

혈액암 환자에 있어서의 Tobramycin Pharmacokinetics

염미경¹ · 신완균² · 이민화^{2,†}

¹서울대학교 병원 핵의학과*

²서울대학교병원 약제부

(1990년 10월 30일 접수)

Pharmacokinetics of Tobramycin in Patients with Hematologic Malignancy

Mikyong Yeom¹, Wan-Gyoon Shin², Min-Hwa Lee^{2,†}

¹Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Korea

²Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Korea

(Received Oct. 30, 1990)

Tobramycin is one of the most frequently selected agents for pharmacokinetic drug monitoring because of its narrow therapeutic index and essential role for the management of serious infections, especially gram-negative infections. Its pharmacokinetic parameters are dependent on race, sex, age, ideal body weight, disease states, and etc. Therefore, to schedule the dosing of tobramycin, the individual pharmacokinetic parameters such as half-life and volume of distribution are needed. However, these pharmacokinetic parameters have never been reported in Koreans. The purposes of this study were to evaluate the volume of distribution of tobramycin in cancer patients who had normal renal function, to compare the mean values of Vd reported in the literature, and to compare the measured half-life with the expected half-life based on ABW, LBW, and IBW, respectively. Venous blood samples were collected just before and thirty minutes after dosing during steady state. Serum tobramycin concentrations were determined by TD_x (fluorescence immunoassay). IBW were measured by the method of Devine and LBW were measured by the method of Hallynck. Creatinine clearances (CL_{cr}) of the patients were estimated using the Cockcroft and Gault equation. Elimination rate constants (kel) were determined using the Welling and Craig equation. Infusion rate (ko), volume of distribution (Vd), and half-life (t_{1/2}) were determined using the Sawchuk and Zaske equation. The volume of distribution was 27% greater than the Schentag's study (0.26 vs 0.33 l/kg), but the half-life was similar to the Levy's study. The predicted half-lives based on IBW were the closest to actual half-lives (1.85 vs 2.01 hr).

서 론

Tobramycin은 대부분의 호기성 gram-negative 간균 감염에 대응되는¹⁾ aminoglycoside계 약물로서 *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*에 대해 특히 낮은 MIC를 갖는다. 위장관에서는 잘 흡수되지 않으나 IM 또는

IV로는 잘 흡수된다. 또한 대부분의 체내 fluid에는 잘 분포되나 중추신경계와 눈의 초자체액에는 분포가 거의 안되며, 신장에서 미변화체로써 사구체로 여과된다.²⁾

Tobramycin은 유효 혈중농도 범위가 좁고 혈중 농도에 따른 이독성(ototoxicity)과 신독성(nephrotoxicity) 등의 부작용 발현이 있다. 이독성은 일반

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I. Characteristics of 13 patients who attended in this study.

Patient number	Age/Sex	Temp. (°C)	Height (cm)	BUN (mg/dl)	WBC (mm ³)	HR (beat/min)	HCT (%)	BP (Systolic/diastolic, mmHg)
1	38/M	37.8	165	30	0.1 × 10 ³	115	-	150/100
2	20/M	38.5	167	9	2 × 10 ³	146	-	140/100
3	47/M	37.1	171	12	2.2 × 10 ³	100	33.7	80/40
4	28/M	39.5	168	15	0.9 × 10 ³	85	26.6	110/70
5	27/M	38.0	176	14	33.9 × 10 ³	100	19.9	130/60
6	16/M	39.4	173	16	0.9 × 10 ³	80	20.9	110/70
7	31/M	38.7	172	24	4.9 × 10 ³	-	24.3	120/70
8	27/M	37.5	172	33	0.2 × 10 ³	105	30.7	-
9	33/M	38.2	170	19	0.7 × 10 ³	83	31.1	120/80
10	19/F	38.2	155	5	0.17 × 10 ³	102	22.3	120/80
11	29/F	39.7	-	15	0.2 × 10 ³	120	-	130/90
12	18/F	38.7	-	8	0.6 × 10 ³	100	27.3	-
13	29/F	39.4	158	15	51.7 × 10 ³	110	20.3	110/60

적으로 비가역적이며 제 8뇌신경에 독성작용을 나타내어 청각이상과 전정기능 이상을 나타내며 보통 치료중 또는 치료중지 4~6주 후에 발생한다.²⁾ 신독성은 일반적으로 가역적이며 적어도 치료시작 5일 후에 발생하며 신독성 발현의 주요부위는 근위세뇨관이다.²⁾ 용량 조절을 위한 혈중농도 측정이 환자 생존과 부작용 발생억제를 위해서 가장 필요하다. 따라서 tobramycin은 pharmacokinetic monitoring 이 필요한 약물로 되어 있다.

