

말초정맥을 통한 반코마이신희석과 주입시간연장이 부작용발생에 미치는 영향*

오 명 주* · 김 매 자**

I. 서 론

1. 연구의 필요성

정맥을 통한 약물투여는 빠른 흡수와 신속한 약효의 발현으로 과민반응을 일으키거나 주사부위에 정맥염을 일으킬 수 있고, 약물이 혈관외로 누출시에는 조직괴사 등의 심각한 부작용을 일으킨다(Banker & Rhodes, 1995; 김경환, 1997). 새로 개발된 항암제, 항생제, 혈관수축제 및 면역억제제 등은 주입방법이 매우 복잡하고 약물이 투여되는 동안과 종료된 후에도 전신적, 국소적인 부작용을 일으킨다(Tenenbaum, 1994; Itano & Taoka, 1998).

특히 항균제로 인한 과민반응은 국내 투약사고 의료소송의 50% 이상을 차지하며(이준상, 1997) 실제 임상에서 더 많은 부작용에 의한 문제가 발생하고 있으나 항생제 주입과 관련된 부작용에 대한 연구는 전무하다. 외국에서는 약물별 부작용 발생빈도, 감소시키는 방법에 관한 연구 및 표준약물투여지침서를 통해 약물로 인한 합병증으로부터 환자와 의료인들을 최대로 보호하고 있다(Gahart, Nazareno, 1995).

항균제 중 부작용이 가장 심한 반코마이신은 glycopeptide계로 분자 무게가 크고 강한 산성을 띤 자

극제인데, 1956년에 개발되어 독성과 부작용으로 1960년대 사용이 중단되었으나 1980년대에 그람양성구균감염과 병원감염의 원인인 methicillin 그람양성구균내성균에 감수성이 강한 것으로 알려져(Geraci, Heilman and Nichols, 1956; Geraci, Heilman and Nichols, Wellman, 1958; Cunha, 1995; 신원균, 1989; 신혜영, 1997) 1981년부터 1990년까지 10년 사이에 유럽에서는 20배로 폭발적인 사용증가가 있었다(Ena, Dick, Jones and Wenzel, 1993). 사용이 지속되면서 반코마이신 내성 장구균이 발견되어 전세계적인 문제로 대두되었다(Nobles, Virani, Cree, 1992; 송재훈, 1996).

반코마이신의 가장 흔한 부작용은 레드맨증후군(red man syndrome: RMS)과 정맥염이다. 1956년 개발 당시에는 정맥염의 원인이 불순물에 의한 것으로 보고되었으나(Geraci, et al, 1956; Geraci, et al, 1958; Woodley and Hall, 1961), 1980년대에 정제된 제품을 사용함에도 불구하고 높은 정맥염 발생률이 감소하지 않았다(Farber and Moellering, 1983; Sorrell and Coolignon, 1985; Downs, Neihart, Dolezal, Hodges, 1989; Garrelts, Smith, LaRocca, Ast and Peterie, 1988).

그후 최근에 와서 반코마이신에 의한 RMS와 정맥염

* 서울대학교 석사학위논문

** 삼성병원 무혈수술센터 과장

*** 서울대학교 교수

발생의 가장 결정적인 영향요인이 희석정도와 주입속도라는 것이 밝혀졌다(Southorn, Plevak, Wright and Wilson, 1986; Sorrell, et al, 1985; Downs, 1989; Garrelts, et al, 1988). 외국에서는 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml(5% 포도당)에 혼합하여 1시간 이상 점적투여하는 것이 가장 일반적인 주입방법이며, 이때 RMS 발현빈도는 건강인이 70%~80%이고 감염환자는 3%~47%이다(Wallace, Mascola and Oldfield III, 1994; O'Sullivan, Ruffing, Lamp, Warbasse and Rybak, 1993; Healy, Sahai, Fuller, Polk, 1990; Healy, Polk, Garson, Rock, Comstock, 1987). 또한 정맥염 발생빈도는 14%~100%이다(Farber, et al, 1983; Sorrell, et al, 1985; Downs, et al, 1989; Garrelts 등, 1988).

국내의 반코마이신 주입방법은 보고된 바가 없어서 정확히 알 수는 없으나 일부 3차 기관에서 조사한 결과 반코마이신 1g을 100ml 생리식염수에 혼합하여 1시간 동안 말초정맥으로 주입하였다(신원균, 1989; 신혜영, 1997).

반코마이신은 적정 혈중농도가 유지되어야 최대의 살균효과와 최저의 독성을 나타내는 좁은 안전폭을 가지므로 희석액 농도를 너무 낮추거나 주입시간을 너무 연장할 수가 없다(Chuna, 1995; Pou, Rosell, Lopez and Pascual, 1996; 이동건, 허동호 및 신완식, 1999).

그러나 어떤 주입방법이 부작용을 낮추고 혈중농도를 유지할 수 있는지에 대한 실증적 연구는 매우 부족하다. 최근 Healy 등(1990)은 건강인을 대상으로 실시한 연구에서 약물의 치료적 혈중농도범위에 영향을 주지 않는 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 혼합하여 2시간 주입한 결과 RMS 발현이 80%에서 30%로 감소하였음을 보고하였다.

따라서 임상에서 중증 감염환자에게 많이 투여하는 반코마이신 부작용을 감소시킬 수 있는 방법의 모색이 임상실무에 절실하게 요구된다.

2. 연구 목적

반코마이신의 안전한 정맥주입 및 정맥주사부위 관리에 대한 기초자료를 마련하기 위함이며, 구체적인 목적은 반코마이신 희석과 주입시간 연장이 부작용 발생에 미치는 영향을 규명하기 위함이다.

3. 연구 가설

본 연구의 목적을 달성하기 위하여 다음과 같은 연구 가설을 설정하였다. 실험군은 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 희석하여 2시간 동안, 매 12시간마다 등속 주입한 군이고, 대조군은 반코마이신 1g을 생리식염수 100ml에 희석하여 1시간 동안, 매 12시간마다 등속 주입한 군이다.

- 1) 가설 1 : RMS 발생빈도는 실험군이 대조군보다 더 낮을 것이다.
- 2) 가설 2 : 수축기 혈압하강은 실험군이 대조군보다 더 적을 것이다.
- 3) 가설 3 : 정맥염 발생빈도는 실험군이 대조군보다 더 낮을 것이다.
- 4) 가설 4 : 말초정맥 주사침보유시간은 실험군이 대조군보다 더 길 것이다.
- 5) 가설 5 : 병용약물이나 약물주입방법이 정맥염 발생 여부에 영향을 미칠 것이다.

