

Vancomycin 투여 환자에서 치료적
약물농도 평가의 임상적
유용성과 의의

연세대학교 대학원

의 학 과

최 유 경

Vancomycin 투여 환자에서 치료적
약물농도 평가의 임상적 유용성과
의의

지도교수 김준명

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2007 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

최 유 경

최유경의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2007년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 각별한 노고와 관심을 아끼지 않으신 김준명 교수님께 진심으로 감사드리며, 논문 준비 과정에 세심한 지도를 베풀어 주신 조상래 교수님, 송영구 교수님과 의국원들 모두에게 감사드립니다.

오늘 이 자리에 설 수 있도록 무한한 사랑과 격려로 이끌어 주신 여러 교수님들, 소중한 부모님, 그리고 친구들에게 이 논문을 드립니다.

저자 씀

<차례 >

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 대상.....	5
2. Vancomycin 투여 방법 및 농도 측정.....	5
3. 대상 환자 분류.....	5
4. 분석.....	7
III. 결과	8
1. 대상 환자의 임상적 특성.....	8
2. TDM 이 의뢰된 군과 TDM 이 의뢰되지 않은 군 사이의 신독성 발생을 비교	9
3. TDM 이 의뢰된 군과 TDM 이 의뢰되지 않은 군 사이에 vancomycin 치료와 연관된 변수들의 비교.....	9
4. TDM 을 시행한 군에서 vancomycin 의 최고 농도(peak concentration), 최저 농도(trough concentration)와 vancomycin 치료와 연관된 변수들의 연관 관계.....	11
5. Vancomycin 치료 기간과 혈중 vancomycin 농도의 연관 관계	13
IV. 고찰	16
V. 결론	18
참고문헌	19
영문요약	22

그림 차례

그림 1. Relationship between the duration of vancomycin
therapy and the peak concentration 14

그림 2. Relationship between the duration of vancomycin
therapy and the trough concentration15

표 차례

표 1. Patient demographic characteristics in the TDM and non-TDM groups	8
표 2. Kidney function-related parameters in the TDM and non-TDM groups	9
표 3. Outcomes in the TDM and non-TDM groups	10
표 4. Patient demographic characteristics and outcomes in the TDM group A and TDM group B	12
표 5. Patient demographic characteristics and outcomes in the TDM group C and TDM group D	13

국문요약

Vancomycin 투여 환자에서 치료적 약물농도 평가의 임상적 유용성과 의의

Vancomycin 은 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), 그리고 ampicillin 내성인 *Enterococcus* 등에 1 차 선택약으로 사용되고 있다. 그러나 vancomycin 은 여러 부작용이 있고 치료 유효 농도 범위가 제한되어 있어 독성을 최소화하고 적정 농도를 유도하기 위해 혈중 농도를 측정하면서 사용하는 것이 권고되고 있다. 그러나 실제로 우리나라의 많은 의료 기관에서 vancomycin 의 치료적 약물 농도 평가가 제대로 이루어지지 않고 있고 우리나라 사람을 대상으로 vancomycin 의 혈중 농도와 임상적 치료 효과에 대한 직접적인 연구가 거의 없다. 본 연구에서는 vancomycin TDM (therapeutic drug monitoring, 치료적 약물농도 평가)의 임상적 유용성과 적절성에 대해 평가해보고자 한다.

Vancomycin 의 치료적 약물농도 평가의 유용성을 평가하기 위해서 vancomycin 으로 치료 받은 MRSA 패혈증 환자 62 명을 대상으로 연구하였다. TDM 을 시행 받은 환자군(n=39)과 TDM 을 시행하지 않은 환자 군(n=23) 사이의 신독성 유병율에 대해 비교하였다. TDM 을 시행하지 않은 군이 TDM 을 시행한 군에 비해 크레아티닌 청소율(Ccr)이 유의하게 감소하여 TDM 의 시행이 신독성의 부작용 예방에 도움이 되는 것을 알 수 있다($p < 0.05$). TDM 을 시행한

환자들은 vancomycin 혈중 최고 농도를 기준으로 TDM A 군(20 µg/ml 이상) 과 TDM B 군(20 µg/ml 미만)으로 나뉘었다. TDM A 군이 TDM B 군보다 vancomycin 사용 기간이 짧고 vancomycin 사용 총량이 적었다. Vancomycin 혈중 최저 농도를 기준으로 TDM C 군(5 µg/ml 이상) 과 TDM D 군(5 µg/ml 미만)으로 나누었다. TDM C 군이 TDM D 군보다 vancomycin 사용 기간이 짧고 vancomycin 사용 총량이 적었다.

