

한국인에서 Vancomycin의 치료적 약물농도 평가

연세대학교 의과대학 내과학교실*, 진단검사의학과교실†, 소아과학교실‡

영동세브란스병원 TDM Team§, 영동세브란스병원 약제과¶

송영구*·§, 김혜경*·||, 노은경*·||, 이서영*·||, 안보숙*·||, 김정호†·§, 박민수†·§, 윤희정*·, 김준명*

Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Korean Patients

Young Goo Song, M.D.*·§, Hye Kyung Kim, R.Ph.*·||, Eun Kyong Roe, R.Ph.*·||

Seo Young Lee, R.Ph.*·||, Bo Sook Ahn, R.Ph.*·||, Jeong-Ho Kim, M.D.†·§

Min Soo Park, M.D.†·§, Hee Jung Yoon, M.D.* and June Myung Kim, M.D.*

Department of Internal Medicine, Laboratory Medicine† and Pediatrics‡, Yonsei University College of Medicine
Therapeutic Drug Monitoring Team§ and Department of Pharmacy¶, Yonsei Severance Hospital, Seoul, Korea

Background: We measured plasma vancomycin concentrations as a part of therapeutic drug monitoring (TDM) consultation and compared and analyzed the estimated plasma steady-state therapeutic drug levels of vancomycin obtained on the basis of measured concentrations and by population PK parameters using a PK simulation software in Korean patients to find the factors influencing the discrepancies that lie between these estimates.

Materials and Methods: We analyzed the PK parameters of the 188 patients for whom vancomycin TDM was done for 239 episodes between March, 2001 and September, 2002. The trough vancomycin plasma concentrations were measured from plasma samples that were drawn 30 minutes before a vancomycin dose. Based on the measured concentrations, we estimated the steady-state therapeutic levels (EC_m) and PK parameters (apparent volumes of distribution, V_{d_m} ; clearance, Cl_m ; and half life, $T_{1/2m}$) using the single-point linear method utilized in CAPCIL (Simkin, Inc.) software program. We compared these with the steady-state levels and PK parameters estimated based on population PK database supplied by the software (EC_p , V_{d_p} , Cl_p , and $T_{1/2p}$). We stratified and compared the values based on the patients' renal functions, body weights relative to ideal body weights, the magnitude of differences between EC_m and EC_p . Multiple logistic regression using SAS software package was done to analyze factors that significantly influence the discrepancies.

Results: One hundred and eleven were males, and 77 were females. The mean EC_m were significantly lower than the mean EC_p ($11.9 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$ vs. $19.2 \pm 19.5 \mu\text{g/ml}$). Cl_m and V_{d_m} were higher than Cl_p and V_{d_p} , respectively. The same patterns could be applied to the subclasses of patients based on renal functions and body weights. The factors that contribute to the differences in EC_m and EC_p were body weight, age, height, IBW, BUN, and Cl_{cr} , of which age, body weight, and BUN were found to be most significant by multiple regression analysis.

Conclusions: Significant sizes of discrepancies between the estimated plasma steady-state therapeutic drug levels of vancomycin obtained on the basis of measured concentrations and by population PK parameters using a PK simulation software in Korean patients necessitate adjustment of dosage and confirmation of steady-state levels by follow-up TDM. We emphasize the need for obtaining vancomycin population PK database in Korean patients.

Key Words: Therapeutic drug monitoring, Pharmacokinetics, Vancomycin

서론

접수: 2004년 5월 19일, 승인: 2004년 8월 28일
교신저자: 송영구, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과
Tel: 02-3497-3319, Fax: 02-3463-3882
E-mail: imfell@yumc.yonsei.ac.kr

Vancomycin은 세포벽 합성을 억제하여 약효를 나타내는 glycopeptide계 항생제로 페니실린에 알러지가 있거나

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), 그리고 ampicillin 내성인 *Enterococcus* 등에 1차 선택약으로 사용되고 있다(1). Vancomycin은 신독성과 이독성 등의 부작용이 있고 치료 유효농도 범위가 제한되어 있어 독성을 최소화하고 적정 사용을 유도하기 위해 혈중 농도를 측정하면서 사용하는 것이 권고되고 있다. 그러나 vancomycin에 대해 우리나라 사람을 대상으로 한 약동학적 연구가 거의 없어 vancomycin을 사용할 때 외국인을 대상으로 한 약동학적 변수를 이용하여 경험적으로 용량 조절을 하고 있는 실정이다. 본 연구에서는 외국인을 대상으로 만들어진 상품화된 software를 이용하여, vancomycin TDM (Therapeutic Drug Monitoring, 치료적 약물농도 평가)이 의뢰된 환자를 대상으로 항정상태에서 측정된 vancomycin 농도에 근거하여 예측된 최고, 최저 농도 및 약동학적 변수들과, 동일한 software에서 population pharmacokinetic (PK) database에 근거하여 예측된 값들을 비교 분석해보고 차이를 나타내는 요인을 분석해 보고자 하였다. 또한 vancomycin TDM을 통한 용량 조절에 대한 추천과 순응도를 알아봄으로써 TDM에 대한 적절성을 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

서울에 위치한 한 대학 병원에서 2001년 3월부터 2002년 9월까지 vancomycin TDM이 의뢰된 289건 중 239건을 분석하였다. Vancomycin 혈중농도가 최저 농도가 아닌 경우, 항정상태에 도달하지 않은 상태에서 채혈한 경우, 약물 투여 중에 측정된 경우, 약물의 분포가 끝나지 않은 시점에서 측정된 경우, VRE 등으로 약물 투여가 중단된 경우 등에 해당되는 50건은 분석에서 제외하였다.

