

## 암환자에서 반코마이신의 집단약물동태학 모델연구

최준식 · 민영돈\* · 범진필\*\*\*

조선대학교 약학대학, 조선대학교 의과대학\*, 조선간호대학\*\*

(Received December 3, 1998)

### Population Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Patients with Cancer

Jun Shik Choi, Young Don Min\* and Jin Pil Burm\*\*\*

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

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

\*\*Chosun Nursing College, Kwangju 501-140, Korea

**Abstract**—The purpose of this study was to determine pharmacokinetic parameters of vancomycin using peak and trough plasma level (PTL) and Bayesian analysis in 20 Korean normal volunteers, 16 gastric cancer and 12 lymphoma patients and also using the compartment model dependent (nonlinear least squares regression: NLSR) and compartment model independent (Lagrange) analysis in 10 ovarian cancer patients. Nonparametric expected maximum (NPEM) algorithm for calculation of the population pharmacokinetic parameters was used, and these parameters were applied for clinical pharmacokinetic parameters by Bayesian analysis. Vancomycin was administered as dose of 1.0 g every 12 hrs for 3 days by IV infusion over 60 minutes in normal volunteers, gastric cancer and lymphoma patients and was administered at the same dose by IV infusion over 60 minutes in ovarian cancer patients. Population pharmacokinetic parameters, K and Vd in gastric cancer and lymphoma patients using NPEM algorithm were  $0.158 \pm 0.014 \text{ hr}^{-1}$ ,  $0.630 \pm 0.043 \text{ L/kg}$  and  $0.131 \pm 0.0261 \text{ hr}^{-1}$ ,  $0.631 \pm 0.089 \text{ L/kg}$  respectively. The K and Vd in gastric cancer and lymphoma patients using Bayesian analysis were  $0.151 \pm 0.027$ ,  $0.126 \pm 0.056 \text{ hr}^{-1}$  and  $0.62 \pm 0.105$ ,  $0.63 \pm 0.095 \text{ L/kg}$ . The K and Vd in ovarian cancer patient using the NLSR and Lagrange analysis were  $0.109 \pm 0.008$ ,  $0.126 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$  and  $0.76 \pm 0.08$ ,  $0.69 \pm 0.19 \text{ L/kg}$ , respectively. It is necessary for effective dosage regimen of vancomycin in cancer patients to use these population parameters.

**Keywords** □ Population pharmacokinetics, vancomycin, cancer patient, Bayesian, nonparametric expected maximum algorithm (NPEM), nonlinear least squares regression.

반코마이신은 글리코펩타이드계 항생제로 세균의 세포벽합성을 저해하여 항균력을 나타내며<sup>1,2)</sup> *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium*속 등 그람양성균과 폐니실린, 세파로스포린 내성균주에 대해서도 유효하다.<sup>3-4)</sup> 이 약물은 안전역이 좁고 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효과를 높

이기 위해 치료적 약물모니터링(therapeutic drug monitoring; TDM)을 통한 투여계획이 필요하다.

효과적인 TDM을 위해 미국을 비롯하여 우리나라에서도 Bayesian 약물동태학 프로그램과 그리고 peak와 trough의 두점의 혈중농도(PTL)를 이용해 파라미터를 계산하는 방법이 임상에서 많이 이용되고 있으며,<sup>5-9)</sup> 일반적인 방법으로 컴파트먼트 모델의존성 방법인 비선형 최소자승회귀분석(nonlinear least squares regression; NLSR)과 모델비의존성분석(Lagrange) 등이 있다. Bayesian방법을 위한 모집단 약물동태학 파라미터

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 062-2311-7361 (팩스) 062-231-7315

(population pharmacokinetic parameters)를 모델화하는 대표적인 방법에는 전통적인 방법인 표준 2단계(standard two-stage: STS)방법<sup>10-13</sup>과 모수적 비선형 혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling: NONMEM)방법<sup>14-16</sup>이 있으며, 환자의 임상정보를 고려하여 임상에서 이용되고 있는 방법으로 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood: NPML)방법<sup>17,18</sup>과 비모수적 기대최대치(nonparametric expected maximum: NPEM)방법<sup>19-23</sup> 등이 있다.

