

조혈모 세포 이식후 neutropenic fever환자에서의 aminoglycoside dosage에 관한 검토

최미영 · 김민정 · 김호순^a · 신완균^b · 김귀숙 · 손인자
서울대학교병원 약제부, ^a충남대학교 약학대학, ^b서울대학교 약학대학

Aminoglycoside Dosage in Neutropenic Fever Patients after Tranplantation of Blood Stem Cells

M Y Choi, M J Kim, H S Kim^a, W G Shin^b, G S Kim and I J Sohn

Dept. of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Jongno-Gu, Seoul 110-460, Korea
^aCollege of Pharmacy, Chungnam National University, Yoosung-Gu, Daejeon, 305-764, Korea
^bCollege of Pharmacy, Seoul National University, Kwanak-Gu, Seoul 151-742, Korea

Abstract

Pharmacokinetic parameters and dosage of aminoglycosides (AGs) were studied retrospectively in 36 patients with neutropenic fever after stem cell transplantation in Seoul National University Hospital from July 1996 to June 2001. AGs pharmacokinetic parameters were calculated with steady-state peak and trough serum drug concentrations by the method of Sawchuk and Zaske et al. The calculated aminoglycosides volume of distribution and clearance were greater than population value (0.36 ± 0.06 L/kg, 116 ± 32 ml/min/ 1.73 m², respectively). The average dosage of aminoglycosides required to maintain optimal serum AGs concentration was also greater than recommended dose in insert paper. The average dosage of amikacin was 11 ± 2.1 mg/kg every 12 hours (In case of tobramycin, 2.09 ± 0.37 mg/kg every 8 hours or 2.59 ± 0.20 mg/kg every 12 hours). The relationship between AGs volume of distribution and sex, serum albumin (g/dl), body mass index (kg/m²), body weight change (%), the amount of fluid input (ml/kg/day), the degree of hematocrit decrease (%) were studied respectively. Univariate analysis revealed that body mass index (kg/m²), the amount of fluid input (ml/kg/day) and the degree of hematocrit decrease (%) had significant correlation with aminoglycosides volume of distribution. But sex, serum albumin, body weight change (%) had no significant correlation with aminoglycosides volume of distribution.

Aminoglycoside계(AGs) 항생제는 그람 음성균 감염에 있어 가장 중요한 치료제 가운데 한가지이다. 특히 항암요법 및 조혈모 세포 이식후 neutropenic fever에서 그람 음성균에 의한 감염시 치명적인 결과를 초래한다고 알려져 있어¹⁾ AGs는 세균학적 증명이 되지 않더라도 경험적으로 많이 사용되고 있다.

외국인을 대상으로한 연구중 혈액암 환자에서 AGs의 분포용적의 변화에 대한 보고가 있었고, 그 중에는

암의 종류나 stage, 혈청 albumin 농도(Salb), hematocrit, 항암치료등의 요인과 분포용적 변화와의 관계를 규명하려는 노력들도 있었다. Higa G.M. 등은 혈액암을 포함하는 암환자에서 gentamicin(GM), tobramycin(TOB)의 분포용적(Vd), clearance(CL)의 증가가 관찰되었다고 보고하였다²⁾. 또한 성별, 암의 type, 나이, WBC count, albumin과 Vd, CL의 상관관계도 연구되었는데, 성별과의 관계(Female CL>male CL)만이 관찰되었을 뿐 다른 인자들은 관계가 없는 것으로 나타났다²⁾. Joseph V. E.등에 의하면 저알부민혈증의 경우 GM과 TOB의 분포용적이 증가하였다고 보고하였다³⁾. 이 외에 여러논문에서도⁴⁾⁸⁾ 혈액암 환자에서 분포용적의 증가를 보고하였고, 이내영 등은 분포용적의 증가가 질

교신저자: 김호순
충남대학교 약학대학
대전 유성구 305-764
Tel. 042-821-7310, Fax. 042-823-6781
E-mail. hosoonkim@hotmail.com

병 자체에 의한 것이라기 보다는 치료시 수반되는 hydration에 의한 것이라 보고 하였지만⁹⁾ 아직까지 혈액암 환자에서 분포용적 증가와 명확한 상관관계가 있는 인자를 밝혀낸 well-controlled study는 없는 실정이다. Zeitany R. G. 등의 논문에서는 위와 같은 Vd증가로, amikacin(AMK)의 경우 7.5-10 mg/kg q 8 hr (2-2.5 mg/kg q 8 hr for GM)의 용량에서 시작하여 24시간 이내에 individual PK analysis를 하여 용량을 조절하는 것을 추천하고 있다⁵⁾.

