Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 10, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.10.1038

소아에서 aminoglycoside의 1일 1회 요법

한림대학교 의과대학 소아과학교실

신 선 희

= Abstract =

Once daily dosing of aminoglycoside in children

Seon Hee Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Aminoglycosides are frequently used antibiotics in children. The multiple daily dosing (MDD) in infants and children is twice or three times daily depending on age. Recent studies in adults have shown that once daily dosing (ODD) maximizes the bactericidal activity and might minimize the toxicity of antibiotics. So, I reviewed many studies about efficacy, toxicity and cost effectiveness of ODD of aminoglycosides in children. Most studies suggest that ODD compared with MDD of aminoglycosides is theoretically more efficacious and has no higher toxicity in infants and children. But, the total number of patients included in the studies is not large. Multi-center, controlled prospective studies are required in larger numbers of infants and children to determine the efficacy and safety of the ODD regimen in children before ODD of aminoglycosides can be recommended for routine use. **(Korean J Pediatr 2008;51:1038-1041)**

Key Words : Once daily dosing (ODD), Multiple daily dosing (MDD), Aminoglycoside, Children

서 론

소아에서 흔한 세균성 감염질환인 요로감염, 복강내 감염, 심내막염, 패혈증과 수막염 등에서 경험적 항생제로 ampicillin과 gentamicin이 가장 많이 쓰이는 항생제이고, 그람 음성균의 광범위 항생제로 aminoglycoside는 빼 놓을 수 없다. Aminoglycoside계 항생제는 치료지수가 좁아 신독성과 이독성 발생의 위험이 높아서 혈중 농도가 높으면 독성이 유발될 것으로 간주되어 전통적으로 하루에 여러 차례 분할 투여되어 왔다[1]. Aminoglycoside계 항생제는 농도 의존형 살균효과를 가지며 혈중농도가 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 아래로 떨어져도 살균력이 유지되는 항생제 투여 후 효과(post-antibiotic effect, PAE)를 나타낸다[2]. PAE는 항생제의 농도와도 관계가 있어서 최고농도가 높으면 더 길어지고, PAE가 길어질수록 효과가 좋은 항생제라고 볼 수 있다[3]. 또한 aminoglycoside계 항생제의 독성은 최고 혈청농도와는 연관이 없고 높은 최저 혈청농도와 연관이 있다는 사실이 밝혀졌다[4]. 이러한 약동학/약역학적 특성을 이용하여 성인에서 항균제의 살균력을 높이면서도 독성을 줄이려는 임상연구가 진행되어, 전통적인 간헐적 투여방법(1일 다회 투여법, MDD) 대신 하루에 한 번 투여하는 방법(1일 1회 투여법, ODD)이 제안되었다[5]. 이 후 실제 임상에서 투여한 결과 성인에서 1일 1회 투여법이 약물의 안전성과 효능을 높일 수 있는 것으로 밝혀졌다[6].

저자는 소아 환자의 aminoglycoside의 1일 1회 투여법에 대한 연구 결과를 분석하여, 그 안전성과 효능, 그리고 비용 효과면을 검토하고 소아에서의 적응이 효과적인지를 규명하고자 하였다.

Received : 25 August 2008, Accepted : 5 September 2008
Address for correspondence : Seon Hee Shin, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University
94-195, Yeongdeungpo-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-130, Korea
Tel : +82.2-829-5145, Fax : +82.2-835-1032
E-mail : shshin@hallym.or.kr

본 론

1. Aminoglycoside의 약동학(pharmacokinetics)과 약역학(pharmacodynamics)

약역학적인 관점에서 크게 시간 의존형 항생제와 농도 의존형 항생제로 나눌 수 있는데 aminoglycoside는 대표적인 농도 의존형 항생제이다. 고농도에서 더 빠르고 광범위한 살균 효과가 나타나기 때문에, 고용량을 투여함으로서 효과를 최대화 할 수 있다. 효과를 예측할 수 있는 지표는 peak/MIC, AUC/MIC이고, 항생제의 효과를 최대화하기 위해서는 peak/MIC가 10-12가 되어야 한다[7].

