

림파종환자에서 반코마이신의 임상약물동태

김재호 · 최준식 · 이진환
조선대학교 약학대학

Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin in Lymphoma Patients and Normal Volunteers

Jae Ho Kim, Jun Shik Choi, and Jin Hwan Lee
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

The purpose of this study was to compare the pharmacokinetic parameters of vancomycin using a 2-compartment model in 8 Korean healthy volunteers and 8 lymphoma patients. Vancomycin (1.0 g) was administered by IV infusion over 60 minutes. The β -phase rate constant (β), apparent volume of distribution at steady state (V_{ss}), total body clearance (CL) and area under the plasma level-time curve (AUC) of vancomycin in healthy volunteers were $0.15 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$, $33.8 \pm 4.12 \text{ L/kg}$, $5.36 \pm 0.61 \text{ L/hr}$ and $185.8 \pm 20.5 \text{ } \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, respectively. The corresponding values in lymphoma patients were $0.09 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$, $38.2 \pm 5.11 \text{ L/kg}$, $4.58 \pm 0.52 \text{ L/hr}$ and $218.3 \pm 22.9 \text{ } \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. There were significant differences ($p < 0.05$) in β and CL between healthy volunteers and lymphoma patients.

□ Keywords – Vancomycin, Clinical pharmacokinetics, Lymphoma patients, Healthy volunteers

반코마이신은 글리코펩타이드계 항생제로 세균의 세포벽합성을 저해하여 항균력을 나타내며^{1,2)} *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium difficile*, 및 *Corynebacterium*속 등 그람양성균과 페니실린, 세파로스포린 내성균주에 대해서도 유효하다.^{3,4)} 이 약물은 안전성이 좋고 개인에 따른 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효과를 높이기 위해 치료적 약물모니터링 (therapeutic drug monitoring, TDM)을 통한 투여계획이 필요하다.

반코마이신의 중요한 독성은 귀 및 신장 독성이 있는데, peak농도가 장기간 지속적으로 80-100 $\mu\text{g/ml}$ 이상일 때 그리고 trough 농도가 10-12 $\mu\text{g/ml}$ 이상일 때 나타나기 쉬우며^{5,6)} 빠른 속도의 정맥투여에 따른 부작용으로는 저혈압, 홍반성 발진, 천명, 호흡곤란, 담마진, 및 소양증 등이 일어날 수 있으므로 1시간 이상에 걸쳐 서서히 주입해야 한다.

임상에서 약물의 용량 조절을 위해 환자의 체중, 분포용적, peak농도, 소실속도정수가 필요하며, 등속 주

입시간, 신 기능, 나이, 및 질병상태 등을 고려해야 한다. 최근에는 환자의 모집단 (population)에서 표본을 추출하여 그 환자 모집단의 특성을 갖는 모집단 약물동태학 파라메타를 찾아, 그 환자 모집단의 개개인에 대한 투여계획을 설정함으로써, 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있는 모집단 약물동태학의 연구가 진행되고 있으며⁷⁻⁹⁾ 그리고 이 모집단 파라메타의 인종간의 차이도 보고되고 있다.^{10,11)}

이러한 점을 고려하여 저자 등은 림파종환자의 2차 감염성 합병증 치료에 사용되고 있는 반코마이신을 선택하여 한국인의 정상지원자와 림파종환자에 있어서 약물동태학 파라메타들을 비교 검토하여, 림파종환자 개개인에 대한 효율적이고 합리적인 투약계획에 도움을 주고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

반코마이신 (500 mg 바이알)은 대웅릴리, 생리식염수 (100 ml pack)는 중외제약(주)에서 구입하여 사용하였으며, 시약은 TD_x-FLX wedge 반코마이신시약, 반코마이신 calibrator, 반코마이신 control, 및 X-systems dilution buffer는 Abbott Lab. (TM, USA)을 사용하였

교신저자: 최준식

광주시 서석동 동구 375번지
조선대학교 약학대학
TEL. (062) 230-6050

다. 기기로는 TD_x-FLX 분석기(Abbott Lab., TM, USA), 등속주입펌프(Abbott Lab., Plum XL, USA), 원심분리기(X-system 226658, Abbott Lab.) 등을 사용하였다.

건강한 지원자와 임파종환자

건강한 지원자로는 과민반응이 없는 지원자 8명을 대상으로 하였으며, 임파종환자는 조선대학교부속병원과 광주기독병원에 입원 중인 임파종환자 8명을 대상으로 하였다. 모든 시험대상자는 시험목적과 방법을 잘 설명한 후, 반코마이신 투여 전에 혈장 크레아티닌치(Scr)를 측정하였으며 체중이 48 kg 이하이거나 패혈증 등 특별한 감염증이 있는 환자는 실험에서 제외하였다.

