

노인에서 혈청 Cystatin C 농도를 이용한 반코마이신 투여용량 평가

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 강남세브란스병원 TDM Team²

진성준¹ · 배성창¹ · 김혜원¹ · 김혜경² · 나은주² · 안보숙² · 최준용¹ · 김창오¹ · 김준명¹ · 송영구^{1,2}

Evaluation of the Effect of Initial dose of Vancomycin using Serum Cystatin C as a Marker in Elderly Patients

Sung Joon Jin, M.D.¹, Sung Chang Bae, M.D.¹, Hye Won Kim, M.D.¹, Hye Kyung Kim, R.Ph.², Eun Joo Na, R.Ph.²

Bo Sook Ahn, R.Ph.², Jun Yong Choi, M.D.¹, Chang Oh Kim, M.D.¹, June Myung Kim, M.D.¹ and Young Goo Song, M.D.^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul Therapeutic Drug Monitoring Team², Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Background : It has been suggested that the glomerular filtration rate can be predicted on the basis of serum cystatin C concentration. The aim of this study was to investigate the clinical utility of serum cystatin C as a marker of renal function and to evaluate the effect of an initial dose of vancomycin using serum cystatin C concentration in elderly patients.

Materials and Methods : Data was collected from July 2006 to September 2008. The subjects were elderly patients (≥ 60 -years-of-age; n=number of patients) who had been treated with vancomycin. Serum concentrations of parameters including vancomycin, creatinine, and cystatin C were measured. Correlations between measured vancomycin concentrations and predicted vancomycin concentrations based on serum cystatin C or serum creatinine were compared, and the initial dose setting of vancomycin on the basis of serum cystatin C concentration was evaluated.

Results : Serum cystatin C was a good marker of renal function in comparison with serum creatinine for various doses of vancomycin in the elderly subject. In subpopulation (n=88) with normal serum cystatin C level (≤ 1.2 mg/L) who were treated with routine adult vancomycin dose (1g q 12 hours), vancomycin concentration was within the therapeutic range (5–15 mg/L) in 68 patients (77.3%), and was < 20 mg/L in 77 of the 88 patients (88.5 %).

Conclusions : Predictive prowess of serum vancomycin concentrations on the basis of the serum cystatin C concentration could be better than that based on the serum creatinine concentration in elderly patients.

Key Words : Vancomycin, Therapeutic drug monitoring, Cystatin C

서 론

신장으로 주로 배설되는 항생제의 투여용량은 환자의 크레아티닌 청소율(Creatinine clearance; Ccr)에 의해서 결정되어 왔으며, 모든 환자에게서 24시간 소변을 모아 크레아티닌 청소율을 구하는 것이 현실적으로 어렵기 때문에 주

로 혈청 크레아티닌 농도를 이용한 Cockcroft & Gault (C & G) 공식으로 크레아티닌 청소율을 구하여 사용하는 것이 보통이었다(1). 이 공식이 환자의 나이, 체중, 성별 등을 반영한 공식이기는 하지만, 크레아티닌은 사구체에서 여과가 될 뿐만 아니라 근위세뇨관에서 분비되기도 하기 때문에 개체 간 변이가 심하고, 혈청 크레아티닌 수치가 낮은 노인이나 고도비만 환자에서는 신기능이 저하된 경우에도 크레아티닌 청소율이 실제 사구체여과율(Glomerular filtration rate; GFR)에 비해 과대평가 되는 경향이 있었다(2).

반코마이신은 신장으로 배설되는 대표적인 항생제로 신독성과 이독성 등의 부작용으로 인하여 신기능에 따라 용량

Submitted : 21 May, 2009, Accepted : 19 August, 2009
Corresponding author : Young Goo Song, M.D., Ph.D.
Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 712 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : +82-2-2019-3319, Fax : +82-2-3463-3882
E-mail : imfell@yuhs.ac

조절이 반드시 필요한 약제이다. 그러나 노인에서는 혈청 크레아티닌 수치만으로는 실제 GFR이 과대평가 되는 경향으로 인해 신독성이 더 자주 발생하고 따라서 통상 성인 용량보다 감량하여 투여하는 경향이 많았다(3-5).

