

한국인 환자에서의 아미카신의 체내약물동태학적 파라메타에 관한 연구

용재익·김옥남·문민정[†]·신완균*

숙명여자대학교 약학대학, *서울대학병원 약제부

(1989년 12월 6일 접수)

Studies on Pharmacokinetic Parameters of Amikacin in Korean Patients

Jae Ick Yong, Ock Nam Kim, Min Jung Moon and Wan Gyoon Shin*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

*Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, Korea

(Received December 6, 1989)

Pharmacokinetic parameters of aminoglycosides are dependent on renal function, sex, age, hematocrit, fever, lean body weight (LBW) and disease states, etc. Therefore, the individual pharmacokinetic parameters such as half life ($t_{1/2}$) and volume of distribution (Vd) are needed to achieve optimal therapy. However these parameters had not been determined in Koreans. The purpose of this study was to evaluate the Vd and $t_{1/2}$ of amikacin in Korean patients who had normal renal function, to compare the mean values of study group with that reported in the literature and to compare the measured $t_{1/2}$ with the expected $t_{1/2}$ based on actual body weight (ABW), LBW and ideal body weight (IBW), respectively. Based on data, the Vd was greater than the literature and $t_{1/2}$ was similar to the literature. The predicted $t_{1/2}$ based on IBW was the closest to actual $t_{1/2}$. And postpartum patients had greater Vd than other group and had lower correlation between actual elimination rate constant and calculated creatinine clearance but higher correlation between actual elimination rate constant and Vd than other group.

Keywords—amikacin, pharmacokinetic parameters, Korean patients, correlation between parameters

아미카신은 아미노글리코사이드 계열의 항생제로서 겐타마이신과 토브라마이신의 내성 균주에도 효능이 있어 그람음성균 감염증에 항생제 병합치료제로 사용되고 있다.^{1,2)} 그러나 이들 계열의 약물들은 치료농도의 범위가 좁고 혈중농도에 따른 신독성, 이독성의 부작용 때문에 적정투여를 위해 모니터링이 필요한 대표적 약물이다.²⁻⁴⁾

아미카신은 사구체여과에 의해 대부분 배설되므로 신기능은 아미카신 소실에 크게 영향을 주어 실

제 임상에서 독성을 피하기 위해 신기능을 약물투여계획 설정시 기준으로 사용하고 있다.⁵⁻⁹⁾ 그러나 아미카신의 약물동력학적 요소는 신기능 외에도 연령,¹⁰⁾ 성별,^{11,12)} hematocrit,^{11,12)} 열,¹³⁾ lean body weight (LBW),¹⁴⁻¹⁷⁾ 질병상태,^{18,19)} 등의 요소에 의해서도 영향을 받게 되어 정상 신기능을 가진 환자라도 생체내 반감기가 환자 개체에 따라 0.5~15시간²⁰⁾으로 큰 차이를 나타낸다. 이는 serum creatinine (S_{cr}), creatinine clear-

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Table I—Distribution of Patients.

Department	Male (No.)	Female (No.)	Total (No.)
OB ^{a)}		21	21
OY ^{b)}		3	3
NS ^{c)}	4		4
OS ^{d)}	9		9
Total	13	24	37

^{a)}OB; obstetric patients, ^{b)} gynecology patients, ^{c)}NS; neuro surgery patients, ^{d)}OS; orthopedic surgery patients.

ance(Cl_{cr}), blood urea nitrogen(BUN)으로 판단된 신기능에만 의존하여 약물 투여계획을 설정시 개체차에 따른 적절한 투여가 되지 않음을 시사한다. ^{8,12,21} 특히 아미노글리코사이드계 약물들은 극성 물질로 지방조직으로 분포가 잘 안되는 약물이므로 LBW와 밀접한 관계를 보인다. ^{14,17,20,22} 실제로 한국인과 외국인의 지방 저장량 비율에 차이가 있어^{23,24} 외국인을 기준으로 한 nomogram 적용시 차이를 나타내 왔으며 한국인에서는 투여 계획에 필요한 약력학적 척도가 확립되어 있지 않았다.

따라서 본 연구에서는 실제 임상에서 약력학을 이용하지 않고 임상 의사가 경험적 판단으로 아미카신을 투여한 환자에 있어서 정상상태에서의 아미카신의 최고, 최저농도가 어느 정도 적정 유효농도의 범위에 들어가는지를 관찰하였고 이 때 측정된 농도를 이용하여 약물동태학적 파라미터를 구하여 외국의 데이터와 비교하였다.

특히 actual body weight(ABW), LBW, ideal body weight(IBW) 각각을 적용하여 예측한 반감기를 구한 후 실제 측정된 반감기와 비교하여 어떤 방법으로 구한 반감기가 실제 반감기에 가까운지를 알아보려고 하였다. 이 때 각 파라미터 간의 상관성을 보았으며 또한 출산 직후의 산과 환자는 분리하여 관찰하였다.

