

Gentamicin 投與에 따른 血中 및 尿中 β_2 Microglobulin 動態에 관한 研究*

서울대학교 醫科大學 內科學敎室

金承澤 · 申榮泰 · 鄭淳逸 · 崔康元

金柄國 · 李正相 · 李文鎬

= Abstract =

Changes of the Serum and Urinary Beta₂-Microglobulin in the Gentamicin Treated Patients

S.T. Kim, M.D., Y.T. Shin, M.D., S.I. Chung, M.D., K.W. Choi, M.D.

B.K. Kim, M.D., J.S. Lee, M.D. and M.H. Lee, M.D.

Dept. Int. Med, College of Medicine, Seoul National University

Gentamicin is useful to the Gram negative bacterial infection, but its nephrotoxicity is a serious problem and the incidence is probably increasing. The toxicity of gentamicin to the kidney is site-specific to the proximal tubule. In this study, we measured daily peak and trough level of gentamicin, serum creatinine, serum Beta₂-microglobulin and 24-hr urine Beta₂-microglobulin in 10 gentamicin treated patients. All the patients had their peak levels of gentamicin in the safe therapeutic range, and their trough level showed no evidence of gentamicin accumulation.

There was no patient who showed his daily serum creatinine and Beta₂-microglobulin rise significantly.

But 24-hour urine Beta₂-microglobulin showed significant rise from basal level(mean 5.8 ± 1.62×) on the 5th day of gentamicin treatment.

Thus, serial monitoring of proximal tubular function with urinary Beta₂-microglobulin excretion has potential value in the assessment of insults of gentamicin to this site.

But clinical significance of raised urinary Beta₂-microglobulin excretion in relation to the serum creatinine should be further studied.

I. 緒 論

겐타마이신(Gentamicin)은 抵抗力이 減少된 宿主에 의 感染, 病院內 感染, 交代感染등의 原因菌중 重要한 部分을 차지하고 있는 그람陰性菌에 有用하여, 臨床的으로 많이 使用하는 抗生劑의 하나이며¹⁾, 최근 겐타마이신의 使用頻도가 增加됨에 따라 이의 주요 副作用중의 하나인 腎毒性의 發現率도 增加되어, 겐타마이신 投與患者의 2~10%에서 腎毒性이 보고되고 있는 形便이다²⁾.

겐타마이신의 腎毒性은 겐타마이신이 腎實質部에 高濃度로 蓄積되는 藥理力學과 관련하여 理解될 수 있으며^{3~5)}, 實際로 겐타마이신은 腎近位細尿管 細胞에 損傷을 초래하는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

이러한 겐타마이신의 腎毒性은 나이가 많은 患者, 脫水症이 심한 患者, 投與 前 腎機能이 저하되어 있던 患者에서 頻發한다고 보고되고 있으나⁷⁾, 腎機能이 正常이었던 患者에게도 發現된다^{8,12)}.

따라서 겐타마이신 投與時 이의 腎毒性을 조기에 敏하게 反映할 수 있는 檢査의 必要性이 대두되게 되었다. 臨床的으로 널리 使用되고 있는 血清 creatinine은 腎毒性이 유발된 患者에 있어서 初期 損傷後 3日내 지 7日이 경과하여야 상승하는 것으로 알려져 있어^{8,11)}

* 본 논문은 1980년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

腎毒性的 初期診斷에는 不適當한 點이 있다. 따라서 著者는 겐타마이신이 特異적으로 腎近位細尿管에 損傷을 주는 點에 유의하여 腎近位細尿管의 機能異常을 예민하게 反映하여 주는 베타-2-마이크로글로불린(β_2 -microglobulin)을 24時間 尿에서 측정하고^{12,13)}, 이를 겐타마이신의 血中 濃度, 血清 creatinine 值, 血清 베타-2-마이크로글로불린值와 比較하여, 겐타마이신 投與時의 베타-2-마이크로글로불린의 動態를 관찰하고, 尿中 β_2 -microglobulin 值의 變化가 겐타마이신 腎毒性的 初期指標로 使用될 수 있는지의 여부를 검토하였다.

Ⅱ. 對象 및 方法

1) 對 象

1980年 3月부터 7월에 걸쳐 서울대학교병원 內科에 入院하였던 患者중 感染症으로 因하여 겐타마이신 投與가 必要하였던 10名을 對象으로 하였다. 이들은 모두 本 病院에서 抗生劑를 投與받기 前에는 겐타마이신을 包含한 다른 aminoglycoside 系의 抗生劑 및 기타 抗生劑 또는 腎毒性이 있다고 알려진 藥物을 抗與받은 過去歷은 없었다.

