

총수돌기염 환자에서 겐타마이신의 임상약물동태

최준식 · 정해광 · 범진필 · 이진환 · 김성환*
조선대학교 약학대학
조선대학교 의과대학 일반외과**

Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Appendicitis Patients

Jun-Shik Choi, Hae Gwang, Jin-Pil Burm, Jin Hwan Lee and Sung Hwan Kim*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
College of Medicine, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea**

The purpose of this investigation was to determine pharmacokinetic parameters of gentamicin using linear least square regression(LLSR) and Bayesian analysis in Korean normal volunteers and appendicitis patients. Nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm for population pharmacokinetic parameters was used. Gentamicin was administered every 8 hours for 3 days by infusion over 30 minutes. The volume of distribution(V) and elimination rate constant(K_e) of gentamicin were 0.215 ± 0.0562 , 0.226 ± 0.0325 L/kg and 0.339 ± 0.0443 , 0.357 ± 0.0243 hr⁻¹ for normal volunteers and appendicitis patients using LLSR analysis. Population pharmacokinetic parameters, VS and KS were 0.228 ± 0.0614 L/kg and 0.00356 ± 0.00041 (hr · mL/min/1.73 m²)⁻¹ for appendicitis patients using NPEM algorithm. The V and K were 0.232 ± 0.0568 L/kg and 0.337 ± 0.0385 hr⁻¹ for appendicitis patients using Bayesian analysis. There were no differences in gentamicin pharmacokinetics between LLSR and Bayesian analysis.

서 론

최근 미국에서는 임상에서의 투여계획을 위해 Bayesian분석방법을 많이 사용하고 있으며¹⁻⁹⁾ 이 분석을 위한 모집단 약물동태학 변수(population pharmacokinetic parameter)를 찾기 위해 비모수적 최대기대치(nonparametric expected maximum, 이하 NPEM)연산방법을 이용한 약물동태학 모델의 개발에 관한 연구가 보고되고 있다.¹⁰⁻¹³⁾

겐타마이신은 아미노배당체계 항생제로 호기성 그람 음성균 감염의 치료에 사용되며 *E. coli*, *Proteus*속, *Providencia*속, *Klebsiella*속, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*속, *Pseudomonas*속, *Serratia*속 등에 유효하다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 이 약물은 안전역이 좁고, 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다르기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효과를 높이기 위해서는 치료적 약물농도점사(therapeutic drug monitoring, 이하 TDM)를 통한 약물용량 결정이

필요하다.¹⁷⁾ 치료혈중농도는 peak 농도가 5-10mcg/mL, trough 농도가 0.5-1.5 mcg/mL이고, peak 농도가 12mcg/mL 이상 또는 trough 농도가 2mcg/mL 이상일 때 약물이 조직에 축적되어 신독성과 이독성을 유발하게 된다.¹⁸⁻²⁶⁾ 겐타마이신은 신기능이 정상일 경우에 반감기가 보통 0.7-4시간으로 약물투여 후 이틀 후면 정상상태(steady-state)에 도달하게 되므로²⁷⁾ 이때 peak와 trough 농도를 측정하여 용량을 결정하는 것이 안전하다. 또한 겐타마이신은 대부분 신장으로 배설되기 때문에 신기능이 저하된 환자인 경우에는 더 주의 깊은 혈중농도 검사가 필요하고, 투석을 받고 있는 경우라면 투석막에서의 약물소실도 고려하여 투여계획을 세워야 한다.²⁸⁾

이 실험은한국인에서 정상인과 충수돌기염 수술환자에서 선형 최소자승회귀(linear least square regression, 이하 LLSR)분석에 의한 약물동태학 변수를 비교 검토하고, 또한 Bayesian분석을 위해 NPEM연산방법으로 모집단 약물동태학 변수를 찾은 후, 이 변수를 이용하여 Bayesian분석 후 LLSR분석과 비교하여, 임상에서 환자 개개인의 효과적이고 합리적인 치료를 위한 겐타마이신의 투여계획을 세우는데 있어, 그 모집단 약물동태학 변수를 활용할 수 있도록 하는데 목적이 있다.

실 험 방 법

정상인 지원자 및 환자 집단

조선대학교 약학대학 3, 4학년에 재학 중인 정상인 지원자 14명과 조선대학교 부속병원 외과에 입원 중인 충수돌기염 수술환자 12명을 대상으로 하였다. 모든 실험 대상자는 겐타마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치를 측정하여 정상 신기능이 아니거나 체중이 40kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염이 있는 환자는 실험에서 제외시켰다. 이 임상연구를 위해 임상연구심사위원회의 승인을 받

아 각 환자에게 이 연구의 목적과 방법을 자세히 설명한 후 허락을 받은 후 실험하였다.

