

위암 환자에서 반코마이신의 임상약물동태

최준식[#] · 장일호 · 범진필^{*}

조선대학교 약학대학, *조선대학교 간호전문대학

(Received December 2, 1996)

Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin in Gastric Cancer Patients

Jun Shik Choi[#], Il Hyo Chang and Jin Pil Burm^{*}

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

^{*}College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea

Abstract—The purpose of this study was to determine pharmacokinetic parameters of vancomycin using two point calculation(TPC) and Bayesian methods in 16 Korean normal volunteers and 15 gastric cancer patients. Nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm for calculation of population pharmacokinetic parameter was used, and these parameters were applied for clinical pharmacokinetic parameters by Bayesian analysis. Vancomycin was administered 1.0 g every 12 hrs for 3 days by IV infusion over 60 minutes. The volume of distribution(Vd), elimination rate constant(Kel) and total body clearance(CLt) of vancomycin in normal volunteers using TPC method were 0.34 ± 0.06 L/kg, 0.19 ± 0.01 hr⁻¹ and 4.08 ± 0.93 L/hr, respectively. The Vd, Kel and CLt of vancomycin in gastric cancer patients using TPC method were 0.46 ± 0.06 L/kg, 0.17 ± 0.02 hr⁻¹ and 4.84 ± 0.57 L/hr respectively. There were significant differences(p<0.05) in Vd, Kel and CLt between normal volunteers and gastric cancer patients. Population pharmacokinetic parameter, the slope(KS) of the relationship between Kel versus creatinine clearance, and the Vd were 0.00157 ± 0.00029 (hr · mL/min/1.73 m²)⁻¹, 0.631 ± 0.0036 L/kg in gastric cancer patients using NPEM algorithm respectively. The Vd and Kel were 0.63 ± 0.005 L/kg, 0.15 ± 0.027 hr⁻¹ for gastric cancer patients using Bayesian method. There were significant differences(p<0.05) in vancomycin pharmacokinetics between Bayesian and TPC methods. It is considered that the population parameter in the patient population is necessary for effective Bayesian method in clinical pharmacy practise.

Keywords □ Population pharmacokinetics, Vancomycin, Gastric cancer, Bayesian, Nonparametric expected maximum algorithm.

반코마이신은 글리코펩타이드계 항생제로 세균의 세포벽합성을 저해하여 항균력을 나타내며^{1,2)} *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium*속 등 그람양성균과 페니실린, 세파로스포린 내성균주에 대해서도 유효하다.³⁻⁹⁾ 이 약물은 안전역이 좁고 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효과를

높이기 위해 치료적 약물모니터링(therapeutic drug monitoring, 이하 TDM)을 통한 투여계획이 필요하다.

효과적인 TDM을 위해 미국을 비롯하여 우리나라에서도 Bayesian 약물동태학 프로그램이 임상에서 많이 이용되고 있다.¹⁰⁻¹⁹⁾ Bayesian 방법을 위한 모집단 약물동태학 파라메타(population pharmacokinetic parameters)를 모델화하는 대표적인 방법에는 전통적인 방법인 표준 2단계(standard two-stage, STS) 방법²⁰⁻²³⁾과 모수적 비선형혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling, NONMEM) 방법²⁴⁻²⁶⁾이 있

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 062-220-3737 (팩스) 062-222-5414

으며, 환자의 임상정보를 고려하여 임상에서 이용되고 있는 방법으로 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood, NPML)방법^{27, 28)}과 비모수적 기대최대치(nonparametric expected maximum, 이하 NPEM)방법²⁹⁻³³⁾ 등이 있다.

모집단 약물동태학의 목적은 어떤 환자의 모집단(population)에서 표본을 추출하여 그 환자 모집단의 특성을 갖는 모집단 약물동태학 파라메타를 찾아, 그 환자집단의 개개인에 대한 투여계획을 설정하므로써, 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있다.³⁴⁻³⁶⁾ 그러나 현재 우리나라에서의 모집단 약물동태학 파라메타는 외국인의 파라메타를 그대로 사용하고 있으며 더구나 환자집단의 특성에 맞는 모집단 약물동태학 파라메타가 아니고 광범위하게 사용되는 파라메타를 사용하고 있어 오차가 있을 수 있으며, 또한 최근에 이러한 약물동태학에서 환자집단간 그리고 인종간의 차이가 보고되고 있다.³⁷⁻³⁸⁾