1. Vancomycin 투여 방법 및 농도 측정

Vancomycin은 생리식염수 100 mL에 조제하여 1시간 이상 정맥내 주입으로 투여되었고, 신기능에 따라 12시간에서 144시간까지의 투여간격으로 사용되었다. Vancomycin을 3회 이상 투여하여 항정상태에 도달한 후 약물 투여하기 30분전 농도를 측정하였다. 채혈된 검체의 vancomycin 최저 농도는 Fluorescerce Polarization Immunoassay (FPIA) 방법(Cobas Integra 800 분석기, Roche, Mannheim, Germany; 검출 농도: 1.3-80 $\mu\text{g/ml}$)을 이용하여 분석하였다.

2. 실측 농도와 예측 농도

‘실측 농도(EC_m)’는 직접 측정된 vancomycin 농도에 근거하여, 상품화된 software인 CAPCIL[®] (Simkin Inc., Florida, USA) 프로그램에서 single-point linear 방법으로 구해진 약동학적 변수(Vd_m : 분포용적, Cl_m : 청소율, $T_{1/2m}$: 반감기)에 따라 계산된 최고/최저 농도로 정의하였다. ‘예측 농도(EC_p)’는 CAPCIL[®] 프로그램에서 제공하는 population PK database에 근거하여, 이들 환자의 평균 약동학적 변수(Vd_p , Cl_p , $T_{1/2p}$)에 따라 예측된 최고/최저 농도로 정의하였다. 실측 농도는 vancomycin 치료 유효농도 기준에 따라(최고 농도: 20-40 $\mu\text{g/ml}$, 최저 농도: 5-15 $\mu\text{g/ml}$) 평가하여 치료 유효 농도보다 높은 경우와, 치료유효 농도, 치료 유효 농도보다 낮은 경우로 분류하였다.

3. 대상 환자 분류

대상 환자들을(총 239건) 계산된 크레아티닌 청소율(creatinine clearance: Ccr)을 기준으로 신기능에 따라 I, II, III (I: Ccr \leq 40 ml/min/1.73 m², II: 40<Ccr \leq 60 ml/min/1.73 m², III: Ccr>60 ml/min/1.73 m²) 세 군으로, 이상 체중(ideal body weight: IBW) %를 기준으로 체중에 따라 a, b, c (a: \leq 90% of IBW, b: 90-110% of IBW, c: >110% of IBW) 세 군으로 임의로 분류하였다. 예측 최저농도를 기준으로 실측 최저농도와 차이가 \pm 30% 이상 차이가 있는 경우를 두 군 사이에 차이가 있는 것으로, \pm 30% 이내인 경우는 두 군 사이에 차이가 없는 것으로 정의하여, 실측 최저농도와 예측 최저농도의 차이(%dEC=(EC_m-EC_p)/ EC_p)를 기준으로 A, B, C (A: 실측 최저농도가 예측 최저농도보다 30% 초과하는 경우(%dEC>+30%)로 실측치가 예측치보다 큰 군, B: 실측 최저농도와 예측 최저농도의 차이가 \pm 30% 이내(-30%<%dEC<+30%)로 실측치와 예측치 사이에 차이가 없는 군, C: 예측 최저농도가 실측 최저농도보다 30% 초과하는 경우(%dEC<-30%, 즉 (EC_p-EC_m)/ EC_p >+30%)로 실측치가 예측치보다 작은 군) 세 군으로 분류하여, 실측 최저농도와 예측 최저농도의 차이에 영향을 미치는 요인을 분석해 보았다.

4. 분석

신기능에 따른 I, II, III군과 체중에 따른 a, b, c 각 군에서 예측치와 실측치에 차이가 있는지 비교하였다. 또한 CAPCIL[®] 프로그램에서 계산하는 방법에 따라 차이가 있

는지 알아보기 위하여 single-point linear 방법과 Bayesian 방법으로 계산한 약동학적 변수(분포용적, 청소율, 반감기)와 실측 최고/최저 농도를 비교 하였다. Aminoglycoside를 병용해서 사용할 경우 약동학적 변수의 변화가 있는지 알아보기 위해 aminoglycoside를 함께 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누어 두 군 간에 약동학적 변수와 실측 최고/최저를 비교하였다.

Vancomycin을 처음 측정된 농도와 추적 검사한 농도 사이에 차이가 있는지 알아보기 위하여, 추적 검사를 시행한 35명에 관하여 CAPCIL[®] 프로그램에서 single-point linear 방법으로 실측 농도와 약동학적 변수를 계산하여 비교하였다.

다음으로 TDM 자문결과에 대한 순응도를 알아보았다. TDM 자문시 용량 조절에 대한 추천에서 추천대로 용량을 조절했던 경우를 'good' 순응도로 정의하였고, 추천에 따르지 않은 경우를 'poor' 순응도로 정의하였다. 그리고 'poor' 순응도인 경우에는 용량 조절에 대한 추천이 어떠한지 분석하였다.

모든 통계 처리는 SAS program (8.0 for Window, North Carolina, USA)을 사용하였고, 연구 결과는 P-value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다. 실측치와 예측치는 대응 표본 T 검정(paired t-test) 및 분산분석(ANOVA)을 이용하여 비교하였고, 군 간에 평균의 차이가 있는지는 Dunken, Scheffe, Turkey 검정을 이용하였으며, 단순회귀분석 및 다중회귀분석으로

상관관계를 알아보았다.