서울대 병원 TDM(therapeutic drug monitoring)업무 시행중에 혈액암 환자 특히, BMT(bone marrow transplantation)이후 neutropenic fever상태의 환자에서 AGs약물의 분포용적이 증가하여 상용량으로 투여시 subtherapeutic peak level을 보이는 경우가 자주 발생되었다. 조혈모 세포 이식후 사망률의 주 원인이 거부반응과 함께 infection이며, 그람 음성균에 감염된 neutropenic fever 환자에서는 non-neutropenic 환자에서 보다 더 높은 bactericidal peak농도를 요구한다고 알려져 있어 적절한 AGs의 용량 설계는 더욱 중요성을 갖는다¹⁰⁾. 혈액암 환자에서 AGs항생제의 분포용적 증가 및 용량 조절에 관한 연구는 많으나, 아직까지 조혈모 세포 이식후 환자에서 AGs의 약동학적 특성 및 용량 증가에 대한 보고된 연구가 없어 본 연구를 시행하게 되었다.

본 연구의 목적은 조혈모 세포 이식후 febrile neutropenic환자에서의 분포용적의 변화정도과 치료적 농도에 도달하기 위해 필요한 AGs의 평균적 용량을 조사해 보는 것이었다. 또한 이전 혈액암 환자에서 연구된 AGs의 약동학적 계수와 여러 인자(성별, 혈청 albumin, Body Mass Index(BMI), Hct수치)와의 상관성을 조혈모 이식후 환자에서도 조사해 보았다.

방 법

1. 대상

1996.7월부터 2001.6월까지 서울대 병원 본원에서 조혈모 세포 이식후 neutropenic fever로 AGs(AMK, TOB)를 투여받고 AGs serum level을 확인한 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행 하였다.

2. 환자의 선정기준

- 본원 골수이식병동(101병동)에서 조혈모세포 이식을 받은 15-70세의 남녀 환자
- 혈청 creatinine, intake/output (I/O), 투여되고 있는 수액등 환자의 fluid state, 신기능을 판단할 수 있는 자료와 혈액채취시각, dosing history, infusion time 등 TDM에 기본적으로 필요한 자료가 의무기록지에 명확

히 기재되어 있는 환자, peak농도 측정시간이 점적투여 종료후 30분 이상 경과된 환자

- 항정상태(steady-state)에 도달해 있고, 일정한 간격으로 투여된 환자로 농도가 명확히 측정된 환자
- 제외대상: 선정된 환자중 fluid양이 명확하지 않은 환자, 복수, 흉막삼출(pleural effusion), 간경화, VOD, septic shock 등 extra cellular fluid state에 변화를 주는 인자를 가진 경우와 ARF, CRF등 신질환이 진단 되어 있는 경우, 신기능이 불안정한 경우 (혈청 creatinine(Scr)이 1.3 mg/dl이상인 경우 및 3일 이내에 Scr의 수치가 0.2 mg/dl이상 변환 경우) 혈액채취시각, 투약시각이 정확하게 기재되어 있지 않은 경우, 투약 전 채혈농도(trough concentration)가 측정가능농도 이하로 정확치 않은 경우, 당뇨병자

3. 용어의 정의

- Fever: 24시간 이내에 4번이상 겨드랑이에서 측정된 체온중 2회이상 37.8°C 이상 또는 1회 이상 38°C이상⁵⁾
- Neutropenia: ANC가 500이하인 경우

4. 자료 수집

본원 임상약제팀에서 TDM자문시 모아둔 자료를 기초로 선정기준과 제외기준을 고려하여 환자의 등록번호, 성별, 나이, 키, 몸무게, 진단명, 조혈모 세포 이식의 종류, BUN/Scr, 혈청 albumin농도, hematocrit(Hct) 수치, 투약 전후의 혈액채취시각과 약물농도, 용량, infusion time, fluid I/O에 대한 자료를 모으고 각 환자의 의무기록지를 신청하여 위의 정보들을 확인하고 빠진 내용이 있으면 보충하였다.