이 결과로 보아 vancomycin 으로 치료 받는 환자의 경우 TDM 의 시행이 필요하며 최고 농도와 최저 농도를 측정하여 적절한 농도를 유지하는 것이 임상적 경과 호전에 직접적인 영향을 주는 것을 알 수 있다. 또한 vancomycin 의 혈중 최저 농도(trough concentration)는 5-15 µg/ml, 최고 농도(peak concentration)는 20-40 µg/ml 을 유지하는 것이 적절할 것으로 보인다.

핵심되는 말 : 반코마이신; 치료적 약물농도 평가; 신독성;
메치실린 내성 황색포도알균 감염

Vancomycin 투여 환자에서 치료적 약물농도 평가의 임상적
유용성과 의의

지도교수 김 준 명

연세대학교 대학원 의학과

최 유 경

I. 서 론

Vancomycin 은 처음 개발되어 사용된 glycopeptide 계 항생제로 1958 년 페니실린 내성 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)에 대한 치료제로 임상에 사용되기 시작하였다. 현재는 페니실린에 알러지가 있거나 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), 그리고 ampicillin 내성인 *Enterococcus* 등에 1 차 선택약으로 사용되고 있다.¹ 그러나 vancomycin 은 여러 부작용을 야기할 수 있다. Vancomycin 은 red man syndrome, 신독성과 이독성 등의 부작용이 있고 치료 유효농도 범위가 제한되어 있어 독성을 최소화하고 적정 농도를 유도하기 위해 혈중 농도를 측정하면서 사용하는 것이 권고되고 있다.

일반적으로 치료적 약물농도 평가의 목적은 임상적 치료 효과의 향상과 부작용의 최소화, 약물 비용의 감소 등이다. 그러나 우리나라의 많은 의료 기관에서 vancomycin 의 치료적 약물 농도 평가가 제대로 이루어지지 않고 있다. 또한 우리나라사람을 대상으로 vancomycin 의 혈중 농도와 임상적 치료 효과에 대한 직접적인 연구가 거의 없다. 최소 억제농도 (minimum

inhibitory concentration; MIC)와 최소 살균 농도(minimum bactericidal concentration; MBC)의 비율과 질환의 호전 확률과의 상관 관계에 대한 몇몇의 연구가 있었다.²⁻⁴ 그러나 성공적인 치료를 위한 vancomycin 의 적정 농도에 대한 연구는 불충분하였다. 그러나 최근에 감염 부위에서 vancomycin 의 농도가 MIC 이상으로 유지될 경우 약물 효과가 가장 효과적으로 나타나기 때문에 vancomycin 최저 농도가 MIC 이상 유지되어야 한다는 보고들이 있다.^{5,6}

본 연구에서는 vancomycin TDM (therapeutic drug monitoring, 치료적 약물 농도 평가)의 임상적 유용성과 적절성에 대해 평가해보고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

영동 세브란스 병원과 신촌 세브란스 병원에서 1997 년에서 2006 년까지 vancomycin 이 투여된 MRSA 균혈증 환자 중 62 건을 분석하였다. 이중 39 건은 TDM 을 시행하였고 23 건은 TDM 을 시행하지 않았다. Vancomycin 혈중 농도가 최저 농도가 아닌 경우, 항정 상태에 도달하지 않은 상태에서 채혈한 경우, 약물의 분포가 끝나지 않은 시점에서 측정된 경우, VRE 등으로 약물 투여가 중단된 경우 등은 분석에서 제외하였다. 또한 vancomycin 외에 MRSA 에 효과 있는 다른 약제를 동시에 사용한 경우도 제외하였다.

2. Vancomycin 투여 방법 및 농도 측정

Vancomycin 은 생리적 식염수 100 ml에 조제하여 1 시간 이상 정맥내 주입으로 투여되었다. Vancomycin 을 3 회 이상 투여하여 항정 상태에 도달한 후 약물 투여하기 30 분 전과 투여 종료 1 시간 후에 농도를 측정하였다. 채혈된 검체의 vancomycin 최저 농도는 Fluorescence Polarization Immunoassay(FPIA) 방법(Cobas Integra 800 분석기, Roche, Mannheim, Germany : 검출 농도 : 1.3~80 µg/ml)을 사용하여 분석하였다.