연령은 24세로부터 64세로 분포되어 있었으며, 男女別 構成은 男子 4名, 女子 6名이었다.

겐타마이신을 투여받을 당시의 原因으로는 肺炎이 6例로 가장 많았으나, 單純肺炎은 1例에 지나지 않았고 糖尿病에 肺炎이 同伴된 例가 2例, 氣管支喘息에 肺炎이 合併한 例가 1例, 慢性 腎不全症, 汎下垂體 機能低下症에 合併된 例가 각각 1例씩이었다. 그 외에도 產

褥期 敗血症 1例, 惡性 淋巴腫에 感染症이 合併되었던 例가 1例, 全身紅斑性 狼瘡에 感染症이 合併한 例가 1例 및 深靜脈 血栓症 患者가 1例이었다. 이들 모두 겐타마이신 單獨 投與患者는 아니었으며, 페니실린이 4例에서 세파졸린(Cefazolin)이 6例에서 각각 同時에 投與되었다. 그러나 對象患者 全員에서 全身狀態는 비교적 양호하였으며, 중독한 환자는 없었다(Table 1).

2) 檢査方法

겐타마이신의 投與量은 血清 creatinine 值의 基底值를 참고로 하여, 基底值가 정상범위에 있는 患者에게는 1.5 mg/kg 를 8時間마다 筋注 또는 靜注하였고, 基底值가 正常범위보다 增加되어 있는 患者에게는 1.5 mg/kg 를 혈청 creatinine 值로 나눈 용량을 8時間마다 투여하였다.

겐타마이신의 血中 濃度는 겐타마이신 投與 1時間後의 濃度를 最高濃度로 7.5時間 後의 濃度를 Trough 濃度로 定하였다⁴⁾. 겐타마이신 濃度 測定을 爲하여 채혈된 혈액은 얼음을 채워 운반하였으며, 곧 血清을 분리하여 -70°C 냉장고에 보관하였다.

겐타마이신 투여기간 중 혈청 creatinine 值는 제 1日에서 제 7日까지는 每日 측정하였고, 제 10日과 제 14日에도 측정하였다.

겐타마이신 投與期間 中 혈청 베타-2-마이크로글로불린은 제 1日부터 제 7日까지 매일 그리고 제 10日과 제 14日의 혈청을 모아 -20°C 에 보관하였다가 실험이 끝난 후 동시에 測定하였다.

24時間 尿中 베타-2-마이크로글로불린을 測定하기 위하여 제 1일부터 제 7일까지 매일 그리고 제 10日과

Table 1. Age, Sex, Diagnosis, and Medication of the Patients

Patients	Age	Sex	Diagnosis	Treatment
1	42	F	D.M. + Pneumonia	Penicillin + Gentamicin
2	44	F	D.M. + Pneumonia	Penicillin + Gentamicin
3	55	M	Panhypopituitarism + Pneumonia	Cefazolin + Gentamicin
4	50	M	B.A. + Pneumonia	Penicillin + Gentamicin
5	32	M	C.R.F. + Pneumonia	Cefazolin + Gentamicin
6	29	F	Puerpual sepsis	Cefazolin + Gentamicin
7	24	M	SLE + infection	Cefazolin + Gentamicin
8	27	F	Lymphoma + Infection	Penicillin + Gentamicin
9	64	F	Pneumonia	Penicillin + Gentamicin
10	52	F	Deep vein thrombosis	Cefazolin + Gentamicin

제 14일의 24시간 尿를 수집하여 0.2N NaOH 로 알칼리화시킨 후, 방부제(sodium azide)를 첨가하며 -20°C에 저장한 다음 실험이 끝난 후 동시에 測定하였다.

혈청 크레아티닌은 標準 自動分析方法으로 測定하였으며, 겐타마이신 血中 濃度는 酵素 免疫測定(Enzyme immunoassay, EMIT[®])으로, 베타-2-마이크로글로불린은 放射免疫測定法(Radioimmunoassay, Pharmacia[®])을 이용하여 각각 측정하였다.

Ⅱ. 成 績

1) 겐타마이신의 血中 濃度

겐타마이신 投與 1時間 後에 測定한 겐타마이신의 最高濃度(peak level)는 測定환자 全員에서 4.5 μg/ml에서 8.2 μg/ml 사이의 범위에 있었으며 全 治療期間을 통하여 平均 5.9±0.67 μg/ml에서 7.1±1.1 μg/ml 사이를 유지하여 겐타마이신의 血中 濃度는 効果적인 治療領域에 있었음을 알 수 있었다. 또한 겐타마이신 投與期間을 통하여 測定患者중 最高濃도가 10 μg/ml 以上 測定되었던 例는 없어 最高濃도가 毒性을 나타내는 濃도이하에 있음을 알 수 있었다.