결 과

Vancomycin TDM이 의뢰된 환자는 188명으로 남자 111명에서 135건, 여자 77명에서 104건 이었고, 환자들의 평균 나이는 56세였다. 측정된 총 건수는 239건이었으며, 35명의 환자에서 49건의 추적 농도 검사를 하였다.

크레아티닌 청소율(Ccr)을 기준으로 신기능에 따라 나눈 I군(Ccr≤40 ml/min/1.73 m²)은 32건이었고, II군(40<Ccr≤60 ml/min/1.73 m²)은 35건, III군(Ccr>60 ml/min/1.73 m²)은 172건이었다. IBW %를 기준으로 체중에 따라 나눈 a군(≤90% of IBW)은 66건, b군(90-110% of IBW)은 101건, c군(>110% of IBW)은 72건 이었다 (Table 1).

실측 농도가 치료 유효 농도였던 건은 64건으로 26.8%, 치료 유효 농도보다 높았던 건은 71건으로 29.7%, 치료 유효 농도보다 낮았던 건은 104건으로 43.5%였다. 신기능이 저하된 I군 32건 중 치료 유효 농도 이상이었던 경우는 20건으로 62.5%였고, II군 35건 중에서는 18건으로 51.4%, III군 172건 중에서는 33건으로 19.1%로, 신기능이 저하된 I군에서 치료 유효 농도보다 높게 측정된 경우가 가장 많았다. 실측 최저농도는 신기능에 따른 I, II, III 세 군에서 유의하게 차이가 있었고, 신기능이 비정상적인 I군에서 가장 높았고, 신기능이 정상인 III군에서 가

Table 1. Characteristics of the Patients

	Group I, II, III by renal function* (Mean±S.D) (range)				Group a, b, c by IBW%† (Mean±S.D) (range)			
	Group I (N=32)	Group II (N=35)	Group III (N=172)	P-value	Group a (N=66)	Group b (N=101)	Group c (N=72)	P-value
Sex	M: 18 F: 14	M: 15 F: 20	M: 71 F: 101		M: 21 F: 45	M: 41 F: 60	M: 42 F: 30	
Age (years)	71.4±13.1 (33-90)	67.1±16.0 (20-91)	51.2±15.9 (16-86)	<.0001	59.5±19.3 (20-90)	55.2±17.8 (17-91)	54.7±15.1 (16-84)	NS
Height (cm)	157.7±10.1 (140-176)	159.9±8.7 (140-176)	164.3±9.4 (140-182)	0.0002	162.6±10.7 (140-180)	163.0±8.4 (140-179)	162.6±10.5 (150-182)	NS
Weight (kg)	53.5±13.1 (35-85.6)	50.4±9.9 (24-79)	61.7±14.2 (24-109)	<.0001	46.4±8.6 (24-62)	57.9±7.4 (40-76)	71.9±14.5 (53-109)	<.0001
Dose (mg/kg/day)	17.8±12.2 (2.0-42.9)	30.6±16.4 (3.0-83.3)	33.4±9.9 (8.6-83.3)	<.0001	34.7±15.9 (4.4-83.3)	32.1±9.6 (2.1-67.1)	25.8±11.2 (2.0-57.1)	<.0001
Ccr (ml/min)	24.4±10.2 (7.2-39)	48.5±5.4 (41.4-60.2)	106.2±38.4 (63.2-250.7)	<.0001	65.4±35.8 (9.2-217.2)	92.6±41.4 (7.2-216.7)	99.6±53.8 (9.7-250.7)	<.0001

*Group I: Ccr ≤40 ml/min, Group II: 40≤Ccr≤60ml/min, Group III: Ccr>60ml/min

†Group a: ≤90% of IBW, Group b: 90<IBW≤110%, Group c: >110% of IBW

Abbreviations: IBW, ideal body weight; Ccr, creatinine clearance

장 낮았다(I군: 20.8 $\mu\text{g/ml}$, II군: 15.8 $\mu\text{g/ml}$, III군: 9.4 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.0001$). 체중에 따른 세 군에서 실측 최저농도는 각 군별 차이가 없었다. 신기능이 저하된 I군에서 예측 최저농도와 실측 최저농도의 차이가 가장 컸고, 신기능이 저하된 I군과 신기능이 정상인 III군 간에 유의하게 차이가 있었다($P = 0.0002$). 저체중인 a군에서 예측 최저농도와 실측 최저농도의 차이가 가장 컸고, 저체중인 a군과 b, c군 사이에는 유의하게 차이가 있었다($P = 0.0004$).

총 239건에서 실측 최고, 최저농도는 예측 최고, 최저농도보다 유의하게 낮았고, 약동학 변수 중 분포용적과 청소율은 예측치보다 유의하게 높았다(Table 2). 신기능에 따른 I, II, III군에서는 실측 농도가 예측 농도보다 유의하게 낮았고, 약동학적 변수 중 분포용적과 청소율은 평균 예상한 값보다 유의하게 높았다(Table 3). 체중에 따른 a, b, c군에서도 마찬가지로 결과였으나, 과체중인 c군

에서만 약동학 변수 중 분포용적이 평균 예상한 값보다 유의하게 높았다(Table 4).