4. 용어 정의

- 1) 말초정맥 : 상지의 척측피정맥, 요측피정맥, 전와정 중정맥, 요골정맥, 수지정맥
- 2) 반코마이신 : Glycopeptide계 합성항균제인 Vancomycin Hydrochloride
- 3) 약물주입방법 : 반코마이신 희석정도와 주입시간으로, 반코마이신 1g을 200ml의 생리식염수에 희석(5mg/ml)하여 2시간 동안 등속 주입하는 방법과 반코마이신 1g을 100ml의 생리식염수에 희석(10mg/ml)하여 1시간 동안 등속 주입하는 방법이다.
- 4) 부작용 : 반코마이신 말초정맥투여로 인하여 나타나는 합병증으로 본 연구에서는 레드맨증후군과 정맥염 두 가지이다.
 - 레드맨증후군(Red Man Syndrome; RMS) : 반코마이신에 의해 자극을 받은 혈관내피세포에서 분리된 히스타민을 매개로 하는 비면역학적 아나필락시스 반응이며 홍조, 소양감, 가슴조임, 저혈압 등의 증상으로 Wallace 등(1994)의 RMS 평가기준을 연구자가 수정 보완하여 만든 도구로 총점이 1점 이상이다.
 - 정맥염 : 주사하고 있는 정맥의 염증으로 연구자가 Scalley, Van과 Cochran(1992)의 판별기준을 수

정 보완하여 개발한 정맥염 측정도구로 평가하여 점수가 2점~5점까지이다.

- 5) 등속주입 : 약물이 투여되는 동안 같은 속도와 농도로 주입하는 것. 본 연구에서는 일회용 주입기구인 DOSI-FLOW 10(LevntonSa)을 이용한다.
- 6) 정맥주사침 보유시간 : 말초 주사부위에 주사침이 삽입된 시점부터 제거될 때까지의 시간으로 최대 72시간을 넘지 않는다.

II. 문헌 고찰

반코마이신은 1956년 *Nocardia Orientalis*에서 추출된 매우 복잡한 화학구조($C_{66}H_{72}C_{12}H_{90}O_{24} HCl$)를 가진 Glycopeptide계 항균제이다. 분자 무게가 1,468이며 냉동 건조한 흰색 분말 형태로 한 바이알에 500mg이 들어 있으며 생리식염수로 일차 용해하고 생리식염수나 5% 포도당으로 희석한다. pH가 2.5-4.0의 강한 산성을 띠고 있어 근육주사시 심한 통증과 조직괴사를 일으킬 수 있으며 경구로는 흡수가 안되어 정맥으로 투여한다(Cunha & Ristucci, 1995; Micro-medex, 1998; 김경환, 1997).

이 약물의 작용기전은 세균의 세포벽 합성을 방해하고, 박테리아의 세포막 투과성과 RNA 합성을 변경시킨다(Banker, et al, 1995; 김경환, 1997; Micro-medex, 1998). 살균제(Bactericidal)로 항균범위는 그람양성 균주(*Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, Methicillin Resistant *Staphylococcus*), Penicillin계와 Cephalosporin계의 내성균주 및 연쇄상구균에 감수성이 강하며 심막염, 골수염, 장기이식으로 인한 감염, 뇌막염 등 중증감염에 유효하다(Geraci, et al, 1958; Woodley, et al, 1961; Cunha, et al, 1983; Cunha, 1995; 신원균, 1989; Banker, et al, 1996; Micro-medex, 1998; 김경환, 1997; Gillbert, Moellering, Sande, 1999).

반코마이신은 약동학적으로 55%가 혈장단백과 결합하고 반감기는 정상에서는 4-6시간이며 80%가 신장으로 배설된다. 항균제는 약력학적으로 농도의존성 항균제와 시간의존성 항균제로 나눈다. 반코마이신은 시간의존성 항균제로서 투여 후 효과가 다른 약물보다 훨씬 오래 지속되며(김경환, 1997; 이동호 등, 1999) 약물투여 횟수에 따라 약물의 축적현상이 나타나므로 혈중약물농

도를 측정하여 용량조절을 해야한다. 반코마이신 1g을 투여할 경우 최고혈중농도는 20mcg-40mcg/ml이고 최저혈중농도는 5mcg-10mcg/ml이다(Banker, et al, 1996; Polk, et al, 1988; Andres, Lopez, Pou, Pinol and Pascual, 1997; 이동호 등, 1999).

투여용량은 성인의 경우 보통 1g을 12시간마다, 혹은 0.5g을 6시간마다 투여하며, 여러번 투여시 제거율과 청정률이 저하되며 경제성을 고려하여 전자의 방법을 추천하고 있다(Cunha, 1995; Healy, et al, 1987).

반코마이신의 독성으로는 신독성, 이독성, 조혈기능저하등이 있으며, 부작용은 RMS, 정맥염 및 피부발진 등이 있다(Downs, et al, 1989; Garrelts, et al, 1988; Korman, Turnidge and Grayson, 1997).

RMS의 발생기전은 정확하게 알려져 있지 않지만 부분적으로는 히스타민 분비에 의한 비면역학적 아나필락시스 반응이 있어, 정상인과 감염환자에서 반코마이신을 급속 주입할 때 나타난다. 그 증상으로는 소양감과 얼굴, 목 및 상체에 홍조가 특징적이며 드물게는 흉통, 저혈압, 혈관부종 및 심혈관계 이상을 일으킨다(Southorn, et al, 1986; Polk, Healy, Schwartz, Rock, Garson, Roller, 1988; Germia, Bellver, Corral, 1996; Korman, et al, 1997; O'Sullivan, et al, 1993). RMS 발생빈도는 정상인은 70-90%, 감염환자는 0-47%이며(Polk, et al, 1988; Healy, et al, 1990; Wallace, 1994; Southorn, et al, 1986), 가장 결정적인 요인은 주입속도이다. 주입속도가 빠르면 혈중 히스타민의 농도를 증가시켜 RMS가 발생되며, 혈중 반코마이신 농도와 RMS 발생과는 유의한 관계가 없다고 여러 연구(Levy, Kettlekamp, Goertz, Hermens, Hirshman, 1987; Healy, et al, 1990; Renz, Thurn, Finn, Lynch and Moss, 1998; Moss and Roson, 1983; Polk, et al, 1988)에서 보고하였다.

그 외에도 RMS는 마취제를 함께 사용할 때나 젊은 연령에서 높게 나타나며, 마약류와 근육이완제를 함께 투여할 경우 내인성 히스타민의 저장을 고갈시켜 음성 히스타민 수용체 조절로 RMS 발생이 낮은 것으로 보고되었다(Moss, et al, 1983; Levy, et al, 1987). 감염환자에서도 RMS 발생이 낮은 것으로 보고되었는데, 그 이유는 비만세포로부터 이미 히스타민이 분비되어 히스타민 수용체가 감작되었기 때문으로 추측된다(Woodley, et al, 1961; Romanelli, et al, 1993; Luce, 1987).

반코마이신 주입방법에 따른 RMS 발생에 관한 선행 연구에서 Downs 등(1989)은 반코마이신 1g을 생리식염수 100ml에 희석하여 급속 정맥주사(IV push)하여 심한 저혈압이 발생하였음을 보고하였고, Southorn 등(1986)은 수술환자에서 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 희석하여 주입 후 10분과 15분에 심한 저혈압 발생사례를 보고하였다. Healy 등(1987)은 건강인을 대상으로 반코마이신 1g을 5% 포도당 200ml와 0.5g을 100ml에 혼합하여 1시간 동안 주입한 연구에서 RMS가 81.8% 발생했다고 보고하였다. 또한 O'Sullivan 등(1993)과 Wallace 등(1994)은 환자를 대상으로 반코마이신 1g을 5% 포도당 200ml에 동일하게 희석했으나 각각 RMS 발생이 3%와 47%이었다고 보고하였다. 또한 Stier, McGory, Spotnitz, Schwenger(1990)는 소아에서 60분 주입 후에도 저혈압이 발생하였음을 보고하였다. Healy 등(1990)은 건강인에서 반코마이신 1g을 5% 포도당 200ml에 혼합하여 1시간과 2시간 주입방법을 비교한 연구에서 반코마이신의 혈중약물농도는 1시간과 2시간 모두 치료적 범위에 있으면서 2시간 주입방법이 RMS 발생을 낮추고 심각도를 감소시켰다고 보고하였다. 또한 1시간 주입방법의 반코마이신 최고혈중농도는 24.9ng/ml±9.2ng/ml이고 2시간 주입방법은 21.2ng/ml±2.2ng/ml이었으며, 1시간 주입방법의 최저혈중농도는 3.9ng/ml±0.8ng/ml이고 2시간 주입방법은 4.4ng/ml±0.8ng/ml로 1시간이나 2시간 주입방법 모두 반코마이신의 혈중농도가 치료적 범위에 있다고 하였다.