약물투여 및 혈액 채취

정상 지원자 및 충수돌기염 수술 직후 겐타마이신을 등속주입하였다. 겐타마이신의 초기용량(loading dose, LD) 다음 식에 의해 결정하였으며

$$LD = \text{desired } C_{p_{\max}}(V)$$

$$V = 0.25L/kg \times IBW$$

$$IBW = 50kg + 2.3kg/\text{inch greater } 5ft(\text{male})$$

$$IBW = 45kg + 2.3kg/\text{inch greater } 5ft(\text{female})$$

IBW ; ideal body weight(kg)

유지용량(maintenance dose, MD)은 다음 식에 의해 결정하였다.

$$MD = \frac{\text{Desired } C_{p_{\max}}(K)(V)(t)(1-e^{-KT})}{1-e^{-Kt}}$$

$$K = 0.0034Ccr + 0.01$$

$$Ccr = \frac{(140-\text{age}) \times IBW}{72(Scr)} \times 0.85(\text{female})$$

t ; infusion time(hr)

T ; dosing interval(hr)

Ccr ; creatinine clearance(mL/min)

Scr ; serum creatinine(mg/dL)

겐타마이신 투여 3일 후 등속주입 하기 직전(trough)과 30분 동안 주입하고 30분 후(peak) 그리고 등속주입이 끝난 후 2시간에서 상완정맥에서 채혈한 후 혈청을 분리하여 분석 시까지 냉동보관하였다.

겐타마이신의 분석

혈청 검체를 TDX 분석기(Abbott Lab, Irving, TX)에서 fluorescence polarization immunoassay로 신속히 분석하였다. 분석오차는 겐타마이신 농도(C)에 대한 표준오차(SD)의 다음 다항식에 의해

총수돌기염 환자에서 겐타마이신의 임상약물동태

각 혈중농도에 분산(SD^2)의 역수로 가중치를 주므로서 정확한 약물동태학적 변수의 모델화를 할 수 있다.

$$SD(\text{mcg/mL}) = 0.0246 - (0.0495C) + (0.00203C^2)$$

LLSR 분석

혈청농도-시간 곡선을 1-컴파트먼트 모델을 적용하여 정상인과 총수돌기염 수술환자의 약물동태학 변수를 다음 식에 의해 구했다.

$$V = \frac{K_0}{C_{\max}(K)} \times \frac{1 - e^{-Kt}}{1 - e^{-K\Delta t}}$$

$$C_{\max} = C_{\text{peak}} \times e^{Kt}$$

$$K = \frac{\ln C_{\text{peak}} - \ln C_{\text{trough}}}{\Delta t}$$

$$t_{1/2} = 0.693/K$$

$$CLt = K \times V$$

K_0 ; infusion rate(mg/t hr)

Δt ; time interval between peak and trough(hr)

NPEM 분석

총수돌기염 환자의 각 혈중농도를 포함한 이상의 모든 임상정보를 Jelliffe등²⁹⁾이 개발한 USC*PACK PC 프로그램 내의 PASTRX 프로그램에서 정리한 후 NPEM 프로그램으로 분석하였다. 1-컴파트먼트 모델을 위한 모집단 약물동태학 변수는 2개의 변수를 사용한 4가지 방법으로 하였다. 첫째, 소실속도정수(K)와 걸보기 분포용적(V)을 분석하였다. 둘째, K와 크레아티닌 클리어런스(Ccr)의 상관비(KS, $K=KS \times Ccr + KI$)와 체중과 V의 상관비(VS, $V=VS \times WT$)를 분석하였다. 이때 KI는 nonrenal intercept로 0.00693 hr⁻¹로 고정하였다. 셋째, 겐타마이신 클리어런스(CL)와 Ccr 및 V의 상관비(CS, $CL=(CS \times Ccr + CI/V)$)와 VS를 분석하였다. 이때 CI는 nonrenal clearance intercept

로 0.00255로 고정하였다. NPEM방법은 정규분포 가정하에 분석치 않으므로 각 변수의 범위는 K가 0-12hr⁻¹, KS는 0-0.017(hr · mL/min/1.73m²)⁻¹, V는 0-50L, VS는 0-0.5L/kg, CL은 0-15L/hr 및 CS는 0-0.2L/kg(hr · mL/min/1.73m²)값을 주었다.

분석은 로그 우도(log-likelihood) 함수치가 전 주기와 차이가 0.001보다 적어질 때까지 최대 100 주기가 주어졌으며, 분석 결과는 3차원적으로 두 변수의 결합(joint)확률밀도함수(probability density function, PDF)를 30×30의 900 그리드상에 변수의 크기를 보여주며 또한 2차원적으로 주변(marginal)PDF를 표현한다. 또한 각 변수의 평균값(means), 중앙값(medians), 최빈값(mode), 표준편차(SD), 분산(variance), 비대칭도(skewness), 첨도(kurtosis), 변이계수(coefficient of variation, CV%) 및 상관계수(correlation coefficient) 값을 나타내 준다.

