 같았다. 체내 분포 용적(Vd)은 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 청소율(Cl) 및 혈장 반감기(t_{1/2})

는 연령군에 따라 차이를 보였다. 즉, C군의 청소율이 0.12±0.06 L/kg/h 로 이는 A군 0.06±0.02 L/kg/h 및 B군의 0.08±0.03 L/kg/h 보다 의미있게 큰 것으로 나타났다(p < 0.05). 또한 혈장 반감기는 A, B, C군이 각각 7.89±3.12 시간, 6.11±2.53 시간 및 4.44±1.71 시간으로 연령증가에 따라 유의하게 감소하였다(p < 0.05).

각 개인에서의 측정된 혈장 amikacin 농도를 모두 취합하여 NONMEM[®]으로 집단약동학적 분석을 실시한 결과, 체중을 청소율과 체내분포용적에 대한 구조적 모델에 포함하였을 경우 그렇지 않은 경우에 비해 모델의 적합성을 나타내는 OBJ 값의 감소치, 즉 LLD(reduction in log likelihood)가 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 혈청 크레아티닌 변수는 청소율 모델에 추가 시 더 이상 통계적으로 유의한 LLD 감소를 보이지 않았다(Table 3). 또한 제태후 연령(PCA) 및 5분 Apgar 점수를 청소율과 체내분포용적에 대한 구조적 모델에 포함하였을 경우 그렇지 않은 경우에 비해 LLD가 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 3). 따라서 제태후 연령과 5분 Apgar 점수를 각각 비연속 변수로 한 집단약동학적 모델이 측정된 amikacin 농도와와의 fitting이 가장 좋았으며, 제태후 연령의 경우, 37주를 기준으로 두 군으로 나누어 분석한 모델보다 33주 및 37주를 기준으로 3군으로 나누어 분석한 모델이 모델 적합성이 더 좋은 것으로 나타났다(Table 3). 본 연구에서 결정된 최종

Table 3. Comparison of population pharmacokinetic models including different variables of clinical characteristics.

No.	Model	LLD	cf	Significance
1	TVCL= θ_1 TVV= θ_2			
2	TVCL= $\theta_1 \times \text{Scr}$ TVV= θ_2	-172.3	1	NS
3	TVCL= $\theta_1 \times \text{Clcr}$ TVV= θ_2	64.7	1	p<0.01
4	TVCL= $\theta_1 \times \text{WT}$ TVV= $\theta_2 \times \text{WT}$	179.7	1	p<0.01
5	TVCL= $\theta_1 \times \text{WT} \times \theta_2(\text{PCA} < 37\text{wks}) \times \theta_3(\text{APGR} < 7)$ TVV= $\theta_4 \times \text{WT}$	71.0	4	p<0.01
6	TVCL= $\theta_1 \times \text{WT} \times [\theta_2(33 \leq \text{PCA} < 37\text{wks}) \text{ or } \theta_3(\text{PCA} < 33\text{wks})] \times \theta_4(\text{APGR} < 7)$ TVV= $\theta_5 \times \text{WT}$	8.72	5	p<0.01
7	TVCL= $(\theta_1 \times \text{WT} \times \text{Clcr}) \times [\theta_2(33 \leq \text{PCA} < 37\text{wks}) \text{ or } \theta_3(\text{PCA} < 33\text{wks})] \times \theta_4(\text{APGR} < 7)$ TVV= $\theta_5 \times \text{WT}$	-85.4	6	NS

Scr : serum creatinine, Clcr: estimated creatinine clearance, WT: weight, PCA : postconceptional age, APGR : 5 minute Apgar score, LLD : reduction in log likelihood, cf : compared to model No., TVCL : true value of clearance, TVV=true value of volume of distribution.