이러한 점을 고려하여 저자들은 암환자의 2차 감염성 합병증 치료에 사용되고 있는 반코마이신을 선택하여 한국인의 정상인과 위암환자에 있어서 NPEM방법으로 모집단 약물동태학 파라메타를 구하고, 이 파라메타를 이용하여 Bayesian분석으로 반코마이신의 약물동태학 파라메타를 산출한 후, 두점의 혈중농도를 이용한 계산(two point calculation, 이하 TPC)방법으로 구한 약물동태학 파라메타와 비교, 검토하여, 위암환자 개 개인의 효율적이고 합리적인 Bayesian분석을 위해 이 모집단 약물동태학 파라메타를 임상에서 활용할 수 있도록 하는데 그 연구목적이 있다.

실험 방법

시약 및 기기

반코마이신은 대웅릴리(주) 500 mg 바이알을, 생리식염수는 중외제약(주) 100cc pack을 사용하였으며, 시약은 TDX-FLX wedge 반코마이신시약, 반코마이신 calibrator, 반코마이신 control 및 X-systems dilution buffer는 Abbott Lab.을 사용하였다. 기기로는 TDX-FLX 분석기(Abbott Lab., TM, USA), 등속주입펌프(Abbott Lab., Plum XL, USA), 원심분리기(X-system 226658, Abbott Lab.) 등을 사용하였다.

정상지원자와 환자모집단

Table I—Characteristics of normal volunteers and gastric cancer patients

| Characteristics | Normal Volunteer | Gastric Cancer Patient |
|--------------------------|------------------|------------------------|
| Number (female) | 16 (4) | 15(6) |
| Age (year) | 34.8±11.8 | 44.1±11.8 |
| Weight (kg) | 61.4±11.8 | 60.9±7.5 |
| Height (cm) | 168±4.2 | 165±7.7 |
| Scr ^a (mg/dL) | 0.89±0.07 | 0.80±0.14 |

Mean±S.D. ^aScr : Serum creatinine concentration

정상지원자로는 조선대학교 약대 3, 4학년에 재학중인 학생과 교직원 16명을 대상으로 하였으며, 이들의 나이는 평균 34.8세(22~51세), 체중은 평균 61.4 kg(54~90 kg), 신장은 평균 168 cm(160~176 cm)였다. 환자 모집단으로는 광주기독병원과 조선대학교 부속병원에 입원중인 15명의 위암환자로 나이는 평균 44.1세(26~65세), 체중은 평균 60.9 kg(48~75 kg), 신장은 평균 165 cm(153~180 cm)였다(Table I). 모든 시험 대상자는 시험목적과 방법을 잘 설명한 후, 반코마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치(Scr)를 측정하였으며 체중이 48 kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염증이 있는 환자는 실험에서 제외하였다.

약물투여 및 채혈

위암환자의 약물투여는 수술 직후 12 시간 간격으로 3 일간에 걸쳐 반코마이신 1 g을 생리식염수 100 mL에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 mL/hr의 속도로 1 시간에 걸쳐 등속주입하였으며, 정상지원자도 위암환자와 같은 방법으로 투여하였다. 혈액 검체는 정상상태에 도달한 것으로 사료되는 3 일째, 등속주입 시작 30 분전(trough), 1 시간 동안 등속주입한 후 30 분(peak)과 2 시간(Cp2.0 hr)에서 상완정맥에서 3~4 mL 채혈하였다. 채혈한 혈액 검체는 실온에서 1시간 방치한 후 12,000 rpm에서 10 분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고 분석시까지 냉동 보관하였다.