실측 최저농도(EC_m)가 예측 최저농도(EC_p)보다 높은 A군은 46건이었고, 실측 최저농도와 예측 최저농도의 차이가 없었던 B군은 70건, 실측 최저농도가 예측 최저농도보다 작았던 C군은 123건이었다. C군에서 IBW의 평균은 55.5 kg으로 가장 낮았고, A, B군과 C군 사이에 유의하게 차이가 있었다($P = 0.0002$). Ccr의 평균은 A군에서 110.4 ml/min/1.73 m^2 로 신기능이 좋았으며, C군에서 신기능이 저하되어 있었고, A군과 B, C군 사이에 유의하게 차이가 있었다($P < 0.0001$). 나이의 평균은 A군에서 48.7세, C군에서 59.5세였으며, A군과 C군 사이에 유의하게 차이가 있었다($P = 0.0014$). A군에서 몸무게의 평균이 64.9 kg으로 가장 높았고, C군에서 55.3 kg으로 가장 낮았으며, A, B군과 C군 사이에 유의한 차이가 있었다($P < 0.0001$). BUN의 평균은 A군에서 25.1 mg/dl로 가장 높았고, A군과 B, C군 사이에 유의한 차이가 있었다($P = 0.0164$). 평균 신장은 A군에서 165.9 cm로 가장 높았고, C군에서 160.3 cm로 가장 낮았으며, A, B군과 C군 사이에 유의한 차이가 있었다($P = 0.0002$). 피어슨 상관 계수를 통하여 볼 때 실측 최저농도는 나이, 몸무게, 키, IBW, Ccr, 크레아티닌, BUN과 유의하게 상관관계가 있었고, 예측 최저농도와 실측 최저농도의 차이에 따른 세 군(A, B, C군) 간에 차이를 나타낸 요인으로는 몸무게, 나이, 키, IBW, BUN, Ccr 이었다. 예측 최저농도가 실측 최저

Table 2. Comparison of EC_m (measured value) and EC_p (predicted value) of Vancomycin

	EC_m (Mean \pm S.D)	EC_p (Mean \pm S.D)	P -value
Trough level ($\mu\text{g/ml}$)	11.9 \pm 9.9	19.2 \pm 19.5	<.0001
Peak level ($\mu\text{g/ml}$)	30.9 \pm 14.8	41.6 \pm 26.2	<.0001
Vd (L/kg)	0.8 \pm 0.4	0.7 \pm 0.1	<.0001
Cl (ml/min/kg)	64.6 \pm 34.6	50.8 \pm 31.7	<.0001
$T_{1/2}$ (hr)	13.8 \pm 15.9	13.8 \pm 12.6	NS

Abbreviations: Vd, volume of distribution; Cl, clearance; $T_{1/2}$, half life

Table 3. Comparison of EC_m and EC_p of vancomycin in Group I, II, III by Renal Function*

	Group I (n=32)			Group II (n=35)			Group III (n=172)		
	EC_m	EC_p	P -value	EC_m	EC_p	P -value	EC_m	EC_p	P -value
Trough ($\mu\text{g/ml}$)	20.8 \pm 13.7	38.4 \pm 29.6	0.0014	15.8 \pm 13.5	26.9 \pm 17.9	0.002	9.4 \pm 6.5	14.0 \pm 14.0	<.0001
Peak ($\mu\text{g/ml}$)	46.7 \pm 16.9	67.7 \pm 35.3	0.0007	36.6 \pm 18.9	53.9 \pm 23.6	0.0014	26.8 \pm 10.6	34.3 \pm 20.1	<.0001
Vd (L/kg)	0.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.0	0.0276	1.0 \pm 0.5	0.7 \pm 0.0	0.0009	0.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.1	<.0001
Cl (ml/hr/kg)	25.1 \pm 19.3	18.8 \pm 11.1	0.0434	51.4 \pm 29.3	32.4 \pm 7.9	0.0006	74.6 \pm 31.6	60.6 \pm 31.7	<.0001
$T_{1/2}$ (hr)	41.8 \pm 28.7	35.0 \pm 23.4	NS	15.1 \pm 8.4	15.7 \pm 2.8	NS	8.3 \pm 3.2	9.4 \pm 3.9	<.0001

*Group I: Ccr \leq 40 ml/min, Group II: 40 \leq Ccr \leq 60 ml/min, Group III: Ccr > 60 ml/min

Table 4. Comparison of EC_m and EC_p of Vancomycin in Group a, b, c by % of Ideal Body weight (IBW)*

	Group a (n=66)			Group b (n=101)			Group c (n=72)		
	EC_m	EC_p	P -value	EC_m	EC_p	P -value	EC_m	EC_p	P -value
Trough ($\mu\text{g/ml}$)	13.7 \pm 9.9	28.2 \pm 25.4	<.0001	10.8 \pm 8.9	15.6 \pm 16.0	0.0002	11.7 \pm 11.1	15.9 \pm 14.6	0.0326
Peak ($\mu\text{g/ml}$)	34.9 \pm 14.6	57.7 \pm 4.2	<.0001	29.3 \pm 13.3	36.6 \pm 19.7	<.0001	29.4 \pm 16.4	34.0 \pm 18.6	NS
Vd (L/kg)	1.0 \pm 0.5	0.7 \pm 0.0	<.0001	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	0.0009	0.7 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1	0.0038
Cl (ml/hr/kg)	64.2 \pm 38.0	41.1 \pm 26.1	<.0001	70.5 \pm 32.2	58.4 \pm 34.6	0.0003	56.6 \pm 33.4	49.1 \pm 29.7	NS
$T_{1/2}$ (hr)	15.1 \pm 13.8	16.1 \pm 10.6	NS	11.1 \pm 12.5	11.6 \pm 9.9	NS	16.4 \pm 20.8	14.6 \pm 16.6	NS

*Group a: \leq 90% of IBW, Group b: 90 < IBW \leq 110%, Group c: > 110% of IBW

Table 5. Comparison of Parameters in Group A, B, C by the Magnitude of Difference (%dEC) between EC_m and EC_p of Vancomycin