약물투여 및 채혈

반코마이신 1 g을 생리식염수 100 ml에 용해하여 등속주입펌프를 사용하여 100 ml/hr의 속도로 1시간에 걸쳐 등속주입하였다. 혈액 검체는 등속주입한 후 15, 30분, 1, 3, 7, 11시간에서 상완정맥에서 3-4 ml 채혈하였다. 채혈한 혈액 검체는 실온에서 1시간 방치한 후 12,000 rpm에서 10 분간 원심 분리하여 혈장을 분리하고 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

혈장중 반코마이신농도 분석

혈장중 반코마이신농도는 Schwenzer¹²⁾의 방법인 fluorescence polarization immunoassay법으로 TD_x-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 검체 carousel을 선택하여 검체 cartridge와 cuvette를 준비한 후, 환자의 혈장을 각각 200 µl씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDX-FLX wedge시약인 반코마이신 항혈장, 반코마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 20, 40, 60, 80, 100 µg/ml에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 측정하였다.

반코마이신 동태학 분석

약물동태학 파라메타는 2-콤팩트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀 (nonlinear least square regression)분석인 MULTI program으로 분석하였다. 반코마이신의 혈중농도 추이는 2-콤팩트먼트 모델에 잘 fitting 되었으며 다음식으로 약물동태학 파라메타를 구하였다.

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

$$V_{ss} = CL \times MRT$$

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

Table 1. Characteristics of healthy volunteers and lymphoma patients

Characteristics	Healthy volunteer	Lymphoma patient
Number	8	8
Age (year)	47±5.2	43±6.8
Weight (kg)	62±5.4	63±8.2
Height (cm)	164±10.2	1266±9.9
Scr ^a (mg/dL)	0.92±0.06	1.05±0.07

^aScr: Serum creatinine concentration

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$CL_t = D/AUC$$

위 식에서 α와 β는 α-phase 및 β-phase 속도상수 (hr⁻¹)를, V_d는 분포용적 (L/kg)을, D는 투여용량 (µg/kg)을, t_{1/2 β}은 terminal phase의 반감기 (hr)을, CL은 전신 클리어런스 (L/hr/kg)를, 그리고 AUC는 혈장농도 곡선하면적 (µg/ml·hr)을 나타낸다.

통계처리

반코마이신의 약물동태학 파라메타들에 대한 유의성 검정은 unpaired Student's t-test를 하였고 p값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

실험결과

건강한 지원자와 임파종환자

건강한 지원자와 임파종환자의 나이, 키, 체중, 혈청 크레아티닌농도 등은 Table 1과 같았다. 건강한 지원

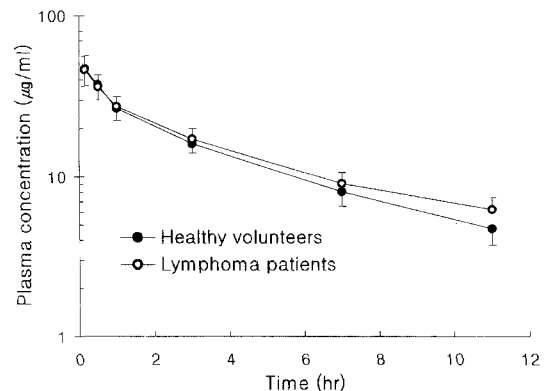


Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of vancomycin in healthy volunteers and lymphoma patients
Vancomycin 1.0 g was administered by IV infusion over 60 minutes. *p<0.05.

자의 나이는 평균 47세 (29-54세), 체중은 평균 62 kg (52-80 kg), 신장은 평균 164 cm (150-176 cm)였다. 임파종환자의 나이는 평균 43세 (33-60 세), 체중은 평균 63 kg (57-74 kg), 신장은 평균 166 cm (159-171 cm)였다. 혈장 크레아티닌 농도는 건강한지원자와 임파종환자에서 각각 0.92 및 1.05 mg/ml로 임파종환자가 약간 높았다.

반코마이신의 혈장농도

건강한 지원자와 임파종환자의 반코마이신 혈장농도는 Fig. 1에 나타내었다. 혈장농도 추이는 2-컴파트먼트 모델을 나타내고 있으며, 투여 후 1시간까지는 혈중농도가 비슷하였다. 3시간부터는 임파종환자의 혈중농도가 더 높게 나타났으며 7시간과 11시간에서는 임파종환자에서 반코마이신의 혈장농도가 유의성 (p<0.05) 있게 높았다.