혈청중 반코마이신농도 분석

혈청중 반코마이신농도는 Schwenzer, K. S.등³⁹⁾의 방법인 fluorescence polarization immunoassay법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvette를 준비한 후, 환자의 혈청을 각각 200 µL씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDX-

FLX wedge시약인 반코마이신 항혈청, 반코마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 5, 10, 25, 50, 100 µg/mL에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 측정하였다. 분석오차는 반코마이신 농도(C)에 대한 표준편차(SD)로 다음 다항식에 나타내었으며 NPEM분석시 각 혈청농도에 분산(SD²)의 역수의 가중치를 줌으로서 정확한 약물동태학파라메타의 모델화를 할 수 있었다.

$$S.D. (mcg/mL) = 0.5942 - 0.0123C + 0.0007C^2$$

TPC 분석

정상지원자와 위암환자에서 peak와 trough의 두점의 혈청농도를 전자계산기를 사용하여 약물동태학 파라메타를 다음 식에 의해 구했다.

$$Kel = \frac{\ln C_{p_{peak}} - \ln C_{p_{trough}}}{\Delta t}$$

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

$$C_{max} = C_{peak} \times e^{0.5K}$$

$$Vd = \frac{K_0}{C_{max} \cdot Kel} \times \frac{1 - e^{-KT}}{1 - e^{-K\tau}}$$

$$CLt = Kel \times Vd$$

위 식에서 Kel는 소실속도정수(hr⁻¹)를, Ko는 등속주입속도(mg/hr)를, T는 등속주입시간(hr)을, τ는 투여간격(hr)을 그리고 Δt는 peak와 trough 간격(hr)을 나타낸다.

NPEM 분석

암환자의 각 혈청농도를 포함한 이상의 모든 임상정보를 Jelliffe등³⁴⁾이 개발한 USC*PACK PC 프로그램 내의 PASTRX 프로그램에서 정리한 후 NPEM 프로그램으로 분석하였다. 모집단 약물동태학 파라메타는 소실속도정수(Kel), Kel 및 크레아티닌 클리어런스(CLcr)의 상관비인 KS(Kel=KS×CLcr+KI), 걸보기분포용적(Vd) 및 반코마이신 클리어런스(CLt)를 분석하였다. 이때 KI는 nonrenal intercept로 0.013 hr⁻¹로 고정하였다. NPEM분석은 정규분포 가정 하에 분석치 않으므로 초기 분석한 후, 각 파라메타의 범위로 Kel은 0~0.25 hr⁻¹, KS는 0~0.025(hr·mL/min/

1.73 m²)⁻¹, Vd는 0~1.2 L/kg, CLt은 0~10 L/hr 값을 주었다. 분석은 로그우도(log-likelihood) 함수치가 전 주기와 차이가 0.001보다 적어질 때까지 최대 100주기가 주어졌으며, 분석 결과는 3차원적으로 두 파라메타의 결합(joint) 확률밀도함수(probability density function, PDF)를 30×30의 900 그리드상에 파라메타의 크기를 보여주며 또한 2차원적으로 주변(marginal) PDF를 표현하였다. 또한 각 파라메타의 평균값(mean), 중앙값(median), 최빈값(mode), 표준편차(S.D), 분산(variance), 비대칭도(skewness), 첨도(kurtosis), 변이계수(coefficient of variation, CV%) 값을 나타내었다.

Bayesian 분석

NPEM분석으로 구한 모집단 약물동태학 파라메타를 사용하여 Bayesian분석으로 각 환자들의 파라메타를 구하였다. 이 분석은 USC*PACK PC내의 Bayesian방법을 사용하였으며 다음 식으로 표현된다.

$$\sum \frac{(Cobs - Cmod)^2}{SD^2} + \sum \frac{(Ppop - Pmod)^2}{SD_{Ppop}^2}$$

측정된 환자의 혈청농도(Cobs)와 모델 fitting 후의 농도(Cmod), 그리고 모집단 약물동태학 파라메타(Ppop)와 모델 fitting 후의 파라메타(Pmod)의 차에 자승을 그 분산(SD²)값으로 나누었을 때의 합이 최소가 될 때의 파라메타를 찾는다.

통계처리

반코마이신의 약물동태학 파라메타들에 대한 유의성 검정은 unpaired Student's t-test를 하였고 p값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

실험결과

TPC 분석

16명의 정상지원자에서 반코마이신의 peak 및 trough농도로부터 구한 약물동태학파라메타들은 Table II에 나타내었다. Peak와 trough농도는 각각 38.7±4.32과 5.50±1.17 mcg/mL이었다. Kel값과 t_{1/2}은 각각 0.19±0.01 hr⁻¹과 3.59±0.25 hr이었으며 Vd값과 CLt값은 각각 0.34±0.06 L/kg, 4.08±0.93 L/hr이었다.