모집단 약물동태학의 목적은 어떤 환자의 모집단(population)에서 표본을 추출하여 그 환자 모집단의 특성을 갖는 모집단 약물동태학 파라미터를 찾아, 이 파라미터를 이용하여 그 환자집단의 개개인에 대한 투여 계획을 설정하면 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있다.<sup>24,26</sup> 그러나 현재 우리나라에서의 모집단 약물동태학 파라미터는 외국인의 파라미터를 그대로 사용하고 있으며 더구나 환자집단의 특성에 맞는 모집단 약물동태학 파라미터가 아니고 광범위하게 사용되는 파라미터를 사용하고 있어 오차가 있을 수 있으며, 또한 최근에 이러한 약물동태학에서 환자집단간 그리고 인종간의 차이가 보고되고 있다.<sup>27,28</sup>

이러한 점을 고려하여 저자들은 암환자의 2차 감염성 합병증 치료에 사용되고 있는 반코마이신을 선택하여 한국인의 위암 및 림프종 환자에 있어서 NPEM방법으로 모집단 약물동태학 파라미터를 구하고, 이 파라미터를 이용하여 Bayesian분석으로 반코마이신의 약물동태학 파라미터를 산출한 후, 두점의 혈중농도를 이용한 계산(PTL)방법으로 구한 약물동태학 파라미터를 검토하고, 또한 난소암환자는 콤프트먼트 모델의존성 방법인 비선형 최소자승회귀분석(NLSR)과 모델비의존성 분석(LAGRAN)으로 산출한 파라미터와 비교, 검토하여 암환자 개개인의 효율적이고 합리적인 치료를 위해 이 모집단 약물동태학 파라미터를 임상에서 활용할 수 있도록 하는데 그 연구목적이 있다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

반코마이신은 대웅필리(주) 500 mg 바이알을, 생리식염수는 중외제약(주) 100cc pack을 사용하였으며, 시약은 TDX-FLX wedge 반코마이신시약, 반코마이신 calibrator, 반코마이신 control 및 X-systems di-

lution 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

정상지원자로는 조선대학교 약대 3, 4학년에 재학중인 학생과 교직원 20명을 대상으로 하였으며, 이들의 나이는 평균 34.8세(22~51세), 체중은 평균 61.4 kg(54~82 kg), 신장은 평균 168 cm(160~176 cm)였다.

암환자 모집단으로는 광주기독병원과 조선대학교 부속병원에 입원중인 16명의 위암환자는 나이는 평균 44.1세(26~65세), 체중은 평균 61.4 kg(48~75 kg), 신장은 평균 166 cm(158~180 cm)였으며, 12명의 림프종 환자는 나이는 평균 44.4세(25~60세), 체중은 평균 63.0 kg(50~80 kg), 신장은 평균 165 cm(148~172 cm)였다. 또한 10명의 난소암환자는 나이는 평균 47.8세(32~69세), 체중은 평균 56.8 kg(46~69 kg), 신장은 평균 160 cm(149~171 cm)였다(Table I).

모든 시험대상자는 시험목적과 방법을 잘 설명한 후, 반코마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치(Scr)를 측정하여 신장 기능에 이상이 있거나, 체중이 40 kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염증이 있는 환자는 실험에서 제외하였다.

### 약물투여 및 채혈

위암 및 림프종환자의 약물투여는 수술 직후 12 시간 간격으로 3 일간에 걸쳐 반코마이신 1 g을 생리식염수 100 ml에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 ml/hr의 속도로 1시간에 걸쳐 등속주입하였으며, 정상지원자도 같은 방법으로 투여하였다. 혈액 검체는 정상상태에 도달한 것으로 사료되는 3일째, 등속주입 시작 30분

**Table I**—Characteristics of normal volunteers and cancer patients

Charac- teristics	Normal	Gastric	Lym- phoma	Ovarian
Number(f)	20(8)	16(6)	12(4)	10
Age(year)	34.8	44.1	44.4	47.8
Weight(kg)	61.4	61.4	63.0	56.8
Height(cm)	168	166	165	160
Scr(mg/dl) <sup>a)</sup>	0.89	0.80	0.94	0.87

<sup>a)</sup> Scr : Serum creatinine concentration.

전(trough), 1시간 동안 등속주입한 후 30분(peak)에서 상완정맥에서 3~4 ml 채혈하였다.

난소암 환자와 여성 정상지원자는 반코마이신 1 g을 생리식염수 100 ml에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 ml/hr의 속도로 1시간에 걸쳐 등속주입하였으며, 정상 여성지원자도 같은 방법으로 투여하였다. 혈액 검체는 등속주입한 후 15, 30분, 1, 3, 7, 11시간에서 상완정맥에서 3~4 ml 채혈하였다. 채혈한 혈액 검체는 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고 분석시까지 냉동 보관하였다.