실험방법

대상환자

고려대학 부속병원의 산부인과(obstetric & gynecology : OB & GY), 신경외과(neuro

surgery : NS), 정형외과(orthopedic surgery : OS)에 입원하여 아미카신을 투여받는 환자 중 정상 신기능을 가진 37명을 연구대상으로 하였으며 대상환자의 분포를 Table I에 나타내었다. 그 중 OB 환자는 출산 직후부터 아미카신을 투여받아 5일이 되지 않은 환자이었다. 또한 채혈 당시의 환자의 임상 검사치를 Table II에 기록하였다.

투여약물 및 방법

급속 정맥주사나 연속적인 정맥주입보다는 5% 포도당액이나 생리식염수에 아미카신을 희석하여 일정 투여간격으로 30분에서 1시간에 걸쳐 주입하는 것이 신독성, 이독성의 부작용이 적은 것으로 보고되어 있으므로²⁵ infusion set를 사용하여 아미카신(황산아미카신[®] 100mg/2ml, vial, 동아제약)을 생리식염수 50ml에 희석하여 30분 이상 주입하였다(intermittent infusion).

정상상태에서의 혈중농도 측정

Fig. 1은 아미카신을 일정 시간간격(τ)으로 반복 주입하여 혈중농도가 정상상태에 도달하였을 때의 혈중농도-시간의 관계를 반대수방안지에 나타낸 것이다.

임상에서 약물속도론을 이용하여 아미카신의 투여계획을 설정하는 데는 환자에게 먼저 시험량(1~2mg/kg)을 1시간에 걸쳐 주입 후 3,4번의 채혈로 혈중농도를 측정하여 체내약물동태학적 파라미터를 구하고²⁶ 이를 이용하는 것이 가장 바람직하나 이는 혈중농도를 언제나 신속히 측정할 수 있어야 하므로 실제 응용에 제약이 있다. 따라서 본 연구에서는 정상상태에서의 peak와 trough 농도를 이용하였다.²⁷ 즉 아미카신을 일정한 투여간격으로 반복 주입하여 혈중농도가 정상상태에 도달하였을 때에 주입 전 최저농도와 T시간 주입한 후 외삽법에 의한 최고농도는 신장기능이 안정되어 있으면 일정하고 이 두 농도를 알면 아미카신의 소실속도정수(K_{el}), 생물학적 반감기($t_{1/2}$), 분포용적(Vd)을 구할 수 있다. 즉 담당의사의 경험적 투약으로 아미카신 투여를 시작하여 정상상태에 도달하였다고 판단되는 24시간 이상 경과한 후(반감기의 5~7배 시간) 동량의 아미카신 주입 전(t_2)에 채혈하고(C_2) 30분 이상(T시간) 주입한 후 1차적 분포가 되었다고 생각되는

Table II—Characteristics of Patients.

Conditions of patients	Group of patients (No. of Patients)		
	Total ^{a)} (37) range (Mean ± SD)	OB ^{b)} (21) range (Mean ± SD)	NON-OB ^{c)} (16) range (Mean ± SD)
Age(yr)	19-64 (29 ± 8)	22-31 (26 ± 3)	19-64 (32 ± 12)
Height(cm)	150-185 (161 ± 9)	150-163 (156 ± 3)	153-185 (168 ± 9)
Body weight (kg)	ABW	43-80 (59 ± 8)	50-80 (62 ± 8)
	LBW	33.8-62.4 (45 ± 7)	33.8-45.7 (41 ± 3)
	IBW	43.3-79.5 (56 ± 10)	43.3-55 (49 ± 4)
Body temperature (°C)	36-38	36.4-37	36-38
Blood pressure (systolic/ diastolic: mmHg)	160-100/ 100-70	150-110/ 100-70	160-100/ 90-70
	WBC (/mm ³)	5500-19400	5500-19400
Hematocrit (%)	24-49	25-39	24-49
Blood urea nitrogen	6.0-31.9	6.0-18.4	8.9-31.9
Serum creatinine (mg/dl)	0.5-1.3	0.5-1.0	0.5-1.3

^{a)}Total; all patients in this study. ^{b)}OB; group of obstetric patients. ^{c)}NON-OB; group of patients except OB.

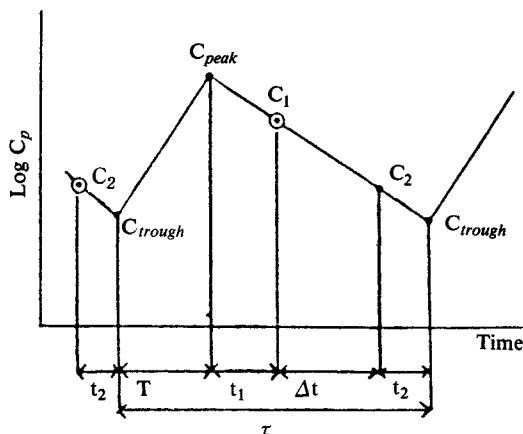


Figure 1—Pharmacokinetic parameter estimation using two-point plasma levels after intermittent infusion at steady state.

C_1 and C_2 ; concentration of sampling plasma, τ ; dosing interval, T ; infusion time, t_1 ; time from sampling to infusion, t_2 ; time from end of infusion to next sampling, Δt ; $\tau - T - t_1 - t_2$

시기인 주입이 끝난 후 약 1시간 후(t_1)에 채혈하였고(C_1) 모든 시간은 정확히 기록하였다. 채혈 후 분리한 혈청은 분석전까지 -20°C 에서 저장한 후 fluorescence polarization immunoassay (FPIA; TDX[®], Abbott Laboratories, USA)의 방법으로 혈중농도를 측정하였다.

