

비모수적 기대최대치(NPEM) 연산방법에 의한 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에게 겐타마이신의 모집단 약물동태학

범진필* · 최준식* · Stanford Jhee** · Mark A. Gill**
조선대학교 간호전문대학, *조선대학교 약학대학, **University of Southern California
(Received December 17, 1994)

Population Pharmacokinetics for Gentamicin in American and Korean-American Appendicitis Patients Using Nonparametric Expected Maximum(NPEM) Algorithm

Jin-Pil Burm*, Jun-Shick Choi*, Stanford Jhee** and Mark A. Gill**

College of Junior Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea

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

***School of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, University of Southern California,
Los Angeles, CA 90033, USA*

Abstract—Population pharmacokinetics for gentamicin were compared with 24 American patients (16 male and 8 female) and 16 Korean-American appendicitis patients(12 male and 4 female). Two to six blood specimens were collected from all patients at the following times: just before a regularly scheduled infusion and at 1/2 hour after the end of a 1/2 hour infusion. Nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm for population modeling was used. The estimated parameters were the elimination rate constant(K), the slope of the relationship between K versus creatinine clearance(KS), the apparent volume of distribution(V), the slope of the relationship between V versus weight(VS), gentamicin clearance(CL) and the slope of the relationship between CL versus creatinine clearance and the VS(CS). The output includes a 3-dimensional plot of the joint probability density function(PDF), two marginal PDF, means, medians, modes, variance, skewness, kurtosis, and CV%. The mean K(KS) were $0.424 \pm 0.139(0.00429 \pm 0.00164)$ and $0.411 \pm 0.135 \text{ hr}^{-1}(0.00475 \pm 0.00180[\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2]^{-1})$ for American and Korean-American populations, respectively. The mean V(VS) were not different at $15.6 \pm 4.77(0.233 \pm 0.0526)$ and $15.1 \pm 3.84\text{L}(0.239 \pm 0.0492 \text{ L}/\text{kg})$ for American and Korean-American populations, respectively ($P > 0.2$). The mean CL(CS) were $6.28 \pm 1.85(0.0634 \pm 0.0191)$ and $5.70 \pm 1.77 \text{ L}/\text{hr}(0.0701 \pm 0.0215 \text{ L}/\text{kg}[\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2])$ for American and Korean-American populations, respectively. There are no differences in gentamicin pharmacokinetics between American and Korean-American appendicitis patients.

Keywords □ Gentamicin, population pharmacokinetics, American, Korean-American appendicitis patient, nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm, Bayesian analysis.

치료적 약물농도 검사(therapeutic drug monitoring, TDM)와 환자 개개인에 대한 투여계획의 관심이 최근들어, 우리나라를 비롯해 일본 및 중국 등 아시아 국가에서 늘어나고 있다.^{1,2)} 우리나라에서는 Bayesian 약물동태학 프로그램이 이용되고 있으나, 이 Bayesian법을 위한 모집단 약물동태학적 변수로

외국인의 변수를 사용하고 있으며 최근에 약물동태학에 있어서 인종간에 차이가 있음이 보고가 되고 있다.^{3, 5)}

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

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

합리적으로 치료하는 데 있다.⁶⁻¹⁰ 이 모집단 약물동태학을 모델화하는 대표적인 방법에는 표준2단계(standard two-stage, STS)법 모수적 비선형 혼합효과 모델화(nonlinear mixed effect modeling, NONMEM)법,¹²⁻¹⁴ 비모수적 최우도(nonparametric maximum likelihood, NPML)법^{15,16} 및 비모수적 기대 최대치(nonparametric expected maximum, NPEM)법¹⁷ 등이 있다. 최근에 NPEM방법에 의한 약물동태학 모델화가 몇몇 연구자에 의해 보고되어 있다.¹⁷⁻²⁰ 저자 등은 이 NPEM방법을 사용하여 미국인과 재미 동포 충수돌기염 수술환자에서 겐타마이신의 모집단 약물동태학적 변수를 찾아 투여계획에 이용하며 또한 두 인종간에 차이를 비교하였다.

실험 방법

환자 집단—남가주 대학(University of Southern California, USC) 병원에 입원한 미국인(남 16, 여자 8)과 재미동포(남 12, 여 4) 충수돌기염 수술환자를 대상으로 하였다. 모든 환자들은 정상 신기능을 갖지 않거나(혈청 크레아티닌>2.5 mg/dl) 체중이 40 kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염이 있는 환자는 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 겐타마이신과 크린다마이신 600 mg을 8시간 간격으로 병용투여하였다. 환자 개개인의 겐타마이신의 초기 용량(loading dose, LD)은 다음 식에 의해 투여하였으며

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

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

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

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

IBW; ideal body weight(kg)

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

$$M.D = \frac{\text{Desired } C_{p_{\max}} (K) (V) (1 - e^{-KT})}{1 - e^{-Kt}}$$

$$K = 0.0034Ccr + 0.01$$

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

t: infusion time(hr) T: dosing interval(hr)

Ccr: creatinine clearance(mL/min) Scr: 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.