Tobramycin의 약물동력학적 요소는 인종, 질병, 연령, ideal body weight (IBW) 등 여러 요소에 의해 변화가 큰 약물로써³⁾ 현재 한국인 환자에서는 tobramycin의 투여 계획에 필요한 반감기($t_{1/2}$)와 분포용적(V_d)⁴⁾이 확립되어 있지 않다. 따라서, 본 연구에서는 한국인 혈액암 환자의 실제 반감기와 분포용적을 알아보고, actual body weight (ABW), ideal body weight (IBW), lean body weight (LBW) 각각을 적용하여 예측한 반감기를 구한 후 실제 반감기와 비교하여 어느 몸무게를 적용하여 예측한 반감기가 실제 반감기에 가장 가까운가를 알아 보고자 하였다.

발 법

1. 대상환자

서울대학교병원 101병원(암병동)에 입원하여 tobramycin을 투여받는 환자 중에서 약물동력학실험에 tobramycin의 약물동력학적 협조를 요청한 암환자 17명중에서 serum creatinine 값이 1.5 mg/dl 이하로써 정상 신기능(kidney function)에 해당하는 13명을 연구대상으로 하여 이들의 체중, 신장, BUN, WBC, HR, BP, HCT를 차트를 보고서 Table I에 기록하였고, 다른 약물동력학적 여러 요소를 Table II, Table III에 나타내었다.

2. Steady State에서의 혈중 농도 측정

Fig. 1은 tobramycin을 일정한 투여간격(τ)으로 반복 주입하여 혈중 농도가 steady state에 도달했을 때의 혈중농도-시간 곡선의 일부를 semi-log 좌표에 옮긴것으로 이때 주입직전의 최저 농도(C_{pmin})와 시간주입 후 외삼법에 의한 최고농도(C_{pmax})는 신장기능이 안정되어 있으면 steady state에서 안정하다. 그리고 이 두 농도를 알면 tobramycin의 소실 속도상수(kel), 반감기($t_{1/2}$), 분포용적(V_d)을 구할 수 있다. 따라서 대상 환자에게 있어서 혈액은 steady state에 도달했다고 판단되었을 때(반감기의 5~7배 시간 경과 후) tobramycin 투여 5~10분

혈액암환자에 있어서의 Tobramycin Pharmacokinetics

Table II. Comparison of actual and expected elimination rate constant based on ABW, LBW, and IBW

Patient No.	ABW	LBW	IBW	Scr	Kel	Calculated CLcr			Expected Kel (hr ⁻¹)		
	kg	kg	kg			mg/dl	hr ⁻¹	ABW	LBW	IBW	ABW
1	46	40.7	61.3	1.4	0.267	65.2	57.7	86.8	0.189	0.279	
2	44	39.6	64.6	0.5	0.459	146.7	132.0	215.3	0.465	0.420	0.679
3	47	42.0	66.8	0.9	0.254	67.5	60.3	95.9	0.219	0.917	0.307
4	58	48.5	64.0	1.2	0.389	75.2	62.9	83.0	0.243	0.205	0.268
5	62	52.3	71.3	1.0	0.250	97.3	82.1	111.7	0.312	0.265	0.357
6	49	43.6	68.6	0.7	0.459	120.6	107.3	169.0	0.383	0.343	0.533
7	64	52.7	67.7	1.2	0.381	80.7	66.5	85.4	0.261	0.216	0.275
8	48	42.8	67.7	1.3	0.307	57.9	51.7	81.7	0.190	0.170	0.263
9	56.5	48.1	65.8	1.0	0.327	83.9	71.5	97.8	0.271	0.232	0.314
10	51	40.7	47.4	1.0	0.359	72.9	58.1	67.7	0.230	0.190	0.211
11	48			0.9	0.521	68.6			0.223		
12	38			0.6	0.371	91.2			0.292		
13	57.5	41.9	51	0.7	0.375	107.6	78.4	95.5	0.343	0.253	0.307
Mean	51.5	44.8	63.3	0.95	0.342	87.3	75.3	108.2	0.280	0.244	0.345
SD	7.32	4.53	7.13	0.26	0.116	24.3	23.2	42.1	0.075	0.072	0.132

Table III. Pharmacokinetic parameters of tobramycin: expected half-lives were calculated by using Cockcroft-Gault equation (CLcr) and Welling-Craig equation (kel) which were based on each of ABW, LBW, and IBW.