	Group A (n=46)	Group B (n=70)	Group C (n=123)	P-value
IBW (kg)	59.9±8.8*	59.3±7.2*	55.5±7.2 [†]	0.0002
Clcr (ml/min)	110.4±66.6 [†]	89.6±38.4*	76.5±35.8*	<0.0001
Age (year)	48.7±20.0*	55.8±16.0* [†]	59.3±16.6 [†]	0.0014
Weight (kg)	64.9±18.4*	61.5±13.8*	55.3±11.4 [†]	<0.0001
BUN (mg/dl)	25.1±26.9 [†]	17.9±12.8*	17.0±13.1*	0.0164
Height (cm)	165.9±11.1*	165.1±8.9*	160.3±9.0 [†]	0.0002

%dEC = (EC_m - EC_p)/EC_p

Group A: %dEC >+30%, Group B: -30%<%dEC<+30%, Group C: %dEC<-30%

*[†]same symbols indicate non-significant difference between groups based on Duncan's multiple comparison test

농도보다 높은 군에서 몸무게, 키, BUN, Ccr, IBW의 평균이 낮았고, 나이의 평균은 높았다(Table 5). Multiple regression으로 분석한 결과 세 군 간에 유의하게 차이를 나타내는 요인으로는 나이, 몸무게, BUN치로 나타났다($y=0.0295age+0.01432\ weight-0.01339BUN$).

측정된 vancomycin 최저농도를 CAPCIL[®] 프로그램에서 single-point linear와 Bayesian 방법으로 계산한 결과 최저농도와 분포용적은 유의하게 차이가 있었고, 최고농도, 청소율, 반감기는 차이가 없었다(Table 6). 그러나 Bayesian 방법을 이용한 경우에도 실측치는 예측치보다 유의하게 낮았고, 약동학적 변수 중 분포용적과 청소율은 유의하게 높았다.

용량을 변경하고 추적 검사를 했던 35명의 초기 농도와 추적 농도를 CAPCIL[®] 프로그램에서 single-point linear를 이용하여 계산한 결과 최저, 최고농도, 분포용적, 청소율, 반감기 모두 유의한 차이가 없었다. 따라서 초기에 측정된 농도에서 계산된 약동학적 변수를 이용하여 용량 조절 후 추적 농도 측정시 예측이 가능하다고 볼 수 있다.

총 239건 중 aminoglycoside (AG)와 동시에 사용된 경우는 106건(44%) 이었다. AG와 동시에 사용된 경우와 그렇지 않은 경우의 실측치를 비교해 볼 때 최저, 최저농도는 유의한 차이가 없었으며, 약동학적 변수 중 청소율과 반감기가 유의하게 차이가 있었다. AG를 사용한 경우에 vancomycin 청소율이 높았고, 반감기는 낮았다(Table 7).

Vancomycin TDM 자문시 용량 감량을 추천한 건은 65건으로 27.2%였고, 용량 증량을 추천한 건은 46건으로 29.2%, 현용량 유지를 추천했던 건은 128건으로 53.6%였다. 추천 용량에 대한 순응도가 좋았던 건은 176건(73.6%) 이었고, 순응도가 좋지 않았던 건은 63건으로 26.4% 이었다. 현용량 유지를 추천했던 128건중 120건(93.1%)이 순응도가 좋았으며, 이중 하루 용량을 유지하되 투여간격을 조절한 건이 2건이 있었다. 용량감량을 추천했던 65건

Table 6. Comparison of Parameters of Vacomycin with Single-point Linear Method and Bayesian Method

	Single-point linear (mean±SD)	Bayesian (mean±SD)	P-value
Trough level (µg/ml)	11.9± 9.9	12.6± 9.9	0.0003
Peak level (µg/ml)	30.9±14.8	32.0±17.3	NS
Vd (L/kg)	0.8± 0.4	0.9± 0.5	<0.0001
Cl (ml/hr/kg)	64.6±34.6	65.6±36.1	0.3881
T _{1/2} (hr)	13.8±15.9	13.5±12.8	NS

Table 7. Comparison of Parameters of Vacomycin according to the Combination with Aminoglycoside

	with AG (n=106) (mean±SD)	without AG (n=133) (mean±SD)	P-value
Ccr (ml/hr/kg)	72.5±35.9	58.3±32.2	0.0016
T _{1/2} (hr)	11.2±12.1	15.9±18.2	0.0173
Vd (L/kg)	0.8±0.3	0.88±0.38	NS
Trough level (µg/ml)	10.8±7.1	12.8±11.6	NS
Peak level (µg/ml)	28.7±12.1	32.6±16.5	0.0383

*AG: aminoglycoside

Table 8. Compliance to the Dose Recommendation by TDM

Dose recommendation	N (%)	Compliance	
		Good	Poor
Dose reduction	65 (27.2%)	37 (56.9%)	28 (43.1%)
Dose increasing	46 (29.2%)	19 (41.3%)	27 (58.7%)
Maintain	128 (53.6%)	120 (93.8%)	8 (6.2%)
Total	239 (100%)	176 (73.6%)	63 (26.4%)

중 37건(56.9%)이 순응도가 좋았고, 용량증량을 추천했던 46건중 19건(41.3%)이 순응도가 좋았다(Table 8).