3. 대상 환자 분류

Vancomycin 을 투여받은 MRSA 균혈증 환자에서 TDM 을 시행한 환자군(n=39)과 TDM 을 시행하지 않은 환자군(n=23) 간의 신독성의 빈도를 비교하였다. Vancomycin 의 용량은 적정 최저 농도(5~15 µg/ml, vancomycin 투여 30 분 전 측정)와 적정 최고 농도(20~40 µg/ml,

vancomycin 투여 1 시간 후 측정)를 유지하기 위해 조절된다. 신독성은 vancomycin 투여 전후에 크레아티닌 청소율(Ccr)을 측정하여 평가하였다. Ccr 은 Cock-croft-Gault equation 을 사용하여 평가되었다. 기저 Cr 이 1.5mg/dl 이상인 환자는 분석에서 제외하였다.

Vancomycin 이 투여된 MRSA 균혈증 환자에서 TDM 이 의뢰된 환자군(n=39)과 TDM 이 의뢰되지 않은 환자군(n=23) 사이에 vancomycin 의 투여 기간과 총 투여 용량의 차이가 있는지 분석하였다. 입원 1 일째 측정된 c-reactive protein(CRP)와 치료 기간 중 최저 CRP 를 분석하여 TDM 이 의뢰된 환자군(n=39)과 TDM 이 의뢰되지 않은 환자군(n=23) 사이에 차이가 있는지 비교하였다.

Vancomycin 의 TDM 시행에서 최고 농도(peak concentrations)와 최저 농도(trough concentrations)의 중요성을 평가하기 위해 TDM 군을 최고 농도와 최저 농도에 따라 2 개의 군으로 분류하였다. Group A 는 최고 농도가 20 µg/ml 이상인 환자군이고(n=23) Group B 는 최고 농도가 20 µg/ml 미만인 환자군이다(n=16). Group C 는 최저 농도가 5 µg/ml 이상인 환자군이고 Group D 는 최고 농도가 5 µg/ml 미만인 환자군이다. A 와 B 군 , C 와 D 군을 비교하여 각 군마다 vancomycin 치료 기간, CRP 호전 정도, vancomycin 투여 총량 등을 비교하였다.

혈중 vancomycin 의 최고 농도, 최저 농도와 vancomycin 치료의 기간과의 연관 관계를 분석하여 vancomycin 의 혈중 농도와 총 치료 기간의 연관 관계에 대해 비교하였다.

4. 분석

측정값들은 평균±표준편차로 나타내었고 모든 통계 자료는 SPSS 12.0 을 이용하여 처리하였다. 정규성 검사는 Kolmogrov-Smirnov test 을 이용하였고 각 군간의 변수 비교는 two sample test 또는 Wilcoxon two-sample test 을 이용한 분석을 실시하였다. 혈중 vancomycin 농도와 vancomycin 치료 기간의 연관성은 Spearman correlation analysis 를 사용하였고 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

MRSA 균혈증을 보인 환자 62 명 중 vancomycin TDM 이 의뢰된 환자는 39 명이고 vancomycin TDM 이 의뢰되지 않은 환자는 23 명이였다. 표 1 은 TDM 이 의뢰된 환자와 TDM 이 의뢰되지 않은 환자들 사이의 특성을 나타낸 것으로 두 군 사이에 성별, 연령 분포의 차이는 없었다. 두 군의 기저 크레아티닌 청소율(Ccr), 기저 CRP 에 차이가 없는 것으로 나타났다.

Table 1. Patient demographic characteristics in the TDM and non-TDM groups

Demographic characteristics	TDM	Non-TDM
No. of patients (male/female)	39(22/17)	23(13/10)
Age ^{a)} (years)	57.2±12.3	57.6±17.0
Ccr before vancomycin therapy(ml/min)	71.5±33.9	85.5±25.3 ^{b)}
C-reactive protein(CRP) before vancomycin therapy(μg/ml)	101.8±78.3	70.0±73.1 ^{b)}

Ccr: creatinine clearance. Ccr was estimated using the Cockcroft-Gault equation. a) Data are expressed as mean±S.D. b) No significant differences in the Ccr and initial CRP in the two group (p>0.05).

2. TDM 이 의뢰된 군과 TDM 이 의뢰되지 않은 군 사이의 신독성 발생률 비교

표 2 는 vancomycin 치료 후 TDM 을 시행한 군(n=39)과 TDM 을 시행 안한 군(n=23)사이의 신독성을 나타낸 것이다. Vancomycin 치료 동안 TDM 군은 치료 전후에 Ccr 이 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 TDM 을 시행 안한 군은 통계적으로 유의하게 Ccr 이 감소하였다(p<0.05).

