

모집단 약물동태학 방법에 의한 겐타마이신 약물동태에 미치는 환경의 영향

범진필[#]

조선간호대학교 간호과

(Received January 3, 2012; Revised January 20, 2012; Accepted February 1, 2012)

Enviromental Influences on Gentamicin Pharmacokinetics by Using Population Pharmacokinetic Methods

Jin Pil Burm[#]

College of Nursing, Chosun Nursing College, Gwangju 501-825, Korea

Abstract — Enviromental differences in gentamicin pharmacokinetics by using population pharmacokinetic methods were compared with 20 Korean patients and 24 Korean-American appendicitis patients. Two to six blood specimens were collected from all patients at the following times : just before a regularly scheduled infusion and at 0.5 hour after the end of a 0.5 hour infusion. Nonparametric expected maximum (NPEM) algorithm for population modeling was used. The estimated parameters were the elimination rate constant (K), the slope (KS) of the relationship between K versus creatinine clearance (C_{cr}), the apparent volume of distribution (V), the slope (VS) of the relationship between V versus weight, gentamicin clearance (CL) and the slope (CS) of the relationship between CL versus C_{cr} and the V. The output includes two marginal probability density function (PDF), means, medians, modes, variance and CV%. The mean K (KS) were $0.402 \pm 0.129 \text{ h}^{-1}$ ($0.00486 \pm 0.00197 \text{ [h} \cdot \text{ml/min/1.73 m}^2\text{]}^{-1}$) and $0.411 \pm 0.135 \text{ h}^{-1}$ ($0.00475 \pm 0.00180 \text{ [h} \cdot \text{ml/min/1.73 m}^2\text{]}^{-1}$) for Korean and Korean-American populations, respectively. The mean V (VS) were not different at $14.3 \pm 3.6 \text{ l}$ ($0.241 \pm 0.0511 \text{ l/kg}$) and $15.1 \pm 3.84 \text{ l}$ ($0.239 \pm 0.0492 \text{ l/kg}$) for Korean and Korean-American populations, respectively ($p > 0.2$). The mean CL (CS) were $5.68 \pm 1.69 \text{ l/h}$ ($0.0714 \pm 0.0222 \text{ l/kg [h} \cdot \text{ml/min/1.73 m}^2\text{]}^{-1}$) and $5.70 \pm 1.77 \text{ l/h}$ ($0.0701 \pm 0.0215 \text{ l/kg [h} \cdot \text{ml/min/1.73 m}^2\text{]}^{-1}$) for Korean and Korean-American populations, respectively. There were no enviromental differences in gentamicin pharmacokinetics between Korean and Korean-American appendicitis patients.

Keywords □ gentamicin, population pharmacokinetics, enviromental differences, NPEM

임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야하는 이유는 환자간의 개체차가 있기 때문이다. 즉 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능의 차이가 있으며 또한 흡연, 음주, 식사 등 차이가 있다. 이러한 개체차는 한국인과 미국에서 사는 재미동포의 경우, 두 집단의 다른 환경이 또한 영향을 줄 수 있다.

모집단 약물동태학의 목적은 어떤 환자의 모집단(population)에서 표본을 추출하여, 그 환자집단의 특성을 갖는 약물동태학적 변수를 찾아, 그 환자집단의 개개인에 대한 투여계획을 설정하여 보다 효과적이고 합리적으로 치료하는 데 있다.^{1,2)} 이 모집단 약물동태학을 모델화하는 대표적인 방법에는 표준 2단계(standard two-stage; STS)법,³⁾ 모수적 비선형 혼합효과 모델화

(nonlinear mixed effect modeling; NONMEM)법,^{4,7)} 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood; NPML)법^{8,9)} 및 비모수적 기대최대치(nonparametric expected maximum; NPEM)법¹⁰⁻¹²⁾ 등이 있다.