체내 약물동태학적 파라메타의 계산

측정된 약물농도를 다음의 (1) 및 (2)식에 적용하여 환자의 K_{el} , $t_{1/2}$ 및 V_d 를 구하였다.²⁸⁾

$$K_{el} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{\Delta t} \quad (1)$$

$$(\Delta t = \tau - T - t_1 - t_2)$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}} \quad (2)$$

주입 t_2 시간 전에 측정된 혈중 약물농도 C_2 와 T 시간 주입 후 t_1 시간에 측정된 C_1 은 진정한

C_{trough} 와 C_{peak} 가 아니므로 K_{el} 을 이용하여 (3) 및 (4)식으로 C_{trough} 와 C_{peak} 를 계산하였다.

$$C_{trough} = C_2 \cdot e^{-K_{el} \cdot t_2} \quad (3)$$

$$C_{peak} = C_1 \cdot e^{-K_{el} \cdot t_1} \quad (4)$$

Vd는 다음 (5)식으로 구하였다.

$$V_d = \frac{K_0(1 - e^{-K_{el} \cdot \tau})}{K_{el} \cdot C_{peak} \cdot (1 - e^{-K_{el} \cdot \tau})} \quad (5)$$

단, K_0 는 D_{ose}/T 로 주입속도이다.

각 몸무게(ABW, LBW, IBW)를 적용하여 예측한 반감기의 계산 방법

LBW는 ABW와 키를 이용한 Hallynck method²⁹⁾를 이용하여 남성의 경우 (6)식, 여성의 경우 (7)식으로 구하였고, IBW는 Devine method³⁰⁾를 이용하여 남성의 경우 (8)식, 여성의 경우 (9)식으로 구하였다.

$$\text{남자 ; LBW} = 1.10 \times \text{weight} - 128(\text{weight}^2 / \text{height}^2) \quad (6)$$

$$\text{여자 ; LBW} = 1.07 \times \text{weight} - 148(\text{weight}^2 / \text{height}^2) \quad (7)$$

$$\text{남자 ; IBW} = 50(\text{kg}) + 2.3(\text{kg}) \times \text{inch over 5 feet} \quad (8)$$

$$\text{여자 ; IBW} = 45.5(\text{kg}) + 2.3(\text{kg}) \times \text{inch over 5 feet} \quad (9)$$

각 몸무게를 이용하여 예측한 반감기를 구하기 위해서는 먼저 각 몸무게를 적용한 creatinine clearance가 계산되어야 하므로 Cockcroft와 Gault의 (10)식³¹⁾에 각각의 체중(ABW, LBW, IBW)을 넣어 유도하고 여기서 나온 각각의 Cl_{cr} 를 Welling-Craig method³²⁾에 의한 (11)식에 적용하여 K_{el} 값을 구하였으며 그 K_{el} 치를 이용하여 (2)식으로 예측 반감기를 구하였다.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{age}) \cdot \text{body weight}}{\text{Scr} \times 72} \quad (\text{for male}) \quad (10)$$

($\times 0.85$; for female)

$$K_{el} = 0.010 - (0.0031 \cdot Cl_{cr}) \quad (11)$$

통계치 처리방법

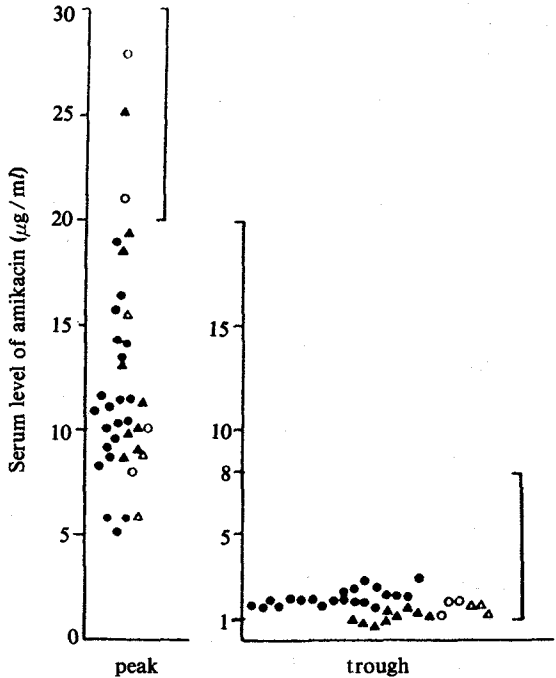


Figure 2—Distribution of peak and trough concentration of amikacin at steady state obtained by physician's empirical regimens.

Key: ●, OB; ▲, OS; ○, NS; △, GY

통계치의 비교는 t-test 검정법으로 하였으며 P 값이 0.05 이하일 경우에 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

실험결과 및 고찰

대상환자의 임상 검사치 분포

체온은 36~38°C, 혈압은 100~150/70~100 mmHg 이었으며 WBC는 5500~19400/mm³, H_{ct}는 24~49%로 대부분이 정상범위 내에 들었으며 신기능 판단에 기준이 된 BUN은 1명이 정상범위^{20,33)}보다 크게 나타났으나(31.9mg/dl) S_{cr}치는 모두 정상범위 내에 들었다.