최근 혈청 cystatin C 농도가 GFR의 새로운 지표로 제안되고 있는데, cystatin C는 생체 내의 모든 유핵세포에서 생성되는 단백질로 여러 조건(나이, 성별, 체중, 키, 혈당 등)에서도 일정하게 안정적으로 생성되는 것으로 알려져 있다. 분자량이 작아 자유롭게 신사구체에서 여과되며, 신세뇨관에서 분비되지 않고 세뇨관 상피세포에서 재흡수 되더라도 바로 이화작용을 거쳐 분해되어 혈류 내로 돌아가지 않는 특징이 있다. 따라서 cystatin C는 GFR의 지표로서 이상적인 특징을 가지고 있는 물질이라고 할 수 있다(6-8).

본 연구의 목적은 노인에서 반코마이신의 초기 투여용량을 결정하는 지표로서 혈청 cystatin C 농도가 유용하게 이용될 수 있는지 알아보고, 노인에서 통상적으로 투여용량을 감량하는 것이 필요한지 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 및 반코마이신 농도 측정

2006년 7월부터 2008년 9월까지 단일 대학병원에서 반코마이신을 투여받고 치료적 약물농도측정(therapeutic drug monitoring, TDM)을 시행 받은 60세 이상의 환자를 대상으로 하였다(n=302명). 반코마이신은 생리적 식염수 100 mL에 조제하여 1시간 이상 정맥 내로 주입되었고, 3회 이상 투여하여 항정상태에 도달한 후 다음 약물 투여 직전 채혈하여 최저농도를 측정하였다. 채혈된 검체는 FPIA 방법(Cobas Integra 800 분석기, Roche, Mannheim, Germany)을 이용하여 혈청 반코마이신 농도를 측정하였다. 반코마이신 농도 측정시 혈청 크레아티닌 농도와 혈청 cystatin C 농도를 동시에 측정하였다. Cystatin C 농도는 gold colloidal colorimetry 방법(Hitachi 7600-110, Hitachi, Japan)을 이용하였다.

2. 신기능의 평가와 약동학 분석

다음과 같이 잘 알려진 C & G 공식에 의해 크레아티닌 청소율(Ccr)을 구하여, CAPCIL[®] (Simkin Inc., Florida, USA) 프로그램에서 반코마이신의 약동학적 변수와 최저농도 예측치를 구하였다(1).

$$Ccr \text{ (mL/min)} = [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)} / [72 \times \text{Scr (mg/dL)}]$$

(여자 : correction factor 0.8을 곱함)

혈청 cystatin C 농도를 이용하여 GFR을 구하는 공식은 아래와 같이 Larsson's 공식을 이용하였으며(9), 계산된 GFR_{cys-c}를 이용하여 CAPCIL[®] 프로그램에서 반코마이신의 약동학적 변수와 최저농도 예측치를 구하였다.

$$GFR_{cys-c} \text{ (mL/min)} = 77.24 \times [\text{serum Cys-C (mg/L)}]^{-1.2623}$$

혈청 크레아티닌 농도와 cystatin C 농도를 이용하여 CAPCIL[®] 프로그램에서 구해진 각각의 최저농도 예측치와 실제 측정된 반코마이신의 최저농도와의 상관관계를 분석하였다. 또한 혈청 크레아티닌 농도와 cystatin C 농도를 기준으로 각각 실제 측정된 반코마이신 최저농도의 분포를 알아보았다.

3. 혈청 크레아티닌과 cystatin C 농도의 상관관계

정상 범위의 혈청 크레아티닌 농도(≤ 1.0 mg/dL)를 나타낸 환자에서(n=171명) cystatin C 농도가 어떻게 분포하는지, 반대로 정상 cystatin C 농도(≤ 1.2 mg/L)를 보이는 환자에서(n=128명) 혈청 크레아티닌 농도가 어떻게 분포하는지 X-Y plotting을 통해 알아보았다.

4. 반코마이신 투여용량 평가

혈청 cystatin C 농도가 1.2 mg/L 이하이면서 반코마이신을 통상 성인용량인 1.0 g씩 12시간 간격으로 일정하게 투여 받은 환자(n=88명)만을 대상으로 반코마이신 최저농도 분석을 통해 투여용량이 적절한지 평가하였다.