모델은 다음과 같았다. ;

$$\begin{aligned} \text{TVCL} &= \theta_1 \times \text{WT} \times [\theta_2(\text{PCA} < 37 \text{ wks}) \\ &\text{or } \theta_3(\text{PCA} < 33 \text{ wks})] \times \theta_4(\text{Apgar}_{5\text{min}} < 7), \\ \text{TVV} &= \theta_5 \times \text{WT} \quad (\text{모델 6, Table 3}), \end{aligned}$$

여기서 TVCL (true value of clearance)은 모집단의 평균 청소율, TVV (true value of volume of distribution)는 모집단의 평균 체내분포용적(Vd)을 나타낸다. 최종 모델을 적용하여 전체 157명의 신생아에서 산출된 amikacin의 집단 평균 체내분포용적은 0.626 L/kg 였으며, 청소율은 신생아의 제태후 연령이 37주 이상이며, 5분 Apgar 점수가 7점 이상인 신생아의 경우 0.103 L/kg/h로 산출되었고, 신생아의 제태후 연령이 33주이상 37주 미만인 경우는

이 값의 68.3%, 제태후 연령이 33주 미만인 신생아의 경우는 이의 58.8%로 각각 감소하였다(Table 4). 또한 5분 Apgar 점수가 7점 미만인 신생아는 7점 이상인 신생아 청소율의 75.2%인 것으로 나타났다(Table 4). 최종모델에서 체내분포용적의 개체변이는 5% 미만이었으며, 청소율의 개체변이는 24.5%, 잔차(residual error)에 대한 변이계수는 12.3%로 평가되었다(Table 4).

고 안

본 연구에서 157명의 신생아에서 최고 및 최저 amikacin 농도를 투여용량으로 나눈, 즉, 단위용량에서의 약물농도를 나타내는 농도/투여용량 비는 혈장

Table 4. Population pharmacokinetic parameter estimates of clearance and volume models of amikacin in Korean neonates

	Population average	Coefficient of variation
Model 4	TVCL=0.082L/kg/h	CV _{cl} =36.9%
	TVV=0.583L/kg	CV _{vd} <5%
		CVσ=19.3%
Model 5	TVCL=0.104L/kg/h×0.633(PCA<37wks)×0.72(APGR<7)	CV _{cl} =26.0%
	TVV=0.632L/kg	CV _{vd} <5%
		CVσ=12.5%
Model 6	TVCL=0.103L/kg/h×{0.683(33≤PCA<37) or 0.588(PCA<33wks)}	CV _{cl} =24.5%
	×0.752(APGR<7)	CV _{vd} <5%
	TVV=0.626L/kg	CVσ=12.3%

TVCL : true value of clearance, TVV : true value of volume of distribution, CV_{cl} : coefficient of variation of clearance, CV_{vd} : coefficient of variation of volume of distribution, CVσ : coefficient of variation of residual variance, PCA : postconceptional age, APGR : 5 minutes Apgar score.

최고 및 최저 농도가 각각 11.1배 및 12.8배, 그리고 각 개인에서 산출한 청소율의 차이가 15.2배로 amikacin의 개개 환아간에 변이폭이 큰 것으로 나타났는데(Fig. 2), 이러한 결과는 신생아에서 amikacin의 약동학적 변이폭이 크다는 기존의 보고와 일치하였다³⁹⁾. 특히 최저농도(Cmin)의 변이폭이 더 큰 것으로 나타났으며, 이와같이 부적절한 용법으로 인한 최저농도의 지속적인 상승은 부작용의 발생 가능성을 증가시킬 것으로 기대된다^{19, 39)}.

개별화된 적정 약물요법의 시행을 위해서는 특정 환자군에서의 약동학적 변화에 대한 정보가 필요하며, 각 약물의 약동학적 변화를 평가하기 위한 여러가지 연구방법들이 지속적으로 개발되어 왔다. 체액의 구성과 신기능이 급격하게 변하는 신생아에서 aminoglycoside를 사용하는 경우 이들 체액 변화 및 신기능의 변화를 고려한 다양한 약물용법들이 제시되어 왔다⁴⁰⁻⁴²⁾. 하지만, 이들 방법을 이용한 약물용법의 실시 후에도 여전히 체중 1 kg 이하 신생아에서는 70%가 독성유발이 가능한 혈장 약물 농도를 보였으며, 체중 1 kg 이상 환자에서는 30%가 이러한 농도를 나타내거나^{19, 43)} 혹은 최저농도는 높더라도 최고농도가 치료