Table 2. Ccr in the TDM and non-TDM groups

Ccr	TDM	Non-TDM
Ccr before vancomycin therapy(ml/min)	71.5±33.9	85.5±25.3 ^{a)}
Ccr after vancomycin therapy(ml/min)	72.8±35.9	70.5±33.1 ^{a)}
Difference of Ccr after vancomycin therapy(ml/min)	-1.35±20.8	14.9±30.3 ^{b)}

a) No significant differences between the two group(p>0.05). b) Significant difference between the two group(paired t-test: p<0.05).

3. TDM 이 의뢰된 군과 TDM 이 의뢰되지 않은 군 사이에 vancomycin 치료와 관련된 변수들의 비교

Vancomycin 치료의 기간, vancomycin 의 사용 총량, CRP 농도의 치료 전후 감소 정도 등을 TDM 군과 TDM 을 시행하지 않은 군 사이에 비교하였다(표 3). 혈중 MRSA 에 효과 있는 다른 항생제(aminoglycosides, quinolones, minocyclin, fampicin 등)를 사용한 경우는 제외하였다. vancomycin 치료의 기간, vancomycin 의 사용 총량은 TDM 군과 TDM 을

시행하지 않은 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Vancomycin 치료 전후의 CRP 의 호전 정도는 양 군 모두에서 유의하게 감소하였다($p < 0.05$).

Table 3. Outcomes in the TDM and non-TDM groups

Outcomes	TDM	Non-TDM
Duration of vancomycin therapy(d)	15.1±12.3	16.0±11.8 ^{a)}
Cumulative total dose of vancomycin(g)	25.1±21.9	30.6±23.0 ^{a)}
Difference of C-reactive protein(CRP) after vancomycin therapy($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)	55.2±51.1	44.1±45.2 ^{b)}

Patients were divided into TDM and non-TDM groups according to receiving the TDM service or not. a) No significant differences between the two group($p > 0.05$). b) Significant difference in the CRP before and after vancomycin therapy in the both TDM and non-TDM group (Wilcox-signed test: $p < 0.05$).

4. TDM 을 시행한 군에서 vancomycin 의 최고 농도(peak concentration), 최저 농도(trough concentration)와 vancomycin 치료와 관련된 변수들의 연관 관계

표 4 에서 TDM A 군과 B 군에서 vancomycin 최고 농도(peak concentration)와 그 임상적 효과의 연관성을 분석하여 양 군 사이의 나이, vancomycin 치료 기간, vancomycin 치료 총량, CRP 호전 정도 등을 비교하였다. TDM A 군과 B 군 사이에 나이와 최초 CRP 는 통계적으로

차이가 없었다. TDM A 군이 TDM B 군보다 8 일 정도 vancomycin 사용 기간이 짧았고($p < 0.05$) TDM A 군의 vancomycin 사용 총량이 TDM B 군의 vancomycin 사용 총량보다 17g 정도 적었다($p < 0.05$). 또한 TDM A 군이 TDM B 군보다 CRP 가 통계적으로 유의하게 호전되었다($p < 0.05$). 표 5 에서 TDM C 군과 D 군을 분석하여 vancomycin 최저 농도(trough concentration)와 그 임상적 효과의 연관성을 분석하였다. TDM C 군과 D 군 사이에 나이와 최초 CRP 는 통계적으로 차이가 없었다. TDM C 군의 vancomycin 사용 총량이 TDM D 군의 vancomycin 사용 총량보다 9 g 정도 적었고($p < 0.05$) TDM C 군이 TDM D 군보다 CRP 가 통계적으로 유의하게 호전되었다 ($p < 0.05$).

Table 4. Patient demographic characteristics and outcomes in the TDM group A and TDM group B

Demographic characteristics and outcomes	TDM group A	TDM group B
No(male/female)	32(17/15)	7(5/2)
Age(years)	54.6±15.4	68.0±8.4 ^{a)}
Duration of vancomycin therapy(d)	11.4±6.7	32.5±17.5 ^{b)}
Cumulative total dose of vancomycin(g)	18.6±14.0	55.3±27.1 ^{b)}
C-reactive protein(CRP) before vancomycin therapy(µg/ml)	105.8±80.2	75.0±73.0 ^{a)}
Difference of C-reactive protein(CRP) after vancomycin therapy(µg /ml)	55.1±53.5	55.3±47.5 ^{b)}

group A: vancomycin peak concentrations were more than 20 µg/ml.
group B: vancomycin peak concentrations were less than 20 µg/ml. a) No significant differences between the two group(p>0.05). b) Significant difference between the two group (Wilcoxon two-sample test: p<0.05).