임상약물동태학(clinical pharmacokinetic consultation service)에서 환자 개개인에 대한 투여계획을 위해 우리나라에서는 Bayesian 약물동태학 프로그램이 주로 이용되고 있으나, 이 Bayesian법을 위한 모집단 약물동태학적 변수로 외국인의 변수를 많이 사용하고 있다. 겐타마이신은 그람음성 감염증에 전 세계적으로 폭넓게 사용되는 아미노배당체 항생제¹³⁾로 신장 및 청각장애 등의 부작용으로 빈번하게 나타나는 약물이다. 저자는 NPEM 방법을 사용하여 한국인과 재미동포 충수돌기염 수술환자에서 겐타마이신의 모집단 약물동태학적 변수를 찾아 투여계획에 이용하며 또한 두 집단의 환경적 차이가 약물동태학적 변수에 영향을 주었는지를 비교하였다.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-231-7361 (팩스) 062-232-9072
(E-mail) jpburm@cnc.ac.kr

실험방법

환자 집단

조선대학교병원과 광주기독병원에 입원한 한국인(남성 14, 여성 6) 충수돌기염 수술환자와 남가주대학교(University of Southern California; USC) 병원에 입원한 재미동포(남성 16, 여성 8) 충수돌기염 수술환자를 대상으로 하였다. 모든 실험 대상자는 겐타마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌치를 측정하여 정상 신기능이 아니거나 체중이 40 kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염이 있는 환자는 실험에서 제외시켰다. 이 임상연구를 위해 임상연구심사위원회의 승인을 받아 각 환자에게 이 연구의 목적과 방법을 자세히 설명한 후 허락을 받은 후 실험하였다.

약물투여 및 혈액채취

충수돌기염 수술 직후 겐타마이신을 8시간 간격으로 병용투여하였다. 환자 개개인의 겐타마이신의 초기용량(loading dose, LD)은 다음 식에 의해 투여하였으며

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

$$V = 0.25 \text{ l/kg} \times IBW$$

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

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

IBW; ideal body weight (Kg)

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

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

$$K = 0.0034C_{cr} + 0.01$$

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{age}) \times IBW}{72(S_{cr})} \times 0.85 (\text{female})$$

t; infusion time (h) T; dosing interval (h)

C_{cr}; creatinine clearance (ml/min) S_{cr}; serum creatinine (mg/dl)

겐타마이신 투여 24시간 후 등속주입 하기 직전(trough)과 30분 동안 주입하고 30분 후(peak)에 혈액을 채취하였다. peak 농도가 5~8 mg/l 그리고 trough 농도가 <2 mg/l을 범위를 벗어났을 때, 다시 다음 식에 의해 구한 변수를 이용해 유지용량을 재결정하여 투여하고, 24시간 후 peak와 trough 농도를 측정하였다.

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

$$V = \frac{MD(1 - e^{-Kt})}{(K) (t) [\text{actual } C_{Pmax} - \text{actual } C_{Pmin}(e^{-Kt})]}$$

$$C_{Pmax} = C_{peak} (e^{K\Delta t})$$

$$C_{Pmin} = C_{trough} (e^{-K\Delta t})$$

Δt; time interval (h) between peak and trough

Δt; time interval (h) between actual C_{Pmax} (C_{Pmin}) and C_{peak} (C_{trough})

겐타마이신 분석

혈중 겐타마이신농도는 fluorescence polarization immunoassay 방법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvet를 준비한 후, 환자의 혈청을 각각 200 μl씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDX-FLX wedge시약인 겐타마이신 항혈청, 겐타마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 0.5, 1.5, 3.0, 6.0, 10.0 μg/ml에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 미리 반복 측정하여 TDX-FLX 분석기 내에 저장하였다.