15명의 위암환자의 약물동태학 파라메타들은 Table II에 나타내었다. Peak와 trough농도는 각각 31.9 ± 2.91 mcg/mL, 5.75 ± 1.36 mcg/mL이었다. Kel값과 $t_{1/2}$ 값은 각각 0.17 ± 0.02 hr⁻¹, 4.05 ± 0.49 hr이었으며, Vd, CLt는 각각 0.46 ± 0.06 L/kg, 4.84 ± 0.57 L/hr으로 trough농도와 반감기를 제외한 약물동태학 파라메타들은 정상지원자와 유의성(p<0.01, p<

0.05)있는 차이가 있었다.

NPEM 분석

위암환자의 모집단 약물동태학 파라메타인 Kel, KS, Vd 및 CLt의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table III에 나타내었으며 각 파라메타들의 2차원적인 주변 PDF와 KS와 Vd의 3차원적인 결합 PDF는 Fig. 1~5에 나타내었다. 위암환자에서 Kel와 Vd의 평균 모집단 약물동태학 파라메타

Table II—Comparison of pharmacokinetic parameters of vancomycin in normal volunteers and gastric cancer patients using TPC method^a

| Parameters | Normal Volunteer | Gastric Cancer patient |
|------------------------------|------------------|------------------------|
| Peak ^b (mcg/mL) | 38.7±4.32 | 31.9±2.91* |
| Trough ^c (mcg/mL) | 5.50±1.17 | 5.75±1.36 |
| Cp2.0 hr (mcg/mL) | 29.9±3.31 | 24.4±2.41** |
| Kel (hr ⁻¹) | 0.19±0.01 | 0.17±0.02* |
| t _{1/2} (hr) | 3.59±0.25 | 4.05±0.49 |
| Cmax (mcg/mL) | 46.5±4.83 | 38.3±3.72** |
| Vd (L/kg) | 0.34±0.06 | 0.46±0.06* |
| CLt (L/hr) | 4.08±0.93 | 4.84±0.57* |

Mean ± S.D. *p<0.05, **p<0.01

^aTPC : two point calculation method

^bPeak : serum concentration at 0.5 hr after 1 hr infusion.

^cTrough : serum concentration at 0.5 hr before 1 hr infusion.

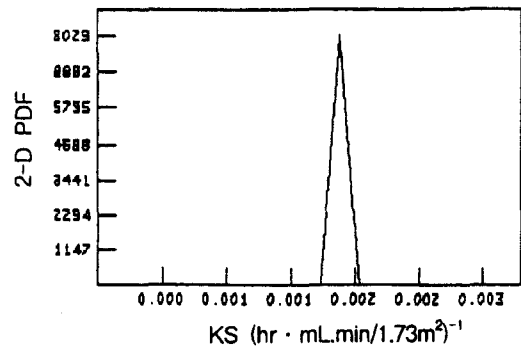


Fig. 2—Two-dimensional plot of the marginal probability density function of the slope(KS) of the relationship between K versus creatinine clearance for gastric cancer patients.

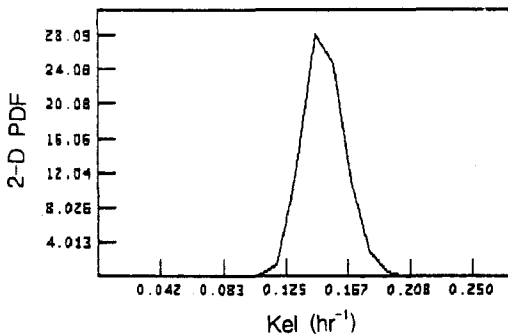


Fig. 1—Two-dimensional plot of the marginal probability density function of the elimination rate constant(Kel) for gastric cancer patients.

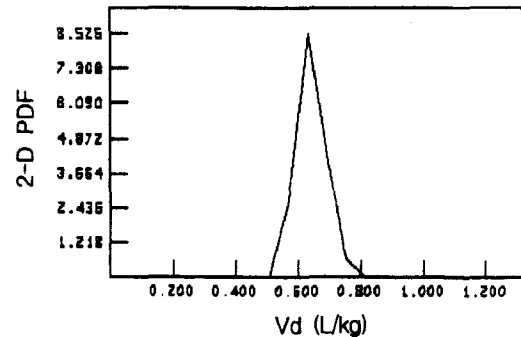


Fig. 3—Two-dimensional plot of the marginal probability density function of the apparent volumn of distribution(Vd) for gastric cancer patients.