반코마이신 주입에 의한 정맥염 발생기전은 강한 산성인 반코마이신을 정맥내로 투여하면 혈관내피세포에 존재하는 비만세포가 자극을 받아 염증성 화학물질인 히스타민이 분비된다. 그래서 혈관이 확장되고 그 주위에 혈액이 모여 국소적으로 발적과 열감을 일으키며, 모세혈관에 투과성이 높아져 응고인자와 삼출물들이 혈류로부터 주위조직으로 유출되어 국소부종을 일으키는 것이다. 그리고 부종이 신경을 압박하여 통증을 일으키는데(Perucca and Micek, 1993; 최명애, 황혜란, 홍혜숙, 김희승, 최스미 및 서화숙, 1999), 그 원인은 조직손상에 의한 화학적, 물리적 반응이다.

정맥염 발생에 영향을 미치는 요인은 주입액의 산도, 삼투압 및 입자크기, 주입속도, 주사침 삽입자의 숙련성, 주사혈관직경, 바늘크기와 재질, 주사침 보유시간, 환자 상태 등이다. 그래서, 정맥염 발생을 감소시키는 방법은

주입속도를 늦추는 것, 희석농도를 낮추는 것, 큰 혈관 이용, 작은 바늘 사용, 정맥 전문간호사에 의한 주사 및 필터 사용 등을 추천하고 있다(Perucca, et al, 1993; Wright, 1996). 반코마이신에 의한 정맥염 발생은 13%-100%의 높은 범위의 발생빈도를 보인다(Farber, et al, 1983; Sorrell, et al, 1985; Downs, et al, 1989; Garrelts, et al, 1988).

반코마이신의 주입방법에 따른 정맥염 발생에 관한 선행연구로는 Farber 등(1983)이 반코마이신 1g을 5% 포도당 250ml 혹은 2g을 5% 포도당 1000ml에 혼합하여 1시간 동안 주입하여 정맥염이 13% 발생하였고, Sorrell 등(1985)이 0.5g을 5% 포도당 100ml에 희석하여 30분 동안 투여하여 100% 정맥염이 발생하였다고 보고하였다. Downs 등(1989)은 1g을 5% 포도당 250ml에 혼합하여 1시간 동안 주입하여 정맥염이 14% 발생하였으며, Garrelts 등(1988)은 0.5g을 5% 포도당 100ml에 혹은 1g을 5% 포도당 250ml에 혼합하여 1시간 동안 투여하여 정맥염이 91.4% 발생하였다. Fisher, Fiorilli, Maradiaga(1996)는 사례보고에서 주사부위의 심한 통증으로 반코마이신 800mg을 5% 포도당 250ml에 혼합하여 90분 동안 항히스타민 제제와 함께 투여하여 정맥염 발생이 없었다고 보고하였다.

지금까지의 선행 연구들에서 반코마이신 1g을 5% 포도당 200ml(생리식염수) 혹은 0.5g을 5% 포도당 100ml에 희석하여 1시간 동안 주입하는 방법이 많았으며, 이러한 주입방법들이 다양한 정도의 정맥염을 발생시켰다. 후향적 연구에서는 용량과 희석농도가 정확히 기술되어 있지 않았으며, 정맥염 평가기준이 연구자마다 조금씩 차이가 있어 동일한 주입방법에서도 결과의 일관성을 보이지 않았다. 반코마이신에 대한 혈관내피세포의 내성은 5mg/ml이므로 주입시간을 고려하여 바람직한 희석농도는 3-4mg/ml라고 보고하면서 제약회사들이 추천한 희석량은 수정되어야 하며 큰 혈관 사용을 권고하고 있다(Robibaro, et al, 1998).

상기의 선행연구를 요약하면 반코마이신 주입에 의한 부작용인 RMS와 정맥염은 주입시간(속도)과 희석농도가 영향요인이며, RMS는 동일한 주입방법이더라도 대상자와 RMS 판별기준에 따라 발생빈도가 다르게 나타났으며, 정맥염은 동일한 농도라도 후향적 연구로 이루어져 발생률에 차이를 보였다. 반코마이신 주입방법으로는 첫째, 반코마이신 0.5g을 5% 포도당 100ml에 희석하여 30분 혹은 1시간 주입하는 방법과, 둘째, 반코마이

신 1g을 생리식염수 100ml에 혼합하여 급속 주입하는 방법이 있으며, 셋째, 반코마이신 1g을 5% 포도당 200ml 혹은 250ml에 혼합하여 1시간 주입하는 방법과, 넷째, 셋째 방법에 1시간을 더 연장하여 2시간 투여하는 방법이 있었다.

III. 연구 방법

1. 연구 설계

실험군에게는 12시간마다 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 희석하여 2시간 동안 등속 주입하였고, 대조군은 12시간마다 반코마이신 1g을 생리식염수 100ml에 희석하여 1시간 동안 등속 주입하여 RMS 발생, 정맥염 발생 및 정맥주사침 보유시간을 계통적 순번 교체법을 이용하여 반복 측정한 유사실험설계이다. RMS는 반코마이신이 투여되는 첫날밤에 측정하였고, 정맥염과 주사침 보유시간은 주사침이 삽입되어 제거될 때까지의 기간에 관찰하였다.

2. 연구 대상

1999년 7월부터 10월까지 서울시의 1개 종합병원에 입원하여 반코마이신 항균요법을 받고 있는 환자로서 다음의 선정기준에 부합되는 사람을 대상으로 하였다.

- (1) 본 연구의 목적을 이해하고 연구에 참여할 것을 동의한 자,
- (2) 연령이 18세 이상인 자,
- (3) 의식이 명료한 자,
- (4) 피부발진이 없는 자,
- (5) 말초정맥주사로 반코마이신을 투여받는 자,
- (6) 연구를 시작하여 끝날 때까지 혈중 크레아틴이 1.2 μ g/dl 이하 혹은 초기 크레아틴 수치보다 0.5mg/ml 이상 상승하지 않는 자,
- (7) 연구를 시작하여 끝날 때까지 반코마이신의 최고혈중농도가 20-40mcg/ml 범위이고 최저농도가 15mcg/ml 이하인 자,
- (8) 반코마이신을 적어도 1주일 이상 지속 치료받는 자,
- (9) 반코마이신을 1일 1g씩 2회 투여받는 자,
- (10) 항균제에 대한 알레르기 과거력이 없는 자,
- (11) 수액의 삼투압이 600mOsm/L 이하인 경우,
- (12) pH<3, pH>10 범위의 약물을 투여받지 않는 자,
- (13) 마약 혹은 항히스타민을 투여받지 않는 자

반코마이신은 정맥주사 맞고 있는 환자 16명을 실험군과 대조군에서 계통적 순번으로 중복 노출시켜 실험군이 32건, 대조군이 32건으로 총 64건이었다<표 1>.