고 찰

Vancomycin TDM 서비스가 독성을 예방하거나 효과를 예측하는데 유용한가에 관해서는 문헌상에 여러 논쟁

이 있다(1-4). Vancomycin 투여시 TDM 서비스가 효능에 있어 효과가 없었다는 연구가 있는 반면, 열이 나는 일수와 임상 경과를 감소시켰다는 연구도 있으며, 간이식 환자에 vancomycin을 사용할 경우와 외과적 심장 수술을 한 중환자실 환자에서 혈액 동력학을 향상시키는 약물과 함께 vancomycin 투여시 TDM을 통한 용량 조절이 필요하다는 연구도 있다(5-8). 또한, 혈액학적 악성 종양이 있는 환자와 같이 신기능이 저하될 가능성이 큰 환자들에서 vancomycin을 사용할 경우, TDM을 통한 용량 조절에 의해 신독성 발생률을 감소시키고 이에 따른 의료비용 절감 효과가 있어 TDM 서비스가 필요하다는 연구도 있으며(9-11), aminoglycoside를 포함한 신독성을 야기하는 다른 약물과 함께 사용할 경우 농도와 관련하여 신독성의 위험이 증가될 수 있으므로 TDM이 도움이 된다는 여러 연구가 있다(5, 12). 따라서 혈중 농도에 기초한 vancomycin 용량의 조절은 신독성이 있는 여러 약물과 함께 사용할 경우 독성을 예방하는데 도움이 될 수 있을 것으로 보고 있다(5, 12, 13).

본 연구에서 측정된 vancomycin 최저농도를 이용하여 single-point linear 방법으로 계산한 실측 최고, 최저농도는 독성 수준(toxic level)이 27.7%였으며, 신기능이 저하된 군에서 치료 유효 농도보다 높은 건수가 가장 많았고, 신기능이 저하된 군과 저체중 군에서 예측 최저농도와 실측 최저농도의 차이가 가장 컸다. 신기능이 저하된 군과 저체중 군에서 독성 수준이 많을 것이라는 것은 예상된 결과였으나, CAPCIL[®] 프로그램에서 계산된 예측치(EC_p) 보다 실측치(EC_m)가 이들 군에서 가장 차이 있게 낮게 나타났다는 점은 한국인에서 이들 프로그램을 그대로 적용하는 데는 문제가 있을 수 있음을 시사해 준다. 즉 중독 수준으로 인한 독성도 문제가 될 수 있지만, 외국에서 개발된 예측 프로그램을 그대로 적용할 경우 저용량 투여로 인하여 치료 효과에 문제가 발생할 수 있을 것으로 생각되었다. 따라서 신기능이 저하된 군과 저체중 군에서 vancomycin 혈중농도를 측정하여 환자 개개인에 맞는 용량 조절이 필요하다고 볼 수 있으며, 동양인에 적절한 예측 프로그램을 개발하는 것 또한 필수적인 부분으로 생각되었다.

위 등의 연구에서는 78명, 100건에서 vancomycin 최고, 최저 농도를 모두 측정하였으며, 신기능에 따라 I, II 군(I: Scr ≤1.2 mg/dl, II: Scr >1.2 mg/dl) 으로 나누어 측정된 농도를 CAPCIL[®] 프로그램에서 Bayesian 방법으로 약동학적 변수와 실측 최고, 최저 농도를 계산한 결과, I, II 두 군에서 모두 실측 최고 및 최저농도는 예측 최고,

최저농도보다 유의하게 높았으며, 분포용적과 청소율은 평균 예상치보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(14). 그러나 본 연구에서는 실측 최고, 최저농도는 예측 최고, 최저농도보다 유의하게 낮았고, 약동학 변수 중 분포 용적과 청소율은 평균 예상 값보다 유의하게 높아, 위 등의 연구와는 상반된 결과가 나왔다. 두 연구의 차이는 우선 위 등은 Bayesian 방법을 이용하였고 본 연구는 single-point linear 방법을 이용하였다는 점이다. Bayesian 방법은 최저, 최고 농도의 예측에 있어 환자의 혈청 농도와 모집단 약동학 변수를 통합시킨 것으로 평균 약동학적 변수를 많이 반영하여 계산하는 방법이다(15). 본 연구에서 사용한 single-point linear 방법은 측정된 환자의 혈청 농도를 기준으로 하여 최저, 최고 농도를 계산하기 때문에 모집단의 약동학적 변수를 많이 반영하는 Bayesian 방법으로 계산한 결과와 차이가 있을 것으로 생각된다. 실제 본 연구에서 측정된 vancomycin 최저 농도를 가지고 CAPCIL[®] 프로그램에서 single-point linear 방법과 Bayesian 방법으로 계산된 약동학적 변수와 최고, 최저 농도를 비교한 결과 최저 농도와 분포 용적에 있어 유의한 차이가 있었다. 그러나 본 연구에서는 Bayesian 방법으로 계산된 농도도 실측치가 예측치 보다는 작게 나와 방법의 차이가 상반된 결과의 요인으로 생각되지는 않는다. 두 연구에서 또 다른 차이는 대상 환자들의 수, 연령, 몸무게, 신기능의 차이와 vancomycin 혈중농도 분석기의 차이와 vancomycin 농도 측정시 최고, 최저 농도 모두를 측정할 점과 최저 농도만을 측정했다는 점이다(14, 16, 17). Vancomycin 혈중 농도를 측정할 때 최고, 최저농도를 모두 측정해야 한다는 의견도 있으나, 임상에서는 대부분 vancomycin 최저 농도만을 측정하고 있으며, 말기신질환 등 중증 신기능저하자의 경우나 독성이 의심될 경우에만 vancomycin 최저, 최고농도 모두 측정하고 있다(18, 19). 본 연구에서 vancomycin 최저 농도만을 측정하여 single-point linear로 최고, 최저농도를 계산하였을 때, 계산된 최저 농도와 최고 농도 사이에는 유의한 상관관계가 있었으며, 최저 농도를 가지고 최고 농도 예측이 가능하였다. 그러나 정확한 요인을 알기 위해서는 향후 더 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