Bayesian 분석

NPEM분석으로 구한 모집단 약물동태학 변수를 사용하여 각 환자를 Bayesian분석을 하였다. 이 분석은 USC*PACK PC 프로그램 내의 Bayesian방법을 사용하였다. Bayesian분석은 다음 식으로 표현된다.

$$\sum \frac{(C_{\text{obs}} - C_{\text{mod}})^2}{SD_{C_{\text{obs}}}^2} + \sum \frac{(P_{\text{pop}} - P_{\text{mod}})^2}{SD_{P_{\text{pop}}}^2}$$

측정된 환자의 혈중농도(Cobs)와 모델 fitting한 후 농도(Cmod) 그리고 모집단 약물동태학변수(Ppop)와 모델 fitting한 변수(Pmod)의 차에 자승을 그 분산(SD^2)값으로 나누었을 때 합이 최소가 될 때의 변수를 찾는다.

통계처리

겐타마이신의 약물동태학 변수들에 대한 유의

성 검정은 unpaired Student's t-test를 적용하여 컴퓨터 처리하였고 p값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

실험 결과

정상인 지원자 및 환자 집단

정상인 지원자와 충수돌기염 수술환자의 특성은 Table I 과 같다. 성별은 정상인 에서 14명중 3명은 여자이며 충수돌기염 수술환자 12명중 4명은 여자였다. 정상인 의 나이는 평균 26.4±3.75세로 23-38세 범위였고 충수돌기염 환자의 나이는 평균 30.3±6.11세로 23-40세 범위였다. 체중은 정상인이 평균 60.9±9.35kg으로 47-86kg 범위였고 환자는 평균 62.0±10.8kg으로 50-79kg 범위였다.

그리고 신장은 정상인이 평균 169±5.96cm로 157-178cm 범위였고 환자는 평균 161±7.60cm로 150-176cm 범위였다. 모든 실험대상자는 겐타마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치를 측정하였는데 모두 1.3mg/dL 이하로 정상 신기능을 가졌다.

LLSR 분석

정상인과 충수돌기염 환자를 LLSR분석으로 구한 약물동태학 변수는 Table II 과 같았다. 분포용적은 각각 0.226±0.325, 0.215±0.0512L/kg이었고 소실속도정수는 각각 0.357±0.0243, 0.339±0.0443hr⁻¹이었다. 소실반감기는 각각 1.95±0.134, 2.08±0.257hrs로 충수돌기염 환자에서 약간 길었으나 유의성있는 차이는 없었다.

Table I Characteristics of normal volunteers and appendicitis patients

Characteristics	Normal volunteers	Appendicitis patients
Number(female)	14(3)	12(3)
Age(year)	26.4 ± 3.75	30.0 ± 6.11
Weight(Kg)	60.9 ± 9.35	62.0 ± 10.8
Height(cm)	169 ± 5.96	161 ± 7.60
Scr(ms/mL)	0.894 ± 0.0821	0.992 ± 0.164
Mean ± S.D	Scr : Serum creatinine(ms/dL)	

Table II Comparison of Mean Pharmacokinetic Parameters of Gentamicin in Normal Volunteers and Appendicitis Patients Using LLSR.

Parameters	Normal volunteers	Appendicitis patients
Peak(Mcg/ml)	4.91 ± 0.483	5.28 ± 0.686
Trough(Mcg/ml)	0.401 ± 0.0614	0.510 ± 0.134
V(L/Kg)	0.226 ± 0.0325	0.215 ± 0.512
K(hr ⁻¹)	0.357 ± 0.0243	0.339 ± 0.0443
t _{1/2} (L/hr)	1.95 ± 0.314	2.08 ± 0.257
CLt(L/hr)	5.90 ± 0.656	5.67 ± 1.24

LLSR : linear least square regression

* p < 0.05

NPEM 분석

1) K와 V의 변수화

총수돌기염 환자에서 K와 V의 변수화는 주기가 16에서 로그-우도치가 -38.03이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table III과 같으며 3차원적인 두 변수의 결합PDF와 2차원적인 주변PDF는 Fig. 1과 같다. 총수돌기염 수술환자에서 K와 V의 평균 모집단 약물동태학 변수값은 각각 $0.330 \pm 0.0385 \text{hr}^{-1}$ 및 $14.3 \cdot 2.64 \text{L}$ 이었으며 이 두 변수의 상관계수는 -0.502이었다.

2) KS와 VS의 변수화

총수돌기염 환자에서 KS와 VS의 변수화는 주기가 24에서 로그 우도치가 -40.85 이었다. 두 변수의 평균값 S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table III과 같으며 3차원적인 두 변수의 결합PDF와 2차원적인 주변PDF는 fig. 2와 같다. 총수돌기염 수술환자에서 KS와 VS의 평균 모집단 약물동태학 변수값은 각각 $0.00356 \pm 0.00041 (\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)^{-1}$ 및 $0.228 \pm 0.0614 \text{L}/\text{kg}$ 이었으며 이 두 변수의 상관계수는 -0.713이었다.