Table 5. Patient demographic characteristics and outcomes in the TDM group C and TDM group D

Demographic characteristics and outcomes	TDM group C	TDM group D
No(male/female)	34(19/15)	5(3/2)
Age(years)	56.8±15.5	58.0±14.6 ^{a)}
Duration of vancomycin therapy(d)	13.4±10.1	27.0±19.3 ^{b)}
Cumulative total dose of vancomycin(g)	21.8±18.6	47.9±31.1 ^{b)}
C-reactive protein(CRP) before vancomycin therapy(µg/ml)	100.7±81.2	106.8±71.9 ^{a)}
Difference of C-reactive protein(CRP) after vancomycin therapy(µg /ml)	21.8±18.6	65.5±49.6 ^{b)}

Group C: vancomycin trough concentrations were more than 5 µg/ml. group D: vancomycin trough concentrations were less than 5 µg/ml. a) No significant differences between the two group(p>0.05). b) Significant difference between the two group (Wilcoxon two-sample test: p<0.05).

5. Vancomycin 치료 기간과 혈중 vancomycin 농도의 연관 관계

그림 1 은 vancomycin 최고 농도(peak concentration)와 vancomycin 치료 기간의 연관성을 보여준다(n=40). Spearman correlation 분석은 vancomycin 최고 농도(peak concentration)와 vancomycin 치료 기간이 통계적으로 유의하게 연관성이 있음을 보여준다(r=-0.50, p<0.001). 그림

2 는 vancomycin 최저 농도(trough concentration)과 vancomycin 치료 기간이 통계적으로 유의하게 연관성이 있음을 보여준다($r=-0.43$, $p<0.001$).

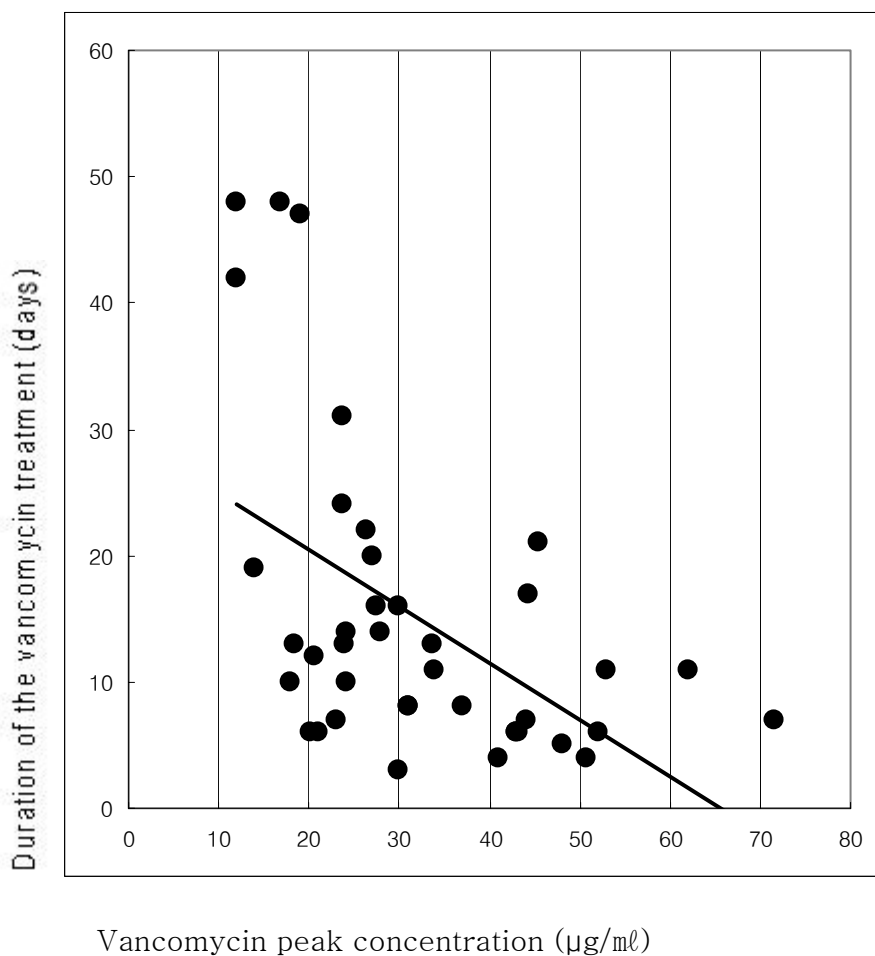


Fig. 1. Relationship between the duration of vancomycin therapy and the peak concentration.