5. 통계 처리

통계 분석은 SPSS 11.5 for Windows 프로그램을 이용하였으며, 특별히 언급된 경우를 제외하고는 환자들의 특성을 mean \pm S.D와 95% 신뢰구간으로 나타냈으며, 통계학적으로 유의수준은 p-value 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 반코마이신 최저농도의 실측치와 예측치의 비교

혈청 크레아티닌 농도를 이용해 예측된 예측최저농도와 실제 측정된 반코마이신 최저농도 사이의 상관관계는 $y = 0.3832x + 6.3789$ ($r^2 = 0.28$; $p < 0.001$)로 비교적 낮은 상관관계를 보인 반면, 혈청 cystatin C 농도를 이용해 예측된 예측최저농도와 실제 측정된 반코마이신 최저농도와 상관관계는 $y = 0.6174x + 3.1541$ ($r^2 = 0.54$; $p < 0.001$)로, 혈청 크레아티닌 농도를 이용한 예측치보다 훨씬 높은 상관

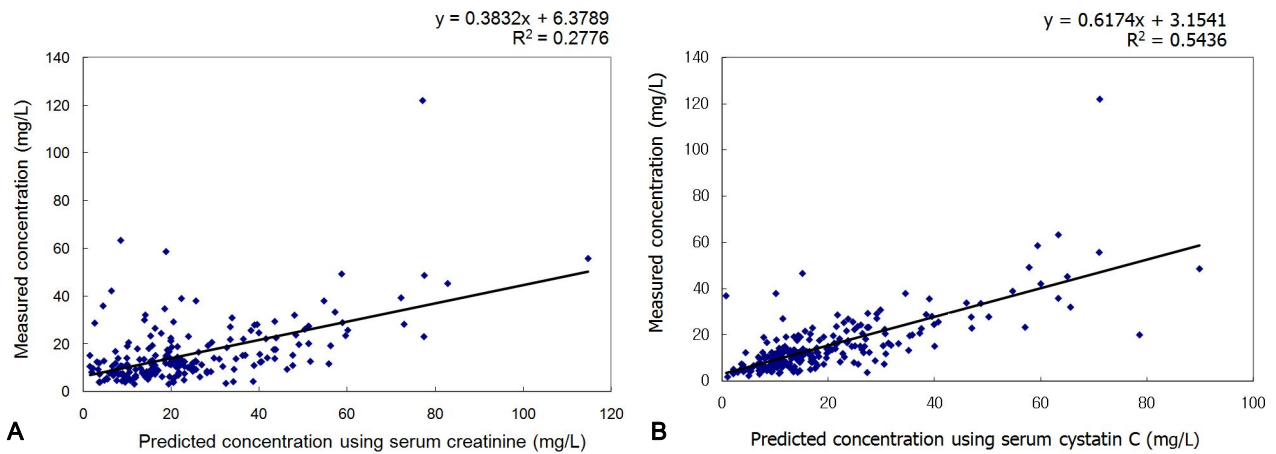


Figure 1. Correlations between measured and predicted vancomycin concentration on the basis of serum creatinine (A) and serum cystatin C (B).

관계를 보였다(Fig. 1).

2. 혈청 크레아티닌과 cystatin C 농도의 상관관계

혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위를 나타내는 경우 혈청 cystatin C 농도의 분포가 어떻게 나타나는지 알아보기 위해, 혈청 크레아티닌 농도가 1.0 mg/dL 이하인 환자에서 (n= 171) 혈청 cystatin C 농도의 분포를 표시해 보았다 (Fig. 2). 혈청 크레아티닌 농도는 정상 범위임에도 불구하고 많은 환자에서 혈청 cystatin C 농도가 1.2 mg/L 이상으로 높게 분포하는 것을 관찰할 수 있었다.

반대로 혈청 cystatin C 농도가 1.2 mg/L 이하인 환자에서 (n=128) 혈청 크레아티닌 농도를 표시한 결과 혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위보다 높게 분포하는 경우는 극히 적은 것을 볼 수 있었다(Fig. 3).

3. 반코마이신 투여용량 평가

혈청 cystatin C 농도가 1.2 mg/L 이하로 정상 신기능이 예상되는 환자들 중 반코마이신을 통상 성인 용량인 1.0g 씩 12시간 간격으로 일정하게 투여 받은 환자(n=88)들을 대상으로 반코마이신의 최저농도 분포가 적당한지 분석하였다. 이들의 일반적인 특성은 Table 1과 같았다. 이들 환자에서 반코마이신의 최저농도를 분석한 결과, 20 mg/L 이상의 높은 농도로 나타난 경우는 3명(3.4%)에 불과하였고, 5 mg/L 미만의 치료농도 아래로 나온 경우가 오히려 8명(9.1%)이나 되었다. 68명(77.3%)은 통상 치료농도 범위(5-15 mg/L) 내에 있었고, 최근 반코마이신의 최저농도를 20 mg/L까지 높게 유지하라는 권고를 적용한다면 77명(88.5%)이 치료농도 범위 내에 들었다(Table 2).