No	Measured t _{1/2} (hr)	Expected t _{1/2} (hr)			Vd (L)	Vd (L/kg)		
		ABW	LBW	IBW		ABW	LBW	IBW
1	2.60	3.27	3.67	2.48	26.94	0.59	0.66	0.44
2	1.51	1.49	1.65	1.02	13.36	0.30	0.34	0.21
3	2.73	3.16	3.52	2.26	16.95	0.36	0.40	0.25
4	1.78	2.85	3.38	2.59	10.10	0.17	0.21	0.16
5	2.77	2.22	2.62	1.94	28.11	0.45	0.54	0.39
6	1.51	1.81	2.02	1.30	20.34	0.42	0.47	0.30
7	1.82	2.66	3.21	2.52	34.40	0.54	0.65	0.51
8	2.26	3.65	4.07	2.63	20.80	0.43	0.49	0.31
9	2.12	2.56	2.99	2.21	17.65	0.31	0.37	0.27
10	1.93	3.01	3.64	3.29	18.01	0.35	0.44	0.38
11	1.33	3.11			13.69	0.29		
12	1.87	2.37			20.20	0.53		
13	1.85	2.02	2.74	2.26	18.97	0.33	0.45	0.37
Mean	2.01	2.63	3.05	2.23	19.56	0.39	0.46	0.33
SD	0.45	0.60	0.70	0.60	6.35	0.11	0.13	0.10

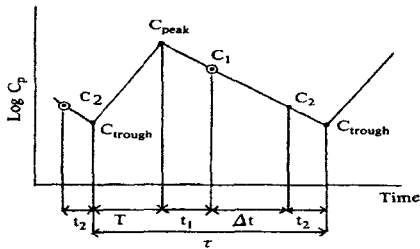


Fig. 1. Tobramycin plasma concentration-time profile using two-point plasma levels after intermittent infusion at steady state.

C_1, C_2 : concentration of sampling plasma
 τ : dosing interval
 T : infusion time
 t_1 : time from sampling to infusion
 t_2 : time from end of infusion to next sampling
 t : $\tau - T - t_1 - t_2$

Table IV. Comparison of this study and the others

	This study	Schentag's study	Levy's study
$t_{1/2}$ (hr)	2.01 ± 0.45	—	1.85 ± 0.38
Vd (l/kg)	0.33 ± 0.10	0.26 ± 0.09	—

(ΔT_1) 전에 채취하고(Ctrough), 30분가량(T) 주입 하도록 한 후 1차적 분포가 되었다고 생각되는 시기인, 주입 끝난 후 30분(ΔT_2) 후에 채취하였다(Cpeak).

3. 약물분석

혈중농도는 저렴하고, 정확하게 빨리 구할 수 있는 분석방법인 TDx²⁾ (fluorescence immunoassay)를 이용하여 얻었다.

4. 약물동력학적 요소의 계산방법

(1) 각 몸무게(ABW, IBW, LBW)를 적용하여 예측한 반감기의 계산방법

먼저 IBW를 구하기 위해 Devine method⁵⁾를 이용하였는데 남성의 경우 $IBW = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg/inch}$ over 5 ft이고, 여성의 경우 $IBW = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg/}$

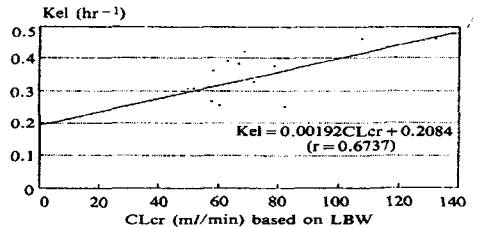
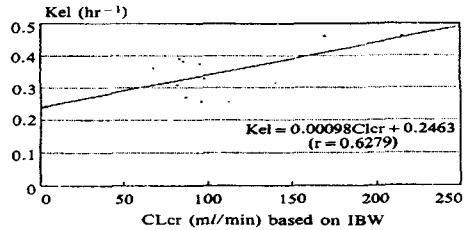
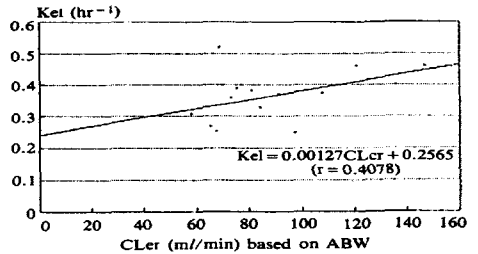


Fig. 2. The relationship of tobramycin elimination rate constant and calculated creatinine clearance based on each of ABW, IBW, and LBW.