분석오차는 겐타마이신 농도(C)에 대한 표준편차(SD)의 다음 다항 식에 의해 분석오차의 양상을 알 수 있으며, 각 혈중도에 분산(SD²)의 역수로 가중치를 줌으로써¹⁴⁾ 정확한 약물동태학적 변수의 모델화를 할 수 있었다.

$$SD(\mu\text{g/ml}) = 0.0246 - 0.0495C + 0.00203C^2$$

NPEM 분석

환자의 각 혈중농도를 포함한 이상의 모든 임상정보가 Roger W. Jelliffe 등¹⁵⁾이 개발한 USC*PACK PC 프로그램내의 PASTRX 프로그램에서 정리한 후, NPEM 프로그램으로 분석하였다. 1-컴파트먼트 모델을 위한 모집단 약물동태학적 변수는 2개의 변수를 사용한 4가지 방법으로 하였다.

첫째, 소실속도상수(K)와 겉보기 분포용적(V)을 분석하였다. 둘째, K와 크레아티닌 클리어런스(C_{cr})의 상관비(KS, K=KS×C_{cr}+KI)와 체중(WT)과 V와 상관비(VS, V=VS×WT)를 분석하였다. 이때 KI는 nonrenal intercept로 0.00693 h⁻¹로 고정하였다. 셋째, 겐타마이신 클리어런스(CL)와 V를 분석하였다. 넷째, CL과 C_{cr} 및 V의 상관비(CS, CL=CS×C_{cr}+CI/V)와 VS을 분석하였다. 이때 CI는 nonrenal clearance intercept로 0.00255로 고정하였다.

NPEM 방법은 정규분포 가정 하에 분석치 않으므로 각 변수의 범위는 K는 0~1.2 h⁻¹, KS는 0~0.015(h·ml/min/1.73 m²)⁻¹, V는 0~50 l, VS는 0~0.5 l/kg, CL는 0~15 l/h 및 CS는 0~0.2 l/kg(h·ml/min/1.73 m²)값을 주었다. 분석은 로그-우도(log-likelihood) 함수치가 전 주기와 차이가 0.001보다 적어질 때까지 최대 100주기가 주어졌으며, 이 로그-우도치가 적을수록 이론적 모형이 제시하는 가능성과 실제 자료가 가지는 가능성의 차이는

적어진다. 분석결과는 2차원적으로 두 변수의 크기를 주변 (marginal) 확률밀도함수(probability density functions; PDFs)로 표현하였으며, 또한 각 변수의 평균값(means), 중앙값(medians), 최빈값(mode), 표준편차(S.D), 변이계수(coefficient of variation; CV%) 및 상관계수(correlation coefficient) 값을 나타내주었다.

Bayesian 분석

NPEM 분석으로 구한 모집단 약물동태학적 변수를 사용하여 각 환자를 Bayesian 분석을 하였다. 이 분석은 USC*PACK PC 프로그램내의 Bayesian 방법을 사용하였다. Bayesian 분석은 다음 식으로 표현된다.¹⁶⁾

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

측정된 환자의 혈중농도(C_{obs})와 모델 fitting한 후 농도(C_{mod}) 그리고 모집단 약물동태학 변수(P_{pop})와 모델 fitting한 변수(P_{mod})의 차에 자승을 그 분산(SD^2)값으로 나누었을 때 합이 최소가 될 때의 변수를 찾는다.

통계처리

두 변수간의 차이는 Student's t-test로 검정하였으며 환자 특성은 Wilcoxon rank sum test를 사용하여 p 값이 0.05보다 적을 때 유의차가 있는 것으로 처리하였다.

실험결과

환자 집단

20명(여성 6명)의 한국인과 24명(여성 8명)의 재미동포 충수돌기염 수술환자의 특성은 체중은 재미동포가 66.7 ± 9.8 kg으로 한국인 62.1 ± 10.1 kg에 비해 약간 무거웠고, 나이는 한국인이 34.7 ± 10.9 세로 재미동포 31.2 ± 9.8 세보다 많았으며, 크레아티닌 클리어란스치는 한국인이 87.9 ± 9.8 ml/min/1.73 m²으로 재미동포 96.7 ± 14.0 ml/min/1.73 m²보다 낮았다.