<표 1> 대상자 노출 순서

대상자 번호	노출 순서	대상자 번호	노출 순서
1, 7, 13, 19	실험군⇒실험군 ⇒대조군⇒대조군	2, 8, 14, 20	대조군⇒실험군 ⇒실험군⇒대조군
3, 9, 15	실험군⇒대조군 ⇒실험군⇒대조군	4, 10, 16	대조군⇒대조군 ⇒실험군⇒실험군
5, 11, 17	실험군⇒대조군 ⇒대조군⇒실험군	6, 12, 18	대조군⇒실험군 ⇒실험군⇒대조군

3. 반코마이신 주입 및 주사부위 관리

정맥주사침 삽입 부위는 상지로 제한하였고 관절, 동정맥 문합술 및 유방절제술 등을 실시한 쪽의 팔은 사용하지 않았다. 주사침 삽입은 병동간호사가 하였으며 1회에 성공하지 못하면 정맥주사침 간호사가 다른 부위로 옮겨 시행하였다.

주사부위 관리는 조사요원 2명과 연구자가 오전 9-11시, 오후 8-11시에 순회하여 주사침 부위를 관찰, 촉지 및 구두질문을 통해 압통, 통증, 부종, 열감, 경결, 발적, 정맥건 및 정맥 주행을 따라 붉은선 등 합병증유무를 관찰기록지에 그대로 표시하였으며, 주사침 부위에 합병증이 있으면 주사침을 제거하였다.

주사침 보유시간은 최대 72시간이며 한 번 시도했거나 사용한 부위는 조사기간 동안에는 다시 주사하지 않았다.

4. 측정도구 및 방법

1) 레드맨증후군(RMS) 측정

소양감과 흉통은 반코마이신 주사후 15분마다 1시간 동안 환자의 행동 관찰과 구두질문으로 하였으며, 홍조는 약물이 80% 주입되었을 때 얼굴, 상지 및 전신을 관찰하였다. 수축기혈압은 주사전 사전혈압을 측정하고, 저혈압은 반코마이신 주입 후 10-15분에 나타나므로 (Southorn, et al, 1986) 주사 후 매 15분마다 1시간 동안 4회 측정하였다. 수축기 혈압하강이 10-14mmHg는 1점, 15-19mmHg는 2점, 20mmHg 이상은 3점으로 하였다. 총점 1점 이상을 RMS로 하였다<표 2>.

2) 정맥염 측정

정맥염은 대부분의 연구에서 2가지 혹은 3가지 이상의 증상이 있을 경우 정맥염으로 평가하였으나 실제 임

<표 2> 레드맨증후군(RMS) 판별기준

증상	측정 방법	정 도 (점수)		
		1 점	2 점	3 점
소양감	구두질문, 관찰(굽는 모습)	약간 있다	보통이다	심하다
가슴조임	구두질문, 관찰(얼굴표정)	약간 있다	보통이다	심하다
홍 조	피부색 변화	얼굴	얼굴+상지	전신
수축기 혈압	혈압 측정	10-14mmHg	15-19mmHg	20mmHg 이상

상에서 3가지 증상이 나타나기 전에 주사침을 제거하기 때문에 정맥염을 정확하게 파악하기 어려워 본 연구의 사전조사시에 사용했던 Scalley 등(1992)의 정맥염 판별기준을 채택하였다. 그런데 이 도구에서는 압통(1점)을 정맥염으로 평가하였으나 본연구의 사전조사에서 약물이 주입되는 동안에는 압통이 지속되었고 주입이 끝나면 사라져 지속적인 압통인지 구별이 어려웠다. 특히 정맥염의 다른 임상적 증상이 없는 환자의 주관적 호소인 압통은 정맥염으로 평가하기가 어려웠다. 따라서 본 연구에서는 Scalley 등(1992)의 판별기준을 수정하여 증상이 없는 경우를 0점, 압통은 1점으로 하되 정맥염에 포함시키지 않고, 압통+발적 혹은 압통+부종(2점), 압통+발적+부종(3점), 압통+발적+부종+4cm 이하 정맥건 축지(4점), 압통+발적+부종+4cm 이하 정맥건 축지+화농(5점)으로하여, 2가지 이상 임상증상이 나타나는 2점부터 5점까지를 정맥염이 있는 것으로 하였다.

3) 정맥주사침 보유시간

한 부위 정맥에 주사침이 삽입되었다가 제거될 때까지의 시간을 측정하였다.

4) 혈압측정

혈압기는 single EKG telemetry type(HP)(Dyna tech사) 기종으로 Cuff-Link non-invasive blood analyser로 점검하였고, 그 기계의 오차는 ± 5mmHg이다. 대상자 모두 동일한 혈압기로 측정하였다. 수축기혈압은 반코마이신이 투여되는 첫째날밤 반코마이신 주입 직전에 적어도 30분 동안 휴식을 취한 후에 앙와위 자세에서 2회 측정하여 두 번째 측정 혈압을 사전혈압으로 하였다(Marilyn, 1997). 예비조사에서 주입 후 60분이 지나면 혈압이 대부분 정상으로 회복되고 잦은 혈압측정은 환자가 부담스러워하기 때문에 60분까지만 측정하였다. 또한 약물이 주입되는 동안 혈압의 변화를 최소화하기 위해 환자에게 침상안정을 취하게 했으

며 화장실은 약물주입 전이나 종료 후에 이용하도록 하였다.

5. 자료수집 절차

1) 사전조사

정맥염 평가도구의 타당도 검증과 반코마이신 주입방법, 관찰 및 기록 등을 동일하게 하기 위하여 1999년 7월 2일부터 7월 10일까지 정형외과병동, 흉부외과병동, 중앙내과병동에 입원하여 반코마이신 항균치료를 받는 성인 남녀 환자 3명을 임의로 선정하여 예비조사를 실시하였다. 조사요원이 매일 2회의 순회를 통해 주사부위를 관찰하였으며, RMS는 반코마이신의 약물주입방법이 변경되어 주입되는 첫째날밤에 측정하였고, 정맥염은 정맥주사침을 삽입한 후부터 제거될 때까지 관찰하였다.

2) 조사요원 교육

조사요원 2명에게 대상자의 노출순서, 정맥주사부위 관찰, 정맥염의 판별기준, 임상증상, RMS 관찰방법, 혈압측정, 관찰기록지 사용법, 광화일보노법, OCS(Order Communication System) 검사결과 확인, 반코마이신 정맥주사 방법 및 측정방법을 연구자가 시범 교육시키고 정확한 방법의 습득을 확인하였으며, 정맥염은 5건을 관찰하여 연구자와 100% 일치하는지 확인한 후에 자료를 수집하도록 하였다. 또한 조사요원이 연구자와 대상자로부터 자료를 수집할 때마다 병동의 해당 간호사에게 정맥주사방법과 주사부위관리, 주사바늘제거, 주사방법 및 노출순서 등을 개별 교육하였다.