inch over 5 ft이다. 또한, LBW는 ABW와 신장을 이용하여 구하는 Hallynck method⁶⁾를 이용하였다. 남성의 경우 $LBW = 1.10 \times wt - 128(wt^2/Ht^2)$, 여성의 경우 $LBW = 1.07 \times wt - 148(wt^2/Ht^2)$ 이다. 각 몸무게 적용예측 반감기를 구하기 위해서는 먼저 각 몸무게를 적용한 calculated CLcr가 필요하다. 이때 남성의 경우, calculated CLcr는 Cockcroft and Gault equation^{7)인}

$$CLCr = \frac{(140 - \text{age}) \times (\text{weight})}{(\text{Serum creatinine}) \times 72}$$

를 이용하였는데 이식에 각각의 weight(ABW, LBW, IBW)를 넣어 각 몸무게를 적용한 CLCr를 계산하였다. 여성의 경우는 위 식으로 구한 CLCr에 0.85를 곱한 값으로 하였다. 여기서 나온 각각의 calculated CLCr를 Welling and Craig equation⁸⁾인 $Kel = 0.010 + (0.0031 \cdot CLCr)$ 에 적용시켜 각 몸무게를 적용한 kel을 구하였다. 그런후에 반감기는 $t_{1/2} = 0.693/kel$ 을 이용하여 각각 예측 반감기를 구하였다.

(2) 약물동력학적 부여 계획 실험방법

실제 약물농도를 측정하여 얻은 kel, $t_{1/2}$ 및 Vd를 이용하여 부여간격(τ), 유지량(MD), 예상 C_{pmax} 및 예상 C_{pmin}을 구했다. 이 때 각각 이용한 식은 아래와 같다.⁹⁾

$$\tau = -\frac{1}{kel} \ln \frac{C_{pmin}}{C_{pmax}} + T'$$

(이 때의 C_{pmin}과 C_{pmax}는 유지하고자 하는 농도이고, T'는 주입하려는 시간이다.)

$$MD = kel \cdot Vd \cdot C_{pmax} \frac{(1 - e^{-kel \cdot \tau})}{(1 - e^{-kel \cdot T'})}$$

$$\text{예상 } C_{pmax} = \frac{k_0(1 - e^{-kel \cdot T'})}{Vd \cdot Kel \cdot (1 - e^{-kel \cdot \tau})}$$

$$\text{예상 } C_{pmin} = C_{pmax} \cdot e^{-kel \cdot (T' - \tau)}$$

결 과

13명의 환자에 대해서 tobramycin의 약물동력학적 업무를 수행하였다. 환자 개인의 임상적, 실험실적 결과와 약물의 pharmacokinetic data는 각각 Table I과 Table II, Table III과 같다.

ABW를 적용하여 예측한 kel 값은 0.190 hr⁻¹에서 0.383 hr⁻¹의 범위로 나타났으며 평균값은 0.280 hr⁻¹였다. LBW를 적용하여 예측한 kel 값은 0.189 hr⁻¹에서 0.420 hr⁻¹로써, 평균값은 0.244 hr⁻¹였다. IBW를 적용하여 예측한 kel 값은 0.21 hr⁻¹에서 0.679 hr⁻¹에서 0.459 hr⁻¹의 범위였고 평균값은 0.342 hr⁻¹였다. 결과적으로 IBW를 적용하여 예측하는 kel 값이 실제 측정 kel 값에 가깝다고 할 수 있었다.

실제 kel 값과 ABW, IBW, LBW 각각을 적용한 calculated CLCr와의 상관성을 Fig. 2의 graph로써 나타냈다. ABW를 적용한 calculated CLCr와 실제 kel 값의 관계식은 $kel = 0.00127 CLCr + 0.2565$ ($r = 0.04078$)였고, IBW와는 $kel = 0.000984 CLCr + 0.2463$ ($r = 0.6279$)의 관계식이 나타났으며, LBW를 적용한 경우는, $kel = 0.00192 CLCr + 0.2084$ ($r = 0.6737$)로써, LBW를 적용한 것이 상관성이 제일 높았다. 이식을 얻는데 있어서 data수가 적었기 때문에 낮은 상관성을 나타냈으나 data수가 많아지면 더 높은 상관성을 나타낼 것으로 보인다.

예측 반감기는 ABW를 적용할 때는 2.63±0.60 hr (mean±SD), LBW를 적용할 때는 3.05±0.70 hr, IBW를 적용할 때는 2.23±0.60 hr였다. 실제 반감기는 2.01±0.45 hr로써 IBW를 적용하여 예측한 반감기가 실제 반감기에 가장 가까웠다. 이것은 통계학적으로는 유의성 있게 달랐으나(P<0.05) 임상적으로는 거의 같게 응용할 수 있다.