K와 V의 Parameterization

한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 K와 V의 parameterization은 주기가 39과 46에서 로그-우도치가 각각 -73.254와 -55.640이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값은 Table I 및 II와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 재미동포에서 각각 -0.641과 -0.533이었다. 이상에서 한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 K와 V값에는 유의성 있는 차이가 없었다.

KS와 VS의 Parameterization

한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 KS와 VS의 parameterization은 주기가 59과 48에서 로그-우도치가 각각 -89.245와 -44.610이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값,

Table I – Gentamicin population pharmacokinetics in Korean appendicitis patients by using NPEM algorithm

Parameters	Mean	SD	CV%	Median	Mode
K	0.402	0.129	30.1	0.422	0.511
V	14.3	3.69	25.8	15.8	16.9
KS	0.00486	0.00197	40.5	0.00439	0.00479
VS	0.241	0.0511	21.2	0.225	0.239
CL	5.68	1.69	29.8	5.28	5.66
V	14.2	3.62	25.4	14.9	15.2
CS	0.0714	0.0222	31.1	0.0699	0.0687
VS	0.241	0.0521	21.6	0.219	0.212

$K = KS \times C_{cr} + KI$, $V = VS \times WT$, $CL = CS \times C_{cr} + CI/V$

Table II – Gentamicin population pharmacokinetics in Korean-American appendicitis patients by using NPEM algorithm

Parameters	Mean	SD	CV%	Median	Mode
K	0.411	0.135	32.9	0.418	0.438
V	15.1	3.84	25.4	15.0	16.2
KS	0.00475	0.00180	38.0	0.00432	0.00470
VS	0.239	0.0492	20.6	0.224	0.237
CL	5.70	1.77	31.1	5.22	5.69
V	15.5	3.61	23.3	15.0	16.2
CS	0.0701	0.0215	30.7	0.0600	0.0647
VS	0.239	0.0527	22.0	0.224	0.237