겐타마이신의 Trough 値는 測定患者에서 0.2~2.1 μg/ml를 유지하였고, 겐타마이신 投與 全 期間을 통하여 平均 0.8±0.6~1.3±0.6 μg/ml을 유지하였다. 한 患者에 있어서 投與 第3日째 2.1 μg/ml를 나타냈으나, 제 4日째에는 2.0 μg/ml이하로 감소한 後 다시 蓄積되는 現象은 보이지 않았다. 따라서 겐타마이신의 Trough 値도 전 투여기간을 통하여 2.0 μg/ml 以下를 유지하여 組織內 겐타마이신의 蓄積現象은 없었을 것이라고 생각할 수 있었다(Fig. 1).

2) 血清 크레아티닌(creatinine)

對象患者 10例 中, 慢性 腎不全患者 및 產褥期 敗血症患者를 除外한 8例에서는 基底値가 0.9~1.2 mg/dl로 正常범위 內에 있었다. 產褥期 敗血症환자는 基底値가 2.5 mg/dl이었으나, 겐타마이신 投與 1日에는 減少하여 9.2 mg/dl이었다. 慢性 腎不全患者의 基底値는 9.2 mg/dl이었다.

겐타마이신 投與期間중 慢性 腎不全患者를 제외한 全 患者에서 血清 creatinine 値는 계속 正常범위內에 있었으며, 平均値도 1.0~1.2 mg/dl이었고, 投與 名日의 平均사이에도 統計學的 有意한 差이는 없었다. 또한 個個人의 血清 크레아티닌치도 基底値에 비해 0.5 mg/dl 이상 增加한 例는 없었다(Fig. 3).

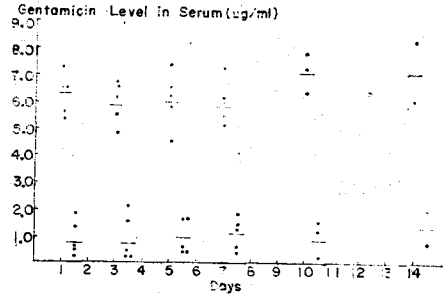


Fig. 1. Peak and trough levels of gentamicin.

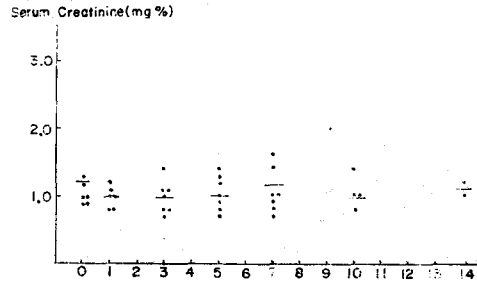


Fig. 2. Serum Creatinine changes in the gentamicin treated patients.

3) 血清 베타-2-마이크로글로불린

血清 베타-2-마이크로글로불린의 基底値는 6例에서는 正常범위內에 있었으나, 4例에서는 正常보다 상승되어 있었다. 正常보다 상승된 基底値를 가진 患者는 各各 慢性 腎不全, 全身性 紅斑性 狼瘡, 產褥期 敗血症 및 肺炎患者이었다.

겐타마이신 投與時 全 患者에 있어서 血清 베타-2-마이크로글로불린値가 基底値에 비하여 有意하게 增加하거나, 減少하는 例는 없었다. 平均値도 基底日에 2,682±1,362 μg/l이었으며 겐타마이신 投與時에는 1,870±399.1(제 2日)~2,915±1,265.7 μg/l(제 7日)의 범위內에서 있어 통계학적 有意한 差異를 發見할 수 없었다. 基底値가 높았던 患者에서도 베타-2-마이크로글로불린의 變動은 基底値가 正常범위 內에 있었던 患者

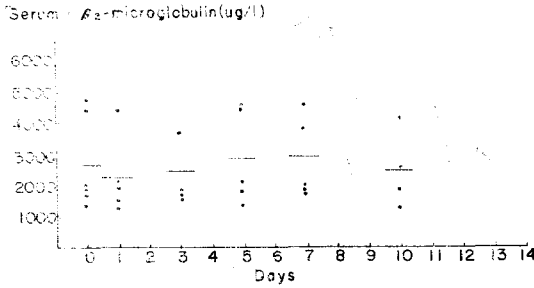


Fig. 3. Serum β_2 -microglobulin changes in the gentamicin treated patients.