5. 약동학 변수 산출

약동학적 변수는 one-compartment open model을 사용한 Sawchuk-Zaske의 방법¹²⁾으로 하고, 측정된 최고 혈중농도(C peak)에서 외삽(extrapolation)하여 점적주입 종료 직후의 예상되는 최고 혈중농도를(Cmax) 계산하고 이를 이용하여 분포용적과 클리어런스를 구하였다.

각각의 변수 산출은 아래의 식을 이용하였다.

$$K_e = \text{LN}(C_{\text{peak}}/C_{\text{trough}})/\Delta t$$

$$T_{1/2} = 0.693/K_e$$

$$C_{\text{max}} = C_{\text{peak}} \times e^{K_e t_1}$$

$$C_{\text{mi}} = C_{\text{trough}} \times e^{-K_e t_2}$$

$$V_d = (\text{Dose} \times (1 - e^{-K_e t_1})) / (C_{\text{max}} \times K_e t_1 \times (1 - e^{-K_e t_1})) / \text{bw}_{\text{adj}}$$

$$CL = K_e \times V_d / \text{bw}_{\text{adj}}$$

$$t_1 = t_{\text{peak}} - t_i$$

$$t_2 = \tau - t_{\text{trough}}$$

t_{peak} : 약물투여종료 30분후
 t_{trough} : 약물투여 직전
 τ : 투여간격
 t_i : 투여기간(30분)
 CL_{Cr} (creatinine clearance)=(140-age) \times bw_{adj}/((Scr*72)
 (여자의 경우 0.85를 곱함)
 bw_{adj} : IBW혹은 IBW의 20%이상체중을 초과한 경
 우는IBW+0.4(ABW-IBW)로 보정
 IBW(Ideal body weight): 여자=21 \times (신장)²,
 남자=22 \times (신장)²

6. Data분석

AGs의 분포용적과 클리어런스과 상관성이 있는 요 인들을 찾기위해, AGs의 분포용적과 클리어런스를 종 속변수로 하고 성별, 혈청 알부민 농도, BMI(body mass index), 체중변화, fluid input, Hct수치 등 여러 요인들을 독립변인으로하여 선형회귀분석을 수행하였 다. 결과의 유의성은 p<0.05를 기준으로 검토하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상자료

선정기준에 적합한 환자는 총 36명으로 AMK사용 환자는 16명, TOB 사용환자는 20명이었다. 실제적으로 두 약물이 동일한 disposition을 보이므로 약동학적 parameters분석에는 두 약물을 함께 처리하였고, 용량 과 Cmax를 구할 때는 따로 분석하였다. 대상환자의 나이, 성별, BMI, malignancy type, Scr, 혈청 알부민 농도는 Table 1에 나타내었다. 남녀 각 구간별 BMI는 Figure 1에 나타내었다.

36명의 환자가운데 22%에서(8명)에서 균이 혈액 및 객담에서 배양되었다. Autogenic SCT(Stem cell transplantation)환자가 12명, Allogenic SCT환자가 24 명이었다.

2. 약동학적 parameters

본 연구대상 환지들과 서울대병원에 입원하여 AGs

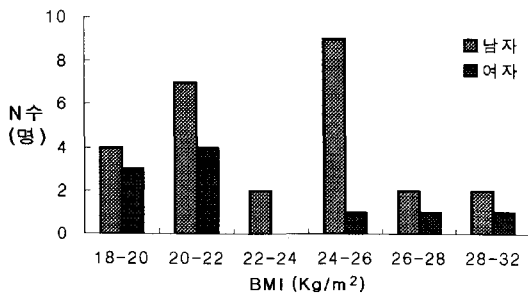


Fig. 1. 남녀별 BMI distribution.

