

## 반코마이신의 시간 약물동태학

최준식 · 유재신 · 최병철 · 김 진 · 범진필 · 최경업\*  
조선대학교 약학대학, 삼성생명과학연구소 임상약리학연구센터\*

### Chronopharmacokinetics of Vancomycin in Normal Volunteers

Jun Shik Choi, Jae Sin You, Byung Cheol Choi, Jin Kim,  
Jin Pil Burm and Kyung Eob Choi\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea  
Clinical Pharmacology Research Center,  
Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea\*

Circadian rhythm dependence of vancomycin pharmacokinetics was evaluated in 5 normal volunteers receiving a single intravenous 1.0 g dose of vancomycin at 8 o'clock in the morning and another occasion at 8 o'clock in the evening in a crossover manner. The serum data were subjected to simultaneous computer nonlinear least squares regression analysis using a two-compartment pharmacokinetic model. The mean half-life of vancomycin was  $4.78 \pm 0.81$  hr in the morning and  $4.25 \pm 0.51$  hr in the evening. The mean total body clearance of vancomycin was  $5.29 \pm 0.58$  L/hr in the morning and  $5.58 \pm 0.48$  L/hr in the evening. No circadian rhythm was found to be apparent in normal volunteers. The mean intrasubject difference in the half-life between 8 A.M. and 8 P.M. was 15.4% with fluctuations ranging from 10.4~33.8%. It is reasonable to consider individual circadian rhythm for effective dosage regimen of vancomycin in clinical chronotherapeutics. (Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2): 1-6)

□ Keywords - Chronopharmacokinetics, Circadian rhythm, Vancomycin, Normal volunteers, Intrasubject fluctuation, Dosage regimen.

약물의 적절한 투여시간과 투여용량이 질병의 효율적인 치료를 위해 필요하며, 약물효과에 시간의존성은 개인의 일주기 리듬(circadian rhythm)에 의한 개체차가 많다.<sup>1)</sup> 일주기 생체리듬에 의해 혈압, 여러 생리적 반응, 혈액 및 요의 변화 등이 일어나며, 이러한 변화는 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 영향을 준다.<sup>2,3)</sup> 일주기 리듬에 의한 시간 약물동태학의 대한 주 관심은 약물의 대사와 신배설에 따른 생체이용률의 변화이며 일주기 리듬에 따라 간약물대사효소, 신혈류량, 사구체여과율, 뇨량, pH, 이온상태등이 변화하기 때문이다.<sup>4)</sup>

일주기 리듬의 영향에 관한 보고는 Radzialowski 등<sup>5)</sup>의 쥐에서 간약물대사의 일주기 변화의 보고 이래, 프로프라놀롤,<sup>6)</sup> 아스피린,<sup>7)</sup> 에리스로마이신,<sup>8)</sup> 미다졸람,<sup>9)</sup> 노르트리프티린<sup>10)</sup>은 아침투여가 저녁투여보다 최고혈중농도와 혈중약물농도-시간곡선하 면적(AUC)

이 증가하였고, 크롤라제페이트,<sup>11)</sup> 테오필린,<sup>12)</sup> 발프로산<sup>13)</sup>은 아침투여 때 최고혈중농도 도달시간과 반감기가 짧아졌으며, 시스플라스틴,<sup>14)</sup> 아세트아미노펜<sup>15)</sup>은 오전에 요중배설이 더 증가하였다고 보고하였다. 일반적으로 약물 투여시간과 투여용량은 이러한 개인의 생체리듬을 무시하고 관습적으로 처방되고 있으나, 안전역이 좁은 약물의 경우 일주기 리듬의 영향을 고려함으로써 보다 안전하고 효율적인 치료를 할 수 있다.

반코마이신은 글리코펩타이드계 항생제로 세균의 세포벽합성을 저해하여 항균력을 나타내며<sup>16,17)</sup> *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, *Corynebacterium*속등 그람양성균과 페니실린, 세파로스포린 내성균주에 대해서도 유효하다<sup>18,21)</sup>. 이 약물은 안전역이 좁고 개인에 따라 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효

과를 높이기 위해, 일주기 리듬의 영향을 검토하여 효율적이고 합리적인 투여계획을 세우고자 한다.