$K = KS \times C_{cr} + KI$, $V = VS \times WT$, $CL = CS \times C_{cr} + CI/V$

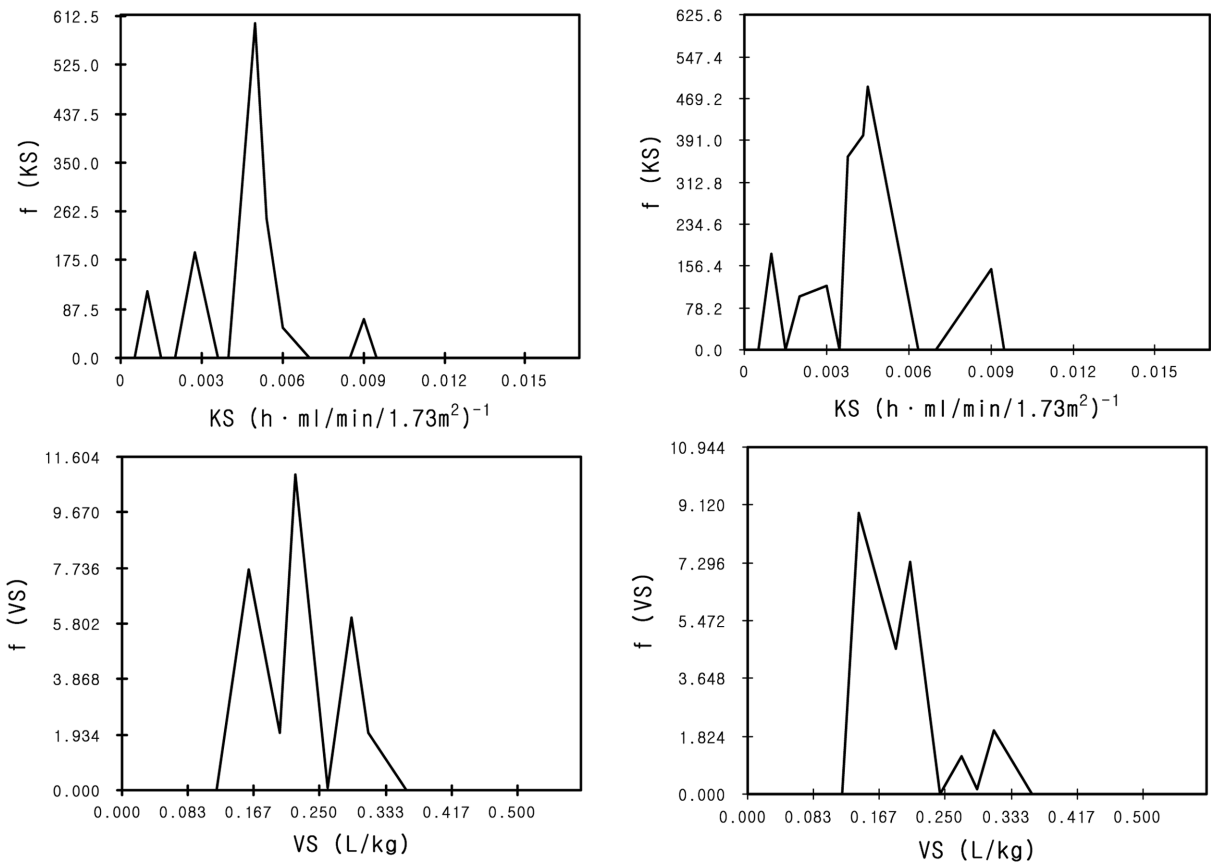


Fig. 1 – Two-dimensional plots of marginal probability density function of KS and VS for 20 Korean patients (left) and 24 Korean-American patients (right).

최빈값은 Table I 및 II와 같으며 2차원적인 두 변수의 주변 PDFs는 Fig. 1과 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 재미동포에서 각각 -0.591과 -0.516이었다. 이상에서 한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 KS와 VS값에는 유의성 있는 차이가 없었다.

최빈값은 Table I 및 II와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 재미동포에서 각각 -0.269과 -0.396이었다. 이상에서 한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CL와 V값에는 유의성 있는 차이가 없었다.

CL와 V의 Parameterization

한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CL와 V의 parameterization은 주기가 51과 56에서 로그-우도치가 각각 -77.236과 -48.148이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값,

CS와 VS의 Parameterization

한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CS와 VS의 parameterization은 주기가 61과 55에서 로그-우도치가 각각 -90.237와 -65.873이었다. 두 변수의 평균값 S.D, CV%, 중앙값,

Table III – Comparison of mean parameters of gentamicin after Bayesian analysis with general parameter and new parameter in Korean and Korean-American appendicitis patients

Parameters	Korean patients (male 14, female 6)		Korean-American patients (male 16, female 8)	
	General parameter ^a	New parameter	General parameter ^a	New parameter
KS	0.0041±0.0012	0.0051±0.0011*	0.0036±0.0008	0.0041±0.0012
VS	0.268±0.058	0.221±0.052*	0.246±0.039	0.227±0.036
K	0.340±0.078	0.413±0.087	0.377±0.069	0.421±0.102
KI	0.00696±0.00009	0.00691±0.00005	0.00696±0.00004	0.00693±0.00003

Mean±SD, **p*<0.05, K=KS×C_{cr}+KI, V=VS×WT, ^aThe general population parameter values for the Bayesian analysis in the USC*PACK Collection is used 0.250 l/kg, 0.00318 (h·ml/min/1.73 m²)⁻¹ and 0.00693 h⁻¹ for VS, KS and KI, respectively.

최빈값은 Table I 및 II와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 한국인과 재미동포에서 각각 -0.332과 -0.242이었다. 이상에서 한국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CS와 VS값에는 유의성 있는 차이가 없었다.