### 혈청중 반코마이신농도 분석

혈청중 반코마이신농도 분석은 Schwenzer, K.S.의 방법<sup>29)</sup>인 fluorescence polarization immunoassay 방법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 검체 carousel을 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 반복 측정하였다. 검량 곡선은 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(SD<sup>2</sup>)의 역수의 가중치를 줌으로서 정확한 약물동태학파라미터의 모델화를 할 수 있었다.

$$S.D. (\mu\text{g/ml}) = 0.5942 - 0.0123C + 0.0007C^2$$

### PTL 분석

정상지원자와 위암 및 림프종환자에서 peak, trough의 두점의 혈청농도로 부터 약물동태학 파라미터를 다음식에 의해 구했다.

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

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

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

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

$$CL = K \times Vd$$

위 식에서 K는 소실속도정수(hr<sup>-1</sup>)를, Dose는 투여용량(mg)를, T는 등속주입시간(hr)을, τ는 투여간격(hr)을 그리고 Δt는 peak와 trough 간격(hr)을 나타내며, Vd는 분포용적을 그리고 CL은 반코마이신의 클리어런스를 나타낸다.

### NPEM 분석

위암과 림프종환자의 각 혈청농도를 포함한 환자의 모든 임상정보를 Jelliffe와 Schumitzky<sup>24)</sup>가 개발한 USC\*PACK PC 프로그램 내의 PASTRX 프로그램에서 정리한 후 NPEM 프로그램으로 분석하였다. 모집단 약물동태학 파라미터는 소실속도정수(K), K 및 크레아티닌 클리어런스(CLcr)의 상관비인 KS(K=KS×CLcr+KI), 분포용적(Vd) 및 반코마이신 클리어런스(CL)를 분석하였다. 이때 KI는 nonrenal intercept로 0.013 hr<sup>-1</sup>를 사용하였다. NPEM분석은 정규분포 가정에 분석치 않으므로 초기 분석한 후, 각 파라미터의 범위로 K는 0~0.25 hr<sup>-1</sup>, KS는 0~0.0025(hr·ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>, Vd는 0~1.2 L/kg, CL은 0~10 L/hr 값을 주었다. 분석은 로그우도 함수치가 전 주기와 차가 0.001보다 적을 때까지 최대 100까지 주어졌다.

### Bayesian 분석

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

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

측정된 환자의 혈청농도(Cobs)와 모델 fitting 후의 농도(Cmod), 그리고 모집단 약물동태학 파라미터(Ppop)와 모델 fitting 후의 파라미터(Pmod)의 차에 자승을 그 분산(SD<sup>2</sup>)값으로 나누었을 때의 합이 최소가 될 때의 파라미터를 찾는다.

### NLSR 분석

약물동태학 파라미터는 2-콤파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀(nonlinear least square regression)분석인 MULTI program으로 분석하였다. 반코마이신의 혈중농도 추이는 2-콤파트먼트 모델에

잘 fitting 되었으며 다음식으로 약물동태학 파라미터를 구하였다.

$K = \text{Least square method}$

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

$$Vd = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} \times \frac{\text{Dose}}{A+B}$$

$$CL = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$

### LAGRAN 분석

컴파트먼트 모델비의존성 분석으로 Lagrange 방법<sup>13)</sup>을 사용하여 LAGRAN computer program을 이용하였다. 무한대까지의 혈중농도곡선하면적(area under the plasma level-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였으며, 소실속도정수(K)는 배설상의 혈중농도의 회귀분석에 의해, 반감기( $t_{1/2}$ )는  $0.693/K$ 으로 구했다.

$$Vd = \frac{\text{Dose} \times (\text{AUMC})}{(\text{AUC})^2}$$

$$CL = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$

### 통계처리

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

### 실험결과

#### PTL 분석

정상지원자에서 반코마이신의 peak 및 trough농도로

**Table II**— PTL<sup>a)</sup> analysis pharmacokinetic parameters

Parameters	Normal	Gastric	Lymphoma
Peak( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b)</sup>	38.7 $\pm$ 4.32	31.9 $\pm$ 2.91*	34.0 $\pm$ 6.32
Trough( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>c)</sup>	5.50 $\pm$ 1.17	5.75 $\pm$ 1.36	6.40 $\pm$ 1.29
K( $\text{hr}^{-1}$ )	0.191 $\pm$ 0.01	0.178 $\pm$ 0.02	0.171 $\pm$ 0.01
$t_{1/2}$ (hr)	3.59 $\pm$ 0.25	4.05 $\pm$ 0.49	4.10 $\pm$ 0.32
Vd(L/kg)	0.44 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.06*	0.53 $\pm$ 0.15*
CL(L/hr)	4.08 $\pm$ 0.93	4.84 $\pm$ 0.57*	4.50 $\pm$ 1.89

Mean $\pm$ S.D. \* $p$ (0.05, <sup>a)</sup> PTL: peak and trough serum level

<sup>b)</sup> Peak: serum concentration at 0.5 hr after 1 hr infusion.