3) CL과 V의 변수화

총수돌기염 환자에서 CL와 V의 변수화는 주기가 26에서 로그 우도치가 -38.20이었다. 두 변수의 평균값 S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table III과 같으며 3차원적인 두변수의 결합 PDF와 2차원적인 주변PDF는 fig. 3과 같다. 총수 돌기염 수술환자에서 CL과 V의 평균 모집단 약물 동태학 변수값은 각각 $4.77 \pm 0.0684 \text{L}/\text{hr}$ 및 $14.5 \pm 2.86 \text{L}$ 이었으며 이 두 변수의 상관계수는 0.737이었다.

4) CS와 VS의 변수화

총수돌기염 환자에서 CS와 VS의 변수화는 주기가 23에서 로그 우도치가 -37.73이었다. 두 변수의 평균값 S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table III과 같으며 3차원적인 두 변수의 결합PDF와 2차원적인 주변PDF는 fig. 4와 같다. 총수돌기염 수술환자에서 CS와 VS의 평균 모집 단 약물동태학 변수값은 각각 $0.0501 \pm 0.00673 \text{L}/\text{kg}(\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$ 및 $0.243 \pm 0.0635 \text{L}/\text{kg}$ 이었으며 이 두 변수의 상관계수는 0.511이었다.

Table III Population Pharmacokinetic Parameters of Gentamicin in Appendicitis Patients Using NPEM

Parameters	Mean	SD	CV%	Median	Mode	Skewness	Kurtosis
K	0.330	0.0385	11.7	0.305	0.332	0.622	3.72
V	14.3	2.64	18.4	12.7	13.8	1.239	3.85
KS	0.00356	0.00041	11.4	0.00358	0.00394	-0.457	2.10
VS	0.228	0.0614	26.9	0.224	0.237	0.735	2.91
CL	4.77	0.0684	14.3	4.50	5.59	-0.237	1.91
V	14.5	2.86	19.7	12.7	13.8	0.380	2.91
CS	0.0501	0.00673	13.4	0.0421	0.0463	0.459	2.85
VS	0.243	0.0635	26.2	0.199	0.211	1.285	4.33

$K = KS \times C_{cr} + K_l$, $V = VS \times \text{Weight}$, $CL = (CS \times C_{sr} + CI)/V$
 $K(\text{hr}^{-1})$, $KS(\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73^2)^{-1}$, $V(\text{L})$, $VS(\text{L}/\text{Kg})$, $CL(\text{L}/\text{hr})$
 $CS[\text{L}/\text{Kg}(\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)]$

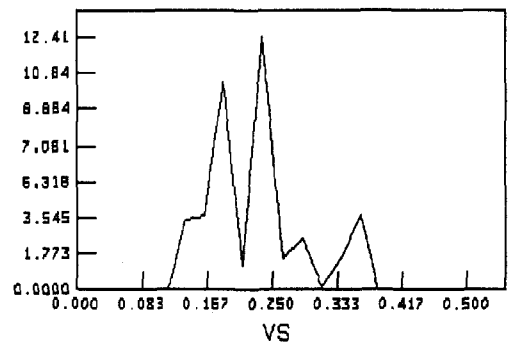
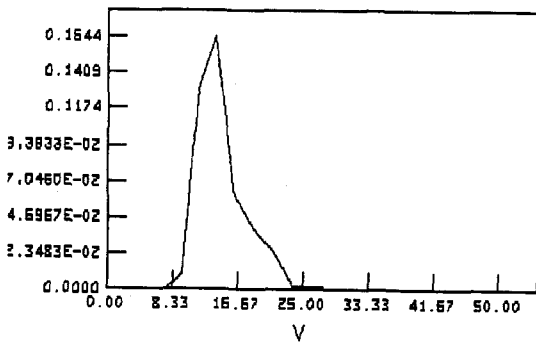
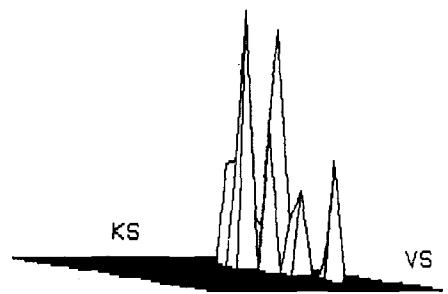
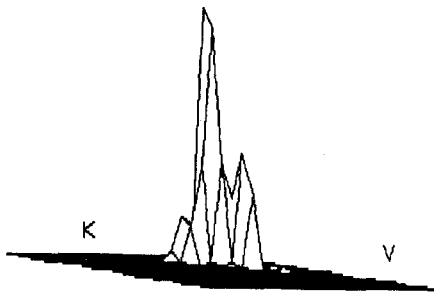
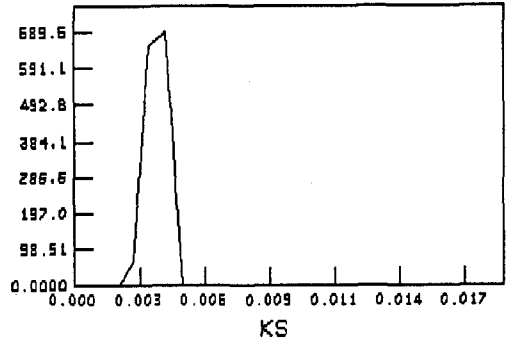
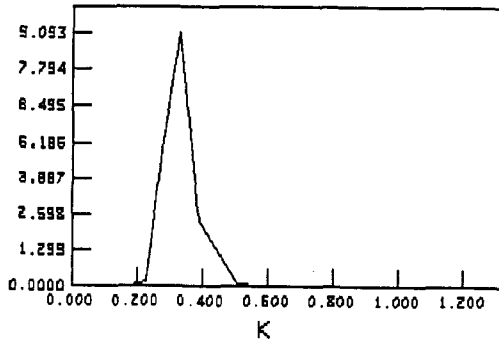