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

$$Vd = \frac{MD(1 - e^{-Kt})}{(K) (t) [\text{actual } C_{p_{\max}} - \text{actual } C_{p_{\min}}(e^{-Kt})]}$$

$$C_{p_{\max}} = C_{\text{peak}} (e^{K\Delta\tau})$$

$$C_{p_{\min}} = C_{\text{trough}} (e^{K\Delta\tau})$$

Δt : time interval between peak and trough(hr)

$\Delta\tau$: time interval between actual $C_{p_{\max}}$ ($C_{p_{\min}}$) and C_{peak} (C_{trough}) (hr)

겐타마이신 분석—혈청 겐타마이신 분석은 USC 병원의 임상검사에서 enzyme multiplied immunoassay technique(EMIT, Syva Auto-Lab 6000 system, Palo Alto, Calif.)에 의해 결정하였다. 분석오차는 겐타마이신 농도(C)에 대한 표준편차(SD)의 다음 다항식에 의해 분석오차의 양상을 알 수 있으며, 각 혈중도에 분산(SD^2)의 역수로 가중치를 주므로서²¹ 정확한 약물동태학적 변수의 모델화를 할 수 있다.

$$SD(\text{mcg/mL}) = 0.2061 - (0.0081C) + (0.0098C^2)$$

NPEM 분석—환자의 각 혈중농도를 포함한 이상의 모든 임상정보가 Roger W. Jelliffe 등²²이 개발한 USC * PACK PC 프로그램내의 PASTRX 프로그램에서 정리되어진 후 NPEM 프로그램으로 분석하였다. 1-콤포트먼트 모델을 위한 모집단 약물동태학적 변수는 2개의 변수를 사용한 4가지 방법으로 하였다. 첫째, 소실속도상수(K)와 겉보기 분포용적(V)을 분석하였다. 둘째, K와 크레아티닌 클리어런스(Ccr)의

Table I—Characteristics of American and Korean-American appendicitis patients

Type of Patients	Number (female)	Age (year)	Weight (kg)	Creatinine Clearance (mL/min/1.73 m ²)
American	24(8)	29.2± 9.80	66.7± 11.2	101.1± 18.0
Korean-American	16(4)	35.5± 11.3	63.3± 10.3	85.8± 10.3
Mean ± SD				

상관비(KS, $K = KS \times Ccr + KI$)와 체중과 V와 상관비(VS, $V = VS \times WT$)를 분석하였다. 이때 KI는 non-renal intercept로 0.00693 hr⁻¹로 고정하였다. 셋째, 겐타마이신 클리어런스(CL)와 V를 분석하였다. 넷째, CL과 Ccr 및 V의 상관비(CS, $CL = (CS \times Ccr \times CI / V)$)와 VS를 분석하였다. 이때 CI는 nonrenal clearance intercept로 0.00255로 고정하였다. NPEM 방법은 정규분포 가정 하에 분석치 않으므로 각 변수의 범위는 K는 0~1.2 hr⁻¹, KS는 0~0.017(hr·mL/min/1.73 m²)⁻¹, V는 0~50L, VS는 0~0.5L/kg, CL는 0~15L/hr 및 CS는 0~0.2 L/kg(hr·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 적을 수록 이론적 모형이 제시하는 가능성과 실제 자료가 가지는 가능성의 차이는 적어진다. 분석결과는 3차원적으로 두 변수의 결합(joint) 확률밀도함수(probability density function, PDF)를 30×30의 900 그리드상에 변수의 크기를 보여주며 또한 2차원적으로 주변(marginal) PDF을 표현하였다. 또한 각 변수의 평균값(means), 중앙값(medians), 최빈값(mode), 표준편차(S.D), 분산(variance), 비대칭도(skewness), 첨도(kurtosis), 변이계수(coefficient of variation, CV%) 및 상관계수(correlation coefficient) 값을 나타내주었다.

Bayesian 분석—우리가 찾은 새 모집단 약물동태학적 변수를 사용하여 각 환자를 Bayesian분석을 하였다. 이 분석은 USC*PACK PC 프로그램내의 Bayesian 방법을 사용하였다. Bayesian분석은 다음 식으로 표현된다.²³⁾

$$\sum \frac{(Cobs - Cmod)^2}{SD^2_{Cobs}} + \sum \frac{(Ppop - Pmod)^2}{SD^2_{Ppop}}$$

측정된 환자의 혈중농도(Cobs)와 모델 fitting한 후 농도(Cmod) 그리고 모집단 약물동태학 변수(Ppop)와

모델 fitting한 변수(Pmod)의 차에 자승을 그 분산(SD)²값으로 나누었을 때 합이 최소가 될 때의 변수를 찾는다.