<sup>c)</sup> Trough: serum concentration at 0.5 hr before 1 hr infusion.

부터 구한 약물동태학 파라미터들은 Table II와 같았다. Peak와 trough농도는 각각 38.7 $\pm$ 4.32과 5.50 $\pm$ 1.17  $\mu\text{g/ml}$ 이었다. K값과  $t_{1/2}$ 은 각각 0.191 $\pm$ 0.01  $\text{hr}^{-1}$ 과 3.59 $\pm$ 0.25 hr이었으며 Vd값과 CL값은 각각 0.44 $\pm$ 0.06 L/kg, 4.08 $\pm$ 0.93 L/hr이었다.

위암환자의 peak와 trough농도는 각각 31.9 $\pm$ 2.91, 5.75 $\pm$ 1.36  $\mu\text{g/ml}$ 이었다. K값과  $t_{1/2}$ 값은 각각 0.178 $\pm$ 0.02  $\text{hr}^{-1}$ , 4.05 $\pm$ 0.49 hr이었으며, Vd, CL는 각각 0.56 $\pm$ 0.06 L/kg, 4.84 $\pm$ 0.57 L/hr으로 peak, Vd 및 CL값이 정상지원자와 유의성( $p$ (0.05)있는 차이가 있었다.

림프종환자도 위암환자의 파라미터값과 비슷하였으며 Vd값이 0.53 $\pm$ 0.15 L/kg로 정상지원자와 유의성( $p$ (0.05)있는 차이가 있었다.

#### NPEM 분석

위암환자의 모집단 약물동태학 파라미터인 K, KS, Vd 및 CL의 평균값은 Table III와 같았다. 위암환자에서 K와 Vd의 모집단 약물동태학 파라미터 값은 각각 0.158 $\pm$ 0.014  $\text{hr}^{-1}$  및 0.630 $\pm$ 0.043 L/kg이었으며 KS와 CL는 각각 0.00157 $\pm$ 0.0003( $\text{hr} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73$

**Table III**— NPEM and Bayesian analysis pharmacokinetic parameters

	Parameters	Gastric	Lymphoma
NPEM <sup>a)</sup>	K ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.158 $\pm$ 0.014	0.131 $\pm$ 0.026
	KS( $\text{hr} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) <sup>-1</sup>	0.00157 $\pm$ 0.0003	0.00119 $\pm$ 0.0002
	Vd(L/kg)	0.630 $\pm$ 0.043	0.631 $\pm$ 0.089
	CL(L/hr)	5.77 $\pm$ 0.267	4.21 $\pm$ 0.561
Bayesian	K ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.151 $\pm$ 0.027	0.126 $\pm$ 0.056
	Vd (L/hr)	0.62 $\pm$ 0.105	0.63 $\pm$ 0.095

Mean $\pm$ S.D. <sup>a)</sup> NPEM: nonparametric expected maximum  
K=KS $\times$ CLcr+KI

$m^2)^{-1}$  및  $5.77 \pm 0.267$  L/hr이었다.

림프종환자의 K와 Vd값은 각각  $0.131 \pm 0.0261$  hr<sup>-1</sup> 및  $0.631 \pm 0.089$  L/kg이었으며 KS와 CL는 각각  $0.00119 \pm 0.0002$  (hr · ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 및  $4.21 \pm 0.561$  L/hr이었다.

**Bayesian 분석**

위의 NPEM분석에서 구한 위암환자의 모집단 약물동태학 파라미터인 KS값  $0.00157 \pm 0.0003$  (hr · ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>과 Vd값  $0.630 \pm 0.0043$  L/kg 그리고 림프종환자의 모집단 약물동태학 파라미터인 KS값  $0.00119 \pm 0.0002$  (hr · ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>과 Vd값  $0.631 \pm 0.0089$  L/kg 및 KI는  $0.013$  hr<sup>-1</sup>를 이용하여 각 환자를 Bayesian분석한 파라미터는 Table III와 같았다. K값은 Bayesian분석 결과 위암과 림프종환자에서 각각  $0.151 \pm 0.027$ 과  $0.126 \pm 0.056$  hr<sup>-1</sup>이었으며, Vd값은  $0.62 \pm 0.105$ ,  $0.63 \pm 0.095$ 로 NPEM 분석값과 거의 유사하였다.

