

## 한국성인환자의 임상약동학 자료를 이용한 반코마이신 용량설정표 (nomogram) 의 개발

배성미 · 김상일\* · 강문원\* · 조혜경#

가톨릭대학교 강남성모병원 약제과, \*내과, #이화여자대학교 약학대학

(Received March 2, 2001; Revised April 10, 2001)

## Development of Vancomycin Dosing Nomogram Based on Clinical Pharmacokinetic Data of Korean Adult Patients

SM Bae, SI Kim\*, MW Kang\* and HK Cho#

Department of Pharmacy, \*Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital,  
Catholic University #505, Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul, 137-701, Korea

#College of Pharmacy, Ewha Womans University 11-1 Daehyun-dong,  
Sodaemun-ku, Seoul, 120-750, Korea

**Abstract** – This research developed an intravenous (IV) vancomycin dosing nomogram based on the clinical pharmacokinetic data of Korean adult patients. Total 99 pairs of steady-state peak and trough serum concentrations of vancomycin were obtained from 73 adult patients in a tertiary general hospital. Serum vancomycin concentrations were determined to assess the appropriateness of initial vancomycin dosing. Only 47.2% of the cases were within therapeutic range. To characterize the clinical pharmacokinetics (PK) of vancomycin, PK parameters including elimination rate constant ( $K_e$ ), half-life ( $T_{1/2}$ ), clearance ( $Cl_{van}$ ), volume of distribution ( $V_d$ ) were calculated by using one-compartment, first order pharmacokinetic equations. PK parameters were evaluated based on the differences of patients' renal function and age. Regression analysis showed a significant correlation between  $Cl_{van}$  and  $C_{cr}$  ( $Cl_{van} = -1.89 + 0.914C_{cr}$   $r=0.763$ ) and between  $K_e$  and  $C_{cr}$  ( $K_e = -0.0037 + 0.00139C_{cr}$   $r=0.724$ ). The relationship between  $K_e$  and  $C_{cr}$ , and the mean  $V_d$  were utilized for developing the nomogram to individualize the initial dosing regimen of vancomycin for the patients with various degrees of renal functions. The nomogram may be used as an efficient tool to determine safe and effective doses of vancomycin for the Korean adult patients.

**Keywords** □ Vancomycin, nomogram, clinical pharmacokinetics

Vancomycin은 *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*속의 그람양성균들에 의한 감염증에 쓰이는 glycopeptide계 항생제이다.<sup>1-3</sup> 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) 감염증에는 1차 선택약으로써, 국내 여러 병원에서도 제한항균제로 지정하여 균배양 및 감수성결과에 따라서 혹은 감염내과 의사의 사용허가를 받아서 사용하도록 하고 있다.<sup>4</sup> 최근 MRSA에 의한 감염증이 증가하면서 vancomycin의 사

용도 증가하고 있으며, 이에 따른 부적절한 용량사용과 남용 및 내성균 출현 등의 문제점들이 제기되고 있다.<sup>5</sup>

Vancomycin은 사구체 여과에 의해 주로 배설되며 약효나 독성이 혈중농도와 상관관계가 있는 약물로서 고농도에서는 신독성(nephrotoxicity), 이독성(ototoxicity)의 부작용이 발생할 수 있으며, 적절한 치료효과를 얻기 위해서는 최저혈중농도가 균의 최소억제농도 이상으로 유지되어야 한다.<sup>6-12</sup> 그러므로 임상에서 therapeutic drug monitoring(TDM)이 시행되기도 하는데, 이는 시간과 인력, 경비가 소용되는 업무이다.

Vancomycin을 처음투여할 때부터 적절한 농도에 이

# 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-3277-3044 (팩스) 02-3277-2851

르도록 용량 설정을 할 수 있는 방법으로 신기능에 따른 용량설정표(nomogram) 개발이 시도되었으나<sup>13-19)</sup> 모두 외국인을 대상으로 한 것이며, 한국인 환자의 임상약동학 자료를 이용한 nomogram 개발은 시행되지 않았다. 그러므로 본 연구에서는 국내 환자들을 대상으로 측정된 vancomycin의 혈중농도를 약동학적으로 분석 연구하여, 투여 초기부터 적절한 vancomycin의 농도를 얻을 수 있는 nomogram을 개발하고자 하였다.