농도보다 매우 낮아 적절한 치료농도에 이르지 못하는 경우가 많았다^{19, 39)}. 상용적인 TDM 결과를 분석한 본 연구에서도 이와 비슷한 결과가 관찰되었는데, 특히 제태후 연령이 33주 미만인 A군에서는 20%의 환아에서 amikacin의 혈장최저농도(Cmin)가 15 µg/ml 이상으로 추정되어 독작용 유발의 가능성이 높은 것으로 나타났으나, 이는 연령 증가에 따라 낮아져서 B군 및 C군에서는 한 명도 발견할 수 없었다(Fig. 2). 이는 본 연구에서 A 군의 제태후 연령이 평균 31.5주로 이들 34주 미만의 조산아에서는 만삭아에 비하여 신기능이 미숙하고 사구체와 신세뇨관의 평형이 이루어지지 않은 것과 상관성이 있을 것으로 기대된다⁴⁰⁻⁴²⁾. 더욱이 그림 2에서 보듯이 혈장농도/투여용량 비의 개인차가 매우 커서 신생아에서는 단순히 체중만을 기준으로 amikacin 용법을 결정할 경우 치료실패 및 부작용 발생으로 연결될 수 있는 부적절한 혈장 약물 농도를 유발할 가능성이 상대적으로 클 것으로 기대된다. 이러한 결과는 신생아에서 동일용량의 amikacin 투여 후 약물농도의 개인차를 최소화하기 위해서 체중 이외의 이에 영향을 미치는 여러 가지 인자들을 고려한 약물요법이 설정되어야 할 필요성을 제시한다. 따라서,

본 연구에서는 환자의 신체적 및 병태생리적 특성을 고려한 mixed effect 모델을 설정하고 NONMEM®을 이용한 집단약동학적 분석을 통해 신생아에서 amikacin의 약동학에 미치는 요인을 확인하고자 하였다.

Amikacin은 대사되지 않은 형태로 대부분 사구체를 통하여 여과되므로⁴⁰⁾ amikacin의 청소율은 성인에서와 마찬가지로 사구체여과율(GFR)이 신생아의 청소율에 주로 영향을 미칠 수 있는 요인으로 기대되었다. 또한, 사구체 여과율은 사구체의 크기, 성숙도 및 혈장 크레아티닌치에 의해 예측될 수 있으므로³⁰⁾, 사구체의 크기를 반영할 수 있는 체중 및 사구체의 성숙도를 반영할 수 있는 신생아의 연령에 따라 amikacin 청소율이 유의하게 영향을 받을 것으로 기대되었다. 실제 본 연구에서 체중은 amikacin의 혈장청소율과 체내분포용적 모두에 유의하게 영향을 주었다. Botha 등³²⁾의 amikacin 연구에서도 체중이 청소율 및 체내분포용적에 결정적인 요인으로 작용함이 규명되었고, 그의 gentamicin²⁸⁻³⁰⁾, netilmicin³¹⁾을 대상으로 한 다른 연구에서도 청소율 및 체내분포용적에 있어 체중이 중요한 신체요인인 것으로 밝혀진 바 있다. 이는 체중이 세포외액의 부피와 관련이 있는 신체의 크기와 밀접하게 관련이 있으며³⁰⁾, aminoglycoside계 약물들의 극성을 고려할 때 이들 약물이 세포외액에 주로 분포하므로 체내분포용적이 세포외액의 부피와 거의 동일할 것으로 설명될 수 있다⁴⁴⁾. 본 연구에서 amikacin의 체내분포용적이 0.626 L/kg로 성인의 0.28 L/kg⁴⁵⁾에 비하여 매우 큰 것으로 나타났다(Table 4), 신생아에서 세포외액이 체중의 44%를 차지하여 성인의 19%에 비하여 상대적으로 크므로⁴⁶⁾ 약물의 분포도 더 큰 것으로 일부 설명할 수 있을 것이다.