Table III—Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in gastric cancer patients using NPEM method

| Parameters | Mean | SD | CV% | Median | Mode | Skewness | Kurtosis |
|------------|---------|---------|------|---------|---------|----------|----------|
| Kel | 0.158 | 0.0041 | 2.58 | 0.151 | 0.156 | 2.24 | 6.01 |
| KS | 0.00157 | 0.00029 | 1.91 | 0.00151 | 0.00157 | 51.4 | 2928 |
| Vd | 0.631 | 0.0036 | 5.63 | 0.600 | 0.631 | -713 | 3009 |
| CLt | 5.77 | 0.267 | 4.56 | 5.51 | 5.77 | -1911 | 3652 |

K = KS × CLcr + KI, KS(hr · mL/min/1.73 m²)⁻¹, Vd(L/kg), CLt(L/hr)

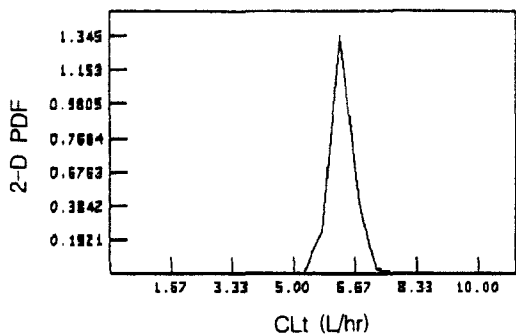


Fig. 4—Two-dimensional plot of the marginal probability density function of the vancomycin clearance (CLt) for gastric cancer patients.

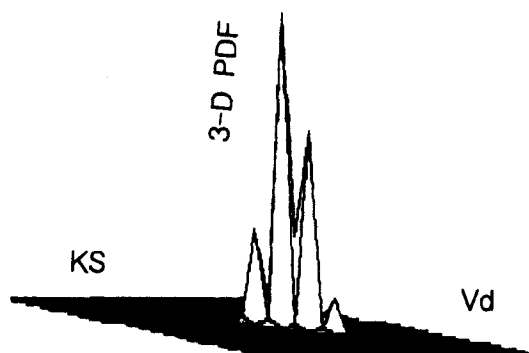


Fig. 5—Three-dimensional plot of the joint probability density function of the slope (KS) of the relationship between K versus creatinine clearance and the apparent volume of distribution (Vd) for gastric cancer patients.

Table IV—Comparison of pharmacokinetic parameters of vancomycin in gastric cancer patients using TPC and Bayesian analysis

| Parameters | TPC ^a | Bayesian | p-value |
|-------------------------|------------------|------------|---------|
| Kel (hr ⁻¹) | 0.17±0.02 | 0.15±0.027 | 0.037 |
| Vd (L/kg) | 0.46±0.06 | 0.63±0.005 | 0.012 |

Mean±S.D. ^aTPC : two point calculation method

값은 각각 0.158±0.0041 hr⁻¹ 및 0.631±0.0036 L/kg이었으며 KS와 CLt는 각각 0.00157±0.00029(hr·mL/min/1.73 m²)⁻¹ 및 5.77±0.267 L/hr이었다.

Bayesian 분석

위의 NPEM분석에서 구한 위암환자의 모집단 약물동태학 파라메타인 KS값 0.00157±0.00029(hr·mL/min/1.73 m²)⁻¹과 Vd값 0.631±0.0036 L/kg 및 KI는 0.013 hr⁻¹를 이용하여 각 환자를 Bayesian분석

한 후, TPC분석한 파라메타와의 비교는 Table IV에 나타내었다. Kel값은 TPC과 Bayesian분석 결과 각각 0.17±0.02, 0.15±0.027 hr⁻¹이었으며, Vd값은 0.46±0.06, 0.63±0.000로 각각 유의성(p<0.05)있는 차이가 있었다.