경험적 투약에 의한 혈중농도 분포

임상 의사의 경험적 투약으로 얻은 정상상태에서 측정된 아미카신의 최고, 최저농도 분포를 Fig. 2에 나타내었다.

trough 농도는 37명 중 33명이 유효농도인

1~8 $\mu\text{g/ml}$ 범위^{20,33})에 있었으나 피이크 농도가 유효농도인 20~30 $\mu\text{g/ml}$ 인 경우는 3명으로 대부분의 측정된 최고혈중 농도가 유효농도에 도달

하지 못하였다.

치료시 최고혈중농도의 유효농도에의 도달은 치료 결과에 크게 영향을 주며 초기에 적정농도 유지

Table III—Pharmacokinetic Parameters of Amikacin

Parameter		Group of patients		
		Total Mean \pm SD (range)	OB Mean \pm SD (range)	NON-OB Mean \pm SD (range)
Measured		0.313 \pm 0.078	0.313 \pm 0.06	0.314 \pm 0.08
K_{el} (hr^{-1})		(0.089–0.505)	(0.185–0.403)	(0.089–0.505)
S_{cr} (mg/dl)		0.8 \pm 0.2 (0.5–1.6)	0.7 \pm 0.1 (0.5–1.0)	0.9 \pm 0.2 (0.5–1.6)
Calculated	ABW	109 \pm 33 (45.8–195)	111 \pm 25 (82.2–176)	105 \pm 42 (45.8–195)
Cl_{cr} (ml/min)	LBW	83 \pm 26 (37.5–157.6)	81 \pm 16 (57.1–123)	86 \pm 36 (37.5–157.6)
	IBW	103 \pm 36 (43.7–209)	97 \pm 19 (62.5–142)	110 \pm 50 (43.7–210)
Expected	ABW	0.347 \pm 0.101 (0.152–0.614)	0.355 \pm 0.077 (0.264–0.557)	0.336 \pm 0.129 (0.152–0.614)
K_{el} (hr^{-1})	LBW	0.266 \pm 0.081 (0.126–0.498)	0.259 \pm 0.05 (0.187–0.389)	0.275 \pm 0.111 (0.135–0.498)
	IBW	0.328 \pm 0.11 (0.145–0.66)	0.31 \pm 0.057 (0.203–0.45)	0.352 \pm 0.154 (0.145–0.66)
Measured		2.43 \pm 1.06 (1.37–7.73)	2.32 \pm 0.62 (1.71–4.18)	2.57 \pm 1.47 (1.37–7.73)
$t_{1/2}$ (hr)				
Expected	ABW	2.17 \pm 0.67 (1.12–4.55)	2.03 \pm 0.39 (1.24–2.61)	2.35 \pm 0.91 (1.12–4.55)
$t_{1/2}$ (hr)	LBW	2.84 \pm 0.89 (1.38–5.48)	2.75 \pm 0.48 (1.77–3.7)	2.95 \pm 1.26 (1.38–5.48)
	IBW	2.34 \pm 0.81 (1.12–4.75)	2.3 \pm 0.41 (1.53–3.4)	2.4 \pm 1.16 (1.04–4.75)
Vd(L)		25.5 \pm 13.52 (7.89–67.2)	27.91 \pm 15.2 (13.4–67.2)	22.34 \pm 10.56 (7.89–49.14)
Vd (L/kg)	ABW	0.43 \pm 0.22 (0.11–1.06)	0.48 \pm 0.21 (0.26–1.06)	0.37 \pm 0.22 (0.11–0.98)
	LBW	0.58 \pm 0.32 (0.14–1.53)	0.66 \pm 0.32 (0.37–1.53)	0.47 \pm 0.28 (0.14–1.3)
	IBW	0.47 \pm 0.28 (0.11–1.32)	0.56 \pm 0.29 (0.29–1.32)	0.37 \pm 0.23 (0.11–1.06)

는 환자 치료율을 높인다고 보고되어 있다.^{2,34)} 본 연구에서 보면 임상에서의 아미카신 투약은 수술 후 감염예방의 목적으로 사용되었고 그 경우 정상 신기능을 가진 환자일 때 250mg으로 1일 2회 또는 1일 3회로 일정하게 투여되고 있었다. 이렇게 경험적으로 아미카신을 투여한 결과 대부분 환자의 최고혈중농도가 적정 유효농도에 미달되었는데 이는 다음과 같은 요인이 있는 것으로 사료된다. 첫째 각자의 몸무게를 근거로 한 용량투여가 되지 않아 평균 투여용량이 13mg/kg/day로 Taylor 등²⁰⁾과 Evans 등³³⁾에 의해 보고된 적정 투여용량보다 적은 경우이고, 둘째 1일 2회 투여시 12시간, 3회 투여시 8시간마다 투여해야 하는 투여간격이 지켜지지 않은 경우, 셋째 투여량이 완전히 주입되지 않은 경우, 넷째는 본 연구 결과에서도 나타나는 한국인과 외국인의 지방조직 차에 의한 Vd의 변화 때문으로 생각된다.