한편, 신생아의 연령이 amikacin 청소율에 미치는 영향을 평가한 본 연구에서는 생후연령(PNA)은 청소율의 결정에 있어 중요한 요인이 아니었고(data not shown), 제태후 연령(PCA)이 amikacin 청소율의 결정에 중요하게 작용하는 것으로 나타났다. 이

는 신생아에서 amikacin의 청소율이 체중에는 영향을 받지만, 제태후 연령과는 무관하다는 Botha 등³²⁾의 보고와는 차이가 있지만, 신생아에서 aminoglycoside의 집단약동학을 기술한 다른 많은 연구들에서는 제태후 연령이 aminoglycoside 청소율의 결정에 중요한 요인이라고 보고하고 있어^{28, 30, 31, 47)} 본 연구결과의 타당성이 입증된다. 이러한 결과는 aminoglycoside의 대부분이 신장에서의 여과(renal filtration)를 통해 배설되는데⁴⁸⁾, 이러한 신기능 변화가 제태후 연령(PCA)과 밀접한 관계가 있기 때문인 것으로 기대된다²¹⁾. Gentamicin의 집단약동학을 NONMEM®을 이용하여 분석한 Thomson 등²⁸⁾은 제태기간 34주 미만인 신생아에서 34주 이상 신생아보다 유의하게 낮은 gentamicin 청소율을 가진다고 보고하면서 연령군을 두 군이 아니라 세 군으로 세분화한 경우에 약동학적 모델이 연령군을 두 군으로 한 경우에 비하여 유의한 변화가 없는 것으로 보고하였으나, 본 연구에서는 제태후 연령을 37주를 기준으로 두 군으로 나누는 것보다 제태후 연령을 33주 및 37주를 기준으로 하여 3군으로 나누는 것이 더 적합한 모델인 것으로 나타났다(Table 3). 한편, 본 연구에서 생후연령이 amikacin 약동학에 영향을 미치는 변수가 아닌 것으로 나타난 것은 본 연구에 참여한 신생아들의 연령이 평균 10.4 일로 비교적 적었기 때문인 것으로 일부 사료되며(Fig. 1A), 본 연구와 비슷한 연령 범위를 보였던, Botha 등³²⁾의 연구에서도 생후연령은 amikacin의 청소율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 하지만 비교적 큰 연령 범위를 가졌던 Grasela 등⁴⁷⁾의 연구에서는 생후연령이 최종 모델에 포함되어 있으며, 또한 본 연구와 비슷한 연령 범위를 가진 Trelure 등³⁸⁾ 및 Fattinger 등³¹⁾의 netilmicin을 대상으로 한 연구에서도 생후연령을 최종 모델에 포함하여 기술한 바 있다. 또한 제태연령(GA)의 경우에도 신생아에서 제태연령(GA)이 aminoglycoside의 체내동태와 상관관계를 가진다는 Fattinger 등³¹⁾, Treluyer 등³⁸⁾, Granati 등⁴⁹⁾의 보고가 있는 반면, 본 연구를 비롯한 Ettlinger 등¹³⁾, Kuhn 등⁵⁰⁾

Table 5. Amikacin dosage recommendation based on the population parameters of Korean neonates

Patients	Loading dose	Maintenance dose
PCA $\geq$ 37wks	16.5mg/kg	12mg/kg, 8 hourly (24.8/7.3 μ g/ml)
Apgar(5min) $\geq$ 7		
33 $\leq$ PCA < 37wks	16.5mg/kg	13mg/kg, 12 hourly (25.6/6.1 μ g/ml)
Apgar(5min) $\geq$ 7		
33 $\leq$ PCA < 37wks	16.0mg/kg	13mg/kg, 18 hourly (25.1/5.3 μ g/ml)
Apgar(5min) < 7		
PCA < 33wks	16.0mg/kg	13mg/kg, 18 hourly (25.2/5.4 μ g/ml)
Apgar(5min) $\geq$ 7		
PCA < 33wks	16.0mg/kg	12.5mg/kg, 24 hourly (24.8/5.7 μ g/ml)
Apgar(5min) < 7		

*Dose regimens were recommended to reach steady-state peak/trough amikacin concentrations of around 25/5 μ g/ml.

*Values in parenthesis indicate the expected steady-state peak/trough amikacin levels

*Population average values of model 6 were used to predict the optimum dose of amikacin in neonate with different PCA and 5-min Apgar score.

의 연구에서는 제태연령이 aminoglycoside의 체내동태와 무관한 것으로 나타나, 생후연령 및 제태연령은 amikacin의 체내동태에 명확하게 영향에 미치는 주요한 변수들은 아닌 것으로 사료된다. 혈청 크레아티닌치가 amikacin 청소율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 생후 첫 2주 동안은 모체의 혈청 크레아티닌 농도가 신생아에게 영향을 주거나³¹⁾, 신생아의 혈청 크레아티닌치의 일일 변이가 크고, 혈청 크레아티닌 값이 신생아의 신기능을 정확히 반영하지 않기 때문으로 사료된다^{19, 31)}.