3) 자료수집

자료수집 전에 감염내과의 주치와의 병동수간호사의 동의를 얻고 연구자가 1999년 7월부터 10월까지 흉부외과 한 병동, 정형외과 두 병동, 신경과 한 병동, 감염내과 한 병동, 중앙내과 두 병동, 소화기내과 한 병동을

1일 2회 순회하여 말초정맥을 통한 반코마이신 항균요법을 받는 환자가 있는지를 확인하여 선정기준에 부합여부, 의무기록, 전산기록을 확인하고 대상자의 동의를 얻어 대상자로 선정하였다. RMS는 반코마이신 주입방법이 바뀌는 첫째날 밤에 조사요원이 약물이 투여되기 30분전 부터 투여 후 1시간동안 RMS 관찰과 혈압을 측정하여 기록지에 기록하고, 정맥염은 주사침이 제거될 때까지 매일 2회 순회하여 주사부위를 관찰하여 관찰기록지에 기록하였다.

4) 분석방법

SPSS WIN을 이용하여 전산처리하였고 대상자의 일반적 특성, RMS 발생 및 정맥염 발생 등은 빈도와 백분율로 산출하였다.

실험군과 대조군의 RMS 발생빈도와 정맥염 발생빈도는 각각 X^2 -test로 분석하였으며, 정맥주사침 보유시간은 t-test로 분석하였다.

약물주입 시간 경과에 따른 혈압강하는 repeated ANOVA로 검정하였으며, 병용약물이나 약물주입방법이 정맥염 발생여부에 영향을 미쳤는지를 Logistic Regression으로 분석하였다.

IV. 연구 결과

1. 대상자의 일반적 특성

본 연구의 대상자는 총 20명이었으나 마약 사용자 2명, HI-차단제 사용자가 1명, 치료 도중 크레아틴의 상승으로 반코마이신의 혈중최고농도가 51mcg/dl로 혈중최저농도가 21mcg/dl로 되면서 심한 RMS 반응을 일으킨 환자가 1명 등 4명은 제외하였다. 성별은 남자가 62.5%, 여자가 37.5%이었다. 연령은 20세부터 29세까지 6.3%, 30세에서 39세까지가 12.5%, 40세에서 49세까지가 12.5%, 50세에서 59세까지가 18.8%, 60세에서 69세까지가 43.8%, 70세 이상이 6.3%이었다. 입원기간은 7일 이내가 37.5%, 14일 이내가 18.8%,

21일 이내는 25.5%, 28일 이상이 12.5%를 차지하였다. 환자의 진단명은 위장관질환이 6.3%, 혈액중양질환이 6.3%, 신경계질환이 6.3%, 감염질환이 6.3%, 심맥관계질환이 37.5%, 근골격계질환이 37.5%이었다.

자료수집 당시 반코마이신 총 사용일수는 7일 이내가 93.8%, 21일 이내가 6.3%이었다. 균배양검사서 균이 검출된 환자로 감염치료 목적으로 반코마이신을 투여한 환자가 87.5%, 배양검사서 음성으로 나왔으나 경험적 사용 예가 12.5%이었다. 반코마이신 투여 당시 대상자 모두 이학적 소견에서 백혈구 수가 11,000/mm³ 이상이고 C-reactive protein이 1.3mg/dl 이상이었다. 약물투여는 간헐적 정맥장치 이용이 43.8%, 지속적 주입이 56.2%이었으며, 대상자 모두가 항생제에 대한 알레르기의 과거력은 없었다.

2. 가설검정

계통적 순번교체법을 이용하여 실험군 32건, 대조군 32건, 합계 64건을 대상으로 하였다.

1) 가설 1 : RMS 발생빈도는 실험군이 대조군보다 더 낮을 것이다.

RMS 발생빈도는 실험군에서 16건(50%), 대조군에서 18건(56.3%)이었으며, X^2 -test로 분석하여 두 군간에 유의한 차이가 없었다<표 3>.

<표 3> 두 군간의 레드맨증후군(RMS) 빈도

RMS	실험군(N=32)	대조군(N=32)	X^2	P
	빈도(%)	빈도(%)		
유	16(50)	18(56.3)	.251	.802
무	16(50)	14(43.7)		

2) 가설 2 : 수축기 혈압강상은 실험군이 대조군보다 더 적을 것이다.

시간 경과에 따른 수축기 혈압강상은 repeated ANOVA로 분석하여 두 군간에 유의한 차이가 없었다 <표 4>.

<표 4> 두 군의 수축기 혈압하강 (단위 : mmHg)

	사전혈압	15분	30분	45분	60분	F	P
	평균(±SD)	평균(±SD)	평균(±SD)	평균(±SD)	평균(±SD)		
실험군	130.6(±18.7)	125.1(±20.4)	122.1(±20.5)	124.1(±20.6)	130.6(±18.7)	.102	.981
대조군	128.3(±19.4)	121.4(±23.3)	118.1(±22.8)	120.9(±20.4)	127.6(±19.1)		

3) 가설 3 : 정맥염 발생빈도는 실험군이 대조군보다 낮을 것이다.

정맥염 발생은 실험군에서 14건(43.8%), 대조군에서 26건(81.2%)이 발생하였으며, X²-test로 분석하여 두 군간에 유의한 차이가 있었다<표 5>.

<표 5> 두 군간의 정맥염 발생빈도

정맥염	실험군(N=32)	대조군(N=32)	X ²	P
	빈도(%)	빈도(%)		
유	14(43.7)	26(81.2)	11.056	.004
무	18(56.3)	6(18.8)		

4) 가설 4 : 정맥주사침 보유시간은 실험군이 대조군보다 길 것이다.

정맥주사침 보유시간은 실험군이 38.28시간, 대조군은 25.50시간이었으며, t-test로 분석하여 두 군간에 유의한 차이가 있었다<표 6>.

<표 6> 두 군간의 정맥주사침 보유시간 (단위 : 시간)

	실험군(N=32)	대조군(N=32)	t	P
	평균(표준편차)	평균(표준편차)		
정맥주사 보유시간	32.28(14.45)	25.50(12.15)	3.829	.000

5) 가설 5 : 병용약물이나 약물 주입방법이 정맥염 발생 여부에 영향을 미칠 것이다.

반코마이신 투여시에 병용된 약물이나 약물주입방법이 정맥염 발생여부에 영향을 미치는지 파악하기 위해 Logistic Regression으로 분석한 결과 병용약물은 정맥염 발생에 영향을 미치지 않았으나, 약물주입방법은 영향을 미쳤다<표 7>.

IV. 논 의

말초정맥을 통한 반코마이신 주입에 의한 부작용인

RMS와 정맥염 발생은 약물의 주입속도와 희석정도가 가장 결정적인 영향요인으로 지적되고 있다(Garrelts, et al, 1988; Polk, et al, 1988; Wallace, et al, 1991; O'Sullivan, et al, 1993). RMS는 약물주입 도중에 갑작스런 혈관이완으로 일종의 아나필락시스 반응을 일으켜 환자가 심각한 위험에 빠질 수 있다. 또한 정맥염은 환자에게 치명적인 위험을 일으키지는 않지만 주사부위에 심한 통증과 손상이 발생하면 약물중단을 해야 하므로 결과적으로 치료를 지연시킨다.