체내 약물동태학적 파라메타의 측정

Table III에서와 같이 실측된 K_{el} 은 mean±SD가 0.313 ± 0.078 (hr⁻¹)이고 범위가 0.089~0.505 (hr⁻¹)로 Talor 등²⁰⁾과 Evans 등³³⁾의 0.046~0.4 (hr⁻¹)와 거의 일치하였고 그 중 OB 환자를 제외한 나머지 과(NON-OB)는 0.313 ± 0.098 (mean±SD)로 OB 환자의 0.313 ± 0.06 과 차이를 보이지 않았다.

$t_{1/2}$ 의 경우도 2.43 ± 1.06 (mean±SD), 범위가 1.37~7.73으로 문헌^{20,33)}과 일치하였으며 이 중 OB의 경우 2.32 ± 0.62 로 NON-OB의 2.57 ± 1.47 보다는 작으나 서로 유의성 있게 다르지는 않았다 ($p > 0.1$).

Vd는 ABW로 나타낼 경우 0.43 ± 0.22 (L/kg), LBW로 나타낼 경우 0.58 ± 0.32 , IBW로 나타낼 경우 0.47 ± 0.28 로 Tylor 등²⁰⁾과 Evans 등³³⁾의 평균치인 0.2 (L/kg) (range: 0.13~0.48 L/kg)보다 큰 분포를 나타냄을 알 수 있다. 또한 OB의 경우는 ABW로 나타낼 경우 0.48 ± 0.21 , LBW로 나타낼 경우 0.66 ± 0.32 , IBW로 나타낼 경우 0.56 ± 0.29 이었고 NON-OB의 경우는 ABW, LBW, IBW 적용시 각각 0.37 ± 0.22 , 0.47 ± 0.28 , 0.37 ± 0.23 으로 모두 OB가 크게 나타났고 두 group(OB와 NON-OB) 간의 p 값

은 ABW 적용시가 $p > 0.1$, LBW 적용시가 $0.05 < p < 0.1$, IBW 적용시가 $p < 0.05$ 로 IBW 적용시가 제일 유의성 있는 차이를 나타내었다.

대부분의 환자에서 Vd가 커진 이유는 대상환자가 수술 후의 환자로 hypermetabolic 상태이므로 Vd에 영향을 준 것으로^{20,35)} 보이며 지방조직의 차이에 의한 외국인과의 차이를 보인 것으로도 사료된다. 특히 OB 환자의 경우, 임신 중이나 출산 직후에 생리적 활동이 정상으로 돌아오는 2~5일 전까지는 많은 생리적 변화가 일어난다. 즉 임신 말기와 출산 직후에는 임신 전과 비교시 신혈류량과 사구체 여과율이 50% 증가되고 extracellular fluid volume, plasma volume, adipose tissue mass가 변화되어 각 약물동태학적 파라메타에 영향을 준다고 보고되어 있다.³⁶⁾ 본 연구에서도 OB의 경우 NON-OB의 경우보다 $t_{1/2}$ 은 작게, Vd는 크게 나타났다.

ABW, LBW 및 IBW를 적용한 반감기의 분석

예측한 $t_{1/2}$ 은 ABW 적용시 2.17 ± 0.67 이었고, LBW 적용시 2.84 ± 0.89 , IBW 적용시 2.34 ± 0.81 로 실측한 $t_{1/2}$ 인 2.43 ± 1.06 에 가장 가까운 값은 IBW를 적용하여 예측한 값이었다. 이 중 OB의 경우도 ABW 적용시 2.03 ± 0.39 , LBW 적용시 2.75 ± 0.48 , IBW 적용시 2.30 ± 0.41 로 IBW로 적용한 값이 실측치인 2.32 ± 0.62 에 가까웠고 NON-OB의 경우도 ABW, LBW 및 IBW 적용시 각각 2.35 ± 0.91 , 2.95 ± 1.26 및 2.40 ± 1.16 으로 역시 IBW를 적용한 값이 실측치인 2.57 ± 1.47 에 가까웠다. 이로써 적정 투여를 위한 약물동태학적 파라메타를 산정할 때 IBW의 적용이 적당할 것으로 생각된다.

각 파라메타 간의 상관성

실측 K_{el} 과 ABW, LBW, IBW 각각을 적용하여 계산한 Cl_{cr} 과의 상관성을 Fig. 3 및 Table IV에 나타내었다.