한편, 본 연구에 따르면 5분 Apgar 점수가 amikacin의 청소율에 영향을 미치는 것으로 나타났는데, 5분 Apgar 점수가 7점 미만인 환아는 전체 집단에서 산출된 청소율의 75.2%로 감소하는 것으로 나타났다. Pons 등²⁴⁾의 연구에서도 Apgar 점수가 gentamicin의 청소율에 영향을 주는 것으로 보고된 바 있다. 이는 Apgar 점수가 낮은 환아일수록 저산소증에 노출되었을 가능성이 크며 이로 인해 신기능이 손상을 받아 amikacin의 체내동태에 영향을 미친다

는 보고⁴¹⁾를 고려할 때 이들의 상관성이 일부 설명될 수 있을 것으로 기대된다. 따라서 신생아에서 5분 Apgar 점수가 7점 이하로 낮은 경우에는 amikacin 용법을 별도로 산정하여 이를 적용하여야 할 것으로 사료된다. 특히 신생아 호흡곤란증후군이나, 태변흡입 증후군, 폐렴 등과 같은 질환이 있을 경우에는 Apgar 점수가 낮은 경우가 빈번하고, 이런 경우 이미 신세뇨관이 손상되어 있을 가능성이 크므로⁴¹⁾, 이들 환아에서는 동일 용량 사용 후 amikacin의 독성이 증가될 가능성을 고려하여 약물투여 시 주의를 해야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 신생아의 성별은 amikacin의 체내 분포용적(Vd)에 영향을 주지 않은 것으로 나타났으며, 기존의 연구에서도 신생아에서의 성별이 체내분포 용적에 미치는 영향에 대해서는 명확하게 보고된 바가 없다. 단지, 33명의 신생아를 대상으로 multiple regression 분석을 실시한 Darwish 등¹⁰⁾의 연구에서 체내분포용적이 신생아의 성별에 따른 차이가 있다고 보고하였으나, 이러한 차이가 발생하는 기전에 대해서

는 설명이 부족한 상태이다.

한편, 본 연구에서 최종 약동학적 모델로부터 산출된 한국인 신생아의 집단약동학적 파라메터가 백인 신생아에서 amikacin의 약동학을 분석한 Padovani 등²⁰과 Kenyon 등¹⁹이 보고한 수치와 유사한 청소율 및 체내분포용적을 나타내었고, 흑인 신생아의 amikacin의 집단약동학적 파라메터를 제시한 Botha 등³²의 보고와도 다르지 않은 것으로 나타나, 이상의 연구보고들로부터 amikacin의 체내동태에 있어 종족간의 차이가 거의 없는 것으로 사료된다.

Aminoglycoside계 약물들은 최고 혈장농도가 항균효과와 직접 상관관계가 있고^{9,51} 최고 및 최저혈장농도 둘다 약물의 독작용과 상관관계를 보이므로⁵² amikacin은 TDM을 통해 약물의 적정용법이 결정되는 약물의 하나이다. Amikacin의 최고 및 최저농도가 적정농도에 속하도록 개인별 적정용법 설정에 있어 본 연구에서 산출된 한국인 신생아에서의 집단약동학적 파라메터값들은 이들 환자의 상태에 따라 amikacin의 초기용량 및 유지용량 산출에 활용될 수 있다. 본 연구에서 산출된 집단 약동학적 파라메터를 이용하여 폐렴 및 심부조직 감염 시에 추천되는 amikacin 치료농도 범위인 항정상태 혈장최고농도 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 최저농도 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ³³를 얻기 위한 amikacin 투여용법은 제태후 연령이 37주 이상이며 5분 Apgar 점수가 7점 이상인 신생아에서는 amikacin 12 mg/kg을 8시간 간격으로, 제태후 연령이 33주 이상, 37주 미만, 5분 Apgar 점수가 7점 이상인 신생아에서 목표농도를 얻기 위해 필요한 amikacin의 유지 용량은 13 mg/kg를 12시간 간격으로 투여하는 것이 적절할 것으로 예측되었다(Table 5, Fig. 3A). 이 결과는 생후 7일 이후의 신생아에서는 매 8시간 간격으로 amikacin을 7.5 mg/kg 용량을, 생후 7일 이하인 경우에는 12시간 간격으로 7.5 mg/kg을 투여하도록 제시한 기존의 투여 용법^{53,54}에 비해 용량이 다소 큰 값이었다. 그러나 Langhendries 등¹² 및 Kenyon 등¹⁹의 보고에 의하면 기존의 저용량의 aminoglycoside 용법을 적용한 경우 대부분의 임상적 상황에서