1) RMS 발생

본 연구에서 RMS 발생은 실험군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 Healy 등(1990)의 연구에서 RMS 발생은 반코마이신 1g을 5% 포도당 200ml에 희석하여 1시간 주입한 군에서 80%, 2시간 주입한 군에서 30%라는 보고와는 상이한 결과이다. Healy(1990)은 히스타민 역치가 높은 건강인을 대상으로 하였는데, 본 연구의 모든 대상자들이 CRP (C-Reactive Protein) 1.3mg/dl 이상이고, 백혈구가 11,000/mm³이며 87.5%가 혈액배양검사와 상처에서 균이 검출된 중증감염 환자들이다. 따라서 본 연구의 대상자들은 이미 염증반응으로 히스타민에 탈감작되어 RMS를 일으키는 히스타민 역치가 낮아져 있어서(Luce, 1987) 약물주입방법이 RMS 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. Healy 등(1990)은 히스타민의 혈중농도가 2시간 주입군은 1.0ng/ml±0.3ng/ml이고, 1시간 주입군이 1.8ng/ml±0.7ng/ml로, 2시간 주입군이 1시간 주입군보다 히스타민 농도가 유의하게 낮았고, RMS 발생은 히스타민의 혈중농도와 관계가 있다고 하였다. 또한 반코마이신의 혈중 최고, 최저농도가 치료적 농도범위이었고, 2시간 주입군과 1시간 주입군에서는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 그러나 반코마이신과 히스타민의 혈중축적은 약물농도가 항정상대로 도달되는데 24시간(반감기의 5배)이 소요되나 본 연구대상자들의 주사침 보유시간이 24시간 미만인 경우가 많아 히스

<표 7> 병용약물이나 약물주입방법이 정맥염 발생에 미치는 영향

	β	Wald	P	Exp(β)
vancomycin	-1.0167	2.9091	.2335	.3618
vancomycin, aminoglycosides	-1.0167	2.6103	.1062	.3618
vancomycin, aminoglycosides, 수액	-1.0167	.7533	.3854	.3618
약물주입방법	.1098	9.1046	.0026	6.1333

타민과 반코마이신 농도 측정이 어려웠다. 또한 젊은 연령에서 RMS 발생이 더 높는데(Romanelli 등, 1993) 본 연구 대상자의 연령이 87.4%가 40세 이상이므로 히스타민의 역치가 낮았기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 RMS 발생빈도는 실험군이 50%, 대조군이 56.3%로 Wallace 등(1994)이 보고한 47%와 비슷하였다. 그러나 감염환자에서는 RMS 발생이 낮다고 보고한 O'Sullivan 등(1993)의 3%보다는 훨씬 높았다. 이들의 연구는 RMS 판별기준에 수축기혈압을 포함시키지 않았는데, 본 연구 대상자의 대부분에서 수축기혈압의 하강이 있었고 소양감이나 홍조는 실험군이 2건(6.2%), 대조군이 1건(3.1%)으로 O'Sullivan 등(1993)과 비슷한 결과를 보였다. 따라서 반코마이신 주입에 의한 RMS 발생은 환자가 인지하는 임상증상인 홍조, 소양감, 가슴조임보다는 느끼지 못하는 혈압하강에 의한 것으로 보여진다.

시간경과에 따라 혈압하강은 실험군과 대조군간에 유의한 차이는 없었으나, 실험군은 반코마이신 주입 후 15분부터 45분 사이에 지속적으로 하강하였고, 대조군도 15분에서 30분 사이에 하강하였으며, 두 군 모두 약물 주입이 끝날 무렵에는 사전혈압으로 회복되었다. 이러한 결과는 Southorn 등(1986)이 4건의 사례에서 반코마이신 주입 후 10분과 15분에 저혈압이 발생하였다는 보고와 일치하였다. 또한 Romanelli 등(1993)이 심장수술 직전 감염예방을 위해서 세파졸린과 반코마이신을 투여하였는데, 세파졸린 투여군에서는 4%, 반코마이신 투여군에서는 50%가 노에피네프린을 투여하였다고 보고하면서, 수술직전 반코마이신 투여는 마취제에 의해서 저혈압이 발생할 위험성이 있음을 지적하였다. 따라서 수술에 의한 감염을 예방하기 위해서 반코마이신을 투여할 때는 마취하기 적어도 1시간 전에 투여를 끝내야 할 것이며, 또 이 약물을 투여하고 있는 동안에는 갑작스럽게 기립자세를 취하지 않도록 환자에게 교육할 필요가 있겠다.

본 연구의 대상자에서 제외시킨 27세의 남자 1명은 반코마이신을 3주간 투여받던 중 약물주입 후 5분만에 심한 가슴조임, 저혈압(수축기혈압 80mmHg), 빈맥, 심계항진, 홍조 등의 중증 RMS 반응을 보였다. 그 당시 이 환자의 반코마이신의 혈중 최고농도는 51mcg/ml, 최저농도는 21mcg/ml, 크레아티닌이 2.1mg/dl로 상승되어 신기능 저하로 야기된 약물축적현상으로 생각된다.

2) 정맥염 발생 및 주사침 보유시간

본 연구에서 정맥염 발생률은 실험군이 43.7%로 대조군의 81.2% 보다 낮았다. 이는 Garrelts 등(1988)이 1시간 주입군의 91.4%에서 정맥염이 발생하였다는 보고나 Sorrell 등(1985)이 30분 주입군의 100%에서 정맥염이 발생하였다는 보고에 비해서 낮았다. 그러나 Farber 등(1983)이 1시간 주입군의 13%에서 정맥염이 발생하였다는 보고와 Downs 등(1987)이 14.6%에서 발생하였다는 보고에 비해서는 높았다. 이와 같은 차이는 Farber 등(1983)이 후향적 연구이므로 자료의 정확성에 제한점이 있고, 반코마이신 800mg을 2시간마다 투여하고 있어 주사횟수가 적었으며 Downs 등(1987)의 연구는 반코마이신의 신독성, 이독성, 정맥염 및 RMS 등의 부작용 발생에 관한 조사연구로서 구체적인 정맥염 판별기준이 명시되지 않아 비교하기가 어렵다.

국내보고에서 일반수액과 약물을 정맥주입한 환자를 대상으로 한 연구로 송재훈과 최강원(1998)이 정맥염이 28% 발생한 보고와 박선희(1997)의 8%, 어린이를 대상으로 한 오향순, 정노순, 안숙희와 최강원(1997) 등이 보고한 7%보다 본 연구가 훨씬 높았다. 이는 본 연구의 반코마이신이 강한 산성을 띤 자극제이어서 김한숙(1989)이 산성 주입량이 많을수록 정맥염 발생이 높다고 보고한 결과와 유사한 것으로 생각된다.

본 연구에서 정맥염 발생은 반코마이신과 함께 투여된 병용약물에 따라 두 군간에 정맥염 발생에 차이가 없었다. 그 까닭은 정맥염 발생에 영향을 미치는 요인인 주입액의 삼투압과 산도, 주사침의 크기, 주사부위 및 주사침 삽입자의 숙련성, 반코마이신 주입 및 주사부위관리의 통제와 계통적 순번교체법으로 대상자를 배정하였기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 정맥염이 발생하여 약물투여를 중단한 사람은 1명이다. Sorrell 등(1985)은 대상자 20명 중 8명, Farber 등(1983)은 93명 중 2명에서 약물투여를 중단하였다고 보고하였다. 그래서 여러 연구들에서(Sorrell, et al, 1985; Farber, et al, 1983; Fisher, et al, 1996) 정맥염 예방을 위해서는 중심정맥관으로 투여하거나 항히스타민제와 함께 투여할 것을 추천하고 있다.

