

Aminoglycosides계 약물의 투약 체중 결정

이내영^a · 김호순^a · 신완균^{a,b} · 조남춘^a

서울대학교병원 약제부, 서울대학교 약학대학

Determination of Dosing Weight on Aminoglycosides

Rae Young Lee^a, Ho Soon Kim^a, Wan Gyoon Shin^{a,b} and Nam Chun Cho^a

^aDepartment of Pharmacy, Seoul National University Hospital

28, Yongon-Dong, Chongno-Ku, Seoul 110-744, Korea.

^bCollege of Pharmacy, Seoul National University

Ascertainment of accurate pharmacokinetic parameters for aminoglycoside dosing remains critical, as the serum drug concentration relates directly to both the therapeutic response and toxic effect. In the initial dosing of aminoglycosides, the volume of distribution is especially important because the dosage is calculated by multiplying the volume of distribution by the desired serum concentration. Aminoglycosides distribute into mainly the extracellular fluid and it has been reported that the volume of distribution is 0.25 L/kg. Penetration of polar aminoglycosides into adipose tissue occurs to some extent, but varies according to the degree of obesity. Therefore, dosages may be overestimated or underestimated according to the type of the dosing weight in overweight or underweight patients. Prior investigations have suggested various dosing weights which are multiplied by the popular volume of distribution to calculate the total volume of distribution. Based on other investigations, we calculated a new dosing weight which was applicable to all patients regardless of obesity in order to use the popular volume of distribution. We estimated $IBW+0.414*(TBW-IBW)$ as a new dosing weight with the SAS program. A new dosing weight is similar to those of other studies which examined in morbidly obese patients. Consequently we suggests that the dosing weight reported in morbidly obese patients can be extended to a broader patients population. But we found that the volume of distribution per kilogram from our patients was significantly larger than that for foreign patients (0.343 L/kg vs 0.25 L/kg) (Kor. J. Clin. Pharm. 1999; 9(1): 15-18)

□ Keywords - Aminoglycoside, Dosing weight, Volume of distribution

Aminoglycosides계 약물은 혈중 농도가 치료효과 및 독성과 직접적인 관계가 있기 때문에 투약계획을 수립하는데 있어서 정확한 약동학적 변수를 산출하는 것이 필수적이다.

Aminoglycosides계 약물의 분포용적은 0.1-0.5 L/kg의 비교적 넓은 범위의 값들이 보고되어 있지만, 대략 0.25 L/kg로 알려져 있다. Aminoglycosides계 약물은 지방조직으로 잘 분포되지 않기 때문에 이론상 비만환자들에서는 분포용적을 실체중(total body weight,

TBW)보다 지방조직을 제외한 체중(lean body weight, LBW)을 사용하는 것이 좋다. 분포용적은 혈중 농도를 예측하는데 중요한 요인인데, 비만환자의 경우 매우 극성이고 다가 양이온 화합물인 aminoglycosides계 약물이 환자마다 매우 다양하게 지방조직으로 분포되고 또한 이 환자군에서는 지방조직을 제외한 체중과 혈액용적의 증가, 조직 비대화가 예상되기 때문에 분포용적을 예측하는 것이 매우 어렵다.

그동안 지방조직으로 분포되는 양을 고려하여 비만환자에서 적절한 aminoglycosides계 약물의 분포용적에 대한 많은 연구들이 있었다. 예를 들면, Sketris 등은 60명의 산부인과 환자에서 gentamicin의 분포용적에 비만이 미치는 영향을 살펴보았다.¹⁾ 이 연구에서

교신저자: 신완균

서울시 종로구 연건동 28

서울대학교 병원 약제부 약학담당실

TEL. 02-747-2592, FAX. 02-766-1443

대조군의 평균 분포용적은 0.19 ± 0.061 L/kg, 초과체중이 분포용적에 미치는 영향은 0.05 ± 0.161 L/kg로 계산되어 초과체중이 지방조직을 제외한 체중보다 단위체중당 분포용적이 작다는 사실은 입증하였지만, 환자간 차이가 커서 치료혈중농도를 유지하기 위해서는 혈중 농도를 측정하는 것이 반드시 필요하다고 결론짓고 있다.¹⁾