Bayesian 분석

USC*PACK PC 프로그램 내에서 사용하고 있는 젠타마이신의 일반적인 환자 모집단 변수는 KS가 $0.00318(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ VS가 $0.250 \text{ l}/\text{kg}$ 및 KI가 0.00693 h^{-1} 이다. 이 연구에서 한국인과 재미동포 충수돌기염 환자의 새 변수는 KS가 각각 $0.00486 \pm 0.00197(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 과 $0.00475 \pm 0.00180(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 이었으며, VS는 각각 $0.241 \pm 0.0511 \text{ l}/\text{kg}$ 과 $0.239 \pm 0.0492 \text{ l}/\text{kg}$ 이었다. 이들 값을 사용하여 모든 환자를 다시 Bayesian 분석을 한 후, 구한 변수의 평균값은 Table III과 같다. 한국인 환자에서도 KS와 VS 값이 유의성 있는 차이를 나타내고 있으나 재미동포 충수돌기염 환자에서 KS, VS, K 및 KI값이 유의성이 있는 차이가 없었다. 이와 같이 어떤 환자 집단에서 새로운 변수를 찾아서 환자 개개인에게 투여설계를 함으로써 보다 정확하고 효과적인 치료를 할 수 있다.

고 찰

환자 개개인에 대해 투여설계를 해야 하는 이유는 환자간의 개체차가 있기 때문이다. 즉 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능의 차이가 있으며 또한 흡연, 음주, 식사 등 차이가 있다. 이러한 개체차는 한국인과 미국에서 사는 재미동포의 경우, 두 집단의 다른 환경이 또한 영향을 줄 수 있다.

일반적으로 혈중농도에서 아미노배당체 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 일반적인 환자의 임상정보를 고려하지 않는다.^{17,18)} Bayesian 분석방법은 이런 모든 점을 고려하는 가장 정확한 방법이다.¹⁹⁻²²⁾ 그래서 임상에서 개개인에 대한 투여설계를 위한 Bayesian 분석을 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 비임상적 요인도 필요하다.^{23,24)}

모집단 약물동태학 모델방법에는 Naive pooling, Hierarchical Bayesian(HB) 및 standard two-stage method(STS)법이 있다.^{3,10,11,25)} STS법은 첫 단계에서 비선형 최소자승회귀분석에 의해 각 환자의 변수를 구한 후 평균값과 표준편차의 도수분포를 검사하는 방법이다. 그러나 이런 방법들은 계획된 실험방법에 의

해 구해지며 여러 차례의 혈액채취와 그에 따른 비용 등으로 임상에서 이용되기는 어려움이 있다. 임상에서 실제 사용할 수 있는 모집단 약물동태학 모델방법에는 정규분포 가정 하에서 주로 소표본에 이용되는 모수적 방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 NONMEM방법^{26,27)}이 있다. 이 방법이 최초의 모집단 약물동태학 모델 프로그램으로 각 변수의 평균값과 표준편차 및 분산값을 보여준다. 이 방법을 좀 더 개선한, 정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 NPML 방법^{28,29)}과 Schumitzky가 개발한 NPEM 방법³⁰⁾이 있다. 이 방법은 각 환자에서 한차례의 혈액 채취만으로도 분석가능하며 환자 개개의 변수를 구하지 않고 전 변수를 pooling하여 기대되는 최대치가 두 변수 간에 어떤 확률밀도함수(PDF)로 나타나는가를 보여주며 변수를 구하게 된다.

본 연구에서는 한국인과 재미동포 충수돌기염 수술환자의 Bayesian 분석을 위한 모집단 약물동태학적 변수를 이 NPEM방법을 이용하여 찾아서 투여계획에 이용하며 또한 두 집단의 환경적 차이를 비교하였다. 약물동태학의 인종 간에 차이에 대한 연구가 많은 약물에서 보고되어 있으나 대부분 간에서 대사되어 지는 제제였다.^{31,32)} 젠타마이신의 인종간의 차이점은 Jhee 등³³⁾이 아시아인, 히스패닉 및 코카시안에서 차이가 없다고 보고하였으며, Botha 등³⁴⁾은 아프리카 신생아에서 다른 종족과 차이가 없다고 보고하였으나, 동일 인종이 전혀 다른 환경(한국인과 재미동포)에서 생활 할 때의 그 환경적 차이가 젠타마이신의 약물동태에 영향을 주는가를 검토하였다.