### 연구방법

#### 대상 환자

1999년 3월부터 2000년 2월까지의 기간 중 가톨릭대학교 강남성모병원에 입원하여 vancomycin을 투여 받은 환자 중에서 감염내과 의사와 약사가 실시하는 제한항균제 회의를 통하여 적응증이 인정되고, 2주 이상 장기사용이 필요한 환자를 선정하여 vancomycin 혈중 농도를 측정하도록 하였다. 본 연구의 대상은 vancomycin 혈중농도가 측정된 환자 중 다음과 같은 제외조건에 해당되지 않는 환자를 포함시켰다. 관련 data는 후향적으로 수집되었으므로 환자의 동의가 요구되지는 않았다.

#### <제외 기준>

- 가. Non-steady state에서 채혈된 경우
- 나. 잘못된 채혈시간인 경우
- 다. 채혈된 후 7일 이내 사망한 경우
- 라. 20세 이하 환자인 경우
- 마. 급성신부전으로 진단된 경우 혹은 채혈전후 1주 이내 혈청 creatinine 농도가 0.5 mg/dl 이상의 변화가 있었던 경우

#### 약물투여, 채혈 및 농도분석

Vancomycin은 각 병동에서 간호사에 의해 1회 용량을 멸균생리식염수 100 ml에 혼합하여 60분간 투여되었다. 투여간격이 12시간과 24시간인 경우에는 적어도 3일째 투여시부터 채혈하도록 하였고, 투여간격이 그 이상인 경우에는 2번째 투여시부터 채혈하도록 하였다. 최고농도의 채혈은 주입종료 후 1시간에, 최저농도의 채혈은 다음 투여직전에 실시되었다. 반감기의 5배 이상이 지난 steady state의 경우에는 투여직전과 투여종료 후 1시간의 순서로 채혈되었다. Vancomycin 농도는 강남성모병원 임상병리과에서 형광편광면역법

(Fluorescence Polarization Immunoassay; TDx, Abbott 사)으로 분석하였으며, sensitivity는 2.0 µg/ml이었다.

#### 약동학적 분석

환자의 나이, 성별, 키, 몸무게, 혈청 creatinine, vancomycin 용량, 투여간격, 채혈시간, 측정된 농도, 병용된 신독성 약물을 조사하였으며 분석에 포함시키지는 않았으나 환자의 상병, 균배양검사 결과, 병용항생제, 체온, 백혈구수치 등을 함께 조사하였다.

Vancomycin의 약동학 매개변수인 소실속도상수( $K_e$ : elimination rate constant), 분포용적( $V_d$ : volume of distribution), 소실반감기( $T_{1/2}$ : half life), vancomycin clearance( $Cl_{van}$ )를 계산하기 위하여 first-order elimination kinetics와 one-compartment model로 가정하고 intermittent infusion model 식(식1~4)을 사용하였다.<sup>13-19)</sup>

$$K_e = \frac{\ln C_{peak} - \ln C_{trough}}{\Delta t} \quad (1)$$

$$V_d = \frac{Dose/t_{in}(1 - e^{-K_e \cdot t_{in}})}{K_e C_{peak}(1 - e^{-K_e \cdot \tau})} e^{-K_e \cdot t_1} \quad (2)$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} \quad (3)$$

$$Cl_{van} = K_e \times V_d \quad (4)$$

$K_e$  : elimination rate constant

$V_d$  : volume of distribution

$C_{peak}$  : steady state 의 peak concentration

$C_{trough}$ : steady state 의 trough concentration

$t_{in}$  : infusion time

$t_1$  : 1 hour

$\tau$  : 투여간격

$\Delta t$  :  $\tau - 2$  (in hours)

용량 조절이 필요한 환자의 경우는 계산된  $K_e$ 와  $V_d$ 를 이용하여 최고농도는 20~40 µg/ml 최저농도는 5~15 µg/ml(목표로 하는 농도는 각각 30 µg/ml, 7.5 µg/ml)가 되도록 용량과 투여간격을 조절하여 자문하였다.

각 환자의 creatinine clearance( $Cl_{cr}$ )를 Cockcroft & Gault 식<sup>20)</sup>으로 계산한 후,  $60 \leq Cl_{cr}$ ,  $40 \leq C_{cr} < 60$ ,  $Cl_{cr} < 40$ (ml/min)의 세 군으로 나누어 각각의 약동학적 매개변수를 비교하였다. 그리고 다른 신독성 약물에 의한 영향여부를 보기 위해 신독성 약물을 병용한 군과

병용하지 않은 군에서  $Cl_{cr}$ 와 약동학 매개변수의 유의적인 차이가 있는 지 검정하여 보았다. 또한 환자나이에 따라 40세 이하, 40세 초과 60세 이하, 60세 초과 의 세 군으로 나누어 그 차이를 고찰하였다.