Fig. 1. Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two-dimensional plot of the marginal probability density function(top and bottom) using the elimination rate constant(K) and the apparent volume of distribution(V) for Korean appendicitis patients.

Fig. 2. Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two-dimensional plot of the marginal probability density function(top and bottom) using the slope of the relationship between K versus creatinine clearance(KS) and the slope of the relationship between V versus weight(VS) for Korean appendicitis patients.

총수술기염 환자에서 겐타마이신의 임상약물동태

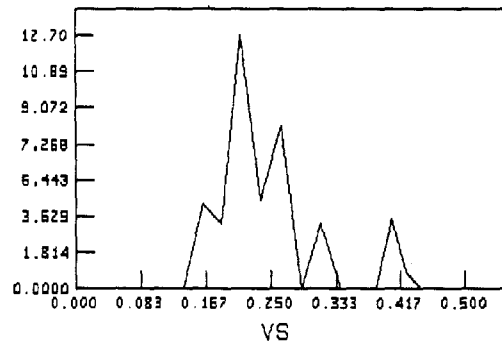
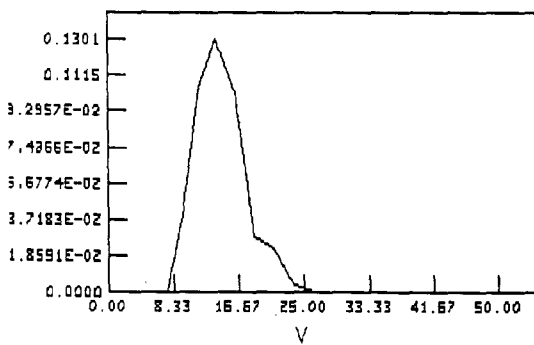
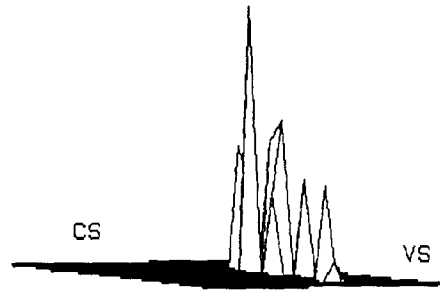
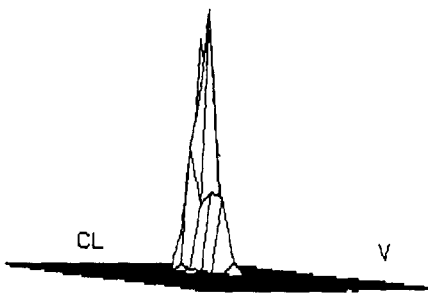
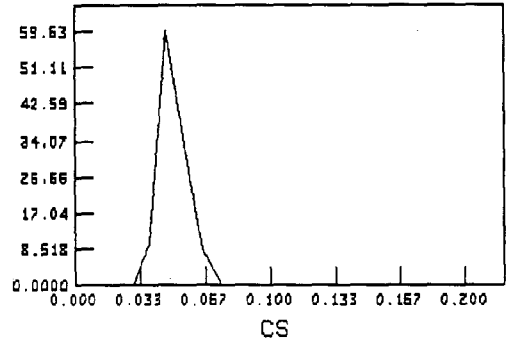
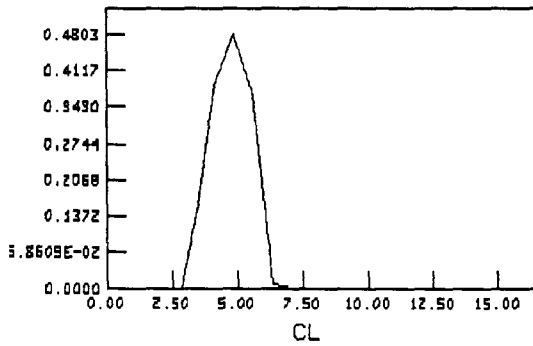


Fig. 3. Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two-dimensional plot of the marginal probability density function(top and bottom) using the gentamicin clearance(CL) and the apparent volume of distribution(V) for Korean appendicitis patients.