이상의 결과로부터 NPEM방법으로 한국인과 재미동포 충수돌기염 수술환자에서 젠타마이신의 약물동태학의 차이를 비교한 결과 두 집단의 환경적 차이가 약물동태학적 변수에 유의성 있는 영향을 주지는 못했다.

결 론

비모수적 기대최대치(NPEM) 연산방법을 이용한 20명의 한국인 충수돌기염 수술환자와 24명의 재미동포 환자에서 젠타마이신의 모집단 약물동태학을 비교한 결과 평균 K값은 한국인과 재미동포 환자에서 각각 $0.402 \pm 0.129 \text{ h}^{-1}$ 및 $0.411 \pm 0.135 \text{ h}^{-1}$ 이었으며, V는 각각 $14.3 \pm 3.69 \text{ l}$ 및 $15.1 \pm 3.84 \text{ l}$ 로 유의성 있는 차($p > 0.2$)가 없었다. 평균 KS는 한국인과 재미동포 환자에서 각각 $0.00486 \pm 0.00197(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 및 $0.00475 \pm 0.00180(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 이었으며, VS는 각각 $0.241 \pm 0.0511 \text{ l}/\text{kg}$ 및 $0.239 \pm 0.0492 \text{ l}/\text{kg}$ 로 유의성 있는 차($p > 0.2$)가 없었다. 평균 CL는 한국인과 재미동포 환자에서 각각 $5.68 \pm 1.69 \text{ l}/\text{h}$ 및 $5.70 \pm 1.77 \text{ l}/\text{h}$ 이었으며, CS는 각각 $0.0714 \pm 0.0222 \text{ l}/\text{kg}(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)$ 및 $0.0701 \pm 0.0215 \text{ l}/\text{kg}(\text{h} \cdot \text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)$ 로 유의성 있는 차($p > 0.2$)가 없었다. 이상에서 한국인과 재미동포 충수돌기

염 환자의 환경적 차이가 겐타마이신의 약물동태학적 변수에 유의성 있는 영향을 주지는 못했다.