총 239건 중 AG와 동시에 사용된 경우는 108건으로 45.2%였다. AG와 동시 사용된 경우와 그렇지 않은 경우의 실측 농도를 비교해 볼 때 최저, 최고 농도는 유의한 차이가 없었으며, 약동학적 변수 중 청소율과 반감기가 유의한 차이가 있었다. AG를 사용한 경우에 청소율은 높았고 반감기는 낮아 AG와 vancomycin 두가지 약물을 동

시에 사용시 신독성이 증가하는 기전에 대해 재고해야 할 필요가 있을 것으로 생각되었다. 생각할 수 있는 하나의 가설로, 두 가지 약제를 동시에 투여할 경우 신장을 통한 vancomycin 청소율의 증가로 신장에 부담을 주게 되어 신독성이 증가한다는 가설을 세워 볼 수 있다. 이에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 실측치와 예측치 사이에 차이를 나타내는 요인을 알아보기 위하여 예측 최저농도를 기준으로 실측 최저농도와와의 차이가 $\pm 30\%$ 을 초과할 경우 두 군 사이에 차이가 있는 것으로 정의하여 실측 최저농도와 예측 최저농도의 차이를 기준으로 A, B, C 세 군으로 분류하여 비교하였다. 실측 최저농도와 예측 최저농도 사이에 차이를 나타내는 주된 요인은 키, 나이, 몸무게, IBW, BUN, Cr 이었다. 다중회귀분석의 결과를 통해 이 중 세 군 간에 유의하게 차이를 나타내는 요인으로는 나이, 몸무게, BUN치로 나타났다($y=0.0295age+0.01432weight-0.01339BUN$). 실측 최저농도가 예측 최저농도보다 높은 군에서 몸무게, 키, BUN, Cr, IBW의 평균이 높았고, 나이의 평균은 낮았다. 실측치가 예측치보다 컸던 A군은 46건으로 19.2%, 두 군 간에 차이가 없었던 B군은 70건으로 29.2%, 예측치가 컸던 C군은 123건으로 51.5%였다. 예측 최저농도가 실측 농도보다 큰 군이 51.5%였기 때문에 실측 농도와 예측 농도의 차이를 비교하였을 때 예측 농도가 높게 나타났음을 알 수 있다. 한국인과 외국인은 음식 습관이 다르고, 나이에 따른 키, 몸무게 등의 신체적인 차이가 있으며, 신장에서 vancomycin 배설능력의 차이와 신장 기능에 영향을 미칠 수 있는 비만, 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환 등의 만성 질환의 유병률이 다르기 때문에 한국인을 대상으로 한 실측 최저농도와 외국인을 대상으로 한 평균 약동학적 변수를 이용한 예측 농도에 있어 차이를 나타낼 수 있는 것으로 생각된다. 본 연구 결과에 따라 나이가 젊은 사람에게 있어서는 같은 연령에서 한국인이 외국인보다 신체적인 조건이(키, 몸무게 등이 작음) 달라서 한국인에 있어서는 vancomycin 필요량이 외국인보다 적을 수 있으며, 60세에 가까운 연령에서는 같은 연령대에서 외국인 보다 한국인의 신기능이 더 좋은 것으로 생각되므로 한국인에 맞는 용량 조절이 필요하다고 볼 수 있다. 한국인에 있어 vancomycin 약동학적 변수가 확립되지 않았기 때문에 vancomycin TDM 서비스를 통한 용량 조절이 필요하다고 볼 수 있으며, 외국인을 대상으로 한 평균 약동학적 변수와 차이를 나타내는 요인에 관한 더 많은 연구를 통하여 한국인에 적절한 vancomycin 약동학적 변수를 구하고 이를 vancomycin

용량 조절에 반영할 필요가 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 신기능이 저하되었을 경우와 저체중, 그리고 고령인 경우 실측 농도와 예측 농도 사이에 차이가 많으므로, 최적의 용량 조절을 위해서는 vancomycin TDM이 필요할 것으로 생각된다. 특히 신기능의 저하, 저체중, 고령과 같이 약물의 혈중 농도가 높아질 수 있는 조건에서 오히려 실측 농도가 예측 농도보다 의미있게 낮게 나온 것은 한국인에 있어서 신기능 및 약물대사와 관련된 다른 요인이 있을 수 있다는 것을 시사한다고 하겠다. 따라서 한국인에서 vancomycin 농도에 대한 더 많은 자료를 통해 예측치와 차이를 나타내는 요인을 찾아, 한국인에 맞는 vancomycin 약동학적 변수를 구하고 한국인에서의 vancomycin PK 모델을 만들 필요가 있다고 생각된다.

요 약

목적 : 상용화된 PK simulation software를 이용하여 vancomycin의 치료적 약물농도 측정(Therapeutic Drug Monitoring, 이하 TDM)이 의뢰된 환자에서, 측정된 vancomycin 혈청농도와 평균 약동학 지표를 이용하여 계산된 예측농도를 비교하고, 실측 농도와 예측 농도 사이에 차이를 나타내는 요인이 무엇인지를 알아보하고자 하였다.