### 실험 방법

#### 시약 및 기기

반코마이신은 대웅윌리(주) 500 mg 바이알을, 생리식염수는 중외제약(주) 100 cc pack을 사용하였으며, 시약은 TDX-FLX wedge 반코마이신시약, 반코마이신 calibrator, 반코마이신 control 및 X-systems dilution buffer는 Abbott Lab.을 사용하였다. 기기로는 TDX-FLX 분석기(Abbott Lab., TM, USA), 등속주입 펌프(Abbott Lab., Plum XL. USA), 원심분리기(X-system 226658, Abbott Lab.) 등을 사용하였다.

#### 정상지원자

지원자 5명에게 실험의 목적과 방법을 자세히 설명한 후, 1주일 간격으로 교차실험(crossover study)을 하였다. 실험 1주일전부터 약물대사의 효소유도작용이나 억제작용이 있는 약물 및 과도한 음주나 흡연을 삼가하게 하였다. 지원자의 나이는 평균 32세(23~46세), 체중은 평균 61 kg(55~80 kg), 신장은 평균 169 cm(166~172 cm)였다. 모든 지원자는 반코마이신 투여 전에 혈청 크레아티닌농도를 측정하여 평균 0.93 mg/dl(0.81~0.98 mg/dl)으로 정상 신기능을 가졌으며, 체중이 48 kg 이하이거나 특별한 감염증이 있는 지원자는 실험에서 제외하였다.

#### 약물투여 및 채혈

약물투여는 오전 8시(아침)와 그리고 1주일 후 오후 8시(저녁)에 반코마이신 1.0 g을 생리식염수 100 ml에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 ml/hr의 속도로 1시간에 걸쳐 등속 주입한 후, 0, 15분, 0.5, 1,

3, 7, 11시간에 상완정맥에서 2~3 ml 채혈하였다. 채혈한 혈액 검체는 실온에서 12,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하고 분석 시까지 냉동 보관하였다.

#### 혈청중 반코마이신농도 분석

혈청중 반코마이신농도는 Schwenzler, K.S.<sup>22)</sup>등의 방법인 fluorescence polarization immunoassay법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvet를 준비한 후, 환자의 혈청을 각각 200 µl씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDX-FLX wedge시약인 반코마이신 항혈청, 반코마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 측정하였다(Fig. 1).

#### 약물동태학 분석

약물동태학 파라미터는 2-콤포트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소사승회귀(nonlinear least square regression)분석하였다. 이때 분석은 MULTI program을 이용하여, 단순 방법으로 fitting하여 AIC(Akaike's information criterion)값이 가장 낮을 때의 파라미터값을 출력하였다. 반코마이신의 혈청농도 추이는 2-콤포트먼트 모델에 fitting하여 다음식으로 약물동태학 파라미터를 구하였다.

Table 1. Characteristics of normal volunteers

Charateristics Name	Age (yrss)	Sex (m,f)	Weight (kg)	Height (cm)	S <sub>cr</sub> (mg/dl)
D.H. Choi	23	m	55	170	0.91
P.J. Yang	23	m	58	171	0.81
J.Y. Park	32	m	56	168	0.95
J.S. You	36	m	80	172	1.01
J.U. Joo	46	f	56	166	0.98
Mean	32	-	61	169	0.93
S.D	9.67	-	10.7	2.41	0.078

S<sub>cr</sub>: serum creatinine concentration (mg/dl)

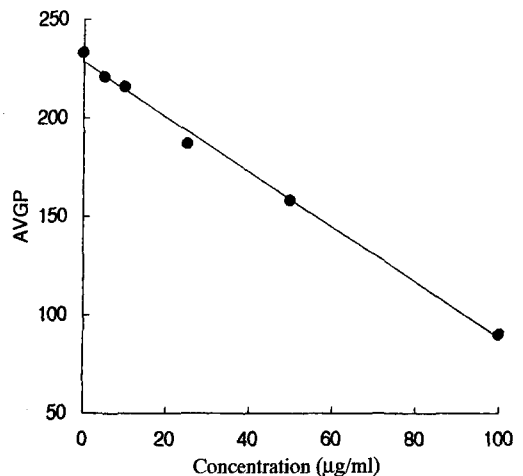


Fig. 1. Calibration curve of vancomycin in plasma (n=4). AVGP; average polarization.