약물동태학 파라메타 분석

건강한 지원자와 임파종환자의 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 약물동태학 파라메타는 Table 2와 같았다. β -phase의 속도정수 (β) 값은 건강한 지원자에서 $0.15 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 임파종환자에서 $0.09 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성 (p<0.05)있게 감소하였다. K_{10} 값은 건강한 지원자에서 $0.36 \pm 0.03 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 임파종환자에서 $0.22 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성있게 (p<0.05) 감소되었다. 반감기 ($t_{1/2\beta}$)는 건강한 지원자에서 4.70 ± 0.61 시간이었으며

임파종환자에서는 7.93 ± 0.98 시간으로 유의성 (p<0.05)있게 길었다. 전신 클리어런스 (CL) 값은 건강한 지원자에서 $5.36 \pm 0.61 \text{ L/hr}$ 이었으나 임파종환자에서 $4.58 \pm 0.52 \text{ L/hr}$ 로 유의성 (p<0.05)있게 느렸다. 그러나 혈중농도곡선하면적(AUC)은 건강한 지원자에서 $185.8 \pm 20.5 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 이었으며 임파종환자에서는 $218.3 \pm 22.9 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 로 증가되었으나 유의성은 없었으며 분포용적 (V_{ss}) 값은 건강한 지원자에서 $33.8 \pm 4.12 \text{ L/kg}$ 이었으며 임파종환자에서는 $38.2 \pm 5.11 \text{ L/kg}$ 으로 증가되었으나 유의성은 없었다.

고찰

암 치료시 화학요법제의 골수장애로 인한 면역력의 감소로 암환자들의 2차 감염을 치료하고 예방하기 위해 항생제의 단독 혹은 병용요법에 대한 관심과 연구가 활발해지고 있다. 이들 항생제의 사용은 질병의 상태와 환자 개개인의 특성을 고려하여 조심스럽게 투여하여야 한다. 임상에서 환자 개개인에 대해 투여계획을 해야 하는 이유는 개체차 즉, 나이, 체중, 신장 및 성별이 다르며, 신 및 간장 기능에 차이가 있으며 등속주입시간, 병용투여한 약물의 영향, 환자의 질병상태, 흡연, 음주 등의 차이가 있기 때문이다. 그래서 암환자의 모집단에서 표본을 추출하여 그 암환자 모집단의 특성을 갖는 약물동태학 파라메타를 찾아, 그 환자집단의 개개인에 대해 투여계획을 설정하므로써, 보다 효율적이고 합리적인 약물요법을 할 수가 있다.

반코마이신은 안전역이 좁고 여러가지 부작용으로 TDM이 요구되는 항생제로 일반적으로 2-컴파트먼트 모델 의존성 동태학분석을 하지만, 임상에서 혈액 샘플수가 적을 경우 모델 비의존성 분석도 하고 있다.^{13,14)}

건강한 지원자와 임파종환자의 반코마이신 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀분석한 소실속도정수, 반감기, 그리고 전신 클리어런스 값은 건강한 지원자와 임파종환자에서 모두 유의성 (p<0.05)있는 차이가 있었다. 이와 같이 건강인의 반코마이신의 약물동태학 파라메타는 임파종환자집단의 파라메타와는 큰 차이를 나타내므로 일반적으로 사용되는 반코마이신의 파라메타를 환자의 약물 투여계획에 그대로 사용할 경우 부작용 및 효율적인 치료를 할 수가 없을 것으로 생각된다. 이러한 결론을 얻기 위해 더 많은 연구가 필요하다.

실제 임상에서 빈번하게 혈액채취를 할 수 없으므로 최근에 관심이 높아지고 있는 모집단 약물동태학 모델링 방법인 소표본에 이용되는 모수적방법에 Beal과 Sheiner에 의해 개발된 비선형 혼합효과모델화 (non-linear mixed effect modeling, NONMEM) 방법¹⁵⁻¹⁷⁾과

Table 2. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in healthy volunteers and lymphoma patients

Parameters	Healthy volunteer	Lymphoma patient
α (hr^{-1})	2.21 ± 0.19	0.78 ± 0.12
β (hr^{-1})	0.15 ± 0.02	$0.09 \pm 0.02^*$
K_{12} (hr^{-1})	0.89 ± 0.18	0.33 ± 0.04
K_{21} (hr^{-1})	0.83 ± 0.12	0.32 ± 0.05
K_{10} (hr^{-1})	0.36 ± 0.04	$0.22 \pm 0.02^*$
$t_{1/2\beta}$ (hr)	4.70 ± 0.61	$7.93 \pm 0.98^*$
V_{ss} (L/kg)	33.8 ± 4.12	38.2 ± 5.11
CL (L/hr/kg)	5.36 ± 0.61	$4.58 \pm 0.52^*$
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)	185.8 ± 20.5	218.3 ± 22.9

Mean±S.D. (n=8), *p<0.05

α : α -phase rate constant, β : β -phase rate constant, K_{12} : distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment, K_{21} : distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment, K_{10} : elimination rate constant from central compartment, V_{ss} : apparent volume of distribution at steady state, CL: total body clearance

정규분포를 가정하지 않고 대표본에 이용되는 비모수적 방법에 Mallet가 개발한 비모수적최우도 (nonparametric maximum likelihood, NPML) 방법^{18,19)} 그리고 Schumitzky가 개발한 비모수적 최대기대치 (nonparametric expected maximum, NPEM) 방법²⁶⁾등을 사용하는 것이 바람직하다고 사료되며 이러한 연구를 계속할 계획이다.