약동학적 분석으로 얻은 매개변수들과  $Cl_{cr}$ 과의 상관관계를 이용하고 아래의 식 6~8을 사용하여, 최고, 최저농도를 각각 30 µg/ml, 7.5 µg/ml으로 하는 vancomycin용량을 계산한 후 용량설정표(nomogram)를 작성하였다.

$$\text{Dose} = \frac{C_{\text{peak}} K_e V_d (1 - e^{-K_e \cdot \tau}) t_{\text{in}}}{(1 - e^{-K_e \cdot t_{\text{in}}}) e^{-K_e \cdot t_1}} \quad (6)$$

$$C_{\text{peak}} = \frac{\text{Dose} / t_{\text{in}} (1 - e^{-K_e \cdot t_{\text{in}}})}{K_e V_d (1 - e^{-K_e \cdot \tau})} e^{-K_e \cdot t_1} \quad (7)$$

$$C_{\text{trough}} = C_{\text{peak}} \times e^{-K_e \cdot (\tau - 2)} \quad (8)$$

### 통계 처리

신기능과 나이에 따라 분류한 3군간의 차이가 유의한지 보기 위해 Analysis of Variance(ANOVA) 방법을 사용하였다. 약동학 지문이전의 채혈 건에 대한 각군의 투여량과 지문량 비교는 그 대상수가 작았기 때문에 비모수 통계기법인 Mann-Whitney test를 이용하였다.  $Cl_{van}$  와  $Cl_{cr}$ 과의 상관성을 평가하기 위하여 regression analysis와 Pearson's correlation test를 사용하였으며 신독성 약물 병용군과 병용하지 않은 군의 비교는 t-test를 이용하였다. 모든 분석결과는 P value가 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의성이 있다고 보았다.

## 연구 결과

### 연구 대상

연구기간동안 측정된 vancomycin 혈중농도는 최고 농도와 최저농도 1 쌍을 1건으로 하였을 때 146건이었으며, 그 중 제외기준에 의해 제외된 건은 non-steady state에서 채혈된 경우가 20건(용량변경 후 바로 채혈이 11건, 처음 투여시 바로 채혈이 3건, 투여간격이 일정하지 않았던 경우가 6건), 잘못된 채혈시간인 경우가 9건, 채혈된 후 7일 이내 사망한 경우가 6건, 소아 혹은 20세 이하의 청소년인 경우가 6건, 급성신부전으로 진단된 경우 혹은 채혈전후 1주 이내 혈청 creatinine 농도가 0.5 mg/dl 이상의 변화가 있었던 경우가 6건으로 총 47건이었으므로 최종 연구대상

**Table I** – Patients' characteristics and calculated vancomycin pharmacokinetic parameters

Characteristic	mean ± SD (range)
Number of patients	99
Age (yr)	58.5 ± 14.1 (22~84)
Male/female ratio	60/39
Weight (kg)	59.8 ± 10.5 (39~93)
Serum creatinine (mg/dl)	1.14 ± 1.25 (0.4~11.68)
Creatinine clearance ( $Cl_{cr}$ ml/min)	66.6 ± 28.4 (6.7~145)
$K_e$ ( $hr^{-1}$ )	0.089 ± 0.054 (0.006~0.218)
$t_{1/2}$ (hr)	13.3 ± 13.9 (3.2~110.9)
$V_d$ (L/kg)	0.73 ± 0.27 (0.16~1.53)
Vancomycin clearance (ml/min)	60.0 ± 34.0 (4.64~150.4)