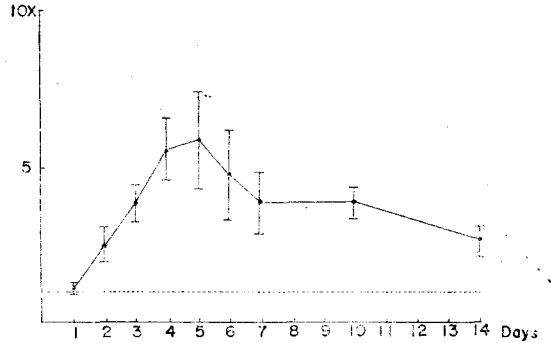


Fig. 6. 24-hour urine β_2 -microglobulin in the patients treated with gentamicin.

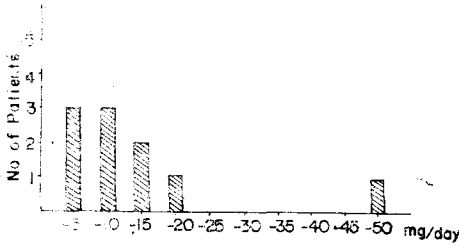


Fig. 4. β_2 -MG Peak.

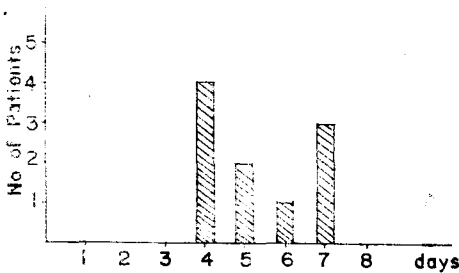


Fig. 5. Time to Peak value.

의變動과 유사하며 겐타마이신 투여중 統計學的으로 有意한 増減現象은 볼 수 없었다.

4) 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린

24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 基底値는 血清 베타-2-마이크로글로블린이 正常범위내에 있던 6

例에서는 1 mg/day 이하이었으나 血清 베타-2-마이크로글로블린이 増加되어 있던 患者 4例에서는 尿中 베타-2-마이크로글로블린도 1 mg/day 이상 배설되었다.

겐타마이신 투여시 全 患者에서 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린은 増加하는 현상을 보였으며, 24시간 배설량의 最高値가 1~5 mg/day 를 보인 患者가 3例 있었으며, 5~10 mg/day 는 3例, 10~15 mg/day 는 2例, 15~20 mg/day 는 1例 있었다. 또한 全身性 紅斑性 狼瘡患者는 24시간 尿 베타-2-마이크로글로블린이 47 mg/day 로 나와, 45~50 mg/day 의 1例를 차지하였다(Fig. 4).

겐타마이신 투여시, 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린이 最高値에 이르는 期間도 各 患者에서 差異가 있어, 第 4日에 4例, 第 5日에 2例, 第 6日에 1例, 第 7日에 3例가 各各 最高値의 베타-2-마이크로글로블린을 배설하였다(Fig. 5).

全般的으로 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린은 제 1日부터 増加하여, 平均 基底値의 1.1 ± 0.17 배에 달하고, 第 2日에는 2.5 ± 0.55 배, 第 3日에는 3.7 ± 1.52 배에 달하며, 제 4日과, 제 5日에는 各各 5.5 ± 1.62 배, 5.8 ± 1.62 배의 最高에 도달한 후 겐타마이신의 투여가 계속 되는데에도 불구하고 제 6日부터는 減少하여, 제 6日에는 4.7 ± 1.52 배, 제 7日에는 3.7 ± 1.04 배, 제 10日에는 3.7 ± 0.48 배, 제 14日에는 2.6 ± 0.52 배를 유지하였다(Fig. 6).

베타-2-마이크로글로블린의 除去率(clearance rate)도 基底日에는 0.3 ± 0.60 ml/min 이던 것이 겐타마이신 투여후 増加하여 제 1日에 0.5 ± 0.3 ml/min, 제 3

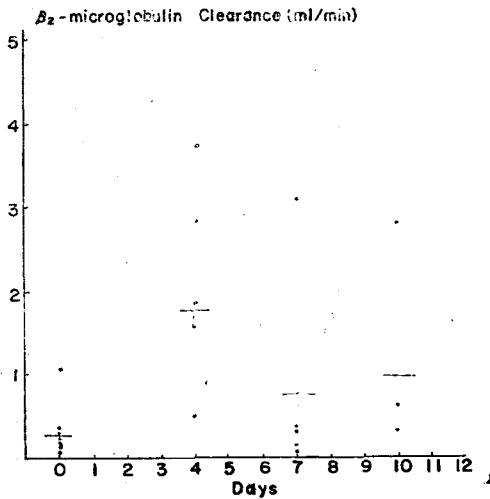


Fig. 7. β_2 -microglobulin clearance in the patients treated with gentamicin.