**NLSR 분석**

정상 여성지원자와 난소암환자의 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 약물동태학 파라미터는 Table IV와 같았다. K값은 정상지원자에서  $0.150 \pm 0.030$  hr<sup>-1</sup>이었으며 난소암환자에서  $0.109 \pm 0.008$  hr<sup>-1</sup>로 유의성(p<0.01)있게 감소하였으며 반감기는 연장되었다. Vd값은 정상지원자에서  $0.58 \pm 0.12$  L/kg이었으며 난소암환자에서  $0.76 \pm 0.08$  L/kg로 유의성(p<0.05)있게 증가하였다. CL값은

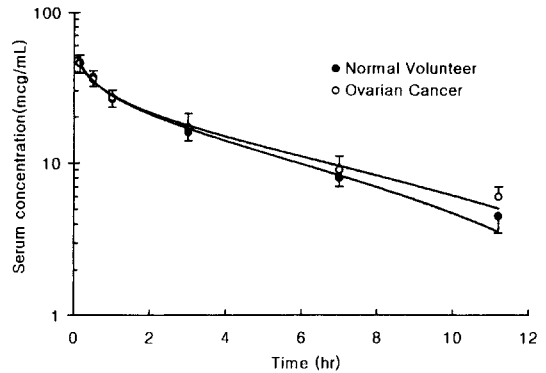
**Table IV**—NLSR<sup>a)</sup> and LAGRAN<sup>b)</sup> analysis pharmacokinetic parameters

	Parameters	Normal	Ovarian
NLSR	K(hr <sup>-1</sup> )	$0.150 \pm 0.030$	$0.109 \pm 0.008^{**}$
	t <sub>1/2</sub> (hr)	$4.69 \pm 0.90$	$6.08 \pm 0.71^{**}$
	Vd(L/kg)	$0.58 \pm 0.12$	$0.76 \pm 0.08^*$
	CL(L/hr)	$5.36 \pm 0.63$	$4.58 \pm 0.57^*$
LAGRAN	K(hr <sup>-1</sup> )	$0.152 \pm 0.022$	$0.126 \pm 0.012^*$
	t <sub>1/2</sub> (hr)	$4.55 \pm 0.52$	$5.50 \pm 0.69^*$
	Vd(L/kg)	$0.62 \pm 0.09$	$0.69 \pm 0.19$
	CL(L/hr)	$5.77 \pm 0.75$	$4.96 \pm 0.55^{**}$

Mean ± S.D. \*p<0.05, \*\*p<0.01

<sup>a)</sup> NLSR: nonlinear least squares regression

<sup>b)</sup> LAGRAN computer program employs the Lagrange method to calculate the area under the plasma level-time curve (AUC) of blood concentration (Cp) as a function of time (t), (AUC) as well as the AUC-values of the product t×Cp(AUMC) and t<sup>2</sup>×Cp (AUM<sub>2</sub>C) vs time.



**Fig. 1**—Serum concentration profiles of vancomycin in normal volunteers and ovarian cancer patients. Vancomycin was administered as dose of 1.0 g bolus by IV infusion over 60 minutes.

정상지원자에서  $5.77 \pm 0.75$  L/hr이었으나 난소암환자에서  $4.96 \pm 0.55$  L/hr로 유의성 (p<0.01)있게 감소하였다.

**LAGRAN 분석**

정상지원자와 난소암환자의 반코마이신 혈중농도곡선 (Fig. 1)과 콤팩트먼트 모델 비존성 방법으로 분석한 약물동태학 파라미터는 Table IV와 같았다. K값은 정상지원자에서  $0.152 \pm 0.022$  hr<sup>-1</sup>이었으며 난소암환자에서  $0.126 \pm 0.012$  hr<sup>-1</sup>로 유의성 (p<0.05)있게 감소하였으며 반감기는 연장되었다. Vd값은 정상지원자에서  $0.62 \pm 0.09$  L/kg이었으며 난소암환자에서  $0.69 \pm 0.19$  L/kg로 유의성있는 차는 없었다. CL값은 정상지원자에서  $5.77 \pm 0.75$  L/hr이었으나 난소암환자에서  $4.96 \pm 0.55$  L/hr로 유의성(p<0.01)있게 감소하였다.