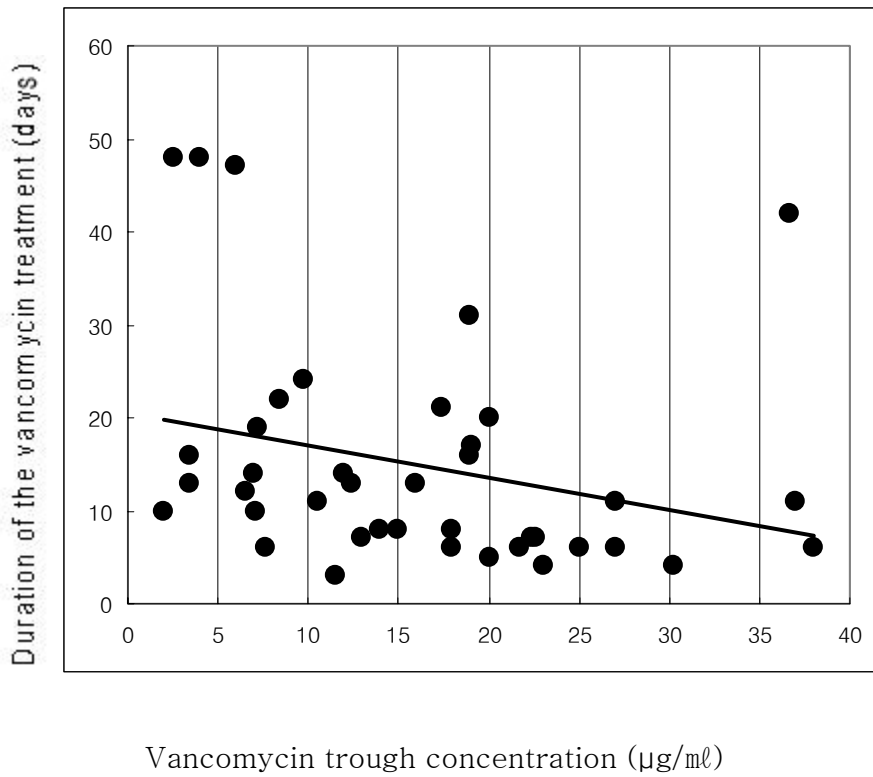


Fig. 2. Relationship between the duration of vancomycin therapy and the trough concentration.

IV. 고찰

Vancomycin TDM 이 독성을 예방하거나 효과를 예측하고 치료 기간과 비용을 줄이는데 효과가 있는지에 관해서는 문헌상에 여러 논쟁이 있다.^{1,8-9} Vancomycin 투여시 TDM 의 시행이 효능에 있어 효과가 없었다는 연구가 있는 반면, 열이 나는 일수와 임상 경과를 감소시켰다는 연구도 있으며, 간이식 환자에 vancomycin 을 사용할 경우와 외과적 심장 수술을 한 중환자실 환자에서 혈액 약동학을 향상시키는 약물과 함께 vancomycin 투여시 TDM 을 통한 용량 조절이 필요하다는 연구도 있다.¹⁰⁻¹³

Vancomycin 에 의한 신독성은 약 5~25%가 보고되고 있다.¹⁴⁻¹⁶ Aminoglycoside 와 병용한 경우 신독성이 30% 이상 발생한다는 보고도 있다.¹⁷ Vancomycin TDM 을 시행한 경우 TDM 을 시행하지 않은 경우보다 신독성이 적게 나타난 보고도 있었고¹⁸ 혈액학적 악성 종양이 있는 환자와 같이 신기능이 저하될 가능성이 큰 환자들에서 vancomycin 을 사용할 경우, TDM 을 통한 용량 조절에 의해 신독성 발생률을 감소시키고 이에 따른 의료비용 절감 효과가 있어 TDM 시행이 필요하다는 연구도 있다.¹⁹⁻²¹ 또한 aminoglycoside 를 포함한 신독성을 야기하는 다른 약물과 함께 사용할 경우 농도와 관련되어 신독성의 위험이 증가될 수 있으므로 TDM 이 도움이 된다는 여러 연구가 있다.^{10,17} 본 연구에서 TDM 을 시행한 환자 군은 신기능의 저하가 없었으나 TDM 을 시행하지 않은 환자 군은 신기능의 저하 소견을 보였다. 이러한 결과로 보아 TDM 의 시행이 vancomycin 을 투여 받는 환자에게 신독성을 예방하는데 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

TDM 을 시행 받은 환자 군이 TDM 을 시행하지 않은 환자 군에 비해 vancomycin 사용 총량이 더 적고 CRP 의 호전이 더 잘 되어 TDM 의 시행이 임상적 경과를 호전시키는데 직접적인 영향을 주는 것을 알 수 있다.