감사의 말씀

이 논문은 2010년도 조선간호대학 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Sheiner, B. B., Beal, S., Rosenberg, B. and Marathe, V. V. : Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **31**, 294 (1979).
- 2) Hurst, A., Yoshinaga, M., Mitani, G., Foo, K., Jelliffe, R. W. and Harrison, E. : Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 1165 (1990).
- 3) Touw, D. J., Proost, J. H., Stevens, R., Lafeber, H. N. and van Weissenbruch, M. M. : Gentamicin pharmacokinetics in preterm infants with a patent and a closed ductus arteriosus. *Pharm. World Sci.* **23**, 200 (2001).
- 4) Nielsen, E. I., Sandström, M., Honoré, P. H., Ewald, U. and Friberg, L. E. : Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modelling of a prospective study. *Clin. Pharmacokinet.* **48**, 253 (2009).
- 5) Seaton, C., Ignas, J., Muchohi, S., Kokwaro, G., Maitland, K. and Thomson, A. H. : Population pharmacokinetics of a single daily intramuscular dose of gentamicin in children with severe malnutrition. *J. Antimicrob. Chemother.* **59**, 681 (2007).
- 6) García, B., Barcia, E., Pérez, F. and Molina, I. T. : Population pharmacokinetics of gentamicin in premature newborns. *J. Antimicrob. Chemother.* **58**, 372 (2006).
- 7) Xuan, D., Nicolau, D. P. and Nightingale, C. H. : Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int. J. Antimicrob. Agents* **23**, 291 (2004).
- 8) Tréluyer, J. M., Merlé, Y., Tonnelier, S., Rey, E. and Pons, G. : Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infants, and children. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 1381 (2002).
- 9) Biggeri, A., Marchi, M., Lagazio, C., Martuzzi, M. and Böhning, D. : Non-parametric maximum likelihood estimators for disease mapping. *Stat. Med.* **15**, 2539 (2000).
- 10) Bustad, A., Terziyanov, D., Leary, R., Port, R., Schumitzky, A. and Jelliffe, R. : Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin. Pharmacokinet.* **45**, 365 (2006).
- 11) Stolk, L. M., Degraeuwe, P. L., Nieman, F. H., de Wolf, M. C. and de Boer, A. : Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther. Drug. Monit.* **24**, 527 (2002).
- 12) Rougier, F., Claude, D., Maurin, M., Sedoglavic, A., Ducher, M., Corvaisier, S., Jelliffe, R. and Maire, P. : Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 1010 (2003).
- 13) Garrison, M. W., Zaske, D. E. and Rotschafer, J. C. : Aminoglycosides: another perspective. *Ann. Pharmacother.* **24**, 267 (1990).
- 14) Burm, J. P. : The influence of weight with assay error on gentamicin pharmacokinetics using the Bayesian and nonlinear least square regression analysis in appendicitis patients. *Biopharm. Drug Dispos.* **26**, 189 (2005).
- 15) 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, p. 13 (1988).
- 16) Press, S. J. : *Bayesian statistics: Principles, models, and application*. John Wiley & Sons, Inc., Appendices 1-4, p. 175 (1989).
- 17) 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).
- 18) 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).
- 19) Vercaigne, L. M., Ariano, R. E. and Zacharias, J. M. : Bayesian pharmacokinetics of gentamicin in a haemodialysis population. *Clin. Pharmacokinet.* **43**, 205 (2004).
- 20) 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. Pharmacokinet.* **21**, 461 (1991).
- 21) Erdmann, S. M., Rodvold, K. A. and Pryka, R. D. : An updated comparison of drug dosing methods. Part III: aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.* **20**, 374 (1991).
- 22) Thomson, A. H. and Whiting, B. : Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* **22**, 447 (1992).
- 23) Jelliffe, R. W., Schumitzky, A. and Van Guilder, M. : Nonpharmacokinetic factors affecting aminoglycoside therapeutic precision: A simulation study. *Drug Invest.* **4**, 20 (1992).
- 24) Antal, E. J., Grasela, T. H. and Smith, R. B. : An evaluation of

- population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part III: prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**, 552 (1989).
- 25) Gan, S. H., Ismail, R., Wan Adnan, W. A., Zulmi, W. and Jelliffe, R. W. : Population pharmacokinetic modelling of tramadol with application of the NPEM algorithms. *J. Clin. Pharm. Ther.* **29**, 455 (2004).
- 26) Beal, S. : Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab. Rev.* **16**, 173 (1984).
- 27) 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).
- 28) Mallet, A. : A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika* **73**, 645 (1986).
- 29) Mallet, A., Mentre, F., Steimer, J. L. and Lookiec, F. : Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics with application to cyclosporine. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.* **16**, 311 (1988).
- 30) Dodge, W. E., Jelliffe, R. W., Richardson, C. J. and McCleery, R. A. : Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin. Pharmacol. Ther.* **50**, 25 (1991).
- 31) Bond, W. S. : Ethnicity and psychotropic drugs. *Clin. Pharm.* **10**, 467 (1991).
- 32) Wood, A. and Zhou, H. : Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin. Pharmacokinetic.* **20**, 350 (1991).
- 33) Jhee, S. S., Burm, J. P. and Gill, M. A. : Comparison of aminoglycoside pharmacokinetics in asian, hispanic and caucasian patient using population pharmacokinetic methods. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 2073 (1994).
- 34) Botha, J. H., du Preez, M. J. and Adhikari, M. : Population pharmacokinetics of gentamicin in South African newborns. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 755 (2003).