**고 찰**

임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야 하는 이유는 개체차 즉, 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르고, 신장 및 간장 기능에 차이가 있으며 등속주입시간, 병용 투여한 약물의 영향, 흡연, 음주 등의 차이 특히 환자의 질병상태에 차이가 있기 때문이다.<sup>30-35)</sup>

임상에서 반코마이신의 TDM 과정을 살펴보면, 먼저 다음 식에 의해 loading dose를 투여하는데 이때 분포용적(Vd)값인 0.7 L/kg이 모집단 약물동태학 파라미터에 해당된다.

$$\text{Loading Dose} = \text{Desired } C_{p_{\max}} (\text{Vd})$$

$$Vd = 0.7 \text{ L/kg} \times \text{IBW} (\text{ideal body weight})$$

그리고 K값과 크레아티닌 클리어런스(CLcr)를 다음 식에 의해 구한 다음, 유지용량(M.D)을 결정하는데 이 때  $0.00083(\text{hr} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2)^{-1}$ 값이  $KS(K = KS \times \text{CLcr} + KI)$ 의 모집단 약물동태학 파라미터이다. 국내에서 이들 파라미터는 미국의 파라미터를 그대로 사용하고 있으며 더구나 환자집단의 특성에 맞는 모집단 약물동태학 파라미터가 아니고 광범위하게 사용되는 파라미터를 사용하고 있어 오차가 있을 수 있다.

$$K = 0.00083 \text{ CLcr} + 0.0044$$

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

$$\text{M.D} = \frac{\text{Desired } C_{\text{pmax}}(K)(Vd)(t)(1 - e^{-Kt})}{1 - e^{-Kt}}$$

이렇게 결정된 유지용량을 steady-state 상태에 도달할 때 까지 투여한 후, 환자의 혈액을 채취하여 K와 Vd를 구한 다음, 이 파라미터를 사용하여 유지용량을 재조정하게 된다.

일반적으로 혈청농도에서 반코마이신의 약물동태학 파라미터를 찾는 방법인 peak와 trough농도를 이용한 방법은 임상에서 전에 측정된 혈중농도나 분석오차, 모집단 약물동태학 파라미터를 사용하지 않으며, 비선형 최소자승회귀(nonlinear least squares regression) 분석<sup>10,24)</sup>도 일반적인 환자의 임상정보를 고려하지 않으며 모델 fitting을 위해서 여러차례의 혈액 채취가 요구된다. 임상에서 Bayesian방법은 환자 개인의 모든 정보를 고려하는 방법으로<sup>36-39)</sup> Bayesian 분석을 위해서는 다음 식에서와 같이 모집단 약물동태학 파라미터(Ppop)와 그 SD값이 필요하며 환자의 체중, 신장, 성별, 신기능, 용량, 등속주입의 시작과 끝나는 시간, 측정된 혈중농도(Cobs)와 그 SD값, 및 분석오차 같은 비임상적인 요인도 필요하다.

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

모집단 약물동태학 모델방법에는 Naive pooling, Hierarchical Bayesian(HB) 및 standard two-stage(STS)방법 등이 있다.<sup>10-13)</sup> STS방법은 첫단계에서 비선형 최소자승회귀분석에 의해 각 환자의 파라미터를 구한 후 평균값과 표준편차의 도수분포를 검사하는 방법이

다. 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.<sup>14-16)</sup> 이 방법이 최초의 모집단 약물동태학 모델 프로그램으로 각 파라미터의 평균값과 표준편차 및 분산값을 보여준다. 이 방법을 좀더 개선한, 정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood, NPML)방법<sup>17,18)</sup>과 Schumitzky가 개발한 비모수적 최대기대치(nonparametric expected maximum, NPEM)방법<sup>20)</sup>이 있다. 이 방법은 각 환자에서 한번 내지 두번의 혈액채취 만으로도 분석 가능하며 환자 개개의 파라미터를 구하지 않고 파라미터를 pooling하여 기대되는 최대치가 두 파라미터간에 어떤 결합 확률밀도함수로 나타나는가를 보여 주며 파라미터를 구하게 된다.

PTL분석으로 산출한 위암과 림프종환자의 Vd값은 정상지원자와 유의성있는 차이가 있었으며 이러한 결과는 Fernandez의<sup>40)</sup> 결과와 같았다. 정상지원자와 난소암환자의 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 K, 반감기, Vd 및 CL값은 난소암환자에서 모두 유의성(p<0.05, p<0.01)있는 차이가 있었다. 콤팩트먼트 모델 비의존성 방법으로 분석한 약물동태학 파라미터도 분포용적을 제외한 파라미터들이 유의성(p<0.05, p<0.01)있는 차이를 나타냈다. 이와 같이 정상인의 반코마이신의 약물동태학 파라미터는 난소암 환자집단의 파라미터와는 큰 차이를 나타내므로 일반적으로 사용되는 반코마이신의 파라미터를 환자의 약물 투여계획에 그대로 사용할 경우 효율적인 치료를 할 수가 없다.