Fig. 3. Simulated plasma amikacin concentrations following iv infusion of amikacin 13mg/kg over 30 mins every 12 hours in Korean neonates with PCA>37 weeks and 5 min Apgar score ≥ 7 (A) and iv infusion of amikacin 13mg/kg every 24 hours in Korean neonates with PCA<33 weeks and 5 min Apgar score <7. 95% confidence interval of amikacin concentrations were estimated using Monte-Carlo's technique. Population average parameters used are; $V_d = 0.626 \text{ L/kg}$ and $Cl = 0.103 \text{ L/kg/h}$ (A), $V_d = 0.626 \text{ L/kg}$ and $Cl = 0.046 \text{ L/kg/h}$ (B), respectively.

치료약물 농도에 미치지 못하는 부적절한 약물 농도를 보였던 것으로 나타나, 본 연구에서 제시하는 상대적으로 고용량 amikacin 용법의 적합성이 기대된다. 한편, 제태후 연령이 33주 미만이며 5분 Apgar 점수가 7점 미만인 신생아에서는 amikacin 13 mg/kg 용량을 24시간 간격으로 투여할 때 비슷한 amikacin

최고 및 최저 농도를 유지하는 것으로 예측되었다 (Fig. 3). 이는 미숙아에서 하루 2회 투여용법 시에는 최고농도는 치료농도 이하에 속하며 최저농도는 독작용 유발 농도범위에 속하는 예가 자주 발생한다는 보고들을^{19,39)} 고려할 때, 미숙아에서는 일일 일회 용법이 최저농도를 낮추고 최고농도는 높게 유지할 수 있다는 점에서 그 타당성이 인정된다. Langhendries 등^{1,12)}도 미숙아에서는 amikacin의 일일 일회용법이 일일 2회 혹은 3회 용법보다 독성 유발의 가능성이 낮을 뿐만 아니라 임상적으로 유리한 점이 더 많은 것으로 보고한 바 있다.

요약하면, 한국인 신생아에서 amikacin의 체내동태는 체중이외에도 제태후 연령(PCA) 및 5분 Apgar 점수에 의해 영향을 받는 것으로 제시되었으며, 따라서 이들 환아에서는 amikacin 용법을 이러한 요인들을 고려하여 설정하여야 할 것으로 사료된다. 또한, 본 연구에서 산출된 집단약동학적 자료는 한국인 신생아에서 환아 상태에 따른 초기 amikacin 용법의 설정뿐만 아니라 이들 환아에서 amikacin 투여 후 TDM을 통해 측정된 혈장약물농도로부터 약동학적 용법 재조정 시에 Bayesian feedback method¹⁵⁾의 적용을 위한 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, Francois A, Darimont J, Ibrahim S, Tulkern PM, Bernard A, Buchet JP, Scalais E. *Once-day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. Dev Pharmacol Ther* 1993;20:220-230
- Smith CR, Moore RD, Lerner SA. *Aminoglycoside ototoxicity-interaction between duration of therapy and plasma trough levels. Clin Pharmacol Ther* 1986;39:229-235
- Contreras AM, Gamba G, Cortes J, Santiago Y, Nares F, Jimenez-Sanchez G et al. *Serial trough and peak amikacin levels in plasma as predictors of nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:973-976
- Waitz JA, Moss EL, Weinstein MJ. *Aspect of the chronic toxicity of gentamicin sulphate in cats. J Infect Dis* 1971;124(Suppl):S125-129.
- Black RE, Law WK, Weinstein RJ, et al. *Ototoxicity of amikacin. Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:956-961
- Sawyer CL, Moore RD, Lerner SA, et al. *A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. J Infect Dis* 1986;153:1062-1068
- Jackson GG, Arcieri G. *Ototoxicity of gentamicin in man: A survey and controlled analysis of clinical experience in the United States. J Infect Dis* 1971;124(Suppl):S130-137
- Wenk W, Vozeh S, Follath F. *Serum level monitoring of antibacterial drugs: a review. Clin Pharmacokinet* 1984;9:475-492
- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. *The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with Gram negative bacteremia. J Infect Dis* 1984a;149:443-448
- Darwish M, Batayneh M, Jenkins J, Scott M, Collier PS, McElnay JC. *Prediction of netilmicin disposition in neonates. Biopharm Drug Dispos* 1992;13:105-118
- Cordero L, Arwood L, DeCenzo S, Visconti J. *Serum netilmicin levels in premature AGA infants. Am J Perinatol* 1987;4:36-40
- Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, Francois A, Kalenga M, Darimont J, Scalais E, Wallemacq P. *Adaptation in neonatology of the once-daily concept of aminoglycoside administration: Evaluation of a dosing chart*