비만정도가 30-80%인 소아를 대상으로 한 Koshida 등의 연구에 따르면 tobramycin의 실제중당 분포용적은 정상체중을 가진 소아의 그것과 비교시 유의성있게 작았으며 ($p < 0.05$), $0.261 * IBW + 0.4 * (TBW - IBW)$ 로 예측되었다.²⁾

Bauer 등은 7명의 비만한 환자들에서 일회 투여시 amikacin의 약동학을 연구하였는데, 분포용적을 정상화할 수 있는 교정변수로 0.38을 산출하여 분포용적이 $0.26 * IBW + 0.38 * (TBW - IBW)$ 의 식으로 예측가능하다고 보고하였다.³⁾

Blouin 등도 9명의 극도로 비만한 환자들에서 tobramycin의 약동학에 대해 비슷한 연구를 하였는데, 분포용적은 0.44 L/kg of IBW, 0.20 L/kg of TBW로 계산되었고, 교정변수로 0.58을 사용하여 분포용적은 0.26 L/kg로 정상화할 수 있었다.⁴⁾

최근 Leader 등의 연구가 있는데, 이들은 비만환자군에서 Cockcroft-Gault식과 Salazar-Corcoran식에 의한 크레아티닌 청소율로 gentamicin의 약동학적 변수를 예측하고, 분포용적을 예측할 수 있는 고정된 수치를 구하였으며, 이 환자군에서의 aminoglycosides계 약물의 초기 투약을 위한 지침을 제시하였다.⁵⁾ 이 연구에서 $IBW + 0.4 * (TBW - IBW)$ 의 투약체중을 가지고 Cockcroft-Gault식을 이용한 크레아티닌 청소율이 gentamicin의 약동학을 가장 잘 예측하였다. 교정변수로는 0.55가 계산되었지만, 이는 이전에 여러 연구들에서 보고된 0.4와 큰 차이가 없고 환자간에 매우 큰 차이가 있으며 비만정도와는 연관관계가 없다고 주장하였다. 결론적으로 저자들은 다양한 정도의 비만환자군에서 $IBW + 0.4 * (TBW - IBW)$ 의 투약체중을 초기 gentamicin 투여에 사용하는 것을 추천하였다.⁵⁾

가장 최근의 Traynor 등의 연구는 저체중 또는 중등도 비만 환자를 대상으로 투약체중을 제시하였다는 점에서 의의가 있다 하겠다.⁶⁾ 이들은 중등도 비만환자군에서 투약체중 교정변수로 0.43이 계산되어 이전에 극도로 비만한 환자군에서 알려진 0.4의 교정변수를 보다 넓은 범위의 환자군에 적용시키는 것이 가능하다고 하였다. 또한 저체중 환자군($TBW/IBW <$

0.75)에서 $1.13 * TBW$ 의 투약체중을 제시하였으며, 평균분포용적은 0.39 L/kg of TBW로 계산되었다.⁶⁾ 이제까지 비만한 환자에서의 적절한 투약체중과 관련된 연구들은 많았지만, 저체중 환자에서의 연구들은 그리 많지 않았다.

이상의 연구들을 종합해 볼 때 다양한 정도의 비만환자군에서는 식 1을, 저체중환자군에서는 식 4를 이용하여 투약체중을 정할 수 있다.