전체 환자의 경우 ABW를 적용한 Cl_{cr} 과 실제 K_{el} 의 관계식은 $K_{el} = 0.000518 Cl_{cr} + 0.2566$ 으로 상관계수 (r)는 0.2175 ($p > 0.1$)이고, LBW 적용시 $K_{el} = 0.000551 Cl_{cr} + 0.2675$, $r = 0.1841$ ($p > 0.1$), IBW 적용시 $K_{el} = 0.00126 Cl_{cr} + 0.1827$,

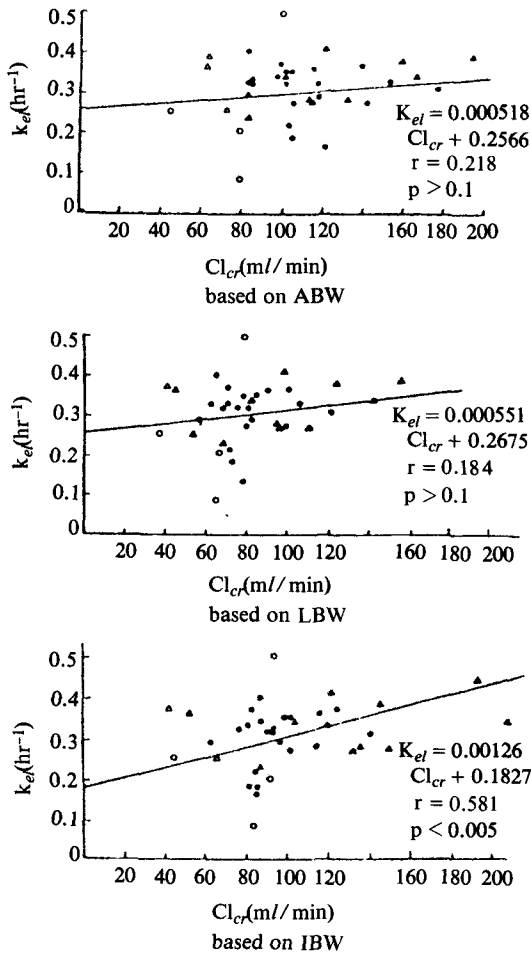


Figure 3—The relationship of amikacin elimination rate constant and calculated creatinine clearance based on each of the ABW, LBW and IBW in total.
Key: ●, OB; ▲, OS; ○, NS; △, GY

$r=0.5807$ ($p<0.005$)로 IBW를 적용하여 계산한 Cl_{cr} 만이 실제 K_{el} 과 유의성 있는 상관성을 나타내었다. 그 중 OB의 경우는 Table IV에서와 같이 ABW, LBW 및 IBW 적용시의 상관계수가 각각 -0.123 ($p>0.1$), -0.129 ($p>0.1$) 및 0.191 ($p>0.1$)로 상관성이 없었으며 NON-OB의 경우도 OB보다는 높으나 낮은 상관성을 나타내었다. 자세한 관계를 알고자 S_{cr} 과 실측 $t_{1/2}$ 과의 상관성을 Table V에 나타내었다.

S_{cr} 과 실측 $t_{1/2}$ 과의 상관성을 계산한 결과 전체 과의 경우 $r=-0.57$ ($p<0.005$)이었으며 이 중에서 OB의 경우는 $r=-0.25$ ($p>0.1$),

Table IV—Correlation Coefficient Values between the Calculated Creatinine Clearance and Measured Elimination Rate Constant.

Group	Correlation coefficient (p value)		
	ABW	LBW	IBW
Total	0.218 ($p>0.1$)	0.184 ($p>0.1$)	0.581 ($p<0.005$)
OB	-0.123 ($p>0.1$)	-0.129 ($p>0.1$)	0.191 ($p>0.1$)
NON-OB	0.38 ($p>0.1$)	0.318 ($p>0.1$)	0.241 ($p>0.1$)

Table V—Correlation Coefficient Values Between the Serum Creatinine and Measured Half Life.

Group	Correlation coefficient (p value)	
Total	0.57	($p<0.005$)
OB	0.25	($p>0.1$)
NON-OB	0.62	($p<0.025$)

Table VI—Correlation Coefficient Values between the Volume of Distribution and Measured Elimination Rate Constant.

Group	Correlation coefficient (p value)		
	ABW	LBW	IBW
Total	-0.68 ($p<0.005$)	-0.61 ($p<0.005$)	-0.69 ($p<0.005$)
OB	-0.91 ($p<0.005$)	-0.82 ($p<0.005$)	-0.94 ($p<0.005$)
NON-OB	-0.51 ($p<0.025$)	-0.54 ($p<0.025$)	-0.56 ($p<0.025$)

NON-OB의 경우 $r=-0.62$ 로 나타났다. OB의 경우 낮은 상관성을 나타내었으나 모두 실측 K_{el} 과 Cl_{cr} 과의 상관성보다는 크게 나타났고 보고된²⁰⁾ S_{cr} 과 실측 $t_{1/2}$ 과의 상관계수와도 비슷한 결과를 보였다. 이처럼 계산된 Cl_{cr} 과 실측 K_{el} 의 상관성이 낮게 나타난 이유로는 외국인 기준의 Cl_{cr} 계산식 적용으로 오차를 나타낸 것으로 보이므로 대상 환자의 수를 늘려 한국인에 적합한 관계식이 확립

되어야 할 것으로 생각된다.

OB 환자의 경우 유의성은 적으나 제일 낮은 상관성을 보여 NON-OB와는 다른 관계가 있음을 나타냈으므로 실측 K_{el} 과 Vd 의 상관성을 관찰하여 Table IV에 나타내었다.