그러나 vancomycin 사용 기간은 두 군 사이에 유의한 차이가 보이지 않았다.

Vancomycin 과 aminoglycoside 의 독성의 유사성 때문에 aminoglycoside 와 vancomycin 의 약동학적인 유사성에 대해 추정되곤 했다. 그러나 농도 의존적인 살균 방법인 aminoglycoside 와 달리 vancomycin 은 시간 의존적인 살균 방법으로(time-dependent killing manner) 일부 연구자들은 vancomycin TDM 에서 혈중 최고 농도(peak concentration) 측정의 필요성에 이의를 제기했다.^{9,23,24} 또한 임상에서는 대부분 vancomycin 최저 농도만을 측정하고 있으며 말기신질환 등 중증 신기능저하자의 경우나 독성이 의심되는 경우에만 vancomycin 최저, 최고 농도 모두 측정하고 있다.^{12,9} 그러나 vancomycin 을 투여받은 MRSA 균혈증 신생아에게 TDM 을 시행한 연구에서 환자 에서 vancomycin 최고 농도 평균이 27.4 $\mu\text{g/ml}$ 인 경우 예후가 좋은 반면 vancomycin 최고 농도 평균이 16.4 $\mu\text{g/ml}$ 인 경우 예후가 나빴다.²³ 또한 본 연구에서도 최고 농도가 20 $\mu\text{g/ml}$ 이상인 TDM A 군이 최고 농도가 20 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 TDM B 군보다 치료의 기간이 더 짧고 그림 1 은 vancomycin 최고 농도와 vancomycin 의 치료 기간이 연관성이 유의하게 있음을 알 수 있다. 그리고 TDM A 군이 TDM B 군보다 vancomycin 사용 총량이 더 적어 적절한 vancomycin 최고 농도를 유지하는 것이 임상적 예후에 도움이 되고 치료의 비용적인 측면에서 도움이 되는 것을 알 수 있다. 또한 TDM A 군이 CRP 의 호전도 더 잘되어 적절한 최고 농도의 유지가 감염성 회복에 도움이 되는 것을 알 수 있다(표 4). 따라서 vancomycin 이 시간 의존적인 살균 방법이지만 최고 농도도 측정하여 적절한 약물 농도에 도달하는 것이 필요함을 알 수 있다. 보고된 많은 vancomycin 에 의한 독성들이 혈중 농도가 40 $\mu\text{g/ml}$ 이상인 경우 발생하여 많은 임상 의들과 연구자들은 vancomycin 최고 농도를 40 $\mu\text{g/ml}$ 이하로 유지할 것을 권장하고 있다.¹⁷

Vancomycin 최저 농도에 대한 기준에 대해서는 여러 이견들이 있다. Schaad 등은 20 명의 환자를 관찰한 결과 최저 농도를 12 µg/ml 이상 유지해야 한다고 주장하였고⁴ 10 µg/ml 이하의 최저 농도 하에서는 심내막염의 실패 확률이 올라간다는 보고도 있다. 그러나 최저 농도가 15 µg/ml 이상이 되면 신독성의 확률이 높아진다.^{10,21,28,25} 이런 연구들로 vancomycin 의 혈중 최저 농도(trough concentration)를 10-15 µg/ml 로 유지할 것을 권하는 저자들도 있다.¹⁸ 그러나 다른 저자들은 최저 농도를 5-15 µg/ml 를 유지하는 것을 권하고 있고⁹ 본 연구에서도 최저 농도가 5 µg/ml 이상인 TDM C 군이 5 µg/ml 미만인 TDM D 군보다 vancomycin 사용 기간이 더 짧은 경향을 보이고 있다. 또한 TDM C 군이 TDM D 군보다 vancomycin 총 사용량도 적었고 CRP 도 더 잘 호전되어 최저 농도를 5 µg/ml 이상으로 유지하는 것이 임상적 경과를 호전시키는데 중요함을 알 수 있다.

위의 결과들로 보아 vancomycin 사용시 TDM 의 시행이 임상 경과 호전에 도움이 되며 적절한 최고, 최저 농도를 유지하는 것이 필요하며 vancomycin 의 혈중 최저 농도(trough concentration)는 5-15 µg/ml, 최고 농도(peak concentration)는 20-40 µg/ml 을 유지하는 것이 적절할 것으로 보인다.