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$V_d = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} \times \frac{D}{A + B}$$

$$t_{1/2} = 0.693/\beta$$

$$CL = D/AUC$$

$\alpha$ ; distribution rate constant ( $hr^{-1}$ )

$\beta$ ; elimination rate constant ( $hr^{-1}$ )

Vd; volumn of distribution at steady-state (L)

D; dose (mg)

$t_{1/2}$ ; elimination half-life (hr)

CL; total body clearance (l/kg)

AUC; area under the plasma level-time curve ( $\mu g/ml \cdot hr$ )

아침과 저녁투여 후 약물동태학 파라미터의 개체내 변동율 (intrasubject fluctuation, %)은 다음 식에 의해 구했다.

Intrasubject fluctuation =

$$\frac{2(\text{Parameter}_{AM} - \text{Parameter}_{PM})}{\text{Parameter}_{AM} + \text{Parameter}_{PM}} \times 100$$

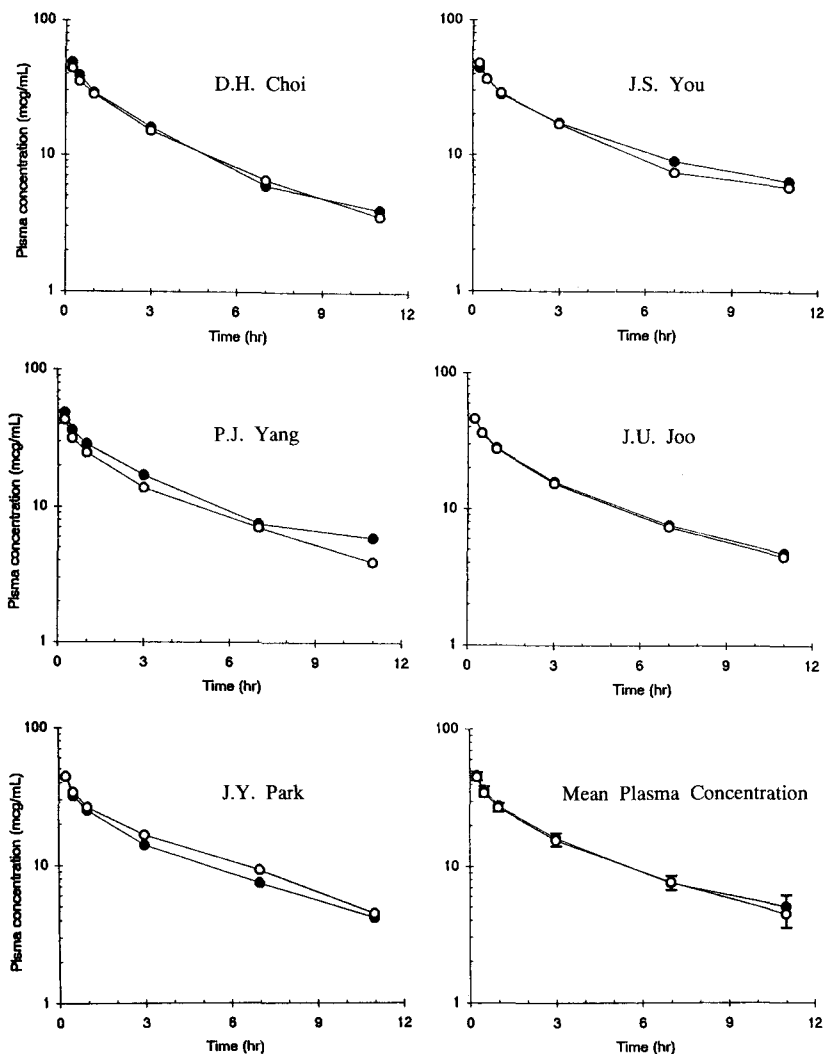


Fig. 2. Plasma concentration of vancomycin after a single dose of vancomycin (1.0 g i.v.) at 8 A.M. and 8 P. M. in normal volunteers. ●: A.M. 8. ○: P.M. 8.