고 찰

임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야 하는 이유는 개체차 즉, 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능에 차이가 있으며 등속주입시간, 병용투여한 약물의 영향, 환자의 질병상태, 흡연, 음주 등의 차이가 있기 때문이다.⁴⁰⁻⁴⁵⁾

일반적으로 혈청농도에서 반코마이신의 약물동태학 파라메타를 찾는 방법인 선형 최소자승회귀(two point calculation)분석은 전통적인 방법으로 임상에서 전에 측정된 혈청농도나 분석오차, 모집단 약물동태학 파라메타를 사용하지 않으며 비선형 최소자승회귀(nonlinear least squares regression)분석^{20, 34)}도 일반적인 환자의 임상정보를 고려하지 않는다. 임상에서 Bayesian방법은 환자 개인의 모든 정보를 고려하는 방법으로⁴⁶⁻⁴⁹⁾ Bayesian 분석을 위해서는 환자의 체중, 신장, 성별, 신기능, 용량, 등속주입의 시작과 끝나는 시간 등이 필요하며, 측정된 혈청농도와 그 SD값, 모집단 약물동태학 파라메타와 그 SD값 및 분석오차 같은 비임상적인 요인도 필요하다.

모집단 약물동태학 모델방법에는 Naive pooling, Hierarchical Bayesian(HB) 및 standard two-stage(STS)방법 등이 있다.²⁰⁻²³⁾ STS방법은 첫단계에서 비선형 최소자승회귀분석에 의해 각 환자의 파라메타를 구한 후 평균값과 표준편차의 도수분포를 검사하는 방법이다. 그러나 이런 방법들은 계획된 시험방법에 의해 구해지며 여러 차례의 혈액채취와 그에 따른 시간 및 비용 등으로 임상에서 이용되기에는 어려움이 있다. 최근에 임상에서 실제 사용할 수 있는 모집단 약물동태학 모델방법에는 정규분포 가정 하에서 주로 소표본에 이용되는 모수적 방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 비선형 혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling, NONMEM)방법이 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 이 방법이 최초의 모집단 약물동태학 모델 프로그램으로 각 파라메타의 평균값과 표준편차 및 분산값을 보여준다. 이 방법을 좀더 개선한, 정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이

용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood, NPML) 방법^{27, 28)}과 Schumitzky가 개발한 비모수적 최대기대치(nonparametric expected maximum, NPEM)방법³⁰⁾이 있다. 이 방법은 각 환자에서 한번 내지 두번의 혈액채취 만으로도 분석 가능하며 환자 개개의 파라메타를 구하지 않고 파라메타를 pooling하여 기대되는 최대치가 두 파라메타간에 어떤 결합 확률밀도함수로 나타나는가를 보여주며 파라메타를 구하게 된다.

TPC분석으로 산출한 정상지원자와 위암환자의 Kel, Vd 및 CLt는 각각 유의성있는 차이가 있었다. 이러한 결과는 Fernandez 등⁵⁰⁾의 결과와 같았으나 반감기에 있어서는 상반된 결과를 보여주었다. NPEM방법으로 산출한 위암환자의 KS값은 0.00157 ± 0.00029 (hr · mL/min/1.73 m²)⁻¹이었고 Vd값은 0.631 ± 0.0036 L/kg이었다. 이 모집단 약물동태학파라메타를 이용해 Bayesian분석으로 산출한 위암환자의 Vd는 0.63 ± 0.0005 L/kg, Kel은 0.15 ± 0.027 hr⁻¹으로 TPC분석 값과 유의성(p<0.05) 있는 차이가 있었다.

이상의 결과로부터 반코마이신의 Vd와 CLt 등 약물동태학 파라메타값이 정상지원자에 비하여 위암환자에서 유의성있게 증가되었고 모집단 약물동태학 파라메타를 이용해 Bayesian방법으로 구한 약물동태학 파라메타와 TPC방법으로 산출한 파라메타가 유의성있는 차이를 보였으므로, 임상에서 안전하고 합리적인 Bayesian분석을 위해서는 그 환자 모집단 약물동태학 파라메타를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

반코마이신의 정상지원자 및 위암환자에서 두점의 혈중농도를 이용한 계산(two point calculation, 이하 TPC)방법에 의한 약물동태학 파라메타와, 위암환자에서 비모수적기대최대치(NPEM)분석으로 모집단 약물동태학 파라메타를 찾아 Bayesian분석에 의한 비교 결과는 다음과 같다.