- for amikacin in an intensive care unit. *Biol Neonate*, 1998;74:351-362
13. Ettlinger JJ, Bedford KA, Lovering AM, Reeves DS, Speidel BD, MacGowan AP. *Pharmacokinetics of once a day netilmicin (6mg/kg) in neonates. J Antimicrob Chemother* 1996;38: 499-505
 14. Petersen PO, Wells TG, Kearns GL. *Amikacin dosing in neonates: evaluation of a dosing chart based on population pharmacokinetic data. Dev Pharmacol Ther* 1991;4:203-211
 15. Sheiner LB, Beal SL, Rosenberg B, et al. *Forecasting individual pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther* 1979 Sep;26:294-305
 16. 김양수, 우준희, 신재국 등. Gentamicin 적정요법 예측에 있어서 Predictive Algorithm과 Sawchuck 및 Bayesian 법의 신빙도 비교. 대한화학회지 1988;6:91-97
 17. 신상구. TDM을 이용한 적정 Aminoglycoside 용법. 대한화학회지 1988;6:1-8
 18. Burton ME, Brater DC, Chen PS. *A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. Clin Pharmacol Ther* 1985;37:349-357.
 19. Kenyon CF, Knoppert DC, Lee SK, Van den Berghe HM, Chance GW. *Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the perterm infant. Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:264-268
 20. Padovani EM, Pistolesi C, Fanos V, Messori A, Martini N. *Pharmacokinetics of amikacin in neonates. Dev Pharmacol Ther* 1993;20:167-173
 21. Arant BS Jr. *Development patterns of renal function maturation compared in human neonates. J Pediatr* 1978;92:705-712
 22. Kasik JW, Jenkins S, Leuschen MP, Nelson RM. *Postconceptional age and gentamicin elimination half-life. J Pediatr* 1985;106:502-505
 23. Leff RD, Anderson RD, Roberts RJ. *Simplified gentamicin dosing in neonates; a time- and cost-efficient approach. Pediatr Infect Dis* 1984;3:208-212
 24. Pons G, d'Athis P, Rey E, de Lauture D, Richard MO, Badoual J, et al. *Gentamicin monitoring in neonates. Ther Drug Monit* 1998;10:421-427
 25. Landers S, Berry PL, Kearns GL, Kaplan SL, Rudolph AJ. *Gentamicin disposition and effect on development of renal function in the very low birth weight infant. Dev Pharmacol Ther* 1984;7:285-302
 26. Boeckmann AJ, Beal SL, Sheiner LB et al. *NONMEM users guide part I, II, V. University of California, San Francisco, 1991*
 27. Kelman AW, Thomson AH, Whiting B, et al. *Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:685-692
 28. Thomson AH, Way S, Bryson SM, McGovern EM, Kelman AW, Whiting B. *Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. Dev Pharmacol Ther* 1988;11:173-179
 29. Jensen PD, Edgren BE, Brundage RC. *Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a nonlinear mixed-effects model. Pharmacotherapy* 1992;12:178-182
 30. Weber W, Kewitz G, Rost KL, Looby M, Mitz M, Harnisch L. *Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. Eur J Clin Pharmacol* 1993;44 (suppl 1):S23-S25
 31. Fattinger K, Vozeh S, Olafsson A, Vlcek J, Wenk M, Follath F. *Netilmicin in the neonates. Population pharmacokinetic analysis and dosing*