통계처리—두 변수간의 차이는 Student's t-test로 검정하였으며 환자 특성은 Wilcoxon rank sum test을 사용하여 p값이 0.05보다 적을 때 유의차가 있는 것으로 처리하였다.

결 과

환자 집단—미국인과 재미동포 충수돌기염 수술 환자의 특성은 Table I과 같다. 체중은 미국인이 66.7±9.8 kg으로 재미동포 63.3±11.2에 비해 약간 무거웠고 나이는 재미동포가 35.5±11.3세로 미국인 29.2±9.8보다 많아 크레아티닌 클리어런스는 재미동포가 낮았다.

K와 V의 변수화—미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 K와 V의 변수화는 주기가 47과 35에서 로그-우도치가 각각 -44.640과 -88.228이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table II, III 및 IV와 같으며 3차원적인 두 변수의 결합 PDF와 2차원적인 주변 PDF는 Fig. 1과 같다. 이 두 변수의 상관계수는 미국인과 재미동포에서 각각 -0.533과 -0.690이었다. 이상에서 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 K와 V값에는 유의성 있는 차이가 없었다(p>0.2).

KS와 VS의 변수화—미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 KS와 VS의 변수화는 주기가 50과 56에서 로그-우도치가 각각 -44.610과 -99.141이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table II, III 및 IV와 같으며 3차원적인 두 변수의 결합 PDF와 2차원적인 주변 PDF는 Fig. 2와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 미국인과 재미동포에서 각각 -0.516과 -0.617이었다. 이상에서 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 KS와 VS

Table II—New population parameters of gentamicin American appendicitis patients using nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm

Parameters	Mean	SD	CV%	Median	Mode	Skewness	Kurtosis
K	0.424	0.139	32.7	0.360	0.388	1.675	5.89
V	15.6	4.77	30.6	15.0	16.2	0.781	3.73
KS	0.00429	0.00164	38.3	0.00432	0.00470	1.672	5.81
VS	0.233	0.0526	22.6	0.224	0.237	1.462	5.46
CL	6.28	1.85	29.5	5.97	6.35	2.523	11.2
V	15.5	4.73	30.5	15.0	16.2	0.831	3.89
CS	0.0634	0.0191	30.2	0.0508	0.0552	1.53	1.41
VS	0.234	0.548	23.4	0.199	0.211	5.26	4.78

$$K = KS \times Ccr + KI, V = VS \times WT, CL = (CS \times Ccr + CI) / V$$

Table III—New population parameters of gentamicin in Korean-American appendicitis patients using nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm

Parameters	Mean	SD	CV%	Median	Mode	Skewness	Kurtosis
K	0.411	0.135	32.9	0.418	0.508	-1.09	3.08
V	15.1	3.844	25.4	15.0	16.2	0.422	3.12
KS	0.00475	0.00180	38.0	0.00432	0.00470	0.331	4.14
VS	0.239	0.0492	20.6	0.224	0.237	0.220	2.07
CL	5.70	1.77	31.1	5.22	5.59	-1.760	3.74
V	15.5	3.61	23.3	15.0	16.2	0.360	3.66
CS	0.0701	0.0215	30.7	0.0600	0.0647	-0.289	3.46
VS	0.239	0.0527	22.0	0.224	0.237	0.683	2.50

$$K = KS \times Ccr + KI, V = VS \times WT, CL = (CS \times Ccr + CI) / V$$

Table IV—Comparison of new population parameters of gentamicin in American and Korean-American appendicitis patients using nonparametric expected maximum(NPEM) algorithm

Parameters	American			Korean-American		
	Mean	SD	CV%	Mean	SD	CV%
K	0.424	0.139	32.7	0.411	0.135	32.9
V	15.6	4.77	30.6	15.1	3.84	25.4
KS	0.00429	0.00164	38.3	0.00475	0.00180	38.0
VS	0.233	0.0526	22.6	0.239	0.0492	20.6
CL	6.28	1.85	29.5	5.70	1.77	31.1
V	15.5	4.73	30.5	15.5	3.61	23.3
CS	0.0634	0.0191	30.2	0.0701	0.0215	30.7
VS	0.234	0.0548	23.4	0.239	0.0527	22.0

$$K = KS \times Ccr + KI, V = VS \times WT, CL = (CS \times Ccr + CI) / V$$

값에는 유의성 있는 차이가 없었다($p > 0.2$).

CL와 V의 변수화—미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CL와 V의 변수화는 주기가 48과 49에서 로그-우도치가 각각 -44.148과 -88.190이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table II, III 및 IV와 같으며 3차원적인 두

변수의 결합 PDF와 2차원적인 주변 PDF는 Fig. 3과 같다. 이 두 변수의 상관계수는 미국인과 재미동포에서 각각 -0.400과 -0.153이었다. 이상에서 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CL와 V값에는 유의성 있는 차이가 없었다($p > 0.2$).