Table 1. Patient characteristics

	Mean (S.D	
	Male(26명)	Female(10명)
Age	37.6±10.6	39.2±14.6
Weight(kg)	65.4±4.41	55.7±7.61
ABW/IBW	1.06±0.15	1.11±0.26
BMI(kg/m ²)	23.0±4.53	23.8±3.18
Type of malignancy		
CML	10	3
AML	7	1
NHL	2	2
MM	3	1
ALL	2	1
AA	1	2
HD	1	0
Scr(mg/dl)	0.97±0.21	0.69±0.17
CLcr(ml/min/kg)	1.60±0.44	1.72±0.29
Salb(g/dl)	3.50±0.22	3.44±0.59

에 대해TDM 자문을 받은 환자중 ECF(extracellular fluid)가 정상이며 hydration을 하지 않은 비혈액암환자 및 건강한 서양인을 대상으로 연구된 AGs의 분포용 적, 반감기, 클리어런스를 Table 2에 나타내었다.

분포용적

기준에 건강한 서양인을 대상으로 연구한 자료에서 분포용적이 0.17~0.30 L/kg, 혈액암이 아닌 감염환자의 경우 0.31 L/kg으로 나타난 반면 본 연구에서는 0.36 ±0.06 L/kg로 계산되었다. 환자의 86%에서 분포용적이 0.30 L/kg보다 크게 계산되었다.

여자환자에서 분포용적은 0.38±0.08 L/kg, 남자환자 에서 분포용적은0.36±0.06 L/kg로, 남녀별 분포용적의 평균값은 유의성 있는 차이가 없는 것으로 나타났다 (P=0.425). 남녀 각 구간별 분포용적은 Figure 2에 나타내었다.

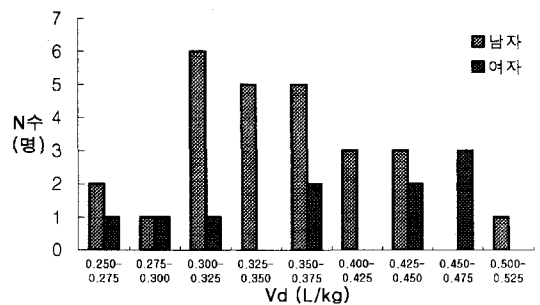


Fig. 2. 남녀별 Vd distribution.

Table 2. Comparisons of aminoglycoside kinetics in various studies

Patient type and source of data	V _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (hr)	C _{LAG} (ml/min/1.73 m ²)
Healthy ⁶⁾			
Clarke et al.	0.29±0.60	1.3±0.4	99.9±8.6
Plantier et al.	0.21±0.08	1.4±0.4	78.6±12.1
Hoffler et al.	0.17± 0.10	1.4±0.0	
Kirby et al.	0.30±0.58	2.2±0.4	100.0±8.6
Normal ECF & non hydration & non Leukemia ⁹⁾			
	0.31±0.07	2.6±0.93	0.09±0.04 (L/kg/hr)
Stem cell transplantation			
SNUH	0.36±0.06	2.4±0.65	116±32.0

Abbreviations: V_{ss}, volume of distribution in steady state; T_{1/2}, elimination half life; CL_{AG}, aminoglycoside clearance
Values are means (standard deviations)

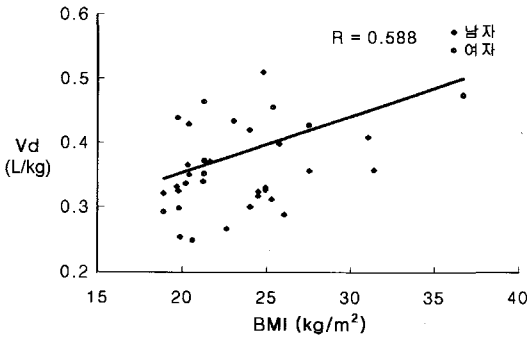


Fig. 3. AGs TDM 시행시 BMI(kg/m²) 와 Vd(L/Kg) 의 상관관계 곡선.