V. 결론

Vancomycin 사용시 TDM 의 시행이 임상 경과 호전에 도움이 되며 부작용의 빈도를 줄인다. 또한 적절한 vancomycin 최고 농도와 최저 농도를 유지하는 것이 치료의 기간과 vancomycin 사용 총량을 줄이고 CRP 등의 임상적 경과도 호전시켜 vancomycin 치료를 받는 환자에게 vancomycin TDM 이 vancomycin 치료시 긍정적인 도움이 되며 필요하다고 생각된다.

VI. 참고문헌

1. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit* 1998;20:473-7.
2. Sorrel TC, Packham DR, Shanker S, Foldes M, Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:344-50.
3. Lisby-Sutch SM, Nahata MC. Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:637-42.
4. Schaad UB, McCracken GH, Jr, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in the pediatric patients. *J Pediatr* 1980;96:119-26.
5. Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1998;60:1129-40.
6. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CJ, Br. The therapeutic monitoring of antimicrobial drugs. *J Clin Pharmacol* 1999;47:23-30.
7. Saunders NJ. Why monitor peak vancomycin concentrations ? *Lancet* 1994;344:1748-50.
8. 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* 1995;35:213-26.
9. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. Analysis of vancomycin time kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping

- program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1766-9.
10. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother* 1994;28:1335-9.
 11. Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations. Reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994;18:533-43.
 12. 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 Anticomb Chemother* 2000;45:329-35.
 13. 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* 2003;25:67-72.
 14. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:679-87.
 15. Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ, Am. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *J Med* 1987;83:1091-7.
 16. Downs NJ, Neihart RE, Dolezal JM, Hodges GR. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch Intern Med* 1989;49:1777-81.

17. Faber BF, Mollering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:138-41.
18. Takuya I, Yoshiyuki K, Michio K. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring. *Biol Pharm Bull* 2003;26:876-9.
19. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:332-40.
20. Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration. *Intensive Care Med* 2002;28:1664-7.
21. Leader WG, Chandler MHH, Castilia M. Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinetics* 1995;28:327-42.
22. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;32:848-52.
23. Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH. Vancomycin therapeutic drug monitoring is it necessary? *Ann Pharmacother* 1993;27:594-8.
24. Karam CM, Mckinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome assessment of minimizing vancomycin monitoring and dosing adjustments. *Pharmacotherapy* 1999;19:257-66.
25. Pryka RD. Vancomycin serum concentration monitoring. *Ann Pharmacother* 1994;28:1397-9.

Abstract

Clinical Efficacy of Therapeutic Drug Monitoring in Patients Receiving Vancomycin

You Kyung Choi

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by professor June Myung Kim)

Vancomycin has been widely used mainly in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Early reports regarding the possibility of nephrotoxicity and ototoxicity led to concern about the use of vancomycin and monitor serum vancomycin concentrations. But many hospitals in Korea do not monitor therapeutic drug monitoring (TDM). There are a few studies about TDM and clinical effect in Korea. The purpose of the present study was to investigate the clinical utility of the TDM vancomycin and the relationship between its peak, trough concentrations and clinical effects in MRSA bacteremia patients.

Efficacy of TDM was retrospectively investigated in 64 patients with MRSA bacteremia. The incidence of nephrotoxicity was compared between the patients who received TDM practice (TDM group, n=39) and did not(non-TDM group, n=23). Creatinine clearance(Ccr) values decreased significantly after the vancomycin therapy in the non-TDM group ($p < 0.05$). The

patients with MRSA bacteremia were classified into two groups according to peak concentrations of vancomycin. Group A were more than 20 µg/ml and group B were less than 20 µg/ml. The duration of vancomycin therapy in group A was significantly shorter than that in group B. Mean cumulative total vancomycin doses in group A was significantly less than that in group B. The patients with MRSA bacteremia were classified into two groups according to trough concentrations of vancomycin. Group C were more than 5 µg/ml and group D were less than 5 µg/ml. The duration of vancomycin therapy in group C was shorter than that in group D. Mean cumulative total vancomycin doses in group A was significantly less than that in group B. These results indicate that monitoring peak, trough concentration is essential to obtain better clinical effects for vancomycin therapy, and the peak concentration at 5–15 µg/ml and 20–40 µg/ml is more effective.

Key Words: vancomycin; therapeutic drug monitoring (TDM); nephrotoxicity; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) infection