실측 K_{el} 과 Vd 의 상관성을 본 결과 전체 과의 경우 ABW를 이용한 Vd 와 K_{el} 의 $r = -0.68$ ($p < 0.005$)이었으며 LBW 적용시 $r = -0.61$ ($p < 0.005$), IBW 적용시 $r = -0.69$ ($p < 0.005$)이었다. 이 중 NON-OB의 경우는 ABW 적용시 $r = -0.51$ ($p < 0.025$), LBW 적용시 $r = -0.54$ ($p < 0.025$), IBW 적용시 $r = -0.56$ ($p < 0.025$)이었으나 OB의 경우는 ABW 적용시 $r = -0.91$ ($p < 0.005$), LBW 적용시 $r = -0.82$ ($p < 0.005$), IBW 적용시 $r = -0.94$ ($p < 0.005$)로 특히 높은 상관성을 보여 보고된 결과³⁶⁾와도 일치하였다. 이로써 OB 환자들이 NON-OB의 환자들과는 다른 약물동태학적 파라미터를 나타냄을 알 수 있었다. 즉 아미카신이 사구체 여과로 신장을 통해 소실되므로 K_{el} 과 S_{cr} 과의 상관성이 있게³⁷⁾ 나타나나 OB 환자에서는 낮은 상관성을 나타내고 Vd 의 상관성이 높아진 것으로 보아 체액의 상태변화에 의한 Vd 의 변화가 K_{el} 에 영향을 준 것으로 사료된다. 그러므로 OB 환자의 약물투여시 다른 과의 환자와는 다른 투여계획이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

임상에서 경험적으로 아미카신을 투여한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 정상상태에서 최고 혈중농도가 적정 유효농도인 $20 \sim 30 \mu\text{g/ml}$ 에 도달한 경우는 37명의 환자 중 3명으로 대부분의 환자에서 유효농도에 도달하지 못하였다.

2. 환자들로부터 체내 약물동태학적 파라미터를 유도한 결과 K_{el} 은 $0.313(\text{hr}^{-1})$ 로 외국문헌과 일치하였고 $t_{1/2}$ 의 경우도 2.43시간으로 일치하였으나 Vd 의 경우는 actual body weight (ABW), lean body weight (LBW), ideal body weight (IBW)로 나타낼 경우 각각 0.43, 0.58, 0.47

(L/kg)로 문헌보다 크게 나타나 투여계획시 현재 사용되는 외국인 기준의 상용량보다는 커진 분포 용적에 해당하는 만큼의 용량증가가 필요할 것으로 생각된다.

3. ABW, LBW, IBW 각각을 적용하여 예측한 $t_{1/2}$ 을 실측된 $t_{1/2}$ 과 비교시 IBW를 적용하여 예측한 $t_{1/2}$ 이 가장 가깝게 나타났다.

4. 실측 K_{el} 과 계산된 Cl_{cr} 과의 상관성은 IBW를 적용한 Cl_{cr} 의 경우만 유의성 있는 상관성을 보였다. S_{cr} 과 실측 $t_{1/2}$ 과의 관계는 유의성 있는 상관성을 나타내었으나 그 중 산과 환자의 경우는 낮은 상관성을 나타내었다. 실측된 K_{el} 과 Vd 의 상관성은 전체적으로 높은 상관성을 나타내었으며 특히 산과 환자의 경우 높은 상관성을 나타내었다.

문 헌

- 1) K.E. Price, M.D. DeFuria and T.A. Pursiano, Amikacin, an aminoglycoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates, *J. Infect. Dis.*, **134**, s249 (1976)
- 2) F.P. Tally, T.J. Louie, W.M. Weistein, J.G. Bartlett and S.L. Gorbach, Amikacin therapy for severe gram-negative sepsis; emphasis on infections with gentamicin-resistant organisms, *Ann. Int. Med.*, **83**, 484 (1975)
- 3) P. Federspil, W. Schatzle and E. Tiesler, Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin, and amikacin, *J. Infect. Dis.*, **134**, s200 (1976)
- 4) R.D. Meyer, R.P. Lewis, E.D. Carmait and S.M. Finegold, Amikacin therapy for serious gram-negative bacillary infections, *Ann. Int. Med.*, **83**, 790 (1975)
- 5) J.T. Clarke, R.D. Libke, C. Regamey and W.M.M. Kirby, Comparative pharmacokinetics of amikacin and kanamycin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 610 (1974)
- 6) W.M.M. Kirby, J.T. Clarke, R.D. Libke and C. Regamey, Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin, *J. Infect. Dis.*, **134**(suppl), 312 (1976)