분포용적은 IBW로 나타낼 경우 0.33±0.10 L/kg (mean±SD), ABW로 나타낼 경우 0.39±0.11 L/kg, LBW로 나타낼 경우 0.46±0.13 L/kg이었으며 각각 모두 variation이 컸다.

실제 측정 반감기는 2.01±0.45 hr로써 Levy가 발표한 정상인 값인 1.85±0.38 hr¹⁰⁾와 비슷하게 나타났다으며 분포용적은 Schentag이 발표한 정상인 값인 0.26±0.09 L/kg¹¹⁾보다 27%정도 큰 0.33 L/kg을 나타냈다.

고 찰

본 연구의 분포용적은 IBW를 기준으로 하였을 때 0.33±0.10 L/kg으로서, Schentag의 0.26±0.09 L/kg보다 27% 정도 크게 나타났다. 이 현상은 본 연구의 대상이 모두 암환자로서, hydration으로 인한 hypervolumic 현상의 가능성이 매우 높고, 또한 한국인 환자가 외국인에 비해 적은 비율의 fat를 갖고 있는 것으로써 설명할 수 있다. 또한 커진 분포용적은, 본 연구대상 대부분이 IBW 이하의 ABW를 갖고 있었는데, 이런경우, 큰 분포용적을 갖는다는 외국문헌¹²⁾과 일치하는 현상이다.

반감기는 2.01±0.45 hr로써 Levy의 1.85±0.38 hr와 거의 비슷하다고 볼 수 있다. 전체적으로 본

포용적은 증가했지만 반감기에는 별 영향이 없는 것은 ascites에서 분포 용적의 증가가 tobramycin의 반감기를 별로 증가시키지 않는다는 것¹³⁾과 일치하는 현상으로 볼 수 있다. 그리고 IBW를 적용하여 예측한 반감기가 실제 반감기에 가장 가깝게 나타났다.

결 론

외국문헌과 비교할 때 커진 분포용적과 비슷한 반감기를 나타낸 것은, 투여계획시에 유효혈중 농도에 도달하기 위해서는 현재 사용되고 있는 외국인 기준 상용탕 보다는 커진 분포용적에 해당하는만큼의 용량 증가가 필요한 것을 나타낸다고 하겠다. 또한 이 연구는 한국인 환자중에서 혈액암 환자에 대해서만 행해진 것이므로 다른 질병상태 때의 tobramycin의 약물 동력학적 요소를 더 연구하는 것이 필요하다고 생각된다.

문 헌

- 1) Schentag, J.J., Lasezkay, G., Cumbo, T.J., Plaut, M.E. and Jusko, W.J.: Accumulation pharmacokinetics of tobramycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **13**(4), 649 (1978).
- 2) Zaske, D.E., Aminoglycosides, Bowles, S.K. and Schentag, J.J.: Aminoglycoside Commentary, Applied Pharmacokinetics, 2nd edition, 331.
- 3) Counts, G.W., Blair, A.D., Wagner, K.F. and Turck, M.: Gentamicin and Tobramycin Kinetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**(5), 662 (1982).
- 4) Tointon, M.M., Job, M.L., Peltier, T.T., Murphy, J.E. and Ward, E.S.: Alterations in aminoglycoside volume of distribution in patients below ideal body weight, *Clin. Pharm.*, **6**, 160 (1987).
- 5) Devine, B.J.: Gentamicin Therapy, *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, **8**, 650 (1974).
- 6) Knobon, J.E. and Anderson, P.O.: Handbook of Clinical Drug Data. Body measurements, fifth edition, p.45.
- 7) Cockcroft, D. and Gault, M.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **4**, 181 (1976).
- 8) Welling, P.G. and Craig, W.A.: Pharmacokinetics in disease states modifying renal function. In: Benet, L.Z., ed., The effect of disease states on drug pharmacokinetics, Washington, D.C.: *Apha APS*, p.155 (1976).
- 9) Matzke, G.R., Burkle, W.S. and Lucarotti, R.L.: Gentamicin and Tobramycin Dosing Guidelines: An Evaluation. *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, **17**, 425 (1983).
- 10) Levy, J., Smith, A.L., Koup, J.R., Williams-Warren, J. and Ramsey, B.: Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: A prospective controlled study, *J. Pediatr.*, **105**, 117 (1984).
- 11) Sampliner, R., Perrier, D. Powell, R. and Finley, P.: Influence of Ascites of Tobramycin pharmacokinetics, *J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 43 (1984).