1. 정상지원자의 TPC분석으로 산출한 Kel, Vd, CLt는 각각 0.19 ± 0.01 hr⁻¹, 0.34 ± 0.06 L/kg, 4.08 ± 0.93 L/hr이었으며 위암환자는 각각 0.17 ± 0.02 hr⁻¹, 0.46 ± 0.06 L/kg, 4.84 ± 0.57 L/hr로 유의성(p<0.05) 있는 차이가 있었다.

2. NPEM방법으로 산출한 위암환자의 평균 모집단

약물동태학 파라메타는 KS값이 0.00157 ± 0.00029 (hr mL/min/1.73 m²)⁻¹이었고 Vd값은 0.631 ± 0.0036 L/kg이었다.

3. 모집단 약물동태학 파라메타를 이용해 Bayesian분석으로 산출한 위암환자의 Kel는 0.15 ± 0.027 hr⁻¹ 그리고 Vd는 0.63 ± 0.0005 L/kg으로 TPC분석 값과 유의성(p<0.05) 있는 차이가 있었다.

4. 이상에서의 결과로부터 임상에서 반코마이신의 효율적인 Bayesian분석을 위해서 그 환자의 모집단 약물동태학 파라메타를 이용하여 환자 개개인에 대한 투여설계를 세우는 것이 바람직하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1995년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

문 헌

- 1) Watanakunakorn, C. : The Antibacterial action of vancomycin. *Rev. Infect. Dis.*, **3**, 210 (1981).
- 2) Harris, C. M. and Kopecka, H. : Vancomycin structure and trasformation. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6915 (1983).
- 3) Cook, F. V. and Farrar, W. W. : Vancomycin revisited. *Ann. Intern Med.*, **88**, 813 (1978).
- 4) Kirby, W. M. M. : Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**, 73 (1984).
- 5) Sorrell, T. C. : Vancomycin therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Ann. Intern. Med.*, **97**, 344 (1982).
- 6) Jordan, D. C. and Reynolds, P. E. : Vancomycin. *Antibiotics* **3**, 704 (1978).
- 7) Craven, D. E. : Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant staphylococcus aureus : comparison with β -lactam antibiotics treatment of bacteremia caused by oxocillin-sensitive staphylococcus aureus. *J. Infect. Dis.*, **147**, 137 (1983).
- 8) Klastersky, J. : Vancomycin therapy of oxacillin-resistant staphylococcus epidermidis infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, **11**, 361 (1983).
- 9) Watanakunakorn, C. : Treatment of infections

- due to methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Ann. Intern. Med.*, **97**, 376 (1982).
- 10) Kim, J. K., Yoo, D. S., Shin, H. T., Kim, N. D., Kim, J. K., Kim, G. Y. and Kim, Y. K. : Theophylline clearance of Korean population in comparison with *American. J. Kor. Soc. Hosp. Pharm.*, **4**, 36 (1987).
 - 11) Shin, H. T. : Development of therapeutic drug monitoring program. *J. Kor. Med. Associ.*, **31**, 369 (1988).
 - 12) Schumacher, G. E. and Barr, J. T. : Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. *Clin. Pharm.*, **3**, 525 (1984).
 - 13) Burton, M. E., Brater, D. C. and Chen, P. S. : A Bayesian method of aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 349 (1985).
 - 14) 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 (1988).
 - 15) Hurst, A., Yoshinaga, M., Mitani, G., Foo, K., Jelliffe, R. and Harrison, E. : Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 1165 (1990).
 - 16) 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. Pharmacokin.*, **21**, 471 (1991).
 - 17) Katz, D. : Bayesian approach to the analysis of nonlinear models: implementation and evaluation. *Biometrics.*, **31**, 137 (1981).
 - 18) Perline, Peck, C. C. and Nichols, L. : An aminoglycoside dosing program using a Bayesian algorithm. Proceedings of the fifth anual symposium on computer applications in medical care. *IEEE Computer Society*, New York, 610 (1981).
 - 19) Sheiner, L. B. and Beal, S. L. : Bayesian individualization of pharmacokinetics. Simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1344 (1982).
 - 20) Thomson, A. H. and Whiting, B. : Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokin.*, **22**, 447 (1992).
 - 21) Sawchuk, R. J. and Zaske, D. E. : Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **4**, 183 (1976).
 - 22) Steimer, J. L., Mallet, A. and Mentre, F. : *Estimating interindividual pharmacokinetic variability. In variability if drug therapy: description, estimation, and control.* Raven Press, New York, pp. 65 (1985).
 - 23) Racine-Poon, A. and Smith, A. F. M. : *Population models. In statistical methodology in the pharmaceutical sciences.* Marcel Dekker, pp. 139 (1990).
 - 24) Beal, S. : Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab. Rev.*, **16**, 173 (1984).
 - 25) Beal, S. : Asymptotic properties of optimization estimates for the independent net identically distributed case with application to extended least-squares estimate. *Technical report of Division of Clinical Pharmacology.* University of California, San Francisco (1984).
 - 26) 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).
 - 27) Mallet, A. : A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika*, **73**, 645 (1986).
 - 28) Mallet, A., Mentre, F., Steimer, J. L. and Lookie, F. : Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **16**, 311 (1988).
 - 29) 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. Pharmacokin.*, **23**, 62 (1992).
 - 30) Schumitzky, A. : Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *Applied Mathematics and Computations*, **45**, 143 (1991).