일에 1.3 ± 0.56 ml/min 으로 增加를 계속하여, 제 4 일에 1.8 ± 0.43 ml/min 로 最高에 도달한 후 겐타마이신 투여가 계속되더라도, 24時間 尿 베타-2-마이크로글로불린과 같은 양상으로 減少하여 제 7 일에는 1.7 ± 0.66 ml/min, 제 7 일에는 1.2 ± 1.1 ml/min 로 減少된다. 그러나 基底値에 비하면, 제 7 일 및 제 10일의 베타-2-마이크로글로불린의 除去率도 統計學的으로 有意하게 增加되어 있었다 (Fig. 7).

IV. 考 按

겐타마이신은 *Micromonospora purpurea* 에서 抽出된 aminoglycoside 系統의 抗生劑로서²⁾, 많은 種類의 그람 陰性菌에 殺菌作用을 가지며 高濃度에서는 그람 陽性菌에 對하여도 殺菌作用이 있다¹⁶⁾. 臨床적으로는 그람 陰性菌중, 特히 綠膿菌 (*Pseudomonas*) 感染症, 變形菌 (*Proteus*) 感染症, 腸內細菌 (*Enterobacter*) 感染症 및 크레브시엘라 (*Klebsiella*) 感染症에 주로 使用된다. 이러한 細菌들은 주로 病院內 感染, 交代感染 抵抗力에 缺陷이 있는 宿主에의 感染症의 重要原因을 이루고 있어¹⁾, 겐타마이신의 使用頻度は 增加一路에 있다. 本研究의 對象에 있어서도, 肺炎 단독의 感染症은 1例에 지나지 않고 感染症을 合併하기 쉬운 原疾患이 存在하였던 例가 9例에 이르고 있다. 따라서 겐타마이신의

使用頻도가 증가함에 따라, 이의 副作用 중의 [하나인 腎毒性的의 發現率도 增加되고 있다. 겐타마이신 腎毒性的은 나이가 많은 患者 投與前 이미 腎機能에 異常이 있는 患者, 脫水症이 심한 患者, 腎毒性的을 副作用으로 가지고 있는 타약제와 同時에 사용할 경우 發生頻도가 높은 것으로 보고되고 있으며^{7, 17~19)}, 겐타마이신을 使用하는 患者의 대부분이 위 患者군에 속하는 重篤한 例이기 때문에 腎毒性的이 特히 問題가 된다. 따라서 겐타마이신 使用患者의 2~10%에서 腎毒性的이 發現하는 것으로 보고되고 있다²⁾.

겐타마이신의 腎毒性的의 機轉은 아직 確實하지 않으나, 겐타마이신 投與시 腎實質에 高濃度로 蓄積되며^{3~5)}, 겐타마이신의 投與가 중단된 후에도 수주 내지 수개월 腎實質에 계속 殘留하는 이 藥劑의 藥力學이 腎毒性的의 機轉을 理解하는데 도움을 줄 것이다^{5, 20)}. 실제로 放射性 物質로 標識된 겐타마이신은 靜注 수분내에 腎近位 細胞管 細胞에서 高濃度로 발견된다²¹⁾. 또한 전자현미경에 의한 組織學的의 所見에서는 겐타마이신을 少量 投與하였을 때에도 腎近位 細胞管 細胞에 組織學的의 變化가 일어나며, 髓鞘體 (Myelin body) 라는 特徵的인 物體를 볼 수 있다. 多量의 겐타마이신 投與時에는 腎近位 細胞管 細胞의 壞死所見을 組織學的으로 증명할 수 있다²²⁾. 따라서 겐타마이신의 腎毒性的은 腎近位 細胞管의 損傷이 特徵的이며, 이에 겐타마이신의 腎毒性的은 腎近位 細胞管의 재흡수능력의 低下에 따른 絲絨體濾過率의 減少에 기인한다고 추정하는 學者도 있다^{23, 24)}.

臨床적으로 겐타마이신의 腎毒性的은 絲絨體濾過率의 減少와 尿濃縮力의 減少를 보이는 非貧尿性 急性 腎不全症이 特徵的이나⁷⁾, 그 외에도 특히 腎近位 細胞管의 異常으로 인한 醉素尿, 圓柱尿 등도 나타날 수 있다^{25, 26)}. 겐타마이신을 장기간 투여하였을 때에는 電解質의 異常도 出現하여 低칼슘血症, 低마그네슘血症 등이 發現되며²⁷⁾, 多量의 겐타마이신 투여시, 실험동물에서 糖尿가 나타날 수도 있다²⁸⁾.