**Table II** – Pharmacokinetic parameters for patients categorized by  $Cl_{cr}$  or Age. [mean ± SD(range)]

	$Cl_{cr}$				age			
	$60 \leq Cl_{cr}$	$40 \leq Cl_{cr} < 60$	$Cl_{cr} < 40$	p value*	age ≤ 40	$40 < \text{age} \leq 60$	$60 < \text{age}$	p value*
Number of cases	60	21	18		12	41	46	
$K_e$ ( $hr^{-1}$ )	0.113 ± 0.049 (0.032~0.218)	0.059 ± 0.042 (0.018~0.172)	0.039 ± 0.024 (0.006~0.103)	0.000	0.159 ± 0.054 (0.038~0.218)	0.089 ± 0.051 (0.006~0.218)	0.069 ± 0.042 (0.013~0.172)	0.000
$t_{1/2}$ (hr)	7.70 ± 4.38 (3.18~21.64)	17.13 ± 9.75 (4.03~39.28)	27.29 ± 24.36 (6.72~110.87)	0.000	5.49 ± 4.17 (3.18~18.28)	13.77 ± 17.79 (3.18~110.87)	14.84 ± 10.68 (4.03~54.44)	0.109
$V_d$ (L/kg)	0.72 ± 0.24 (0.36~1.33)	0.81 ± 0.34 (0.16~1.53)	0.67 ± 0.27 (0.37~1.49)	0.250	0.54 ± 0.13 (0.36~0.76)	0.75 ± 0.25 (0.37~1.49)	0.77 ± 0.29# (0.16~1.53)	0.032
Vancomycin clearance (ml/min)	75.96 ± 26.96 (20.19~150.38)	41.26 ± 31.51 (13.07~136.31)	23.09 ± 14.72 <sup>a</sup> (4.64~63.76)	0.000	92.46 ± 33.99 (16.22~150.38)	61.72 ± 31.98 (4.64~131.12)	47.82 ± 29.97 <sup>a</sup> (5.72~136.31)	0.000

\*Results from Analysis of Variance (ANOVA) within three populations.

#Statistically significant difference with 'age40'

건수는 73명 환자의 99건이었다. 이 중 혈액투석환자는 2명이었으며 이들에서 vancomycin의 혈중농도에 대한 혈액투석의 영향은 고려하지 않았다.<sup>21)</sup>

Vancomycin 투여기간동안 신독성약물 병용군과 병용하지 않은 군에서  $Cl_{cr}$ 의 유의한 차이는 없었고 ( $P=0.291$ ), 약동학 매개변수들에서도 유의한 차이는 없었다.

**약동학적 특징**

연구 대상환자의 특징과 약동학 매개변수는 Table I과 같으며,  $Cl_{cr}$  분류 3 군과 나이 분류 3군 각각의 약동학 매개변수는 Table II에 대비되었다.  $Cl_{cr}$  분류에서  $Cl_{cr}$ 이 감소할수록  $T_{1/2}$ 이 유의하게 길어졌으며 ( $P=0.000$ ), 나이 분류에서는 나이가 많을수록  $T_{1/2}$ 의 평균은 길어 졌으나 유의한 차이는 없었다( $P=0.109$ ).  $V_d$ 는  $C_{cr}$ 분류에서는 세 군간의 유의한 차이를 보이지 않았으나( $P=0.250$ ), 나이 분류에서는 나이가 많을수록  $V_d$ 가 유의하게 커졌다( $P=0.032$ ).

연구 대상환자의 혈중농도 분포를 보면 최고농도는 10.88~96.02  $\mu\text{g/ml}$ , 최저농도는 0.82~7.55  $\mu\text{g/ml}$ 의 범위로 분포하여 그 분포가 적정농도에서 상당히 벗어나 있음이 관찰되었다(Fig. 1).

경험적 투여용량으로 치료혈중농도 도달여부를 평가하기 위해 약동학 자문 이전에 채혈된 농도 72 건에 대하여 실측된 농도의 분포를 고찰하였다. 최고농도 20~40  $\mu\text{g/ml}$ , 최저농도 5~15  $\mu\text{g/ml}$ 를 'optimal'로 하여 그 이하는 'below', 그 이상은 'upper'에 포함시켰다. 최고, 최저농도가 모두 'optimal'인 경우는

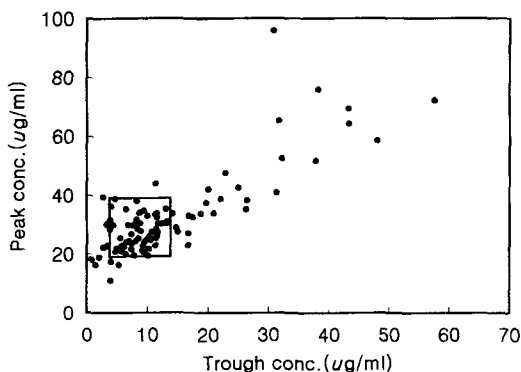


Fig. 1 - Scatter diagram of serum concentrations of vancomycin. The box inside indicates a therapeutic concentration range.