**Table 2. Pharmacokinetic parameters of vancomycin after a single dose of vancomycin (1.0 g, i.v., at 8 A.M. and 8 P.M. in normal volunteers**

Parameters Name	8 A.M.					8 P.M.				
	$K_{el}$	$t_{1/2}$	Vd	$CL_t$	AUC	$K_{el}$	$t_{1/2}$	Vd	$CL_t$	AUC
D.H. Choi	0.117	5.94	36.0	5.65	177	0.145	4.78	34.8	5.99	167
P.J. Yang	0.183	3.78	28.1	4.85	206	0.173	4.00	33.8	6.10	164
J.Y. Park	0.155	4.47	35.9	5.99	167	0.172	4.03	30.6	5.46	183
J.S. You	0.134	5.15	33.1	4.57	219	0.190	3.66	27.5	4.90	204
J.U. Joo	0.153	4.54	32.8	5.38	186	0.144	4.80	34.1	5.46	183
Mean	0.148	4.78	33.2	5.29	191	0.165	4.25	32.2	5.58	180
S.D	0.025	0.81	3.21	0.58	21.2	0.020	0.51	3.06	0.48	16.0

$K_{el}$ ; overall elimination rate constant.

### 통계처리

반코마이신의 약물동태학 파라미터들에 대한 유의성 검증은 paired Student's *t*-test를 하였고 *p*값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

## 결과 및 고찰

### 혈청농도

오전 8시와 그리고 1주일 후 오후 8시에 반코마이신 1.0 g을 투여한 후, 각 정상지원자의 혈중약물농도곡선과 평균 혈중약물농도곡선은 Fig. 2에 나타내었다. 반코마이신의 혈중약물농도 추이는 2-컴파트먼트 모델에 잘 fitting되었다. 아침과 저녁투여시 개체내 혈중약물농도에 약간의 차이를 나타내고 있으나 평균 혈중약물농도에는 유의성있는 차이는 없었다.

### 약물동태학 파라미터

오전 8시와 오후 8시에 반코마이신 1.0 g을 투여한 후, 각 정상지원자의 약물동태학 파라미터와 평균 파라미터값은 Table 2에 나타내었다. 약물동태학 파라미터는 개체간에 약간의 차이가 있었다. 반감기는 J. S. You 지원자 경우 5.15시간에서 3.66시간으로 그리고 D.H. Choi 지원자 경우 5.94 시간에서 4.78 시간으로 저녁투여시 단축되었으며, 분포용적은 P.J. Yang 지원자는 28.1 L에서 33.8 L로 증가하였으나 J.S. You 지원자는 33.1 L에서 27.5 L로 저녁투여시 감소하였다. 전신 클리어런스는 P.J. Yang 지원자 경우 4.85 L/hr에서 6.10 L/hr으로 저녁투여시 증가하였다. 평균 반감기는 아침투여시  $4.78 \pm 0.81$  시간에서 저녁투여시  $4.25 \pm 0.51$  시간으로 단축되었으며, 전신 클리어런스는 아침투여시  $5.29 \pm 0.58$  L/hr에서 저녁투여시

**Table 3. Intrasubject fluctuations (%) of pharmacokinetic parameters at 8 A.M. and 8 P.M. in normal volunteers**

Name	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	$CL_t$ (L/hr)
Choi, D.H.	21.6	3.39	5.81
Yang, P.J.	5.66	18.4	22.7
Park, J.Y.	10.4	15.9	9.14
You, J.S.	33.8	18.5	7.09
Joo, J.U.	5.57	3.89	1.63
Mean	15.4	12.0	9.28

Intrasubject fluctuations (%) =  $2 \times (\text{Parameter}_{AM} - \text{Parameter}_{PM}) / (\text{Parameter}_{AM} + \text{Parameter}_{PM}) \times 100$

$5.58 \pm 0.48$  L/hr으로 증가되었으나 유의성있는 차이는 없었다.

### 개체내 변동율

개체내 오전 8시와 오후 8시 투여시 약물동태학 파라미터의 변동율은 Table 3에 나타내었다. 개체내 변동율에는 개체간에 차이가 있었다. 반감기는 평균 개체내 변동율이 15.4%이었으며 10.4~33.8% 범위로 개체차가 컸으며, 분포용적은 평균 개체내 변동율이 12.0%이었으며 3.39~18.5% 범위로 개체차가 적었다. 전신 클리어런스는 아침과 저녁투여시 평균 개체내 변동율이 9.28%로 1.63~22.7% 범위를 나타내었다.