Fig. 4. Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two-dimensional plot of the marginal probability density function(top and bottom) using the slope of the relationship between CL versus creatinine clearance, the VS(CS) and the slope of the relationship between V versus weight(VS) for Korean appendicitis patients.

Bayesian 분석

위의 NPEM분석에서 구한 총수들기염 수술환자의 모집단 약물동태학 변수인 KS값 $0.00356 \pm 0.00041(\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)^{-1}$ 과 VS값 $0.228 \pm 0.0614\text{L}/\text{kg}$ 및 KI는 0.00693 hr^{-1} 를 이용하여 Baye-

sian분석한 후, LLSR분석한 변수와의 비교는 Table IV와 같았다. V값은 LLSR과 Bayesian분석 결과 각각 0.215 ± 0.0562 , $0.232 \pm 0.0568\text{L}/\text{kg}$ 이었으며 K값은 0.339 ± 0.0443 , $0.337 \pm 0.0399\text{hr}^{-1}$ 으로 유의성있는 차이가 없었다.

Table IV Comparison of Pharmacokinetic Parameters of Gentamicin in Appendicitis Patients Using LLSR and Bayesian Methods

Parameters	LLSR	Bayesian	P-value
V(L/Kg)	0.215 ± 0.0512	0.232 ± 0.0568	0.767
K(hr^{-1})	0.339 ± 0.0443	0.337 ± 0.0399	0.481
$t_{1/2}(\text{hr})$	2.08 ± 0.257	2.08 ± 0.236	0.271

LLSR : linear least square regression

고찰

임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야 하는 이유는 환자간의 개체 차가 있기 때문이다.³⁰⁻³² 즉 나이, 체중 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능의 차이가 있으며 또한 병용투여한 약물의 분포의 영향, 흡연, 음주 등의 차이가 있다.

일반적으로 혈중농도에서 아미노배당체계 항생제의 약물동태학적 변수를 찾는 방법에 선형 최소자승회귀(linear least squares regression)분석은 전통적인 방법으로 임상에서 전에 측정된 혈중농도나 분석오차, 모집단 약물동태학적 변수를 사용하지 않으며 비선형 최소자승회귀(nonlinear least squares regression)분석도^{33,34} 일반적인 환자의 임상정보를 고려하지 않는다. Bayesian분석방법은 이런 모든 점을 고려하는 가장 정확한 방법이다. 그래서 임상에서 개개인에 대한 투여설계를 위한 Bayesian분석을 위해서는 환자의 임상적인 모든 정보 즉 체중, 신기능, 용량, 등속주입의 시작과 끝나는 시간 등이 필요하며, 측정된 혈중농도와 그

SD값, 모집단 약물동태학적 변수와 그 SD값 및 분석오차 같은 비임상적인 요인도 필요하다.

모집단 약물동태학 모델방법에는 Naive pooling, Hierarchical Bayesian(HB) 및 standard two-stage method(STS)등이 있다.^{35,36} STS법은 첫단계에서 비선형 최소자승회귀분석에 의해 각 환자의 변수를 구한 후 평균값과 표준편차의 도수분포를 검사하는 방법이다. 그러나 이런 방법들은 계획된 실험방법에 의해 구해지며 여러 차례의 혈액 채취와 그에 따른 비용 등으로 임상에서 이용되기에는 어려움이 있다.

최근에 임상에서 실제 사용할 수 있는 모집단 약물동태학 모델 방법에는 정규분포 가정 하에서 주로 소표본에 이용되는 모수적 방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 비선형 혼합효과모델화(nonlinear mixed effect modeling, NONMEM)방법이 있다.³⁷⁻³⁹ 이 방법이 최초의 모집단 약물동태학 모델 프로그램으로 각 변수의 평균값과 표준편차 및 분산값을 보여준다. 이 방법을 좀더 개선한, 정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이용되는 비

충수돌기염 환자에서 겐타마이신의 임상약물동태

모수적 방법에 Mallet가 개발한 비모수적 최우도 (nonparametric maximum likelihood, NPML)방법과^{40,41)} Schumitzky가 개발한 NPEM연산방법^{11,12)}이 있다. 이 방법은 각 환자에서 한번의 혈액 채취만으로도 분석 가능하며 환자 개개의 변수를 구하지 않고 전 변수를 pooling하여 기대되는 최대치가 두 변수간에 어떤 결합확률밀도함수로 나타나는가를 보여주며 변수를 구하게 된다.