CS와 VS의 변수화—미국인과 재미동포 충수돌기

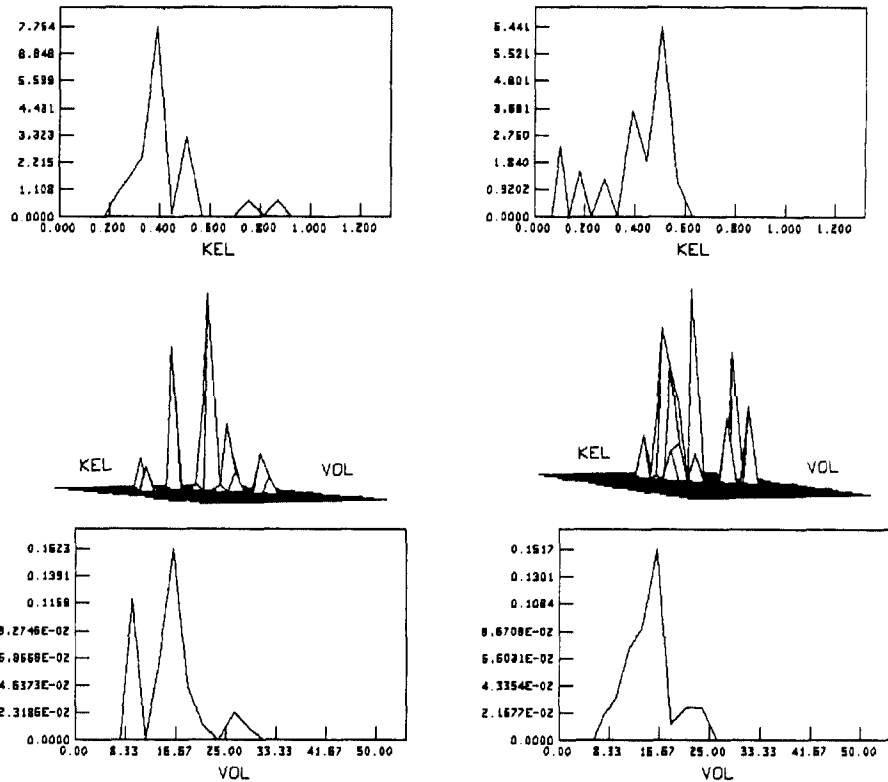


Fig. 1—Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two marginal probability density function(top and bottom) using the elimination rate constant(K) and the apparent volume of distribution(V) for 24 American patients(left) and 16 Korean-American patients(right).

염 환자에서 CS와 VS의 변수화는 주기가 57과 63에서 로그-우도치가 각각 -45.873 과 -95.588 이었다. 두 변수의 평균값, S.D, CV%, 중앙값, 최빈값, 비대칭도 및 첨도는 Table II, III 및 IV와 같으며 3차원적인 두 변수의 결합 PDF와 2차원적인 주변 PDF는 Fig. 4와 같다. 이 두 변수의 상관계수는 미국인과 재미동포에서 각각 -0.142 와 -0.337 이었다. 이상에서 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 CS와 VS값에는 유의성 있는 차이가 없었다($p>0.2$).

Bayesian 분석—USC * PACK PC 프로그램 내에서 사용하고 있는 겐타마이신의 일반적인 환자 모집단 변수는 VS가 0.250 L/kg , KS가 $0.00318(\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)$ 및 KI가 0.00693 hr^{-1} 이다. 이 연구에서 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자의 새 변수는 VS가 각각 0.233 ± 0.0526 , $0.239 \pm 0.0492 \text{ L/kg}$ 이었으며 KS는 각각 0.00429 ± 0.00164 , $0.00475 \pm 0.00180 (\text{hr} \cdot \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)$ 이었다. 이들 값을 사용하여

모든 환자를 다시 Bayesian 분석을 한 후, 구한 변수의 평균값은 Table V와 같다. 미국인 충수돌기염 환자에서 VS, KS, K 및 KI값이 유의성($P<0.01$)이 있는 차를 나타내고 있으며 재미동포 환자에서도 VS와 KI에서 유의성($P<0.01$) 있는 차를 나타내고 있다. 이와 같이 어떤 환자 집단에서 새로운 변수를 찾아서 환자 개개인에게 투여설계를 함으로서 정확하고 효과적인 치료를 할 수 있다.

고 찰

임상에서 환자 개개인에 대해 투여설계를 해야하는 이유는 환자간의 개체 차가 있기 때문이다. 즉 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능의 차이가 있으며 또한 병용투여한 약물의 분포의 영향, 흡연, 음주 등의 차이가 있다.