이상의 결과에서 임파종 환자의 안전하고 합리적인 반코마이신 투여를 위해서는 환자 모집단의 약물동태학 파라메타를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

건강한 지원자 및 임파종환자에게 반코마이신 1 g 을 60 분간 정맥투여한 후 분석한 결과는 다음과 같다.

1) 건강한지원자와 임파종환자의 반코마이신의 혈장 농도 추이는 2-컴파트먼트 모델을 나타내고 있으며, 임파종환자에서 혈중농도가 7시간과 11시간에서 유의성 ($p < 0.05$) 있게 높았다.

2) 소실속도정수 값은 건강한지원자에서 $0.15 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 임파종환자에서 $0.09 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소하였으며, K_{10} 값은 건강한 지원자에서 $0.36 \pm 0.03 \text{ hr}^{-1}$, 임파종환자에서 $0.22 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소되었다.

3) 반감기는 건강한 지원자에서 4.70 ± 0.61 시간이었으며 임파종환자에서는 7.93 ± 0.98 시간으로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 연장되었으며, 전신 클리어런스 값은 건강한 지원자에서 $5.36 \pm 0.61 \text{ L/hr}$ 이었으나 임파종환자에서 $4.58 \pm 0.52 \text{ L/hr}$ 로 유의성 ($p < 0.05$)있게 감소하였다.

4) 이상의 결과에서 임파종환자의 안전하고 합리적인 반코마이신 투여를 위해서는 환자 집단의 약물동태학 파라메타를 이용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

문 헌

1. Watanakunakorn C. The antibacterial action of vancomycin. Rev Infect Dis 1982; 3: 210-219
2. Harris CM, Kopecka H. Vancomycin structure and transformation. J Am Chem Soc 1983; 105: 6915-6922
3. Kirby WMM. Vancomycin therapy of severe Staphylococcal infections. J Antimicrob Chemother 1984; 14: 73-78
4. Craven DE. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with β -lactam antibiotics treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1983; 147: 137-143
5. Hurst A, Yoshinaga M, Mitani G, et al. Application of

- a Bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1165-1171
6. Jelliffe RW, Iglesias T, Hurst AK. Individualizing gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected methods. Data fitting methods and monitoring strategies. Clin Pharmacokinet 1991; 21: 471-478
7. Choi JS, Burm JP, Lee JH. Clinical pharmacokinetics of gentamicin in appendicitis patients. Kor J Clin Pharm 1995; 2: 1-12
8. Choi JS, Moon HS, Choi I, et al. Clinical pharmacokinetics of gentamicin in gastrointestinal surgical patients. Yakhak Hoeji 1996; 40: 1-9
9. Choi JS, Chang IH, Burm JP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in gastric cancer patients. Yakhak Hoeji 1997; 41: 195-202
10. Jhee SS, Burm JP, Gill MA. Comparison of aminoglycoside pharmacokinetics in Asian, Hispanic, and Caucasian patients by using population pharmacokinetic methods. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2073-2077
11. Burm JP, Choi JS, Jhee S, et al. Population pharmacokinetics for gentamicin in American and Korean-American appendicitis patients using nonparametric expected maximum algorithm. Yakhak Hoeji 1995; 39: 103-112
12. Schwenzer KS. Automated fluorescence polarization immunoassay for monitoring vancomycin. Ther Drug Monitor 1983; 5: 341-345
13. Healy DP. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 393-399
14. Culter TA, Ristuccia AM. Clinical usefulness of vancomycin. Clin Pharm 1984; 2: 417-424
15. Beal S. Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. Drug Metab Rev 1984; 16: 173-193
16. Beal S. Asymptotic properties of optimization estimates for the independent identically distributed case with application to extended least-squares estimate. Technical Report of Division of Clinical Pharmacology. University of California, San Francisco, 1984
17. Sheiner L, Beal S. NONMEM users guide-part 1: users basic guide., Technical report of the division of Clinical Pharmacology. University of California, San Francisco, 1980
18. Mallet A. A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. Biometrika, 1986; 73: 645-656
19. Mallet A, Mentre F, Steimer JL, et al. Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics, with application to cyclosporine. J Pharmacokinetic Biopharm 1988; 16: 311-327
20. Schumitzky A. Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. Applied Mathematics and Computations 1991; 45: 143-157