- 7) H. Lode, K. Grunert, P. Koeppe and H. Langmaack, Pharmacokinetic and clinical studies with amikacin, a new aminoglycoside antibiotic, *J. Infect. Dis.*, **134**, s316 (1976)
- 8) D. Kaye, M.E. Levison and E.D. Labovitz, The unpredictability of serum concentrations of gentamicin; pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function, *J. Infect. Dis.*, **130**, 150 (1974)
- 9) J. Plantier, A.W. Forrey, M.A.O'neill, A.D. Blair, T.G. Christopher and R.E. Cutler, Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function; radioenzymatic acetylation assay, *J. Infect. Dis.*, **134**, s323 (1976)
- 10) G.R. Siber, P. Echeverria, A.L. Smith, J.W. Paisley and D.H. Smith, Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults, *J. Infect. Dis.*, **132**, 637 (1975)
- 11) D.E. Zaske, R.J. Cipolle, J.C. Rotschafer, L.D. Solen, N.R. Mosier and R.G. Strate, Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients; method for control of serum concentrations, *Anti. Microb. Ag. Chemother.*, **21**(3), 407 (1982)
- 12) M. Barza, R.B. Brown, D. Shen, M. Gibaldi and L. Weinstein, Predictability of blood levels of gentamicin in human, *J. Infect. Dis.*, **132**, 165 (1975)
- 13) J.E. Pennington, D.C. Dale, H.Y. Reynolds and J.D. MacLowry, Gentamicin sulfate pharmacokinetics; lower levels of gentamicin in blood during fever, *J. Infect. Dis.*, **132**, 270 (1975)
- 14) J.H. Hull and F.A. Sarubbi, Gentamicin serum concentrations; pharmacokinetic predictions, *Ann. Int. Med.*, **85**, 183 (1976)
- 15) S.N. Schwartz, G.J. Pazin, J.A. Lyon, M. Ho and A.W. Pasculle, A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese patients, *J. Infect. Dis.*, **138**, 499 (1978)
- 16) I. Sketris, T. Lesar, D.E. Zaske and R.J. Cipolle, Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetic, *J. Clin. Pharmacol.*, **21**, 288 (1981)
- 17) L.A. Bauer, R.A. Blouin, W.O. Griffen, K.E. Record and R.M. Bell, Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 519 (1981)
- 18) D.E. Zaske, R.J. Sawchuk and R.G. Strate, The necessity of increased doses of amikacin in burn patients, *Surg.*, 603 (1978)
- 19) D.E. Zaske, R.J. Cipolle and R.G. Strate, Gentamicin dosage requirements; wide interpatient variation in 242 surgery patients with normal renal function, *Surgery*, **87**, 164 (1980)
- 20) W.J. Taylor and M.H. Diers Caviness, A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring, p.285
- 21) R.E. Culter, A.M. Gyselynck, W.P. Fleet and A.W. Forrey, Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life, *JAMA.*, **219**, 1037 (1972)
- 22) C. Regamey, R.C. Gordon and W.M.M. Kirby, Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 396 (1973)
- 23) 노 옥, 조향숙, 신현택, 한국인에 적합한 nutritional assessment의 기준치의 설정에 관한연구(I), *J. Kor. Soc. Hosp. Pharm.*, **2**(2), 85(1985)
- 24) 신혜은, 안성숙, 신현택, 김낙두, 한국인에 적합한 nutritional assessment의 기준치의 설정에 관한 연구(II), *J. Kor. Soc. Hosp. Pharm.*, **3**(2), 37(1986)
- 25) S.H. Powell, W.L. Thompson, M.A. Luthe, R.C. Stern, D.A. Grossniklans, D.D. Bloxham, D.L. Groden, M.R. Jacobs, A.O. Discenna, H.A. Cash and J.D. Klinger, Once daily versus continuous aminoglycoside dosing; efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin, *J. Infect. Dis.*, **147**(5), 918 (1983)
- 26) R.J. Cipolle, R.D. Seifert, D.E. Zaske and R.G. Strate, Systematically individualizing tobramycin dosage regimens, *J. Clin. Pharmacol.*, **20**, 570 (1980)
- 27) 신상구, TDM 과 임상 약동학, *J. Kor.*

Med. Assoc., **31**(4), 361(1988)

28) R.J. Sawchuck and D.E. Zaske, Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusion; gentamicin in burn patients, *J. Pharmacoki. Biopharm.*, **4**(2), 183 (1976)

29) L. Shargel and A. Yu, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd ed., p.305

30) F.A. Sarubbi and J.H. Hull, Amikacin serum concentrations; Prediction of levels and dosage guidelines, *Ann. Int. Med.*, **89**, 612 (1978)

31) D.W. Cockcroft and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31 (1976)

32) P.G. Welling and W.A. Craig, Pharmacokinetics in disease states modifying renal function. In; Benet Lz, ed., *The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics*, Washington, DC; APhA APS, 1976, p.155

33) W.E. Evans, T.T. Schentag and W.J. Jusko, *Applied Pharmacokinetics; Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 2nd ed., p.331

34) E.T. Enderson, L.S. Young and W.L. Hewitt, Simultaneous antibiotic levels in breakthrough gram-negative rod bacteremia, *Am. J. Med.*, **61**, 493 (1976)

35) D.E. Zaske, R.J. Cipolle, R.G. Strate and W.F. Dickes, Increased gentamicin dosage requirements; rapid elimination in 249 gynecology patients, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **139**, 896 (1981)

36) D.E. Zaske, R.J. Cipolle, R.G. Strate, J.W. Malo and M.F. Koszalka, Rapid gentamicin elimination in obstetric patients, *Obstet. and Gynecol.*, **56**, 559 (1980)

37) J. Pijck, T. Hallynck, H. Soep, L. Baert, R. Daneels and J. Boelaert, Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency; relation of half-life and creatinine clearance, *J. Infect. Dis.*, **134**, s331 (1976)