일반적으로 혈중농도에서 아미노배당체 항생제의

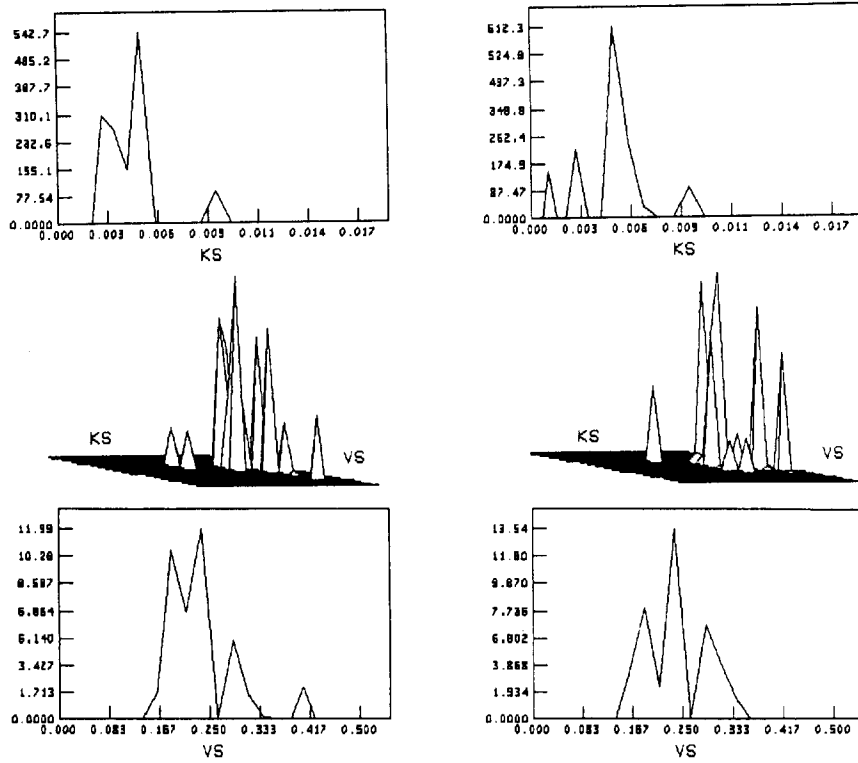


Fig. 2—Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two marginal probability density function(top and bottom) using the slope of the relationship between K versus creatinine clearance(KS) and the slope of the relationship between V versus weight(VS) for 24 American patients(left) and 16 Korean-American appendicitis patients(right).

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.^{20,24)} Bayesian 분석방법은 이런 모든 점을 고려하는 가장 정확한 방법이다.²⁵⁻³⁰⁾ 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.³¹⁻³³⁾

모집단 약물동태학 모델방법에는 Naive pooling, Hierarchical Bayesian(HB) 및 standard two-stage

method(STS)법이 있다.^{34,35)} STS법은 첫단계에서 비선형 최소자승회귀분석에 의해 각 환자의 변수를 구한 후 평균값과 표준편차의 도수분포를 검사하는 방법이다. 그러니 이런 방법들은 계획된 실험방법에 의해 구해지며 여러 차례의 혈액채취와 그에 따른 비용 등으로 임상에서 이용되기는 어려움이 있다. 최근에 임상에서 실제 사용할 수 있는 모집단 약물동태학 모델방법에는 정규분포 가정 하에서 주로 소표본에 이용되는 모수적 방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 NONMEM방법¹²⁻¹⁴⁾이 있다. 이 방법이 최초의 모집단 약물동태학 모델 프로그램으로 각 변수의 평균값과 표준편차 및 분산값을 보여준다. 이 방법을 좀더 개선한, 정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 NPML방법^{15,16)}과 Schumitzky가 개발한 NPEM 방법¹⁷⁾이 있다. 이 방법은 각 환자에서 한차례의 혈액채취만으로도