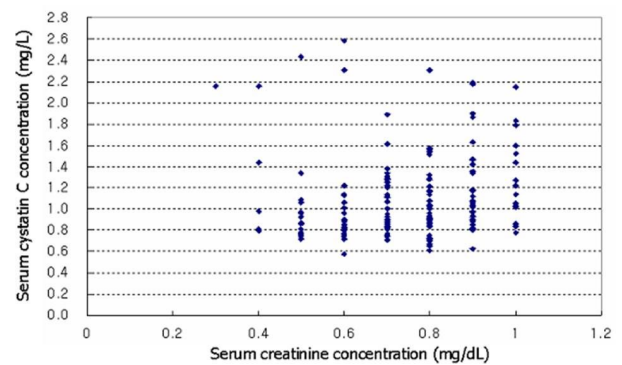


Figure 2. Distribution of serum cystatin C concentration at normal range of serum creatinine concentration (≤ 1.0 mg/dL).

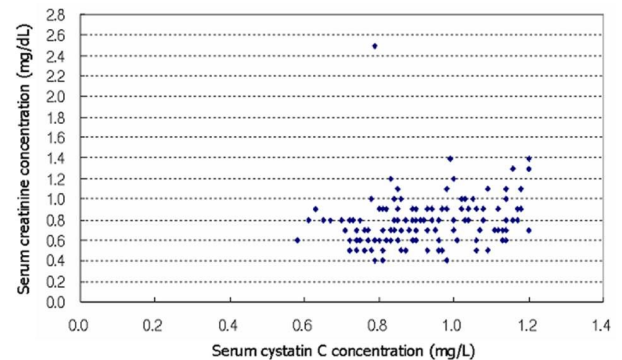


Figure 3. Distribution of serum creatinine concentration at normal range of serum cystatin C concentration (≤ 1.2 mg/L).

반면 혈청 크레아티닌 농도가 1.0 mg/dL 이하로 정상 신기능이 예상되었던 환자들 중 반코마이신을 통상 성인 용량인 1.0 g씩 12시간 간격으로 투여받은 127명의 환자를 대상으로 반코마이신의 최저 농도를 분석한 결과, 15 mg/L

Table 1. Characteristics of Patients with Normal Cystatin C Level and Treated with Routine Adult dose of Vancomycin (n=88)

Characteristics	Number*
Age (years)	68.4±5.6
Sex (Male : Female)	42:46
Body weight (kg)	58.3±10.0
Amount of 1 dose (mg/kg)	17.7±3.2
Serum cystatin C (mg/L)	0.9±0.1
Serum creatinine (mg/dL)	0.8±0.2
Pharmacokinetic parameters	
Volume of distribution (V _d , L/kg)	0.76±0.21
Clearance (Cl, mL/hr/kg)	66.2±19.6
Half-life (T _{1/2} , hour)	8.25±2.41
Peak concentration (mg/L)	29.2±7.5
Trough concentration (mg/L)	10.3±4.8

*Mean±SD

Table 2. Trough Concentration of Vancomycin in Patients with Normal Cystatin C Level and Treated with Routine Adult dose of Vancomycin (n=88)

Range of trough concentrations (mg/L)	Number (%)
<5	8 (9.1)
5-<10	39 (44.3)
10-<15	29 (33.0)
15-<20	9 (10.2)
≥20	3 (3.4)

Table 3. Trough Concentration of Vancomycin in Patients with Normal Serum Creatinine Level and Treated with Routine Adult dose of Vancomycin (n=127)

Range of trough concentrations (mg/L)	Number (%)
<5	11 (8.7)
5-<10	44 (34.6)
10-<15	31 (24.4)
15-<20	18 (14.2)
≥20	23 (18.1)

이상의 높은 농도로 나타난 경우는 41명(32.3%)이나 되었으며, 23명(18.1%)에서 20 mg/L 이상의 독성 농도를 보였다(Table 3).