- 31) 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 non-parametric algorithm. *Clin. Pharmacol. and Ther.*, **50**, 25 (1991).
- 32) Gill, M. A., Okamoto, M. P., Nakahiro, R. K., Chin, A., Inagaki, K. and Sclar, D. : Pharmacokinetic population parameters for aminoglycosides in cholecystitis patients. *Ther. Drug Monit.*, **14**, 107 (1992).
- 33) Gilman, T. M., Brunemann, S. R. and Segal, J. L. : Comparison of population pharmacokinetic models for gentamicin in spinal cord-injured and able-bodied patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 93 (1993).
- 34) 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).
- 35) Choi, J. S., Burm, J. P. and Lee, J. H. : Clinical pharmacokinetics of gentamicin in appendicitis patients. *Kor. J. Clin. Pharm.*, **2**, 1 (1995).
- 36) Choi, J. S., Moon, H. S., Choi, I. and Burm, J. P. : Clinical pharmacokinetics of gentamicin in gastrointestinal surgical patients. *Yakhak Hoeji*, **40**, 1 (1996).
- 37) Jhee, S. S., Burm, J. P. and Gill, M. A. : Comparison of aminoglycoside pharmacokinetics in asian, hispanic, and caucasian patients by using population pharmacokinetic methods. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 2073 (1994).
- 38) Burm, J. P., Choi, J. S., Jhee, S. and Gill, M. A. : Population pharmacokinetics for gentamicin in American and Korean-American appendicitis patients using nonparametric expected maximum algorithm. *Yakhak Hoeji*, **39**, 103 (1995).
- 39) Schwenzer, K. S. : Automated fluorescence polarization immunoassay for monitoring vancomycin. *Ther. Drug Monitor.*, **5**, 341 (1983).
- 40) Moellering, R. C. : Vancomycin therapy in patients with impaired renal function. *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343 (1981).
- 41) Narang, P. K. : Vancomycin multi-dose kinetics in critically ill patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 216 (1985).
- 42) Marcias, W. L. : Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**, 688 (1991).
- 43) Garrdlts, J. C., Peterie, J. D. : Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 9 (1988).
- 44) Brater, D. C. : Vancomycin elimination in patients with burn injury. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 631 (1986).
- 45) Guraud, J. J. : Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**(supply), 53 (1984).
- 46) Jelliffe, R. W., Iglesias, T., Hurst, A., Foo, K. and Rodriguez, J. : Individualizing gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies. *Clin. Pharmacokinetics*, **21**, 461 (1991).
- 47) Erdmann, S. M., Rodvold, K. and Pryka, R. D. : An updated comparison of drug dosing methods. Part III: aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokinetics*, **20**, 374 (1991).
- 48) Burton, M. E., Brather, D. C., Chen, P. S., Say, R. B., Hubber, J. J. and Vasko, M. R. : A Bayesian feedback method for aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 349 (1985).
- 49) Hurst, A. K., Iseri, K. T., Gill, M. A., Nofuchi, J. G., Gilman, T. M. and Jelliffe, R. W. : Comparison of four methods for predicting serum gentamicin concentrations in surgical patients with perforated or gangrenous appendicitis. *Clin. Pharm.*, **6**, 234 (1987).
- 50) Fernandez D. G. : Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies. *Clin. Pharm.*, **12**, 515 (1993).