Table III - Appropriateness of vancomycin blood concentrations before TDM (n=72)

	peak	below	optimal	upper
trough				
below		3 (4.2%)	13	
optimal		2	34 (47.2%)	1
upper			9	10 (13.9%)

Peak : peak concentration  
Trough : trough concentration  
Optimal : optimal concentration range peak concentration 20-40  $\mu\text{g/ml}$ , trough concentration 5-15  $\mu\text{g/ml}$   
Below : below the optimal concentration range  
Upper : above the optimal concentration range

47.2%로 초기 용량 투여후 절반이상인 용량조절의 대상이 되었다(Table III). 실제 약동학 자문에서 감량을 추천한 경우는 21 건, 유지는 46 건, 증량은 5 건으로 용량조절을 하였던 경우는 36.1%(72 건중 26 건)이었다.

약동학 자문을 받기 이전에 경험적으로 투여된 용량과 약동학 자문에 의해 추천된 자문량을 비교해 본 결과  $40 \leq Cl_{cr} < 60$  군에서만 자문량이 투여량보다 유의하게( $P=0.0138$ ) 적었으며 감량한 건의 비율도 제일 높음(61.5%)을 볼 수 있었다. 또한 최고, 최저농도의 평균값도 각각 43.99  $\mu\text{g/ml}$ , 22.97  $\mu\text{g/ml}$ 로 다른 군에 비해서 적정 농도를 상회하고 있었다(Table IV). 나이분류에서는 3 군 모두 자문량의 평균값이 투여량의 평균값보다 적었으나 유의한 차이는 없었다.

$Cl_{van}$ 와  $Cl_{cr}$ 을 회귀직선으로 나타내어 본 결과 얻어진 식은 식 9 과 같고 높은 상관성( $r=0.763$ )을 가졌다(Fig. 2). 또한,  $K_e$ 와  $Cl_{cr}$ 은 식 10의 높은 상관성( $r=0.724$ )을 가짐이 관찰되었다(Fig. 3).

$$Cl_{van} = -1.89 + 0.914 \times Cl_{cr} \quad (9)$$

$$K_e = -0.00370 + 0.00139 \times Cl_{cr} \quad (10)$$

**용량 설정표 (nomogram) 작성**

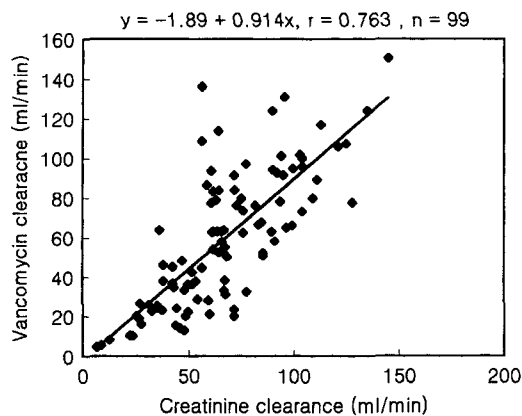
산출된 환자의  $Cl_{cr}$ 을 기준으로 vancomycin 용량산출을 위한 nomogram을 작성하였다. 단,  $Cl_{cr}$ 이 20 ml/min 미만인 군은 관측수가 3건으로 적었기 때문에 nomogram작성에서는 제외시켰다.