정맥주사침의 보유시간은 실험군이 38.28시간, 대조군이 25.50시간으로 두 군간에 유의한 차이를 보였다. 본 연구의 실험군은 Farber 등(1983)의 25.3±16.3시간보다 길었다. 본 연구에서 주사부위 변경횟수는 3일 동안에 실험군은 2회, 대조군은 매일 변경하여 실험군이

환자의 불편감을 줄이고 의료인의 시간절약과 비용을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

본 연구의 결과를 요약하면, 말초정맥으로 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 혼합하여 2시간 동안 주입한 방법과 생리식염수 100ml에 혼합하여 1시간 동안 주입하는 방법이 RMS 발생에는 영향을 미치지 않았다. 그러나 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 혼합하여 2시간 동안 주입한 방법이 정맥염 발생을 감소시키고, 정맥 주사침 보유시간을 연장시키는 데에 효과가 있어 환자의 불편감과 의료진의 시간절약과 업무부담을 줄이는 데 유익한 것으로 밝혀졌다.

VI. 결론 및 제언

1999년 7월부터 10월까지 서울시내 1개 종합병원에서 자료를 수집하였다. 연구의 목적은 반코마이신을 정맥으로 투여받는 환자에게 안전한 반코마이신 투여 및 정맥주사부위 관리방법을 제시하기 위함이다. 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 희석하여 2시간 동안 말초정맥으로 투여한 실험군과 생리식염수 100ml에 희석하여 1시간 동안 투여한 대조군을 계통적 순번교체법을 이용하여 반복측정하여 각 군 32, 총 64건에서 자료를 수집하였다.

수집된 자료는 SPSS WIN을 이용하여 분석하였다. 연구 대상자의 일반적인 특성은 빈도와 백분율로, 실험군과 대조군의 RMS 발생빈도와 정맥염 발생빈도는 X^2 -test, 정맥주사침 보유시간은 t-test, 시간경과에 따른 혈압하강은 repeated ANOVA, 병용약물이나 약물 주입방법에 따른 정맥염 발생의 영향은 Logistic Regression으로 유의성을 검증하였다.

이상의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. RMS 발생빈도는 실험군과 대조군간에 유의한 차이가 없었다($X^2=.251$, $P=.802$).
2. 수축기혈압하강은 실험군과 대조군간에 유의한 차이가 없었다($F=.102$, $P=.981$).
3. 정맥염 발생은 실험군이 대조군보다 유의하게 낮았다($X^2=11.056$, $P=.004$).
4. 말초정맥주사침 보유시간은 실험군이 대조군보다 더 길었다($t=3.829$, $p=.000$).
5. 병용약물은 정맥염 발생에 영향을 미치지 않았으나 ($\beta=-1.0167$, $P=.2335$, $.1062$, $.3854$, $\text{Exp}(\beta)=.3618$), 약물주입방법에 따라서는 유의한 영

향을 미쳤다($\beta=.1098$, $P=.0026$, $\text{Exp}(\beta)=6.1333$).

결과를 요약하면 반코마이신 1g을 생리식염수 200ml에 희석하여 2시간 동안 등속주입한 방법이 1g을 생리식염수 100ml에 희석하여 2시간 동안 등속주입한 방법보다 정맥염 발생을 낮출 뿐만 아니라, 정맥 주사침 보유를 오랫동안 하는 데 효과가 있었다. 그러나 RMS 발생을 감소시키는 데는 유의하지 않았다.

이상의 연구결과를 기반으로 다음과 같이 제언한다.

- 첫째, 본 연구에서 밝혀진 반코마이신의 2시간 주입방법을 수분제한 없이 항균요법을 받는 환자에서 활용할 것을 추천한다.
- 둘째, 향후 높은 정맥염 발생률을 최소화시킬 수 있는 연구가 필요하다.
- 셋째, 반코마이신 투여시에 발생하는 RMS가 다른 항균제에서도 발현되는지를 밝힐 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 김경환 (1997). 약리학강의, 제4판, 의학문화사.
- 박선희 (1997). 정맥내 주사로 인한 정맥염발생에 관한 조사연구, 서울대학교 석사학위논문.
- 송영옥, 최강원 (1988). 정맥내 삽입한 카테터와 관련된 감염에 대한 연구, 감염, 20(1), 27-33.
- 송재훈 (1996). Methicillin-resistance staphylococcus aureus 감염의 예방 및 관리, 병원감염관리, 1(1), 73-83.
- 신원균 (1989). Pharmacokinetics of vancomycin, 서울대 박사학위논문.
- 신혜영 (1997). 소용량 반코마이신 주사액 조제방법 차이에 의한 정확성 비교, 숙명대학교 석사학위논문.
- 오향순, 정노순, 안숙희, 최강원 (1997). 어린이 병원에 입원중인 환아에게 실시하는 정맥주사 요법에 대한 실태조사, 병원감염관리, 2(1), 22-39.
- 이동호, 허동호, 신완식 (1999). 항균제의 약동학/약력학, 대한화학요법학회지, 17(2), 99-109.
- 이준상 (1997). 의료과오에 대한 판례분석, 고려대학출판사.
- 최명애, 황애란, 홍혜숙, 김희승, 최스미 및 서화숙 (1999). 인체 구조와 기능, 계측문화사.
- Andres, I., Lopez, R., Pou, L., Pinol, F., & Pascual, C. (1997). Vancomycin Monitoring ;