- 비만환자군에서의 분포용적(L)=
- 0.25 L/kg * { $IBW + 0.4 * (TBW - IBW)$ } 식1
 - IBW for male in kg = $50 + 2.3 * (\text{height in inches} - 60)$ 식2
 - IBW for female in kg = $45 + 2.3 * (\text{height in inches} - 60)$ 식3
 - 저체중 환자군에서의 분포용적(L)=
 - 0.345 L/kg * $1.13 * TBW$ 식4

Aminoglycosides계 약물은 세포외액(extracellular fluid, ECF)에 분포하는데, 다른 조직에서는 세포외액이 25%인데 반해 지방조직에서는 약 10%를 차지하기 때문에 비만환자군에서의 이러한 교정은 이론적인 근거가 있다고 볼 수 있으며, 저체중 환자군에서는 정상체중 환자군에 비해 지방조직이 적어 체중당 세포외액의 양이 더욱 크므로 또한 이론적 근거가 있다고 하겠다.

체중이 정상범위에서 벗어난 환자에서 투약체중을 정확히 예측하는 것은 더욱 정확한 초기투약을 가능하게 하여 빨리 치료 혈중농도에 도달하게 함으로써 치료성과 밀접한 관계가 있다. 따라서 이 연구에서는 그동안의 여러 연구들을 바탕으로 우리나라의 다양한 비만 또는 저체중 환자에서 초기 aminoglycosides계 약물의 투약계획 수립시 가장 간편하고 적절하게 사용할 수 있는 투약체중을 산출하는 것을 목적으로 하였다.

방 법

대상환자

서울대병원 약제부 약물동력학실에서 aminoglycosides계 항생제에 대한 TDM을 받은 환자로 다음의 3가지 조건을 만족하는 환자를 대상으로 하였다.

- 본원에서(어린이병원과 치과병원 제외) 진료를 받은 15-70세의 남녀 환자
- Serum creatinine, intake/output 등 환자의 체액상태, 신기능을 판단할 수 있는 자료와 채혈시간, 투약기록, 투여시간 등 TDM에 기본적으로 필요한

- 자료가 flow sheet에 명확히 기재되어 있는 환자
- 정상상태에 도달해 있고, 일정한 간격으로 투여된 환자로 농도가 명확히 측정된 환자

제외환자

선정된 환자 중 중환자실(intensive care unit, ICU) 환자, 채액상태가 명확하지 않은 환자, 수술 후 1주 이내의 환자, 복수, 흉막삼출, 간경화, veno-occlusive disease와 같이 환자의 세포외액에 변화를 주는 인자를 가진 경우와 패혈증, cystic fibrosis, 화상, 급성신부전(acute renal failure, ARF), 만성신부전(chronic renal failure, CRF) 등 신질환이 진단명으로 되어 있는 경우 및 채혈시간, 투약시간이 정확하게 기재되어 있지 않은 경우, 농도가 측정한계 부근이어 정확치 않은 경우, 수분저류가 있는 경우는 제외하였다.

Data수집

나이, 성별, 키, 실체중, aminoglycosides계 약물의 투여량과 투여간격, 측정된 peak/trough 농도, 이상체중 등의 자료를 수집하였다.

Data분석

1-compartment open model로 하여 K, C_{max}, 전체 분포용적(total volume of distribution)을 구하였다.

$$K = \frac{(\ln C_p - \ln C_t)}{\Delta t} \quad \text{식5}$$

$$C_{\max} = C_p * e^{kt_i} \quad \text{식6}$$

$$V_t = \frac{K_o}{C_{\max} * K} * \frac{1 - e^{-Kt_i}}{1 - e^{-K\tau}} \quad \text{식7}$$

C_p; infusion완료 30분 후의 plasma (serum) 농도

C_t; infusion직전의 plasma (serum) 농도

Δt; C_p측정과 C_t측정 사이의 시간간격

C_{max}; C_p로부터 예측한 infusion완료 직후의 plasma (serum)농도

t_i; infusion한 시간

τ; 투여 간격

K_o; infusion 속도

- 전체 환자군에서 SAS program을 이용하여 문헌적인 분포용적 값을 가장 오차없이 사용할 수 있도록 투약체중을 보정하였다.
- 보정된 투약체중을 저체중 환자군과 비만환자군을 대상으로 한 이전의 연구들에서 주장한 다른 투약체중들과 비교하였다.

$$\text{문헌에서의 투약체중} : 1.13 * TBW (\text{저체중 환자군}) \text{식8}$$

$$IBW + 0.4 * (TBW - IBW) \quad \text{식9}$$

- 체중보정시 산출된 단위 체중당 분포용적을 문헌적인 분포용적과 비교하였다.