이러한 겐타마이신의 腎毒性的은 앞에서 언급한 나이 많은 患者, 심한 脫水症의 患者, 腎機能의 손상이 이미 있었던 患者, 腎毒性的을 가진 타약제와 겐타마이신을 同時에 사용하는 患者 등에서 頻發하나, 腎機能이 정상이었던 患者에게서도 나타나며^{9~10)}, 特히 겐타마이신의 血中濃度가 安全治療영역 내에 있도록 投與량을 조절한 患者에게서도 나타난다^{8, 10, 11)}, 따라서 겐타마이신의 腎毒性的을 초기에 예민하게 알려주는 指標가 必要하다.

이러한 目的으로 臨床적으로 널리 쓰이고 있는 血清

크레아티닌(creatinine)値는 그 機轉은 알려지지 않고 있으나, 겐타마이신에 의하여 腎毒性이 유발된 患者에서 初期 損傷으로부터 3~7일이 경과하여야 增加하므로 腎毒性을 初期에 發見하는에는 난절이 있다^{8,11}. 겐타마이신의 血中 濃度를 測定하여 腎毒性이 나타난다고 생각되는 濃度, 즉 10 µg/ml 이하로 겐타마이신의 용량을 조절하는 방법도 있을 수 있으나, 용량조절이 잘 된 患者중에서도 腎毒性이 發見하는 수가 있다.

따라서 겐타마이신의 腎毒性이 初期 腎近位細尿管을 중심으로 나타나는 것이 알려진 후, 腎近位細尿管의 損傷時 나타나는 酵素尿, 圓柱尿, 低分子 단백질 등 에 대한 연구가 진행되는 것은 必然的이라 하겠다^{13,25,26}.

베타-2-마이크로글로블린은 淋巴組織에서 생성되어 絲絲體에서 自由로 濾過되는 分子量 11,800 정도의 低分子 단백질로 大部分이 腎近位細尿管에서 재흡수된다. 腎近位細尿管에서의 재흡수는 매우 効率的이어서, 하루 소변으로 배설되는 양은 1mg을 초과하지 않는다고 알려져 있다^{12,29~31}. 따라서 베타-2-마이크로글로블린의 尿中 배설량은 腎近位細尿管의 機能損傷을 잘 反映해 준다고 하겠다^{32,33}.

베타-2-마이크로글로블린이 腎近位細尿管에서 재흡수될 때, 이는 鹽基性 아미노산인 Lysine 과 결합상태에 있게 된다³⁴. 또한 Lysine 은 細胞膜에 아미노글리코사이드系의 抗生劑와 結合적으로 結合하는 성질이 있어³⁵, 결국 腎近位細尿管 細胞에서의 再吸收 과정에서 겐타마이신과 베타-2-마이크로글로블린은 서로 競合狀態에 놓일 수 있다. 그러나 베타-2-마이크로글로블린의 濾過量이 겐타마이신의 濾過量과 비슷하다라도 매우 많은 部分의 베타-2-마이크로글로블린의 재흡수가 일어남으로써 再吸收 과정에서의 競合만으로는 겐타마이신의 投與時 베타-2-마이크로글로블린의 尿中 배설증가를 說明할 수 없다.

Schentag 등은 aminoglycoside 抗生劑를 사용한 患者중 71%에서 24시간 尿 베타-2-마이크로글로블린의 상승을 관찰하였으며, 31%에서 血清 크레아티닌(creatinine)치의 增加를 관찰하였다. 그들은 베타-2-마이크로글로블린의 24시간 배설량이 50 mg/day 이상인 患者에서 臨牀的인 腎毒性, 즉 血清크레아티닌値의 상승을 가져오는 예가 많다고 주장하였다^{13,36}.

著者の 觀察結果를 보면, 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린은 겐타마이신 投與時, 基底値에 비하여 平均 5.8±1.62倍 增加하였는데 反하여 血中 베타-2-마이크로글로블린은 增加되지 않는 點으로 보아 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 增加는 濾過量의 增加

에 기인한 것이 아닌 腎近位細尿管의 機能損傷에 의한 재흡수장애에 기인한 것임을 알 수 있다. 또한 겐타마이신 投與患者 10例 全員에서 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 增加를 볼 수 있어 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린 測定이 겐타마이신의 初期 腎毒性을 예민하게 反映해 주는 方法임을 확인할 수 있었다.

그러나 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 배설량이 비교적 많지 않아 50 mg/day를 초과한 患者는 없었으며, 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 배설이 最高에 이르는 期日도 겐타마이신 투여후 4~7일에 있어, Schentag 등의 연구와는 상이한 양상을 보였다.