- One or two serum levels? The Therapeutic Drug Monitoring, 19, 614-619.
- Banker, S. G., & Rhodes, T. C. (1996). Modern Pharmaceutics(3rd ed), Marcel Dekker Inc.
- Cunha, B. A., Ristucci, A. M. (1983). Clinical usefulness of vancomycin, Clinical Pharmacology, 2, 417-424.
- Cunha, A. B. (1995). Antimicrobial Therapy II Vancomycin, Medical Clinics of North America, 817-831.
- Downs, N. J., Neihart, R. E., Dolezal, J. M., Hodges, G. R. (1989). Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use, Arch. Internal Medicine, 149, 1777-1781.
- Ena, J., Dick, R. W., Jones, R. N., & Wenzel, R. P. (1993), The Epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital, JAMA, 296(5), 598-602.
- Farber, B. F., & Moellering, R. C. (1983), Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23(1), 138-141.
- Fisher, C. H., Fiorilli, G. M., & Maradiaga, M. G. (1996). Diphenhydramine / vancomycin admixture for infusion phlebitis, Annals of Pharmacotherapy, 30(12), 1495.
- Gahart, B. L., Nazareno, A. R. (1995). Intravenous Medications, 12th ed., Mosby.
- Garrelts, J. C., Smith, D. F., LaRocca, J., Ast, D., & Peterie, J. D. (1988). Phlebitis associated with vancomycin therapy, Clinical Pharmacy, 7(10), 720-721.
- Geraci, J. E., Heilman, F. R., & Nichols, D. R. (1956), Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin, Proc. Staff. Meet. Mayo, 31, 90-106.
- Geraci, J. E., Heilman, F. R., & Nichols, D. R. Wellman, W. E. (1958). Antibiotic therapy of bacterial endocarditis VII, Vancomycin for acute micrococcal endocarditis, Mayo Clinical Proc. 33, 172-181.
- Gilbert, D. N., Moellering, R. C., & Sande, M. A. (1999). Guided to Antimicrobial Therapy, 29th ed.
- Gomez, G. P., Gomez, MJ. B., Miguel Del, M. C. (1996). Vancomycin & red man syndrome Factors that determined its appearance, Pharmacia Clinic, 13(3), 197-222.
- Healy, D. P., Garson, M. L., Rock, D. T., Polk, R. E., & Comstock, T. J. (1987). Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 31(3), 393-397.
- Healy, D. P., Sahai, J. V., Fuller, S. H., Polk, R. E. (1990). Vancomycin-induced histamin release and RMS comparison of 1- and 2-hour infusions, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 34(4), 550-554.
- Intano, J. K., & Taoca, K. N. (1998). Core Curriculum for Oncology Nursing, W. B. Saunders Co.
- Korman, T. M., Turnidge, J. D., Grayson, M. L. (1997), Risk factor for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 39, 371-381.
- Levy, J. H., Kettlekamp, N., Goertz, P., Hermens, J., Hirshman, C. A. (1987). Histamine release by vancomycin: A mechanism for hypotension in man, Anesthesiology, 67(1), 122-125.
- Luce, J. M. (1987). Pathogenesis and management of septic shock, Chest, 91, 883-888.
- Micromedex, Inc. (1998). Therapeutic Drug Monitoring, Vancomycin.
- Moss, J., & Roson, C. E. (1983), Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans, Anesthesiology, 59, 330-339.
- Noble, W. C., Virani, Z., Cree, R. (1992). Cotransfer of vancomycin and other

- resistance genes from enterococcus fecalis NCTC 12201 to streptococcus aureus, FEMS Microbial Lett, 93, 195-198.
- O'Sullivan, L. T., & Ruffing, M. J., Lamp, K. C., Warbasse, L. H., Rybak, M. J. (1993). Prospective Evaluation of red man syndrome, The Journal of Infectious Disease, 168, 773-776.
- Pou, L., Rosell, M., Lopez, R. & Pascual, C. (1996), Change in vancomycin pharmacokinetics during treatment, Therapeutic Drug Monitoring, 18, 149-153.
- Perucca, R., Micek, J. (1993), Treatment of infusion-related phlebitis, Journal of Intravenous Nursing, 16(5), 282-286.
- Polk, R. E., Healy, D. P., Schwartz, B. L., Rock, D. T., Garson, M. L., & Roller, K. (1988). Vancomycin and the RMS: Pharmacodynamics of histamine release, The Journal of Infectious Disease, 157(3), 502-507.
- Renz, C. L., Thurn, J. D., Finn, H. A., Lynch, J. P., Moss, J. (1998). Oral antihistamines reduce the side effects from rapid vancomycin infusion, Analg, 87, 681-685.
- Robibaro, B., Vorbach II., Weigel, A., Housek, M., Presterl, E., Georgopoulos, A., Grismacher, A., Graninger, W. (1998). Influence of glycopeptide antibiotics on purine metabolism of endothelial cells, Advances in Experimental Medicine & Biology, 431, 833-837.
- Romanelli, V. A., Howie, M. B., Myerowitz, P. D., Zvara, D. A., Rezaei, A., Jackman, D. L., Sinclair, D. S., McSweeney, T. D.(1993), Intraoperative and postoperative effects of vancomycin administration in cardiac surgery patients, Critical Care Medicine, 21(8), 1124-1131.
- Scalley, R. D., Van, C. S. & Cochran, R. S. (1992). The Impact of IV teams on the occurrence of intravenous related phlebitis, Journal of Intravenous Nursing, 15(2), 100-109.
- Stier, G. R., McGory, R. W., Spotnitz, W. D. & Schwenger, K. J. (1990), Hemodynamic effects of rapid vancomycin infusion in critically ill patients, Anesth Analg, 71, 394-399.
- Sorrell, T. C., & Collignon, P. J. (1985). A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 16, 235-241.
- Southorn, P. A., Plevak, D. J., Wright, A. J. & Wilson, W. R. (1986). Adverse effects of vancomycin administered in the perioperative period, Mayo Clinic Protocol, 61, 721-724.
- Tenenbaum, L. (1994). Cancer & Biotherapy, Chemotherapy, W. B. Saunders Co.
- Wallace, M. R., Mascola, J. R. & Oldfield III, C. E. (1994). Prospective evaluation of red man syndrome, The Journal of Infectious Disease, 169, 700.
- Woodley, D. W., Hall, W. H. (1961). The treatment of severe staphylococcal infections with vancomycin, Ann. Inter. Med., 55, 235-249.
- Wright, A. (1996), Reducing infusion failure, Journal of Intravenous Nursing, 19(2), 89-97.

- Abstract -

Key concept : Vancomycin, Infusion method,
Red man syndrome, Phlebitis,
Prolonged infusion time,
Dilution volume

The Effect of Increased Dilution Volume and Prolonged Infusion Time of Vancomycin on Incidence of Adverse Reactions through Peripheral Venous Cannulae

Oh, Myeong Ju · Kim, Mae Ja***

The purpose of the study was to explore the effect of 2 hour infusion of vancomycin(1g) in 200ml of isotonic saline every 12 hour on the frequency of "red man syndrome", phlebitis and length of peripheral catheter placement of infected patients, in order to provide safe infusion method for reducing vancomycin-induced RMS and phlebitis.

The subjects of the study consisted of 16 hospitalized patients:

3 oncology and gastro-intestinal patients, 1 neurological patient, 6 thoracic surgical patients and 6 orthopedic patients, who had received vancomycin from July to October in 1999 at S-hospital.

The dependent variables were the incidence of RMS, phlebitis and the length of peripheral catheter placement. The incidence of RMS was checked by an inspector at the first night whenever the infusion method of vancomycin

was changed. RMS was observed every 15 minutes during an hour for symptoms of RMS such as itching, erythema, chest pain and systolic blood pressure. Incidence of phlebitis was assessed by inspector twice a day from the insertion of peripheral catheter to the removal of the catheter.

The data were analyzed by percentage, mean, X²-test, t-test, repeated ANOVA, and logistic regression analysis using the SPSSWIN program.

The results are summarized as follows:

1. No significant difference was identified in frequency of RMS between the experimental group and control group.
2. There was no significant difference in the change of systolic blood pressure as the time goes on between the experimental group and control group.
3. The incidence of phlebitis was significantly lower in the experimental group than in the control group.
4. The length of peripheral catheter placement was significantly longer in the experimental group than in the control group.
5. Other drugs administrated with vancomycin didn't influence the occurrence of phlebitis. However, the infusion method of vancomycin influenced the occurrence of phlebitis.

The results suggest that 2 hour infusion of vancomycin(1g) in 200ml of isotonic saline every 12 hours may decrease the incidence of phlebitis and increase the length of peripheral catheter placement compared to 1 hour infusion of vancomycin(1g) in 100ml of isotonic saline every 12 hours. However, it does not reduce the incidence of RMS.

* Coordinator of Less Invasive Surgery of Samsung Hospital.

** Professor of Seoul National University