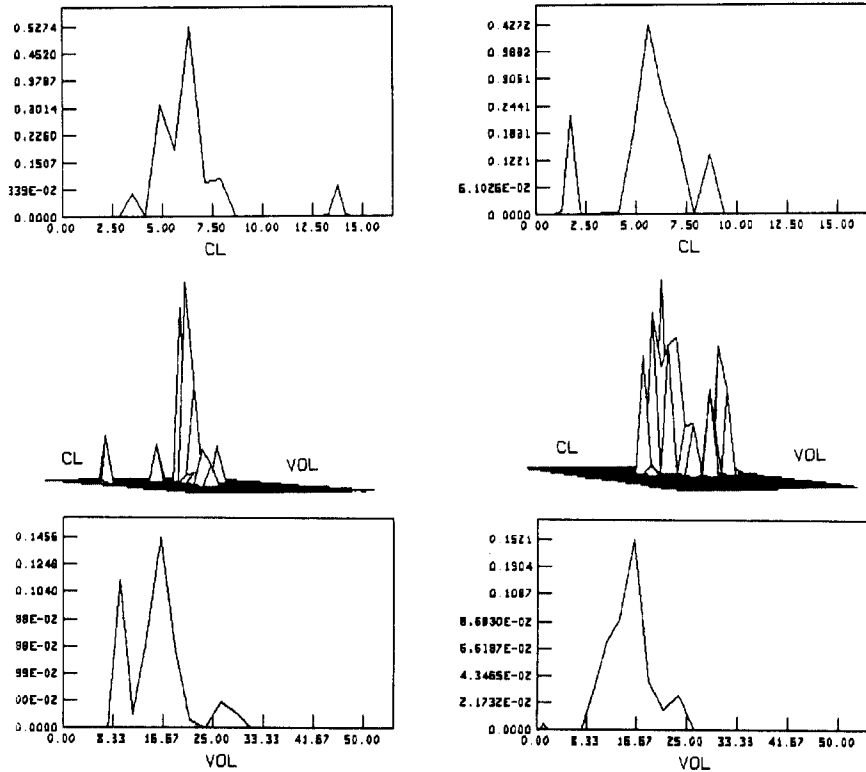


Fig. 3—Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two marginal probability density function(top and bottom) using the gentamicin clearance(CL) and the apparent volume of distribution(V) for 24 American patients(left) and 16 Korean-American appendicitis patients(right).

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

Parameters	American		Korean-American	
	General Parameter	New Parameter	General Parameter	New Parameter
VS	0.246±0.039	0.227±0.036**	0.265±0.041	0.226±0.056**
KS	0.0036±0.0008	0.0041±0.0012**	0.0038±0.0010	0.0045±0.0014
K	0.377±0.069	0.421±0.102**	0.338±0.107	0.405±0.143
KI	0.00696±4.37-05	0.00693±1.62-05*	0.00696±0.0011	0.00692±6.45-05**

Mean±SD *P<0.05 **P<0.01

분석가능하며 환자 개개의 변수를 구하지 않고 전 변수를 pooling하여 기대되는 최대치가 두 변수간에 어떤 결합 확률밀도함수로 나타나는가를 보여주며 변수를 구하게 된다.

본 연구에서는 미국인과 재미동포 충수돌기염 수술환자의 Bayesian 분석을 위한 모집단 약물동태학적 변수를 이 NPEM방법을 이용하여 찾아서 투여계획에 이용하며 두 인종간의 차이를 비교하였다. 약물동태

학의 인종간에 차이에 대한 연구가 많은 약물에서 보고되어 있으나^{3, 5)} 대부분 간에서 대사 되어지는 제제였다. 예를 들면, Potkin 등³⁶⁾과 Lin 등³⁷⁾은 아시아인과 코카시안 환자에서 할로페리돌의 혈중농도에 차이가 있다고 보고하였다. 신장으로 배설되는 약물로는 Honda 등³⁸⁾이 코카시안이 리튬 클리어런스과 분포용적이 다른 인종에 비해 더 높았다고 보고했으나 다른 약물동태학 연구³⁹⁾에서는 인종간에 차이가 없

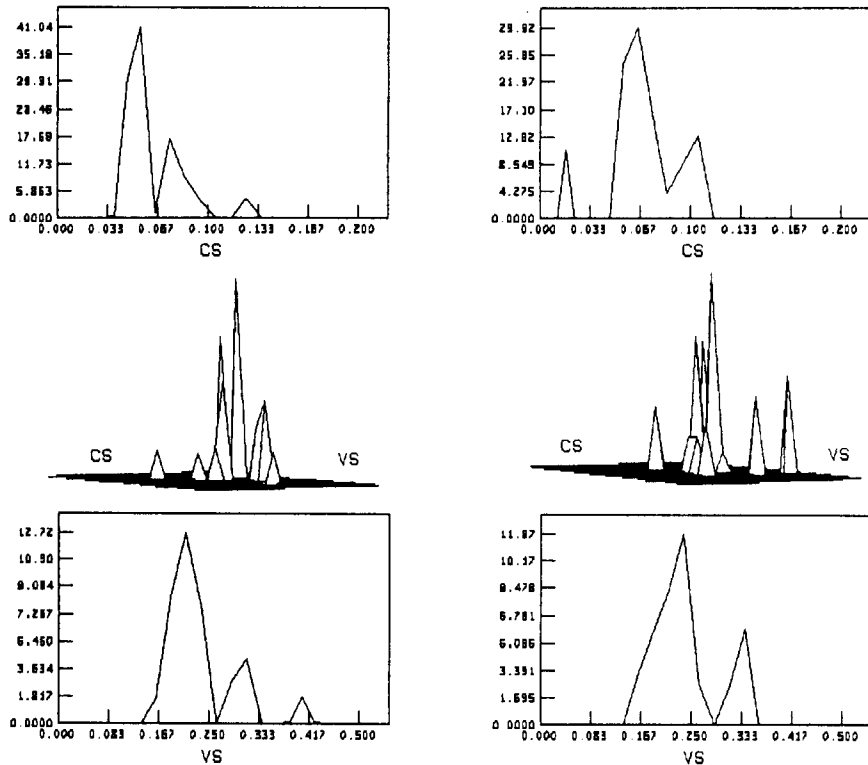


Fig. 4—Three-dimensional plot of the joint probability density function(middle) and two marginal probability density function(top and bottom) using the slope of the relationship between CL versus creatinine clearance, the VS(CS) and the slope of the relationship between V versus weight(VS), for 24 American patients(left) and 16 Korean-American appendicitis patients(right).