이와같은 差異는 著者の 觀察例들은 비교적 젊은 연령이었고, 進進상태 또한 양호하여 重篤한 患者가 없었던 點에 기인한다고 생각할 수 있다. 따라서 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 증가와 臨牀的 腎毒性과의 관계는 확실히 규명되지 않았으나 이들 觀察例에서 겐타마이신을 계속 投與함에도 불구하고 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린이 最高値에 達한 후 다시 감소하는 경향을 보인 點은 주목할 點이라고 하겠다. 이는 아마도 腎近位 細尿管이 初期損傷 후 회복되는 과정을 反映하는 것이라고 추정할 수 있겠으나 觀察對象이 限定되어 있고, 조직학적 증거가 없어 確실한 結論을 내릴 수는 없었다.

따라서 앞으로 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린과 臨牀的 腎毒性과의 관계는 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린의 배설양상과 더불어 추사가 必要한 것으로 생각된다.

V. 結 論

著者は 1980年 3月부터 7月까지 서울大學校病院 內科에 입원하여 겐타마이신을 投與받았던 各種 感染症患者 10例를 대상으로 겐타마이신의 血中濃度, 血清크레아티닌, 血中 및 24時間 尿 베타-2-마이크로글로블린을 測定하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 겐타마이신의 血中濃度는 最高濃度(peak level)는 4.5~8.2 µg/ml, Trough 値는 0.2~2.1 µg/ml를 유지하여 안전치로 영역내에 있었다.

2. 血清 크레아티닌(creatinine)値는 겐타마이신 投與기간중 대상 전원에서 統計學的으로 有意한 增加를 보이지 않았다.

3. 혈중 베타-2-마이크로글로블린値는 겐타마이신 投與기간중 대상 전원에서 統計學的으로 有意한 增減

을 보이지 않았다.

4. 24時間 尿 베타 -2-마이크로 글로블린은 겐타마이신 투여후 全例에서 統計學的으로 有意한 增加를 보여 제 5일에 基低值보다 平均 5.8±1.62倍 增加하였으며, 그 以後로는 減少하는 傾向을 보였다.

이상의 結果를 綜合하면 24時間 尿 베타 -2-마이크로글로블린 測定은 겐타마이신의 初期 腎毒性을 예민하게 反映한다는 事實을 알 수 있었으며, 이의 臨床的 腎毒性和의 關係는 앞으로 추시가 必要하다고 생각된다.

(本 研究를 始終 指導 校閱하여 주신 恩師 李文鎬 教授任, 崔康元 先生님, 趙普衍 先生님께 감사드리며 實驗에 많이 協助하여 주신 核醫學科 여러분께 감사드립니다.)

REFERENCES

- 1) Finland, M.: *Changing etiology of bacterial infection as related to antibacteriotherapy. J. Infect. Dis.* 122:419, 1970.
- 2) Hewitt, W.L.: *Gentamicin: toxicity in perspective. Postgrad. Med. J.* 50(suppl.):55, 1974.
- 3) Luft, F.C., Kleit, S.A.: *Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. J. Infect. dis.* 130:656, 1974.
- 4) Edward, C.Q., Smith, C.R., Barghman, K.L., Rogers, J.F., Lietman, P.S.: *Concentrations of gentamicin and amikacin in human kidneys. Antimicrob. Agents. Chemotherapy.* 9:925, 1976.
- 5) Schentag, J.J., Juoko, W.J.: *Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. Clin. Pharmacol. Ther.* 22:364, 1977.
- 6) Kosek, J.C., Mazz, R.I., Cousing, M.J.: *Nephrotoxicity of gentamicin. Lab. Invest.* 30:48, 1974.
- 7) Cronin, R.E.: *Aminoglycoside nephrotoxicity: Pathogenesis and prevention. Clinical Nephrology* 11(5):251, 1979.
- 8) Schentag, J.J., Plaut, M.E., Cerra, F.B., Wels, P.B., Walczak, P., Buckley, R.J.: *Aminoglycoside nephrotoxicity in critically ill surgical patients. J. Surg. Res.* 26:270, 1979.
- 9) Fee, W.E., Vierra, V., Lathrop, J.R.: *Clinical evaluation of aminoglycoside toxicity. J. Anti-microb Chemotherapy* 4:31, 1978.
- 10) Smith, C.R., Maxwell, R.R., Edwards, C.R., Rogers, J.F., Lietman, P.S.: *Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin. Johns Hopkin's Med. J.* 142:85, 1978.
- 11) Barza, M., Laueremann, M.: *Why monitor serum levels of gentamicin? Clin. Pharmacokin* 3:202, 1978.
- 12) Peterson, P.A., Evrin, P.E., Berggard, I.: *Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of beta₂-microglobulin, albumin, and total protein. J. Clin. Invest.* 48:1189, 1969.
- 13) Schentag, J.J., Sulfion, T.A., Plant, M.E., Jusko, W.J.: *Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary beta₂-microglobulin. J. Med.*, 9:201, 1978.
- 14) Siber, G.R., Echeverria, P., Smith, A.L., Paisley, J.W. Smith, D.H.: *Pharmacokinetics of Gentamicin in children and adults. Ann. Int. Med.*, 85:183, 1875.
- 15) Weinstein, M.J., Luedemann, G.M., Oden, E. M., Wagman, G.H., Rosselot, J.P., et al.: *Gentamicin, a new antibiotic complex from micromonospora. J. Med., Chem.* 6:463-464, 1:63.
- 16) Simberkoff, M.S., Rahal, J.J.: *Parenteral aminoglycoside antibiotics 1977 Clinical Use N.Y. State J. Med.*, 77:81, 1977.
- 17) Barshay, M.E., Kaye, J.H., Goldman, R. et al.: *Acute renal failure in diabetic patients after intravenous infusion pyelography. Clin. Neph.* 1:35, 1973.
- 18) Barr, G.A., Mazze, R.I., Causins, M.J. et al.: *An animal model for combined methoxyflurane and gentamicin nephrotoxicity. Br. J. Anesth.* 45:306, 1973.
- 19) Baglis, C., Helmet, R., Rennke, R., Brenner, B.M.: *Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. Kidney Int.* 12:344, 1977.
- 20) Kahlmeter, G. Kamme, C.: *Prolonged excretion of gentamicin in a patient with unimpaired*