이 연구에서는 한국인 충수돌기염 수술환자와 정상인의 LLSR 분석에 의한 약물동태학 변수를 비교하였고, 충수돌기염 수술환자의 Bayesian분석을 위한 모집단 약물동태학 변수를 이 NPEM연산방법을 이용하여 찾아서 Bayesian분석을 한 후, LLSR분석한 변수와 비교하였다. LLSR분석에 의한 정상 한국인과 충수돌기염 환자에서 겐타마이신의 약물동태학 변수에는 유의성있는 차이가 없었다. 또한 충수돌기염 환자에서 모집단 약물동태학 변수를 NPEM연산방법으로 찾아서 Bayesian분석한 결과, LLSR분석과 V와 K값에 유의차가 없었다.

겐타마이신은 안전역이 좁은 약물로 TDM이 요구되므로 어떤 환자 집단에서 모집단 약물동태학 변수를 찾아서 투여설계를 하면, 보다 안전하고 효율적으로 약물치료가 가능하리라 사료된다.

결 과

외과환자중 충수돌기염으로 수술을 받은 한국인과 정상인 지원자에서 선형 최소자승 회귀 (LLSR)분석과 충수돌기염 수술환자에서 비모수적 최대기대치(NPEM)연산방법으로 모집단 약물동태학 변수를 찾아 Bayesian분석한 결과는 다음과 같다.

1. LLSR분석으로 구한 정상인과 충수돌기염 수술환자에서 각각 분포용적은 0.226 ± 0.0325 및 0.215 ± 0.0512 L/kg, 소실속도정수는 0.357 ± 0.0243

및 0.339 ± 0.0443 hr⁻¹, 전신 클리어란스는 5.90 ± 0.656 및 5.67 ± 1.24 L/hr, 반감기는 1.95 ± 0.134 및 2.08 ± 0.257 hrs으로 유의성있는 차이가 없었다.

2. 충수돌기염 수술환자에서 NPEM연산방법으로 구한 평균 모집단 약물동태학 변수는 VS값은 0.228 ± 0.0614 L/kg이었고 KS값은 0.00356 ± 0.00041 (hr · mL/min/1.73m²)⁻¹이었다.

3. 충수돌기염 수술환자에서 이 모집단 약물동태학변수를 이용해 Bayesian분석으로 구한 값은 분포용적이 0.232 ± 0.0568 L/kg, 소실속도정수는 0.337 ± 0.0399 hr⁻¹, 반감기는 2.08 ± 0.236 hrs으로 LLSR분석값과 유의성있는 차이가 없었다.

4. 이상에서 충수돌기염 수술환자에서 겐타마이신의 모집단 약물동태학 변수를 찾아서 환자 개인에 대한 투여설계를 하면, 보다 안전하고 효율적으로 치료할 수 있다고 사료된다.

문 헌

1) Schumacher, G.E. and Barr, J.T. : Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making, *Clin. Pharm.*, 3, 525-530 (1984).

2) Burton, M.E., Brater, D.C. and Chen, P. S. : A Bayesian method of aminoglycoside dosing, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37(3), 349-357 (1985).

3) Chrystn, H. : Validation of the use of Bayesian analysis in the optimization of gentamicin therapy from the commencement of dosing, *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 22, 49-53 (1988).

4) Hurst, A., Yoshinaga, M., Mitani, G., Foo, K., Jelliffe, R. and Harrison, E. : Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomy-

cin dosage regimens, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1165-1171 (1990).

5) Jelliffe, R.W., Iglesias, T. and Hurst, A.K. : Individualizing gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected methods. Data fitting methods and monitoring strategies, *Clin. Pharmacokinet.*, 21, 471-478 (1991).

6) D'Argenio, D.Z. and Schumitzky, A. : A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetics, *Comput. Programs Biomed.*, 9, 115-134 (1979).

7) Katz, D. : Bayesian approach to the analysis of nonlinear models: implementation and evaluation, *Biometrics.*, 31, 137-142 (1981).

8) Perline, Peck, C.C. and Nichols, L. : An aminoglycoside dosing program using a Bayesian algorithm. Proceedings of the fifth annual symposium on computer applications in medical care. IEEE Computer Society, New York, 610-613 (1981).

9) Sheiner, L.B. and Beal, S.L. : Bayesian individualization of pharmacokinetics. Simple implementation and comparison with non-Bayesian methods, *J. Pharm. Sci.*, 71, 1344-1348 (1982).

10) Kisor, D.F., Watling, S.M., Zarowitz, B.J. and Jelliffe, R.W. : Population pharmacokinetics of gentamicin : use of the nonparametric expectation maximisation(NPEM) algorithm, *Clin. Pharmacokinet.*, 23(1), 62-68 (1992).

11) Schumitzky, A. : Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions, Technical report 90-2, Laboratory of Applied Pharmacokinetics, USC, LA, (1990).

12) Schumitzky, A. : Nonparametric EM algorithms for estimating priordistributions, *Applied Mathematics and Computations.*, 45, 143-157 (1991).

13) Dodge, W.F., Jelliffe, R.W., Richardson, C.J., McCleery, R.A. and Hokanson, J.A. : Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants; using a new nonparametric algorithm, *Clin. Pharmacol. and Ther.*, 50, 25-31 (1991).