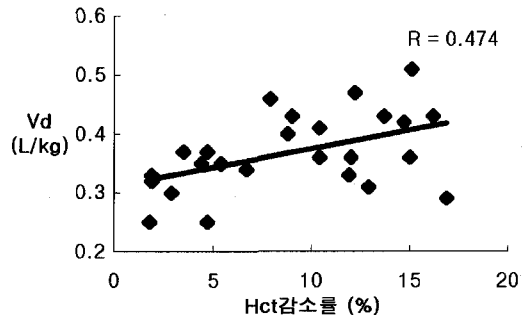


Fig. 5. Hct 감소율과 Vd 의 상관관계 곡선.

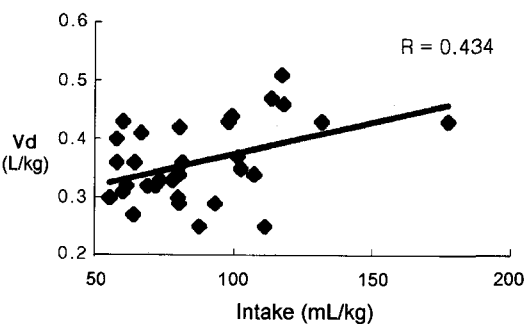


Fig. 4. Fluid input 과 Vd 의 상관관계 곡선.

AGs TDM 당시의 BMI와 분포용적 사이에 강한 양적 선형관계를 보였으며(Figure 3) 체중당 fluid input (L/kg/day)과 분포용적(L/kg)사이에는 유의성 있는 양적 선형관계가 나타났고(피어슨 상관계수 r=0.434, P=0.012)(Figure 4), 입원시 Hct과 AGs TDM 당시의 Hct를 기준

으로 계산한 Hct감소율과 Vd 사이에 유의성 있는 양적 선형관계를 나타내었다(피어슨 상관계수 r=0.474, P=0.017)(Figure 5).

소실반감기

기존의 건강한 서양인을 대상으로 연구한 자료에서는 반감기가 1.3~2.2 시간의 범위였고 이내영등이 연구에서는 2.6 시간이고 본 연구에서는 2.4±0.65 시간으로 소실반감기에 있어서는 크게 차이를 나타내지 않았다.

클리어런스

기존의 건강한 서양인을 대상으로 연구한 자료에서는 AGs의 클리어런스가 78.6~100.0 ml/min/1.73 m²의 넓은 범위를 나타내었고⁶⁾, 본 연구에서는 116±32.0 ml/min/1.73 m²로 기존의 AGs의 클리어런스보다 더 크게 계산되었으며, 남녀별 평균값에는 통계학적으로 차이가 없었다(P=0.482).

3. AGs 용량

AMK의 경우 상용량이 7.5 mg/kg을 12시간마다 TOB의 경우 1.7 mg/kg을 8시간마다 투여하는 것으로 추천되고 있으나 본 연구에서 치료적 농도에 도달하기 위해 필요한 용량은 AMK은 11.0 ± 2.10 mg/kg을 12시간마다, TOB의 경우 2.09 ± 0.37 mg/kg을 8시간마다 또는 2.59 ± 0.20 mg/kg을 12시간마다 투여하는 것으로 나타나 상용량보다 1회 투여 용량이 크게 계산되었다.

고 찰

조혈모세포 이식 환자의 경우 이식 전 치료로 인해 면역 기능이 저하되어 있기 때문에 감염의 위험이 크다. 호중구가 감소된 발열환자에서 그람 음성균감염을 고려하여 AGs계 항생제가 일반적으로 사용되는데, 이러한 환자에서는 더욱 높은 peak bactericidal concentration이 요구되므로 적절한 용량의 항생제 투여가 특히 중요하다.

AGs의 약효를 결정하는 인자로는 최고혈중농도, 부작용을 예방하는 인자로는 최저혈중농도를 들 수 있다. Sculier 등은 그람 음성균에 감염된 neutropenic fever 환자에서는 non-neutropenic 환자에서보다 더 높은 bactericidal peak농도를 요구한다고 보고하였다.¹⁰⁾ AGs를 투여하기 시작하여 2번째 날에 혈중농도를 측정하는 것이 일반적이어서 측적이 일어나기 전에 용량을 조절하기 때문에 초기 투약간격은 크게 문제되지는 않는다. 하지만 초기 최고혈중농도가 유효혈중농도에 도달하게 하는 것은 치료실패를 예방하는 중요한 요인이기 때문에 1회 투여량 결정이 중요하며 이를 결정짓는 주요한 인자로 분포용적을 들 수 있다. 본 연구에서는 조혈모세포 이식 환자의 평균 분포용적이 0.36 L/kg으로 population 분포용적인 0.25 L/kg보다 크게 나타나 적절한 peak농도를 얻기 위해서는 1회 투여용량을 증가시켜야 함을 의미하므로 임상적으로 큰 의미를 가질 수 있다.