- recommendations. Clin Pharmacol Ther* 1991;50:55-65
32. Botha JH, Preez MJ, Miller R, Adhikari M. *Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models. Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:337-341
33. Tulkens PM, Clerckx-Braum F, Donez J, Ibrahim S, Kally Z, Delmee M, Jacqmin P, Gersdorff M, Lesne M, Kaufman L, Derde MP. *Safety and efficacy of aminoglycosides once-a-day; Experimental data and randomized controlled evaluation in patients suffering from pelvic inflammatory disease. J Drug Dev* 1988;1 (suppl 3):71-82
34. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. *Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr* 1970;77:1-10
35. Sawchuck RJ, Zaske DJ, Lipolle RI, et al. *Kinetic model for gentamicin dosing method with the use of individual patient parameter. Clin Pharmacol Ther* 1977;29:362-369
36. Beal SL, Sheiner LB. *NONMEM User's Guide Parts I, II and VI, Technical Report (University of California, San Francisco* 1978/1985
37. Yafune A, Takebe M, Ogata H. *A use of Monte Carlo integration for population pharmacokinetics with multivariate population distribution. J Pharmacokinet Biopharm* 1998;26(1): 103-123
38. Treluyer JM, Merle Y, Semlali A, Pons G. *Population pharmacokinetic analysis of netilmicin in neonates and infants with use of a nonparametric method. Clin Pharmacol Ther* 2000;67:600-609
39. Palix C, Charbit-Bues M, Coignet J, Cano JP. *Adaptation des posologies de L'amikacine chez le premature. Pediatrie* 1986;41:147-157
40. Prober CG, Yeager AS, Arvin AM et al. *The effect of chronological age on the serum concentration of amikacin in sick term and premature infants. J Pediatr* 1981;98:636-640
41. Meyer MG, Roberts RJ, Mirhij NJ, et al. *The effects of gestational age, birth weight, and hypoxemia on pharmacokinetics of amikacin in serum of infants. Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:1027-1032
42. Assael BM, Parini R, Rusconi F, et al. *Influence of intrauterine maturation on the pharmacokinetics of amikacin in the neonatal period. Pediatr Res* 1982;16:810-815
43. Rusconi F, Parini R, Cavanna G. *Monitoring of amikacin in the neonates. Ther Drug Monit* 1983;5:179-183
44. Ristuccia AM, Cunha BA. *An overview of amikacin. Ther Drug Monit* 1985;7:12-25
45. Gilman AG, Rall YW, Nies AS, Taylor P. *The pharmacological basis of therapeutics, 8th edn, vol II. 1991, Pergamon Press, New York.*
46. Hilligoss DM. *Neonatal pharmacokinetics. In: Evans We, Schentag JJ, Jusko WJ (eds). Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics, San Francisco, 1980:pp76-94*
47. Grasela TH, Ott R, Faix RG. *Population pharmacokinetic of gentamicin in neonates using routine clinical data. Clin Pharmacol Ther* 1985;37:199
48. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *The pharmacological basis of therapeutics, vol 7, New York, McMillan* 1985.
49. Granati B, Assael BM, Chung M, Montini C,

- Parini R, Pollazon P, et al. *Clinical pharmacology of netilmicin in preterm and term newborn infants. J Pediatr* 1985;106:664-669
50. Kuhn RJ, Nahata MC, Powell DA, Bickers RG. *Pharmacokinetics of netilmicin in premature infants. Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:635-637
51. Feldman H, Guignard JP. *Plasma creatinine in the first month of life. Archs Dis Childh* 1982;57:123-126
52. Dudley MN, Zinner SH. *Single daily dosing of amikacin in an in-vitro model. J Antimicrob Chemother* 1991;27(Sppl C):15-19
53. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. *The association of plasma levels with therapeutic outcome in gram negative pneumonia. Am J Med* 1984b;77:657-662
54. Roberts RJ. *Drug therapy in infants. 4th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1984, 13-93 page*
55. Don Brouwn R, Campoli-Richards M. *Antimicrobial therapy in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet* 1989;17 (supple 1):105-115