재료 및 방법 : 2001년 3월부터 2002년 9월까지 188명으로부터 vancomycin TDM이 의뢰된 239건의 결과를 분석하였다. Vancomycin을 투여하기 30분 전에 측정된 최저 농도로 CAPCIL[®] (Simkin Inc.) 프로그램에서 single-point linear 방법으로 약동학 지표(분포용적: V_{d_m} , 청소율: Cl_m , 반감기: $T_{1/2m}$)와 이에 따른 실측 농도(EC_m , 이하 실측치)를 구하였다. 또한 CAPCIL[®] 프로그램에서 이들 환자의 평균 약동학 지표(V_{d_b} , Cl_b , $T_{1/2b}$)를 이용한 예측 농도(EC_p , 이하 예측치)를 계산하였다. 먼저 전체에서 실측치와 예측치의 평균에 차이가 있는지 비교하였으며 신기능 및 체중에 따라 실측치와 예측치의 차이가 있는지 알아보았다. 다음으로 예측 최저 농도를 기준으로 실측 최저 농도와 차이($\%dEC=(EC_m-EC_p)/EC_p$)를 세 그룹으로 나누어서 각 그룹 간에 차이를 나타내는 요인이 무엇인지 알아보았다. 통계는 SAS 프로그램을 이용하여 paired t-test, ANOVA, multiple regression 등으로 처리하였으며 $P<0.05$ 를 유의한 것으로 간주하였다.

결과 : Vancomycin TDM이 의뢰된 188명중 남자 111명, 여자 77명이었다. 총 239건에서 실측 최저 농도는 예

측 최저 농도보다 유의하게 낮았고($11.9 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$ vs. $19.2 \pm 19.5 \mu\text{g/ml}$), 약동학 지표 중 청소율과 분포용적은 예측한 값보다 유의하게 높았다. 신기능 및 체중에 따른 각각의 군에서도 비슷한 양상을 보였다. 예측 최저 농도와 실측 최저 농도의 차이에 따라 구분한 세 군 간에 농도 차이를 나타낸 요인으로서는 몸무게, 나이, 키, IBW, BUN, Ccr이었으며, 이중 다변량 분석에서 나이, 몸무게, BUN이 실측치와 예측치의 차이에 영향을 주는 요인으로 나타났다.

결론: 신기능이 저하되었을 경우와 저체중, 고령인 경우 실측 농도에 비해 더 높은 농도로 예측하는 경향으로 나타나 최적의 치료 농도를 유지하기 위해서는 이와 같은 환자에서 특히 vancomycin TDM이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) MacGowan AP: *Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides*. *Ther Drug Monit* 20:473-77, 1998
- 2) Saunders NJ: *Why monitor peak vancomycin concentrations?* *Lancet* 344:1748-50, 1994
- 3) Reeves DS, MacGowan AP, Holt HA, Lovering AM, Warnock DW: *Therapeutic monitoring of antimicrobials: a summary of the information presented at the UK NEQAS for antibiotic assays meeting for participants*. *J Antimicrob Chemother* 35:213-26, 1995
- 4) Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB: *Analysis of vancomycin time-kill studies with statphylococcus species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response*. *Antimicrob Agents Chemother* 36:1766-9, 1992
- 5) Welty TE, Copa AK: *Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care*. *Ann Pharmacother* 28:1335-9, 1994
- 6) Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS: *Serum vancomycin concentrations: Reappraisal of their clinical value*. *Clin Infect Dis* 18:533-43, 1994
- 7) Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M: *High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures*. *J of Antimicrob Chemother* 45:329-35, 2000
- 8) Taber DJ, Fann AL, Malat G, Dupuis RE: *Evaluation of estimated and measured creatinine clearances for predicting the pharmacokinetics of vancomycin in adult liver transplant recipients*. *Ther Drug Monit* 25:67-72, 2003
- 9) Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM: *Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies*. *Clin Pharmacol Ther* 60:332-40, 1996
- 10) Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R: *Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution*. *Intensive Care Med* 28:1664-7, 2002
- 11) Leader WG, Chandler MHH, Castiglia M: *Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy*. *Clin Pharmacokinetics* 28:327-42, 1995
- 12) Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ: *Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:848-52, 1998
- 13) Dawson PM. *Vancomycin and gentamicin in neonates: Hindsight, current controversies, and forethought*. *J perinat Neonat Nurs* 16:54-72, 2002
- 14) 위성현, 김상일, 김양리, 배성미, 홍경자, 라현오, 강문원: *Vancomycin의 치료적 약물농도 측정*. *감염* 32:141-7, 2000
- 15) Pons G, Treluyer JM, Dimet J, Merle Y: *Potential benefit of bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates*. *Ther Drug Monit* 24:9-14, 2002
- 16) Sym D, Smith C, Meenan G, Lehrer M: *Fluorescence polarization immunoassay: Can it result in an overestimation of vancomycin in patients not suffering from renal failure?* *Ther Drug Monit* 23:441-4, 2001
- 17) Zaera S, Hermida J, Tutor JC: *Effect of analytical inaccuracy on dose adjustment for vancomycin, amikacin, and tobramycin using the abbott-base pharmacokinetic systems*. *Ther Drug Monit* 24:696-700, 2002
- 18) Anders I, Lopez R, Pou L, Pinol F, Pascual C: *Vancomycin monitoring; one or two serum levels?* *Ther Drug Monit* 19:614-9, 1997
- 19) Tobin CM, Darville JM, Thomson AH, Sweeney G, Wilson JF, MacGowan AP, White LO: *Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK National External Quality Assessment Scheme(UK NEQAS) for antibiotic assays questionnaire*. *J Antimicrob Chemother* 50:713-8, 2002