$V_d$ 는 Table II에서 나타난 것처럼  $Cl_{cr}$ 별 분류에서

**Table IV** – Analysis of vancomycin blood concentrations before TDM service (n=72)

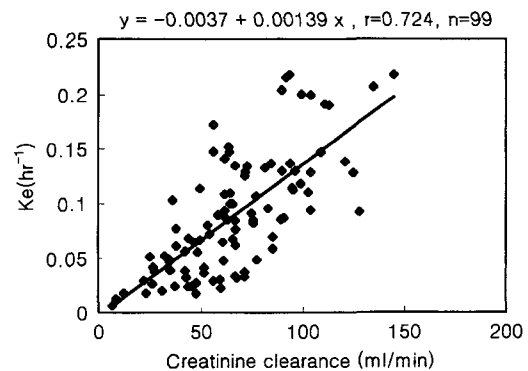
	Cl <sub>cr</sub> [mean ± SD (range)]		
	60 ≤ Cl <sub>cr</sub>	40 ≤ Cl <sub>cr</sub> <60	Cl <sub>cr</sub> <40
Number of case	48	13	11
Peak conc. (µg/ml)	28.39 ± 6.82 (16.31~52.28)	43.99 ± 25.12 (10.88~96.02)	42.07 ± 14.35 (24.41~69.31)
Trough conc. (µg/ml)	9.28 ± 5.82 (0.82~32.2)	22.97 ± 14.66 (3.88~57.55)	19.63 ± 16.31 (2.77~43.37)
Dose before TDM (mg/kg/day)	32.27 ± 6.74 (8.77~47.62)	27.07 ± 9.57 (5.37~38.46)	18.78 ± 17.9 (2.7~50)
Adjusted dose by TDM (mg/kg/day)	30.51 ± 8.11 (12.66~48.39)	16.3 ± 10.25 (5.37~42.55)	11.16 ± 13.64 (1.12~50)
p value*	0.354	0.0138 <sup>#</sup>	0.4502
Number of dosereducing cases (%)	8 (16.7)	8 (61.5)	5 (45.4)
Number of dose maintained cases (%)	38 (79.2)	4 (30.8)	4 (36.4)
Number of doseincreasing cases (%)	2 (4.1)	1 (7.7)	2 (18.2)

\*Result from statistic analysis (Mann-Whitney test) between dose before TDM and adjusted dose by TDM  
<sup>#</sup>p<0.05



**Fig. 2** – Correlation between vancomycin clearance and calculated creatinine clearance.

유의적인 차이가 없었으므로 전체의 평균인 0.73 L/kg 를 사용하였고, K<sub>e</sub>는 Cl<sub>cr</sub>과의 상관관계에서 얻은 식 (식 10)에서 각각의 Cl<sub>cr</sub>의 처음 시작숫자를 대입하여 구하였다. V<sub>d</sub>와 K<sub>e</sub>로 용량을 계산하기 위하여 식 6을 이용하였는데, 이 때 목표로 정한 최고농도와 최저농도는 일차적으로 각각 30 µg/ml, 7.5 µg/ml로 하였고, 투여간격(τ)은 각각의 K<sub>e</sub>를 식 1에 대입하여 구한 후 실제 가능한 투여간격인 8, 12, 24, 48시간으로 보정하였다. 식 6에 의해 구해진 용량과 투여간격으로 최고농도와 최저농도를 구한 후 최고농도가 20~40 µg/ml, 최저농도가 5~15 µg/ml가 되도록 용량과 투여간격을 재보정하였다(식 7, 8). 최종적으로 조절된 용량과 투



**Fig. 3** – Correlation between elimination rate constant (Ke) and calculated creatinine clearance.

여간격으로 nomogram을 작성하였다(Table V). 이 nomogram상의 용량과 투여간격으로 투여시 예측되는 최고, 최저농도는 각각 25.20±3.25, 9.84±2.14 µg/ml(평균±표준편차)이었다.

### 고 찰

Vancomycin은 약효나 독성이 혈중농도와 상관관계가 있는 약물로서 치료효과와 부작용의 예방을 위해 적정농도의 유지가 요구된다. 본 연구에서 임의의 경험용량 투여후 적정농도에 도달한 비율이 47.2%에 그친 결과에서 볼 때, 좀 더 합리적인 초기용량 결정의 지침이 필요함을 알 수 있다.

Table V - Vancomycin dosing nomogram

계산된 Ccr(ml/min)	실체중 (kg)					
	30	40	50	60	70	80
20	500 mg q 48 hr	500 mg q 48 hr	500 mg q 24 hr	1000 mg q 48 hr	1000 mg q 48 hr	1000 mg q 48 hr
30	500 mg q 48 hr	500 mg q 48 hr	500 mg q 24 hr	1000 mg q 48 hr	1000 mg q 48 hr	1000 mg q 24 hr
40	500 mg q 24 hr	500 mg q 24 hr	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 24 hr
50	500 mg q 24 hr	500 mg q 12 hr	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr
60	500 mg q 24 hr	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr
70	500 mg q 24 hr	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr
80	500 mg q 12 hr	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr
90	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 8 hr
100	500 mg q 12 hr	1000 mg q 24 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 12 hr	1000 mg q 8 hr