다고 보고하였다.

젠타마이신은 그람음성 감염증에 전세계적으로 폭넓게 사용되는 아미노배당체 항생제⁴⁰⁾로 신장 및 청각장애 등의 부작용⁴¹⁾으로 TDM이 요구되는 약물이다. 위에서 언급한 NPEM방법과 다른 약물동태학 모델화하는 프로그램이 미국에서는 임상에서 사용되고 있으나 아직 우리나라에서는 이용되고 있지 않으므로 미국에서 미국인과 재미동포환자에서 젠타마이신의 약물동태학의 차이를 비교한 결과 인종간에 차이가 없었다. 또한 한국인과 재미동포 및 미국인과의 비교도 필요할 것으로 생각되며 국내에서는 이러한 프로그램을 이용하여 투여설계가 가능하리라 사료된다.

결 론

비모수적 가대최대치(NPEM) 연산방법을 이용한 24명의 미국인과 16명의 재미동포 충수돌기염 수술

환자에서 젠타마이신의 모집단 약물동태학을 비교한 결과 평균 K값은 미국인과 재미동포 환자에서 각각 0.424 ± 0.139 및 $0.411 \pm 0.135 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 V는 각각 15.6 ± 4.77 및 $15.1 \pm 3.84 \text{ L}$ 로 유의성 있는 차($P > 0.2$)가 없었다. 평균 KS는 미국인과 재미동포 환자에서 각각 0.00429 ± 0.00475 및 $0.00475 \pm 0.00180 (\text{hr} \cdot \text{mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 이었으며 VS는 각각 0.233 ± 0.0526 및 $0.239 \pm 0.0492 \text{ L/kg}$ 로 유의성 있는 차($P > 0.2$)가 없었다. 평균 CL는 미국인과 재미동포 환자에서 각각 6.28 ± 1.85 및 $5.70 \pm 1.77 \text{ L/hr}$ 이었으며 CS는 각각 0.0634 ± 0.0191 및 $0.0701 \pm 0.0215 \text{ L/kg}(\text{hr} \cdot \text{mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2)$ 로 유의성 있는 차($P > 0.2$)가 없었다. 이상에서 미국인과 재미동포 충수돌기염 환자에서 젠타마이신의 약물동태학은 인종간의 유의성 있는 차이가 없었다.

문 헌

- 1) 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**, 36-39 (1987).
- 2) Shin, H. T.: Development of therapeutic drug monitoring program. *J. Kor. Med. Associ.* **31**, 369-374 (1988).
- 3) Bond, W. S.: Ethnicity and psychotropic drugs. *Clin. Pharm.* **10**, 467-470 (1991).
- 4) Kalow, W.: Ethnic differences in drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.* **7**, 373-400 (1982).
- 5) Wood, A. and Zhou, H.: Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin. Pharmacokinet.* **20**, 350-373 (1991).
- 6) Sheiner, B. B., Beal, S., Rosenberg, B. and Marathe, V. V.: Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **31**, 294-305 (1979).
- 7) Maire, P. H., Jelliffe, R. W. and Dumarest, C.: *Contrôle adaptatif optimal des posologies: expérience des aminosides en gériatrie* In: Venot A, Degoulet P, eds. Informatique et médicaments, comptes rendus du colloque AIM-IF et IRT. Paris; December 1989. In: Degoulet PA. Volume 2 of Informatique et Sainte. Paris: Springer Verlag, **2**, 154-169 (1989).
- 8) Jelliffe, R. W., Iglesias, T., Hurst, A., Foo, K. and Rodriguez, J.: Individualizing drug dosage regimens: A review with comparison of two types of pharmacokinetic models of gentamicin, three methods of fitting serum level data and d-optimal versus conventional monitoring strategies. *Clin Pharmacokinet* (in press).
- 9) 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**, 1165-1171 (1990).
- 10) Vozeh, S. and Steimer, J. L.: Feedback control methods for drug dosage optimization. *Clin. Pharmacokinet.* **10**, 457-476 (1985).
- 11) Jelliffe, R. W.: *Clinical applications of pharmacokinetics and control theory: planning, monitoring, and adjusting dosage regimens of aminoglycosides, lidocaine, digitoxin and digoxin*. In Maronde, R. F., eds. Topics in clinical pharmacology and therapeutics. New York, Springer-Verlag, 26-82 (1986).
- 12) Beal, S.: Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab. Rev.* **16**, 173-193 (1984).
- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) Mallet, A.: A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. *Biometrika*, **73**, 645-656 (1986).
- 16) Mallet, A., Mentre, F., Steimer, J. L. and Lookiec, F.: Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics with application to cyclosporine. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **16**, 311-327 (1988).
- 17) Dodge, W. F., 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**, 25-31 (1991).
- 18) Gill, M. A., Okamoto, M. P., Nakahiro, R. K., Chin, A., Inagaki, K. and Sclar, D.: Pharmacokinetic population parameters for aminglycosides in cholecystitis patients. *Ther. Drug. Monit.* **14**, 107-111 (1992).
- 19) Gilman, T. M., Brunnemann, 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**, 93-99 (1993).
- 20) 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).
- 21) Jelliffe, R. W.: *Explicit determination of laboratory*