임상에서 안전역이 좁은 약물의 투여에 있어 고려해야할 점은 약물효과에 대한 개체차이가 있다. 이 개체차는 유전적인 것과<sup>23)</sup> 나이와 성별, 식사,<sup>24)</sup> 흡연,<sup>25)</sup> 각종 질병, 병용약물,<sup>26)</sup> 약물 투여시간과 투여경로,<sup>14)</sup> 계절, 여성의 성주기 및 생체리듬<sup>27)</sup> 등에 영향이 있다. 이 생체 리듬이 리듬이 약물의 흡수,<sup>12,28)</sup> 분포,<sup>29)</sup> 대사<sup>30)</sup> 및 배설<sup>31)</sup>에 영향을 주어 약물효과에 변화를 가져올 수 있다. 특히 간 마이크로솜효소의 활성 증가는

일주기 리듬에 영향을 주어 간대사효소에 영향을 받는 약물의 경우, 클리어런스가 증가하고 반감기가 짧아진다.<sup>5,32,33)</sup> 정상 지원자에서 반코마이신 경우 저녁 투여시 아침투여 보다 반감기가 짧아졌으며, 전신 클리어런스는 증가하여, 크롤라제페이트,<sup>11)</sup> 테오필린,<sup>12)</sup> 발프로산<sup>13)</sup>등 아침투여 때 반감기가 짧아졌다는 보고와 상반되었으며, 시스플라스틴,<sup>14)</sup> 아세트아미노펜<sup>15)</sup> 등의 보고와는 일치하였다.

이상의 결과로부터 반코마이신의 아침과 저녁투여시 반감기, 분포용적 및 전신 클리어런스등 약물동태학파라미터값이 일주기 리듬에 의한 유의성있는 차이를 보이지 않았으나, 반감기의 개체내 변동율은 개체차를 크게 나타내었다. 정상상태보다는 특히 질병상태에서는 환자에 따라 더 큰 차이가 있을 것으로 생각되어, 임상에서 안전하고 합리적인 치료를 위해서는 개체에 따라 약물 투여시간과 투여용량을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

반코마이신 1.0 g을 정상지원자에게 오전 8시(아침)와 그리고 1주일 후 오후 8시(저녁)에 교차실험으로 각각 정맥투여한 후 비선형 최소자승회귀분석에 의한 약물동태학 파라미터들을 비교한 결과는 다음과 같다.

1. 아침과 저녁투여시 개체내 혈청농도에 약간의 차이를 나타내고 있으나 평균 혈중약물농도에는 유의성있는 차이는 없었다.
2. 평균 반감기는 아침투여시  $4.78 \pm 0.81$  시간에서 저녁투여시  $4.25 \pm 0.51$  시간으로 단축되었으며, 전신 클리어런스는 아침투여시  $5.29 \pm 0.58$  L/hr에서 저녁투여시  $5.58 \pm 0.48$  L/hr으로 증가되었으나 유의성있는 차이는 없었다.
3. 반감기는 평균 개체내 변동율이 15.4%이었으며 10.4~33.8% 범위로 개체차가 컸으며, 분포용적은 평균 개체내 변동율이 12.0%이었으며 3.39~18.5% 범위로 개체차가 적었다. 전신 클리어런스는 아침과 저녁투여시 평균 개체내변동율이 9.28%로 1.63~22.7% 범위를 나타내었다.
4. 반코마이신 시간 약물동태학 파라미터값은 정상 지원자의 일주기 리듬에 의한 유의성 있는 차이를 보이지 않았으나, 반감기의 개체내 변동율은 개체차가 크므로, 임상에서 반코마이신의 부작용을 최소화하고 치료효과를 높이기 위해, 일주기

리듬의 영향을 검토하여 안전하고 합리적인 투여계획을 세우는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 문 헌