Vancomycin은 주로 신사구체로 배설되므로 신기능에 따른 용량산출을 고안한 연구들이 다수 있다. 초기 용량 설정방법으로 nomogram을 제시한 Moellering<sup>13)</sup>과 Matzke<sup>14)</sup>의 연구에서는 vancomycin clearance와 creatinine clearance와의 상관관계를 이용하여 다양한 신장기능을 가진 환자들에서 적정혈중농도에 도달할 수 있는 초기용량 및 투여간격을 결정하였다. 그러나 다른 약물들에서 서양인과 동양인에서 모집단 약동학의 차이가 있다는 연구<sup>22-24)</sup>가 있듯이 서양인의 vancomycin 약동학 자료를 한국인에 그대로 적용시킬 때 오차가 있을 수 있으므로 한국인의 약동학 자료를 이용한 nomogram개발이 필요하다고 할 수 있다.

본 연구에서 제시한 nomogram은  $V_d$ 를 실측된 평균값으로 고정시켜 생각하였는데 이는 몇몇 논문에서와 같은 방법<sup>14,19)</sup>이기는 하지만, 고정에 의한 오차를 줄이기 위하여 나이, 성별, 몸무게에 의한  $V_d$ 와의 상관관계를 이용한 연구도 있다.<sup>18)</sup> Table II에서도 언급하였듯이  $V_d$ 는 노인층에서 유의성있게 큰 것으로 나타났는데 이는 기존의 논문결과<sup>18,25)</sup>와 유사하다. 따라서 본 nomogram을 사용할 때 상황에 따라서는 60세를 초과하는 노인에 있어서는  $V_d$ 의 영향을 고려하는 것이 필요하다고 사료된다.

본 nomogram에 의하면 현재 신기능이 정상인 환자에 있어 상용량으로 추천되고 있는 vancomycin '1 g 12시간 간격' 투여는 계산된  $Cl_{cr}$ 이 60 ml/min 이상에서 적용될 수 있으며  $Cl_{cr}$ 이 그 이상이라 하더라도 몸무게가 가벼울수록 감량되어 조절되어야 함을 볼 수 있다. 실제로 vancomycin을 투여받게 되는 환자들은 장기간 질환을 가지고 있던 환자, 중환자실 환자, 노인

환자들이 많으므로 실제 체중이 30~50 kg의 다른 환자도 많음을 감안할 때 상용량 '1 g 12시간 간격' 투여는 그러한 환자에게는 높은 농도를 나타낼 가능성이 높으므로 nomogram을 이용한 용량설정이 필요하다고 할 수 있다. 그러나 이 nomogram으로 초기 용량을 설정하였다더라도 혈중농도측정의 필요성이 완전히 배제되는 것은 아니다. 다만 초기 용량의 과량설정으로 인한 혈중 약물의 고농도 지속을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되며, 예상농도의 확인이 1회 혈중농도측정으로 확인됨으로써 추가의 혈중농도측정 횟수는 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다. 결과에 나타난 것과 같이  $Cl_{cr}$ 가  $40 \leq Cl_{cr} < 60$  (ml/min) 정도로 신기능이 저하된 군에서 측정된 vancomycin의 혈중 농도가 적정농도를 상회하여 용량을 조절할 비율이 높으며, 자문량이 투여량보다 유의성있게 적은 것을 알 수 있었는데, 이는 신기능이 좋은( $Cl_{cr} \geq 60$  ml/min)군은 상용량으로 적절한 농도가 얻어지며 신기능이 보다 저하( $Cl_{cr} < 40$  ml/min)되어 있는 군은 처음부터 투여간격을 넓히는 등 신중히 투여하였다고 볼 수 있으나 신기능이  $40 \leq Cl_{cr} < 60$  (ml/min) 정도로 저하되어 있는 군에서는 상용량 투여나 경험적 감량만으로는 적절한 용량조절이 되기 어렵다는 것을 나타내어 준다. 따라서 사용하기 편리한 nomogram제시가 필요하다고 할 수 있다.