- renal function. *Lancet* 1:286, 1975.
- 21) Jerrauld, R., Silverblatt E.J.: *Gentamicin may enter the renal proximal tubule cell across the luminal membrane. 17th Interscience Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Abst.* 349, 1977.
- 22) Houghton, D.C., Hartnett M., Campbell-Boswell M. et al.: *A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. Am. J. Path.* 82:859, 1976.
- 23) Wright, F.S.: *Intrarenal regulation of glomerular filtration rate., N. Engl. J. Med.* 291: 135, 1974.
- 24) Thurán, K., Boylan J.W.: *Acute renal success, the unexpected logic of oliguria in acute renal failure. Am. J. Med.* 61:308, 1976.
- 25) Adelman, R.D., Counzelman G., Spangler W., et al.: *Enzymuria: an early sign of gentamicin nephrotoxicity, Kidney Int.* 10:493, 1976.
- 26) Schentag, J.J., Gengo F.M., Plant M.E., Daner, O., Mangione, A., Juoko, W.J.: *Urinary casts as an indicator of renal tubular damage in patients receiving aminoglycosides. Antimicrob. Agents Chemother.* 16:468, 1979.
- 27) Holmes, A.M., Hesling C.M., Wilson T.M.: *Drug-induced secondary hyperaldosteronism in patients with pulmonary tuberculosis. Q.H. Med.* 39:299, 1970.
- 28) Cronin, R.E.: *Aminoglycoside induced glycosuria in the dog. Clin. Res.* 26:461, 1978.
- 29) Evrin, P.E., Peterson, P.A., Wide, L., Berggard, J.: *Radioimmunoassay of Beta₂-microglobulin in human biological fluid. Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28:439, 1971.
- 30) Evrin, P.E., Wibell, L.: *The serum levels and urinary excretion of beta₂-microglobulin in apparently healthy subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29:69, 1972.
- 31) Wibell, L.B.: *Studies on beta₂-microglobulin in patients and normal subjects. Acta. Clin. Belg.* 13(suppl. 8):14, 1976.
- 32) Maack T.: *Renal handling of low molecular weight proteins. Am. J. Med.* 58:57, 1975.
- 33) Fredriksson A.: *Renal handling of beta₂-microglobulin in experimental renal disease. Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 35:591, 1975.
- 34) Mogensen, C.E., Sølling, K.: *Studies on renal tubular protein reabsorption: Partial and near complete inhibition by certain amino acids. Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37:477, 1977.
- 35) Whelton, A., Carter, G.G., Criag, T.J., Bryant, H.H., Herbst, D.V., Walker, W.G.: *Comparison of the intrarenal disposition of tobramycin and gentamicin: Therapeutic and toxicologic answers. J. Antimicrob. Chemother.* 4(suppl.): 13, 1978.
- 36) Schentag, J.J., Plant, M.E.: *Patterns of urinary beta₂-microglobulin excretion by patients treated with aminoglycoside. Kid. Inter.* 17: 654, 1980.
- 37) Trollfors, B., Alestig, K., Krantz, I., Norrby, R.: *Quantitative Nephrotoxicity of gentamicin in nontoxic Doses. J. Infect. Dis.* 141(3):306, 1980.