1. Halberg F, Halberg E. Chronopharmacology and further steps toward chronotherapy, Pharmacokinetic basis for drug treatment. Benet LZ eds. Raven press. 1984; 225-248.
2. Halberg F Chronobiology. Ann Rev Physiol 1969; 31: 675-725.
3. Vukelich M, Hrushesky W, Halberg F, Levi F, Langevin T. Elevated circadian mesor of pulse in recumbency predicts doxorubin-induced congestive heart failure. Int. J. Chronobiol. 1981; 7: 344-349.
4. Beckett AH, Rowland M. Rhythmic urinary excretion of amphetamine in man. Nature. 1964; 293: 203-208.
5. Radzialowski F, Bousquet W. Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in rat and mouse. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968; 163: 229-238.
6. Markiewicz A, Semenowicz K, Korczynska J, Boldys H. In recent advances in the chronobiology of allergy and immunology. Smolensky eds. M.H., Pergamon press, Oxford. 1980; 185-193.
7. Markiewicz A, and Semenowicz, K. Time dependent changes in the pharmacokinetics of aspirin. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1982; 330-339.
8. Disanto A, Chodos D, Halberg F. Chronobioavailability of three erythromycin test preparations assessed by each of 4 indices, time to peak, peak, nadir, area. Chronobiol. 1975; 2(Suppl. 1): 17-24.
9. Klotz U, Ziegler G. Physiologic and temporal variation in hepatic elimination of midazolam. Clin. Pharmacol. Ther. 1982; 32: 107-112.
10. Nakano S, and Hollister IE. No circadian effect on nortriptyline kinetics in man. Clin. Pharmacol. Ther. 1978; 23: 199-203.
11. Hrushesky W, Levi F, Kennedy BJ. Cis-diamine-dichloroplatinium toxicity to human kidney reduced by circadian timing. Clin. Oncol. 1980; 21: 45-52.
12. Kyle GM, Smolensky K, Korczynska J, Mcgoven JP. In recent advances in the chronobiology of allergy and immunology. Smolensky MH eds. Pergamon press, Oxford. 1980; 123-128.
13. Loiseau P, Cenraud B, Levy RH, Akbaraly R. Diurnal variations in steady-state plasma concentration of valproic acid in epileptic patients. Clin. Pharmacokint. 1982; 7: 544-552.
14. Hrushesky WJM, Borch R, Levi. F. Circadian time dependence in cisplatin urinary kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 1982; 32: 330-339.
15. Mattok GL, Mcgilveray J. The effect of food in-

- take and sleep on absorption of acetaminophen. *Rev. Can. Biol.* 1973; 32(Suppl.): 77-84.
16. Watanakunakorn C. The Antibacterial action of vancomycin. *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3: 210-219.
  17. Harris CM, Kopecka H. Vancomycin structure and trasformation. *J. Am. Chem. Soc.* 1983; 6915-6922.
  18. Cook FV, Farrar WW. Vancomycin revisited. *Ann. Intern Med.* 1978; 88: 813-818.
  19. Kirby WMM. Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984; 14: 73-78.
  20. Craven DE. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant staphylococcus aureus: comparison with  $\beta$ -lactam antibiotics treatment of bacteremia caused by oxocillin-sensitive staphylococcus aureus. *J. Infect. Dis.* 1983; 147: 137-143.
  21. Watanakunakorn C. Treatment of infections due to methicillin-resistant staphococcus aureuw. *Ann. Intern. Med.* 1982; 376-378.
  22. Schwenzer KS. Automated fluorescence polarization immunoassay for monitoring vancomycin. *Ther. Drug Monitor.* 1983; 5: 341-345.
  23. Elin RJ, Vessel ES, Wolff SJ. Effects of etiocholanolone-induced fever on plasma antipyline half-life and metabolic clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 17: 447-457.
  24. Kappas A, Anderson KE, Conney AH. Influence of diatery protein and carbohydrate od antipyline and tolbutamide metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976; 20: 643-653.
  25. Hart P, Farrel GC, Cooksley WGE. Enhanced drug metabolism in cigarette smokers. *Br. Med. J.* 1976; 2: 147-149.
  26. Conney AH. Pharmacological implication of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 1967; 19: 317-366.
  27. Reinberg A, Halberg F. Circadian chronopharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1971; 11: 455-492.
  28. Clench J, Reinberg A, Dziewanowska Z. Circadian changes in the bioavailability and effect of indomethacin in healthy subject. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 20: 359-369.
  29. Aymard N, Soulairac A. Chronobiological changes in pharmacokinetics of clorazepate, a benzodiazepine. Reinberg, A eds. Pergamon press, New York. 1979; 111-116.
  30. Vessel ES, Shively CA, Passananti GT. Temporal variation of antipyline half-life in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 22: 843-852.
  31. Shively CA, Vessel ES. Temporal variation of acetaminophen and phenacetin half-life in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18: 413-424.
  32. Holcslaw TL, Miya TS, Bousqut WS. Circadian rhythm in drug action and drug metabolism in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 195: 320-332.
  33. Jori A, Salle D, Santini V. Daily rhythmic variation of liver drug metabolism in rats, *Biochem. Pharmacol.* 1971; 20: 2965-2969.