고 찰

반코마이신과 같이 주로 신장으로 배설되는 항생제는 적절한 신기능의 평가와 이에 따른 투여 용량 조절이 필수적인 항생제이다(4). 권장되고 있는 반코마이신의 치료 유효 농도는 치료효과와 안전성을 고려할 때 최저농도 기준으로 5-15 mg/L를 가장 많이 권장하고 있다. 최근에는 감염 부위에 따라 심내막염에서는 10-15 mg/L, 폐렴과 수막염에

서는 15-20 mg/L를 권장하고 있으며, 지속적 점적 주입을 할 경우에는 15-25 mg/L 정도로 유지할 것을 권하기도 한다(10-13). 현재 임상에서는 신기능을 예측할 수 있는 가장 간단한 방법으로서 혈청 크레아티닌 농도를 이용한 크레아티닌 청소율을 계산하여 신기능을 예측하는 방법을 주로 이용하고 있다. 그러나 노인이나 근육량이 적은 사람에서는 혈청 크레아티닌 농도가 낮게 측정되어 실제의 신기능보다 과대평가 되는 경향이 있어, 노인에서는 통상적으로 혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위를 보이는 경우에도 신독성이 있는 약제는 감량하여 투여하는 것이 보통이었다(1-3, 14). 이와 같은 이유로 반코마이신과 아미노글리코사이드계 항생제와 같이 신독성이 있는 항생제는 노인에서의 신중한 투여가 권고되며 유럽에서는 65세 이상의 노인에서는 아예 반코마이신을 절반 용량으로 사용하라는 권고도 있다(15).

본 연구에서도 이를 뒷받침하는 결과로, 혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위인 경우에 통상 성인 용량의 반코마이신을 투여했음에도 불구하고 최저 농도가 치료 농도보다 높게 유지되는 경우가 30% 이상이나 되었다(Table 3). 이와 같은 이유로 노인에서는 혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위라고 하더라도 어느 정도의 신기능 저하를 고려하여 반코마이신의 투여 용량을 감량해서 사용하는 것이 당연하게 여겨졌던 것이 사실이다. 이번 대상 환자에서도 혈청 크레아티닌 농도가 1.0 mg/dL 이하로 정상 신기능이 기대되었던 195명의 환자 중 44명(22.6%)에서는 처음부터 반코마이신 용량을 감량하여 투여하였고, 이들 중에서는 8명(18.2%)만이 반코마이신 최저농도가 치료 유효농도보다 높게(15 mg/L 이상) 나타났다. 즉, 실제 임상에서는 혈청 크레아티닌 농도만으로 노인 환자의 신기능을 정확하게 예측하기 어렵기 때문에 처음부터 감량 투여를 하는 이유가 되는 것이다. 그러나 보다 정확하게 신기능을 예측할 수 있는 지표가 있다면 굳이 처음부터 반코마이신의 감량 투여는 필요하지 않을 수도 있다. 하지만 아직 국내에서는 약물의 치료 농도 결정에 신기능을 예측하는 지표로 혈청 크레아티닌을 대신하여 다른 지표가 사용된 연구 자료가 없었다.

최근 cystatin C 농도가 혈청 크레아티닌 농도보다 정확하게 GFR을 예측할 수 있는 새로운 지표로 제안되어 지고 있다(6-9, 14-16). Cystatin C는 120개의 아미노산으로 구성된 13,343 Da의 non-glycosylated 단백질로서 cysteine protease inhibitor의 cystatin superfamily이다. 생체 내의 모든 유핵세포에서 발현되는 "housekeeping" 유전자의 생성물로, 다양한 조건(나이, 성별, 체중, 키, 혈당 변화 등)이나 급성 염증 반응이 있는 동안에도 일정하게 안정

적으로 생성되는 물질로 알려져 있다(6). 분자량이 작아 자유롭게 신사구체에서 여과되며, 신세뇨관에서 분비되지 않고, 세뇨관 상피세포에서 재흡수 되더라도 바로 이화작용을 거쳐 분해되어 혈류 내로 돌아가지 않는 특징을 가지고 있어서, GFR의 내인성 지표(endogenous marker)로서 혈청 크레아티닌 농도보다 더 이상적인 물질이라고 할 수 있다(8). Cystatin C의 이와 같은 특성을 이용해서 신장으로 배설되는 항생제인 반코마이신의 청소율이 혈청 크레아티닌 농도보다 cystatin C 농도와 더 상관관계가 높다는 연구 결과가 보고되고 있다(7). 그러나 외국 보고와는 달리 국내에서 보고된 자료들은 cystatin C가 혈청 크레아티닌 농도보다 사구체여과율을 반영하는 데 더 우월하지는 않으며, 다만 경도와 중등도의 신기능 저하 상태 사이를 구분하는데 좀 더 민감한 것으로 보고되고 있다(17, 18). 따라서 이에 대한 연구는 향후 다양한 각도에서 지속적으로 검토해야 할 필요가 있을 것으로 생각된다. 그 일환으로 본 연구에서는 노인에서 반코마이신의 초기 투여용량을 결정하는 지표로서 cystatin C 농도가 유용하게 이용될 수 있는지 알아보고, cystatin C 농도를 기준으로 정상 신기능이 기대되는 노인에서도 통상적인 성인 투여 용량에 대해 감량 투여가 필요한지 알아보고자 한 것이었다. 이는 최근 MRSA에 대한 반코마이신 MIC의 증가와 치료 실패의 문제들이 대두되면서 보다 적절한 용량 사용을 권고하는 시점에서, 혈청 크레아티닌 보다 정확하게 신기능을 평가할 수 있는 지표를 확보한다는 점에서 매우 중요한 문제라고 생각된다(19, 20).