경험적으로 조혈모세포 이식환자에서 분포용적과 클리어런스가 증가됨이 관찰되어 일반적인 상용량보다 많은 용량의 AGs를 자문하는 경우가 자주 발생하였다. 연구 결과 조혈모 세포 이식후 AGs의 클리어런스는 116 ± 32 ml/min/1.73 m²로 population value인 78.6~100.0 ml/min/1.73 m²보다 크게 나타났다. 이러한 증가가 조혈모세포 이식후 hydration때문인지, 질병 자체에 의한 영향인지, 혈중 알부민 농도 저하 때문인지 그 원인은 아직 밝혀지지 않았지만, 분포용적 증가에 관련된 원인에 무관하게 치료적 농도에 도달하기 위해 필요한 AGs의 평균 용량을 검토해보는 것이 이 연

구의 목적이었다. 일반적으로 AGs분포용적을 0.25 L/kg, 클리어런스를 76.0~100.0 ml/min/1.73m²로 가정하여 AMK의 경우 대체적으로 7.5 mg/kg every 12 hours, TOB의 경우 1.7 mg/kg every 8 hours를 추천하고 있으나 본 연구의 조혈모 세포 이식환자의 분포용적은 population value보다 증가하고 소실반감기는 population value와 큰 차이가 없는 점을 고려할 때 초기용량 결정시 1회 투여용량은 증가시키고 투여간격은 그대로 유지하는 것이 바람직하다. 본 연구에서 치료적 농도에 도달하기 위해 필요한 초기용량은 AMK은 11.0 ± 2.10 mg/kg every 12 hours (TOB의 경우 2.09 (0.37 mg/kg every 8 hours 또는 2.59 ± 0.20 mg/kg every 12 hours)로 계산되었다.

혈액암 환자에서 분포용적의 증가 원인으로 심각한 신기능 저하¹⁵⁾, 저알부민 혈증^{3),14)}, 고혈당증²⁾, hydration⁹⁾, 혈액암의 급성정도와 관련이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 신기능이 저하된 환자와 고혈당증 환자는 연구대상에서 제외하였다. Carrie L.C. 등은 조혈모세포 이식후 세포외액의 용적이 증가하고, hypoalbuminemia로 venous oncotic pressure가 감소되어 AGs의 분포용적이 증가하였다고 보고하였다¹⁴⁾. 그러나 본 연구에서는 혈청 albumin농도와 분포용적간의 상관성은 없는 것으로 나타났다. 대부분의 연구 대상 환자들이 3L/day이상의 수액 요법을 받고 있었고, AGs TDM당시의 BMI와 분포용적 사이에 강한 양적 선형관계를 보여(Figure 3) overhydration 및 hydration에 의한 체중 증가도 배제할 수 없다. 입원시의 체중을 기준으로 한 환자의 체중변화와 분포용적 사이에는 유의성 있는 선형관계가 나타나지 않았고(피어슨 상관계수 $r=0.270$, $P=0.112$), 입원시 체중과 분포용적에는 상관 관계가 통계학적으로 유의성이 없는 것으로 나타났다($P=0.054$). 체중당 fluid input(L/kg/day)과 분포용적(L/kg)사이에는 유의성 있는 양적 선형관계가 성립되었고(피어슨 상관계수 $r=0.434$, $P=0.012$) (Figure 4), Hct감소율과 분포용적사이에는 유의성 있는 양적 선형관계가 성립되어(피어슨 상관계수 $r=0.474$, $P=0.017$) (Figure 5), 수액요법에 의한 fluid retention으로 체액의 희석 및 분포용적의 증가를 배제할 수 없다. 참고로 AGs의 클리어런스와 분포용적에 대해 여러 요인(성별, Salb, BMI, 체중변화, fluid input, Hct감소율)을 단계선택방법(multistep)으로 다중회귀분석한 결과 AGs의 클리어런스는 Hct감소율이, 분포용적에 대해서는 Hct감소율 및 fluid input양이 각각의 파라미터를 유의있게 설명하는 covariate로 나타났다. 단순회귀모형에서 TDM 시행시의 BMI와 Vd사이에는 유의성있는 선형관계가 있었는데 다중회귀분석에서 나타나지 않은 것은 TDM 시행시의 BMI 증가의 많은 부분이 overhyd-