TDM에서 가장 중요한 파라미터인 K와 Vd를 비교해 보면 Table V, VI와 같았다. 정상지원자에서 각 분석값의 평균 K값은  $0.164 \pm 0.023 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며, 위암, 림프종 및 난소암환자에서 각각  $0.162 \pm 0.014$ ,  $0.143 \pm 0.025$  및  $0.118 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$ 으로 난소암환자에서 유의성(p<0.05) 있게 낮았다. PTL 분석값은 NPEM과 Bayesian 값보다 높게 나타났다. 위암과 림프종환자의 KS값은 각각  $0.00157 \pm 0.0003$  및  $0.00119 \pm 0.0002$

**Table V**—K(hr<sup>-1</sup>) in normal volunteers and cancer population

Methods	Normal	Gastric	Lymphoma	Ovarian
PTL	0.191±0.01	0.178±0.02	0.171±0.01	-
NPEM	-	0.158±0.014	0.131±0.026	-
Bayesian	-	0.151±0.027	0.126±0.056	-
NLSR	0.150±0.030	-	-	0.109±0.008**
LAGRAN	0.152±0.022	-	-	0.126±0.012*
Mean	0.164±0.023	0.162±0.014	0.143±0.025	0.118±0.012*

Mean±S.D. \*p<0.05, \*\*p<0.01

**Table VI**—Vd(L/kg) in normal volunteers and cancer population

Methods	Normal	Gastric	Lymphoma	Ovarian
PTL	0.34±0.06	0.46±0.06*	0.43±0.15*	-
NPEM	-	0.630±0.043	0.631±0.089	-
Bayesian	-	0.62±0.005	0.63±0.095	-
NLSR	0.58±0.12	-	-	0.76±0.08*
LAGRAN	0.62±0.09	-	-	0.69±0.19
Mean	0.547±0.095	0.603±0.038	0.597±0.058	0.725±0.049

Mean±S.D. \*p<0.05

(hr·ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>으로 일반적인 반코마이신의 투여계획에서 사용되는 0.00083(hr·ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>값보다 훨씬 높게 나타났다.

Vd값은 미국인의 경우 0.5~1.0 L/kg인데 비해 한국인의 경우 0.44~0.76 L/kg으로 약간 낮게 나타났으며, 인종간의 차이는 없는 것으로 사료된다. 정상지원자에서 Vd값은 0.547±0.095 L/kg이었으며, 위암, 림프종 및 난소암환자에서 각각 0.603±0.038, 0.597±0.058 및 0.725±0.049 L/kg로 PTL 분석값은 NPEM과 Bayesian 값보다 낮게 나타났다.

이상의 결과로부터 임상에서 안전하고 합리적인 한국인 암환자의 반코마이신의 투여설계를 위해서는 이상의 모집단 약물동태학 파라미터를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

한국인의 위암 및 림프종 환자에 있어서 NPEM방법으로 반코마이신의 모집단 약물동태학 파라미터를 구하고, 이 파라미터를 이용하여 Bayesian분석으로 약물동태학 파라미터를 구한 다음, peak와 trough 두점의 혈중농도를 이용한 계산(PTL)방법으로 구한 약물동태학 파라미터를 정상지원자와 비교하고, 또한 난소암환자와 정상 여성지원자는 컴파트먼트 모델의존성 방법인 비선형 최소자승회귀분석(NLSR)과 모델비의존성분

석(LAGRAN)으로 산출한 파라미터와 비교, 검토한 결론은 다음과 같다.

1. PTL 분석한 정상지원자와 위암 및 림프종환자의 K값은 각각 0.191±0.01, 0.178±0.02 및 0.171±0.01 hr<sup>-1</sup>이었으며, Vd값은 0.44±0.06, 0.56±0.06 및 0.53±0.15으로 정상지원자의 Vd값과 유의성(p<0.05)있는 차이가 있었다.

2. NPEM 분석한 위암환자의 모집단 약물동태학 파라미터인 K, Vd, KS 및 CL값은 각각 0.158±0.014 hr<sup>-1</sup>, 0.630±0.043 L/kg, 0.00157±0.0003(hr·ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 및 5.77±0.267 L/hr이었으며 림프종환자는 각각 0.131±0.0261 hr<sup>-1</sup>, 0.631±0.089 L/kg, 0.00119±0.0002(hr·ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 및 4.21±0.561 L/hr이었다.