외국에서 보고 된 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 혈청 크레아티닌 농도를 이용하여 예측한 반코마이신 농도보다 cystatin C 농도를 이용하여 예측한 반코마이신 농도가 실제로 측정된 반코마이신 농도와 더 높은 상관관계를 나타냈으며($r^2=0.28$ vs. 0.54), 보다 정확하게 신기능을 예측할 수 있는 지표로 이용될 수 있음을 알 수 있었다. 특히 노인 환자에서 혈청 크레아티닌 농도를 기준으로 했을 때와는 달리, 정상 cystatin C 농도를 보이는 경우 통상 성인 용량(1 g씩 12시간 간격 투여)을 투여해도 치료 농도 범위보다 높게(15 mg/L 이상) 나타난 경우는 13.6%로 적었으며, 20 mg/L 이상의 독성 농도를 보인 경우는 3.4%에 불과했다. 따라서 노인에서도 보다 정확하게 신기능을 예측할 수만 있다면 통상적으로 반코마이신의 투여 용량을 감량하여 사용할 필요는 없을 것으로 사료된다. 이번 연구에서 cystatin C 농도가 혈청 크레아티닌 농도에 비해 상당히 정확하게 노인의 신기능을 예측할 수 있는 지표로 활용될 수 있을 것으로 나타난 만큼, 반코마이신의 초기 투여 용량을 결정하기 위한 지표로 혈청 크레아티닌 대신 cystatin C 농도

를 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 이와 같이 좀 더 정확한 약동학적 파라미터들을 이용한다면 저용량 사용으로 인한 내성 유도 및 치료 실패 초래를 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 고용량 사용으로 인한 신독성 등의 약물 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대한다. 그러나 아직 국내에서는 cystatin C 농도가 혈청 크레아티닌 농도보다 신기능 예측에 우월한 지표라는 자료가 충분하지 않기 때문에 향후 노인 환자뿐만 아니라 소아 환자, 말기 신부전증 환자, 투석 환자 등 다양한 환자 군에서 cystatin C의 유용성에 대한 평가가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
- 2) Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 20:707-11, 2005
- 3) Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 46:233-41, 2005
- 4) Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 25:679-87, 1990
- 5) Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 25:679-87, 1990
- 6) Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem* 38:1-8, 2005
- 7) Okamoto G, Sakamoto T, Kimura M, Ukishima Y, Sonoda A, Mori N, Kato Y, Maeda T, Kagawa Y. Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients. *Clin Biochem* 40:485-90, 2007
- 8) Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol* 94:19-27, 2003
- 9) Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic pa-

- tients. *Nephrol Dial Transplant* 21:660–4, 2006
- 10) Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 54:971–81, 2004
 - 11) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416, 2005
 - 12) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39:1267–84, 2004
 - 13) Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit JF, Similowski T, Mentec H, Mier L, Dreyfuss D. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 45:2460–7, 2001
 - 14) Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, Hasegawa H, Inoue T, Murase M, Yasukawa M, Araki H. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit* 29:261–4, 2007
 - 15) Hermida J, Tutor JC. Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin. *Ther Drug Monit* 28:326–31, 2006
 - 16) Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 36:29–34, 2000
 - 17) Choi NW, Kim JH, Lee CS, Lee CH, Kim GH, Kang CM. Relationship between serum cystatin C and glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Korean J Med* 70:672–80, 2006
 - 18) Han KH, Han SY, Kang YS, Cha DR. Serum cystatin C concentration compared with serum creatinine concentration as a marker of glomerular filtration rate. *Korean J Nephrol* 25:737–44, 2006
 - 19) Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant Staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 45 Suppl 3:S191–5, 2007
 - 20) Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 41:1159–66, 2005