결 과

약물동력학실 TDM sheet를 검토하여 자료를 수집한 결과 대상환자는 총 239명으로 남자 152명, 여자 87명이었다. 이 환자군을 비만도에 따라 분류해 보면 심한 저체중 환자(TBW/IBW < 0.8) 50명, 중등도 저체중 환자(0.8 < TBW/IBW < 1.0) 115명, 중등도 비만환자(1.0 < TBW/IBW < 1.2) 60명, 심한 비만환자(TBW/IBW > 1.2) 14명이었다.

SAS program을 이용하여 전체환자군에서 aminoglycosides계 약물의 분포용적과 비만정도에 상관없이 편리하게 사용할 수 있는 보정된 투약체중이 다음과 같이 산출되었다.

Aminoglycosides계 약물의 분포용적 =

$$0.343 * \{IBW + 0.414 * (TBW - IBW)\} \quad \text{식10}$$

$$\text{보정된 투약체중} = IBW + 0.414 * (TBW - IBW) \quad \text{식11}$$

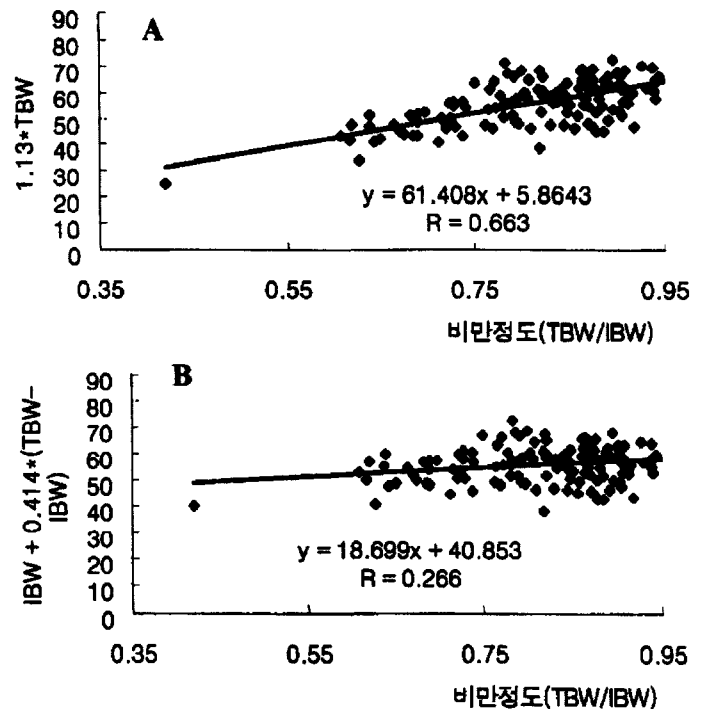


Fig. 1. A. Correlation between degree of obesity and reported dosing weight in low-body weight group, B. Correlation between degree of obesity and adjusted dosing weight in low-body weight group

식 11의 보정된 투약체중을 그간의 연구에서 저체중환자군에서 구하여진 투약체중과 비교하였다(Fig. 1. A,B). 그 결과 저체중 환자군을 대상으로 하였을 때 본 연구에서 새롭게 산출된 투약체중이 다른 연구에서 보고된 투약체중보다 비만정도의 영향을 적게 받았다.

본 연구에서 산출된 보정변수 0.414는 그동안의 비만환자군을 대상으로 한 연구들에서 산출된 보정변수 0.4와 큰 차이가 없었다.

단위 체중당 분포용적은 0.343 L/kg로 계산되어 문헌적 분포용적 값인 0.25 L/kg보다 크게 나타났다.