본 연구에서는 국내 환자로부터 얻어진 vancomycin 임상 약동학 자료를 기초로 하여 신기능에 따른 vancomycin의 적절한 초기용량설정에 쉽게 이용할 수 있는 nomogram을 작성하여 제시하였다. 본 연구에 있어 제한점은 세분한 각  $Cl_{cr}$ 군의 관측수가 20건 이하이었으므로 그 정확성을 확보하지 못한 점, 특정 질

환군에 의한 약동학의 차이가 있을 수 있으나 본 연구에는 고려하지 않은 점, 나이에 따라 개체차가 있을 수 있는  $V_d$ 를 고정시켜 생각한 점이다. 그리고  $Cl_{cr} < 20$  ml/min에서는 관측수가 적었기 때문에 이번 연구에서는 용량설정을 못하였다. 따라서 앞으로 이 nomogram에 의한 초기 용량 설정의 정확성을 혈중농도측정으로 검증하는 것이 필요하며 특정 질환군이나 중증 신기능 감소군에 속하는 환자만을 대상으로 하여 그 군에 유효한 nomogram의 작성에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

## 문 헌

- 1) Klustersky, J., Coppens, L., P. van der Auwera and Meunier-Carpentier, F.: Vancomycin therapy of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* **11**, 361 (1983).
- 2) Watanakunakorn, C.: The Antibacterial action of vancomycin. *Rev. Infect. Dis.* **3**, 210 (1981).
- 3) Harris, C. M. and Kopecka, H.: Vancomycin structure and transformation. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6915 (1983).
- 4) 강남성모병원 원내 항균제 지침 (1999).
- 5) Ena, J., Dick, R. W., Jones, R. N. and Wenzel, R. P.: The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. *JAMA* **269**, 598 (1993).
- 6) Mellor, J. A., Kingdom, J. and Cafferkey, M.: Vancomycin toxicity: A prospective study. *J Antimicrob Chemother.* **15**, 773 (1985).
- 7) Downs, N. J., Neihart, R. E. and Dolezal, J. M.: Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch Intern. Med.* **149**, 1777 (1989).
- 8) Farber, B. F. and Moellering, R. C.: Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* **23**, 138 (1983).
- 9) Ackerman, B. H., Vannier, A. M. and Eudy, E. B.: 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.* **36**, 1766 (1992).
- 10) MacGowan, A. P.: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit.* **20**, 473 (1998).
- 11) Reeves, D. S., MacGowan, A. P., Holt, H. A., Lovering, A. M., Warnock, D. W. and White, L. O.: Therapeutic monitoring of antimicrobials: a summary of the information presented at the UKNEQAS for antibiotic assays meeting for participants. *J Antimicrob Chemother* **35**, 213 (1995).
- 12) Peetermans, W. E., Hoogeterp, J. J. and Hazekamp-Van Dokkum, A. M.: Antistaphylococcal activities of teicoplanin and vancomycin in vitro and in an experimental infection. *Antimicrob Agents Chemother* **34**, 1869 (1990).
- 13) Moellering, R. C., Krogstad, D. J. and Greenblatt, D. F.: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann. Intern. Med.* **94**, 343 (1981).
- 14) Matzke, G. R., McGory, R. W., Halstenson, C. E. and Keane, W. F.: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 433 (1984).
- 15) Rodvold, K. A.: Vancomycin Pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* **32**, 848 (1988).
- 16) Brown, D. L. and Mauro, L. S.: Vancomycin dosing chart for use in patients with renal impairment. *Am J. Kidney Dis.* **11**, 15 (1988).
- 17) Lake, K. D. and Petersom, C. D.: A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy.* **5**, 340 (1985).
- 18) Ducharme, M. P., Slaughter, R. L. and Edwards, D. J.: Vancomycin pharmacokinetics in a patients population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit.* **16**, 513 (1994).
- 19) Birt, J. K. and Chandler, M. H. H.: Using Clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther Drug Monit.* **12**, 206 (1990).
- 20) Cockcroft, D. W. and Gault, M. H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31 (1976).
- 21) Lee, C. C. and Marbury, T. C.: Drug therapy in patients undergoing hemodialysis clinical pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinet.* **9**, 42 (1984).
- 22) Bond, W. S.: Ethnicity and psychotropic drugs. *Clin. Pharm.* **10**, 467 (1991).

- 23) Kalow, W. : Ethnic differences in drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.* **7**, 373 (1982).
- 24) Wood, A. and Zhou, H. : Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. *Clin. Pharmacokinet.* **20**, 350 (1991).
- 25) Cutler, N. R., Narang, P. K., Lesko, L. J., Ninos, M. and Power, M. : Vancomycin disposition : the importance of age. *Clin. Pharmacol. Ther.* **36**, 803 (1984).