ration에 의한 것으로 Hct감소와 fluid input의 증가로 설명되었기 때문으로 생각되나 정확한 상관관계를 알아보기 위해서는 영향요인을 더욱 세분화된 연구가 필요하다.

AGs계 약물은 세포외액에만 분포하므로 실제체중(actual body weight, ABW)를 사용하여 분포용적을 계산시 비만한 환자에서 분포용적이 과소 평가될 수 있어 보정체중($IBW+0.4(ABW-IBW)$)을 사용^{11,13)}하였으나 본 연구의 환자들은 ABW자체가 overhydration에 의해 증가하여 비만도를 증가시킬 수 있는 가능성을 가지고 있다.

이상으로 결과에 대해 고찰하여 보았는데, 이 연구는 몇 가지 한계점을 안고 있다. 환자의 hydration상태의 영향을 배제하기 위해 I/O balance가 맞지 않은 환자 및 신기능 저하환자는 제외하였으나, 기준이 정확하지 않아 이에 대한 control된 연구가 필요하다고 생각되며, 1회 측정 농도를 가지고 계산한 값이므로 치료적 농도에 도달하기 위해 필요한 용량은 예측값이므로 실제 용량을 조절한 후 실측을 통하여 확인하는 과정이 필요하다.

이 연구가 조혈모세포 이식환자에서 AGs계 약물의 초기용량을 설정하는데 도움이 될 수 있으리라 기대되지만, 조혈모세포 이식후 보다 정확한 AGs 용량설정을 위해서는 주의 깊은 monitoring이 필요하다.

References

- 1) Bock R.D. et al., Febrile neutropenia in allogenic transplantation, *Int J Antibacterial*, 2000; 16: 177-180
- 2) Higa G.M. et al., Alteration aminoglycoside pharmacokinetics in patients with cancer. *Clin Pharm* 1987; 6: 963-966
- 3) Joseph V. E. et al., Variation in pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in patients with pleural effusions and hypoalbuminemia, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1992; 36: 679-681
- 4) Philips J.K. et al., Gentamicin Vd in patients with hematologic disorders. *New England J Med.*, 1988; 319: 1290
- 5) Zeitany R.G. et al., Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990; 34: 702-708
- 6) Kaojaren S. et al., Pharmacokinetics of amikacin in hematologic malignancy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1989; 33: 1406-1408
- 7) Manny R.P. et al., Aminoglycoside Vd in hematology-oncology patients. *Clin Pharm* 1986; 5: 629-632
- 8) Fernandez D.G. et al., Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancy. *Clin Pharm*.1993; 12: 515-520
- 9) 이내영 등, 혈액암 환자의 aminoglycoside의 약물동태, *JKSHP*, 1998; 15: 81-86
- 10) Sculier J.P. et al., Significance of serum bactericidal activity in gram-negative bacillary bacteremia In patients with and without granulocytopenia. *Am. J. Med.*, 1984; 76: 429-435
- 11) Traynor A.N. et al., Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1995; 39: 545-548
- 12) Sawchuk R.J. et al., Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin. Pharmacol. Ther* 1976; 21: 362-369
- 13) Michele M.T. et al., Alterations in aminoglycoside volume of distribution in patients below ideal body weight, *Clin Pharm* 1987; 6: 160-162
- 14) Carrie L.C. et al., Body composition changes in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition, *Cancer* 1987; 59: 1515-1519
- 15) Dettli L.C. et al., Drug dosage in patients with renal disease, *Clin Pharmacol Ther.* 1974; 16: 274-2