고 찰

Aminoglycosides계 약물의 분포용적에 대한 비만의 영향은 이미 널리 알려져 있다.

지방조직의 경우 지방조직을 제외한 체중의 약 40%에 해당하는 세포외액을 포함하고 있기 때문에 이 른상 투약 체중은 $IBW+0.4*(TBW-IBW)$ 이어야 한다.

비만환자군에서 실체중을 투여량 결정시 사용하게 되면 과용량의 오류를 범할 수 있고, 이상체중을 투여량 결정시 사용하게 되면 용량을 필요용량 이하로 투여할 가능성이 있다. 저체중 환자군에서도 역시 실체중과 이상체중 모두 투여량을 예측하는데 부적절하여 투여량계산을 위해 적절히 체중을 보정하는 것이 필요하다.

그 동안 문헌에 나타난 분포용적을 이용하여 용이하하게 aminoglycosides계 약물의 투여량을 결정하기 위해 체중을 적절히 보정하기 위한 연구들이 시행되었다. 그 결과를 종합해 보면 저체중 환자군에서는 $1.13*TBW$, 비만환자군에서는 $IBW+0.414*(TBW-IBW)$ 가 적절한 보정체중으로 나타났으나, 대부분의 연구들이 비만정도가 심한 환자들을 대상으로 하였고 저체중환자나 중등도 비만환자들을 대상으로 한 연구들은 드물었다. 본 논문에서는 여러 연구들을 토대로 우리나라 환자에서 비만정도에 상관없이 편리하게 투약체중으로 사용될 수 있는 보정체중을 구하는 것이 목적이었다.

SAS program을 이용하여 계산된 투약체중은 $IBW+0.414*(TBW-IBW)$ 이었으며, 단위체중당 분포용적은 0.343 L/kg로 나타났다. 본 연구에서 산출된 투약체중은 그간의 연구에서 비만환자군을 대상으로 알려진 투약체중과 큰 차이가 없었으며, 저체중 환자

군에서 알려진 투약체중과 비교시에는 비만정도의 영향이 보다 적어 투약체중으로서 더욱 적절함을 알 수 있었다. 본 연구에서 산출된 단위체중당 분포용적 0.343 L/kg는 여러 외국인 환자를 대상으로 한 문헌에서 알려진 0.25 L/kg보다 커서 우리나라 환자들이 보다 큰 분포용적을 가짐을 알 수 있었다. 따라서 외국 환자를 기준으로 설정된 aminoglycosides계 약물의 용량을 투약할 경우 우리나라 환자에서는 유효용량 이하로 투약되어 치료에 실패할 가능성이 있다. 우리나라 환자가 외국인 환자보다 큰 분포용적을 가지는 이유에 대해서는 식생활 면에서 수분섭취량이 많아 상대적으로 세포외액의 양이 많고, 단위체중당 지방의 비율이 적기 때문이 아닐까 추측되기는 하지만, 이에 대한 controlled study는 아직 미비한 상태이며, 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 결과를 고찰해볼 때 그 간의 연구에서 비만환자군을 대상으로 알려진 보정된 투약체중을 전체 환자군으로 확대하여 비만정도에 상관없이 투여용량을 적절히 설정할 수 있다는데 의미가 있다 하겠다. 또한 우리나라 환자에서 단위 체중당 분포용적이 커서 치료효과를 확보하기 위해 외국 환자들보다 많은 용량의 aminoglycosides계 약물이 필요하다는 것도 확인할 수 있었다.

참고문헌

1. Sketris I, Lesar T, Zaske DE, et al. Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(7): 288-293
2. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm Res* 1989; 6(6): 486-491
3. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO Jr, et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37(4): 517-522
4. Blouin RA, Mann HJ, Griffen WO Jr, et al. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26(4): 508-512
5. Leader WG, Tsubaki T, Chandler MHH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51: 2125-2130
6. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents and Chemother* 1995; 39(2): 545-548