3. NPEM분석에서 구한 암환자의 모집단 약물동태학 파라미터인 KS와 Vd값을 이용하여 각 환자를 Bayesian분석한 K값은 위암과 림프종환자에서 각각 0.151±0.027과 0.126±0.056 hr<sup>-1</sup>이었으며, Vd값은 0.62±0.105, 0.63±0.095 L/kg로 NPEM 분석값과 거의 유사하였다.

4. NLSR 분석한 정상 여성지원자와 난소암환자의 K값은 각각 0.150±0.030 및 0.109±0.008 hr<sup>-1</sup>이었으며, Vd값은 0.58±0.12 및 0.76±0.08 L/kg 그리고 CL값은 5.77±0.75 및 4.96±0.55 L/hr로 모두 유의성(p<0.05, p<0.01)있는 차이가 있었다.

5. LAGRAN 분석한 K값은 정상지원자와 난소암환자에서 각각  $0.152 \pm 0.022$  및  $0.126 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 Vd값은  $0.62 \pm 0.09$  및  $0.69 \pm 0.19 \text{ L/kg}$  그리고 CL값은  $5.77 \pm 0.75$  및  $4.96 \pm 0.55 \text{ L/hr}$ 로 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있는 차이가 있었다.

6. 이상의 결론으로부터 임상에서 암환자의 안전하고 합리적인 반코마이신의 투여설계를 위해서는 이들 모집단 약물동태학 파라미터를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1997년도 한국학술진흥재단의 지방대 육성과제로 연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

### 문헌

- 1) Watanakunakorn, C. : The Antibacterial action of vancomycin. *Rev. Infect. Dis.*, **3**, 210 (1981).
- 2) Harris, C. M. and Kopecka, H. : Vancomycin structure and transformation. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6915 (1983).
- 3) Kirby, W. M. M. : Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**, 73 (1984).
- 4) Craven, D. E. : Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant staphylococcus aureus : comparison with  $\beta$ -lactam antibiotics treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive staphylococcus aureus. *J. Infect. Dis.*, **147**, 137 (1983).
- 5) 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).
- 6) Burton, M. E., Brater, D. C. and Chen, P. S. : A Bayesian method of aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 349 (1985).
- 7) Chrystn, H. : Validation of use of Bayesian analysis in the optimization of gentamicin therapy from the commencement of dosing. *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, **22**, 49 (1988).
- 8) 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).
- 9) 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 (1991).
- 10) Thomson, A. H. and Whiting, B. : Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, **22**, 447 (1992).
- 11) 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 (1976).
- 12) 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).
- 13) Racine-Poon, A. and Smith, A. F. M. : Population models. In *statistical methodology in the pharmaceutical sciences*. Marcel Dekker, pp. 139 (1990).
- 14) Beal, S. : Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab. Rev.*, **16**, 173 (1984).
- 15) 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).
- 16) 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).
- 17) Mallet, A. : A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika*, **73**, 645 (1986).
- 18) Mallet, A., Mentre, F., Steimer, J. L. and Look-iec, F. : Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **16** 311 (1988).



- 19) 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. Pharmacokinetics*, **23**, 62 (1992).
- 20) Schumitzky, A. : Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. *Applied Mathematics and Computations*, **45**, 143 (1991).
- 21) 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 (1991).
- 22) 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).
- 23) Gilman, T. M., Brunneemann, 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).
- 24) 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).
- 25) Choi, J. S., Burm, J. P. and Lee, J. H. : Clinical pharmacokinetics of gentamicin in appendicitis patients. *Kor. J. Clin. Pharm.*, **2**, 1 (1995).
- 26) 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).
- 27) 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).
- 28) 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).
- 29) Schwenzer, K. S. : Automated fluorescence polarization immunoassay for monitoring vancomycin. *Ther. Drug Monitor.*, **5**, 341 (1983).
- 30) Moellering, R. C. : Vancomycin therapy in patients with impaired renal function. *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343 (1981).
- 31) Narang, P. K. : Vancomycin multi-dose kinetics in critically ill patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 216 (1985).
- 32) Marcias, W. L. : Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **50**, 688 (1991).
- 33) Garrdlts, J. C., Peterie, J. D. : Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 9 (1988).
- 34) Brater, D. C. : Vancomycin elimination in patients with burn injury. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 631 (1986).
- 35) Guraud, J. J. : Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, **14**(supply), 53 (1984).
- 36) 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).
- 37) 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).
- 38) 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).
- 39) 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).
- 40) Fernandez D. G. : Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies. *Clin. Pharm.*, **12**, 515 (1993).