- assay error patterns-a useful aid in therapeutic drug monitoring.* ASCP Clinical Pharmacology Check Sample No. DM 89-4(DM-56). Chicago, Illinois, American Society of Clinical Pathologists. (1989).
- 22) 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, pp. 13-18 (1988).
 - 23) Press, S. J.: *Bayesian statistics: Principles, models, and application.* John Wiley & Sons, Inc., Appendices 1-4, pp. 175-217 (1989).
 - 24) Sawchuk, R. J. and Zaske, D. E.: Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **4**, 183-195 (1976).
 - 25) 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**, 461-478 (1991).
 - 26) Erdmann, S. M., Rodvold, K. A. and Pryka, R. D.: An updated comparison of drug dosing methods. Part III: amonglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.* **20**, 374-388 (1991).
 - 27) Burton, M. E., Brather, D. C., Chen, P. S., Day, R. B., Huber, J. J. and Vasko, M. R.: A Bayesian feedback method for aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* **37**, 349-357(1985).
 - 28) Hurst, A. K., Iseri, K. T., Gill, M. A., Noguchi, 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**, 234-238 (1987).
 - 29) Maire, P. H., Dumarest, C., Roux, D., Chauvet, C., Vermeulen, E., Courpron, P., Brazier, J. L. and Jelliffe, R. W.: Prediction of serum amikacin concentrations in geriatrics. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* **36**, A64 (1989).
 - 30) Thomson, A. H. and Whiting, B: Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* **22**, 447-467 (1992).
 - 31) Jelliffe, R. W., Schumitzky, A. and Van Guilder, M.: Nonpharmacokinetic factors affecting aminoglycoside therapeutic precision: A simulation study. *Drug Invest.* **4**, 20-29 (1992).
 - 32) Pleasants, R. A., Sawyer, W. T., Williams, D. M., McKenna, W. R. and Powell, J. R.: Effect of four intravenous infusion methods on tobramycin pharmacokinetics. *Clin. Pharm.* **7**, 374-379 (1988).
 - 33) 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**, 552-559 (1989).
 - 34) Steimer, J. L., Mallet, A. and Mentre, F.: *Estimating interindividual pharmacokinetic variability. In variability if drug therapy: description, estimation, and control.*, ed by Rowland, M., Sheiner, L. and Steimer, J. L., Raven Press, New York, pp. 65-111 (1985).
 - 35) Racine-Poon, A. and Smith, A. F. M: *Population models. In statistical methodology in the pharmaceutical sciences.*, ed by Berry, D. A. and Marcel Dekker, pp. 139-162 (1990).
 - 36) Potkin, S. G., Shen, Y., Pardes, H., Phelps, B. H., Zhou, D., Shu, L., Korpi, E. and Wyatt, F. J.: Haloperidol concentrations elevated in Chinese patients. *Psychiatry Res.* **12**, 167-172 (1984).
 - 37) Lin, K. M., Poland, R. E., Lau, J. K. and Rubin, R. T.: Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians. *J. Clin. Psychopharmacol.* **8**, 195-201 (1988).
 - 38) Honda, Y. and Suzuki, T.: Transcultural pharmacokinetic study on lithium concentration in plasma and saliva. *Psychopharmacol. Bull.* **15**, 37-39 (1979).
 - 39) Shelley, R. K.: Are there ethnic differences in lithium pharmacokinetics and side effect?. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **2**, 337-342 (1987).
 - 40) Garrison, M. W., Zaske, D. E. and Rotschafer, J. C.: Aminoglycosides: another perspective. *DICP Ann. Pharmacother.* **24**, 267-272 (1990).
 - 41) Kahlmeter, G. and Dahlager, J. J.: Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J. Antimicrob. Chemother.* **13**, (suppl. A), 9-22 (1984).