14) Riff, L.J. and Jackson, G.G. : Pharmacology of gentamicin in man, *J. Infect. Dis. Suppl.*, 124, s98 (1971).

15) Garrison, M.W., Zaske, D.E. and Rotschafer, J.C. : Aminoglycosides: another perspective, *DICP Ann. Pharmacother.*, 24, 267-272 (1990).

16) Bisno, A.L., Dismukes, W.E. and Durack, D. T. : Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, and staphylococci. *JAMA*, 261, 1471-1477 (1989).

17) Noone, P., Parson, T.N.C. and Pattison, J.R. : Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram negative sepsis, *Br. Med. J.*, 1, 477-481 (1974).

18) Federspil, P., Schatze, W. and Tiesler, E. : Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin and amikacin, *J. Infect. Dis. Supple.*, 134, s20 (1978).

19) Schultze, R.G., Winters, R.E. and Kauffman, H. : Possible nephrotoxicity of gentamicin, *J. Infect. Dis. Suppl.*, 124, s145 (1971).

20) Dahlgren, J.G., Anderson, E.T. and Hewitt, W.L. : Gentamicin blood level: A guide to nephrotoxicity, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 8, 58 (1975)

21) Moore, R.D., Smith, C.R. and Lietman, P.S. : The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram negative bacteremia, *J. Infect. Dis.*, 149, 43-48 (1984).

22) Powell, S.H., Thompson, W.L. and Luthie,

M.A. : Once daily versus continuous aminoglycoside dosing. Efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J. Infect. Dis.*, 147, 918-932 (1983).

23) Barza, M. and Laueremann, M. : Why monitor serum levels of gentamicin? *Clin. Pharmacokinet.*, 3, 202-211 (1978).

24) Wersal, J., Lundquest, P.G. and Bjorkroth. : Ototoxicity of gentamicin, *J. Infect. Dis.*, 119, 410 (1969).

25) Jackson, G.G. and Archieri. : Ototoxicity of gentamicin in man: A survey and controlled analysis of clinical experience in the U.S., *J. Infect. Dis. Suppl.*, 124, s130 (1971).

26) Falco, F.G., Smith, H.M. and Arcieri, G.M. : Nephrotoxicity of aminoglycosides and gentamicin. *J. Infect. Dis.*, 119, 406 (1969).

27) Sawchuk, R.J. and Zaske, D.W. : Kinetic model patient parameters, *Clin. Pharm. Ther.*, 21 (3), 362 (1976).

28) 이민화 : Gentamicin 및 tobramycin의 투약 계획 설정을 위한 guideline, *J. Kor. Soc. Hosp. Pharm.*, 2, 1 (1985).

29) Jelliffe, R.W., D'Argenio, D.Z., Schumitzky, A., Hu, L. and Liu, M. : The USC*PACK PC programs for planning, monitoring and adjusting drug dosage regimens. Proceedings of the twenty-third annual meeting of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Washington, DC, May, pp. 13-18 (1988).

30) Siber, G.R., Echeverria, P. and Smith, A.L. : Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults, *J. Infect. Dis.*, 132, 637 (1975).

31) Forbes, G.B. and Reina, J.C. : Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations, *Metabolism*. 19, 653-663 (1970).

32) Kaye, D., Levison, M.E. and Labovitz, E.D. : The unpredictability of serum concentrations of gentamicin pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal functions, *J. Infect. Dis.* 130, 150 (1974).

33) Jelliffe, R.W. and Schumitzky, A. : User manual for the nonparametric EM program for population pharmacokinetic modeling version 1. University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, California (1989).

34) Sawchuk, R.J. and Zaske, D.E. : Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 4, 183-195 (1976).

35) Steimer, J.L., Mallet, A. and Mentre, F. : Estimating interindividual pharmacokinetic variability. In *variability in drug therapy: description, estimation, and control*, ed by Rowland, M., Sheiner, L. and Steimer, J.L., Raven Press, New York, pp. 65-111 (1985).

36) Racine-Poon, A. and Smith, A.F.M. : Population models. In *statistical methodology in the pharmaceutical sciences*, ed by Berry, D.A., Marcel Dekker, pp. 139-162 (1990).

37) Beal, S. : Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments, *Drug Metab. Rev.*, 16, 173-193 (1984).

38) Beal, S. : Asymptotic properties of optimization estimates for the independent net identically distributed case with application to extended least-squares estimate. Technical report of the Division of Clinical Pharmacology. University of California, San Francisco (1984).

39) Beal, S. and Sheiner, L. : NONMEM users

guide-part 1:Users basic guide. Technical report of the division of Clinical Pharmacology, University of California, San Francisco (1980).

40) Mallet, A. : A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika*, 73, 645-656 (1986).

41) Mallet, A., Mentre, F., Steimer, J. L. and Lookiec, F. : Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 16, 311-327 (1988).