항생제 투여 후 효과(post-antibiotic effect, PAE)는 세균을 항생제에 제한된 시간 동안 노출시키고 항생제를 제거한 후에도 세균의 성장은 계속 억제되는 현상으로 정의하며 이는 미생물이 항생제에 노출된 후 정상 활동으로 회복되는데 걸리는 시간을 의미한다. Aminoglycoside는 단백질과 핵산합성을 억제하는 항생제로서 그람음성균에 대한 PAE가 긴 것이 특징이다. PAE는 항생제의 농도와도 관계가 있어서 최고농도가 높으면 더 길어지고, PAE가 길어질수록 효과가 좋은 항생제라고 볼 수 있다[2, 3].

치료지수(Therapeutic index)는 치료농도(약물이 질병을 치료하기 위해 사용될 때 효과적인 혈중농도)와 독성농도(독성이 나타나는 농도)의 차이로, 이 치료지수가 적은 약물일수록 독성이 쉽게 나타날 수 있다. 그런데 aminoglycoside는 치료지수가 적은 대표적인 약물이다[1].

Aminoglycoside의 대표적인 부작용은 신독성(8-26%)과 이독성(10-25%)인데 이는 항생제의 사용기간과 노출량에 비례한다. 신독성의 위험요소들은 고령, 쇼크 상태, 간질환이 있는 경우, amphotericin B, cisplatin, vancomycin 등과 병용한 경우이다. 이러한 위험요소가 동반된 경우 독성의 위험을 줄이려는 적극적인 노력이 요구된다. 약물의 축적을 의미하는 though 농도의 증가가 있을 때에는 혈청 크레아티닌이 증가되어 있는지를 확인하고 용량을 조절하여야 한다. 그러나 신기능이 정상이며 위험요소가 없는 사람에게 일상적인 모니터링은 필요하지 않다[8].

이와 같은 약역학적 개념을 정리해 보면 aminoglycoside는 약물의 농도가 높을수록 살균효과가 커지고 좋은 PAE를 나타낸다. 일반적으로 그람음성균에 대해서 90% 이상 임상효과가 있으려면 peak/MIC가 8-10 이상은 되어야 한다. 독성은 항생제의 최고 혈청농도와는 연관이 없고 최저 혈청농도가 높을 때와 연관이 있다.

2. 1일 1회 요법의 이론적 근거

Aminoglycoside의 농도 의존형, PAE, 좁은 치료지수와 최저 혈청농도의 중요성 등의 약역학적 개념에서 볼 때 하루에 2-3회 나누어 주는 전통적인 간헐적 투여방법(1일 다회 투여법, MDD) 대신 하루에 한 번 투여하는 방법(1일 1회 투여법, ODD)이 효과를 높일 수 있고 독성을 줄일 수 있다는 주장이 제안되었다[5]. 성인에 대한 연구에서 메타분석결과 ODD가 MDD에 비하여 효과가 비슷하고 신독성은 더 낮은 빈도로 나타난다고 보고하였다[9, 10]. 또한 ODD는 약품 공급가격, 약제 및 간호시간, 혈중농도 모니터링, 그리고 신독성 치료비용과 관련하여 비용을 감소시킬 수 있는 효과가 있다[11].

ODD의 이점에 대한 근거는 다음과 같이 정리할 수 있다. 첫 번째 aminoglycoside는 농도 의존형인 살균력을 가지고 있어서 높은 peak/MIC 비율과 임상효과가 비례한다. 두 번째로 ODD는 혈중 최고 농도가 MDD에 비해 높아서 더욱 좋은 PAE를 얻을 수 있다. 세 번째로 세균이 항생제에 대한 내성을 획득하는 것은 MIC 이하의 농도에 오랫동안 노출되었기 때문에 나타나는 것으로, ODD는 초기에 더 많은 살균을 함으로서 세균이 약물에 노출되는 시간을 줄일 수 있다[12].

ODD가 신독성과 이독성을 줄일 수 있다는 근거는 aminoglycoside가 내이와 근위 신세뇨관 세포를 포화할 수 있는 흡수력을 가지고 있다는 것으로 설명할 수 있다. 약물은 혈중 농도와 상관없이 이들 세포에 분포하며 지속적인 세포내로의 내부수송으로 인해 충분한 축적을 할 수 있다. 이 때 세포내로 축적되는 양은 투여된 최고 농도에 비례한다. 약물을 투여하는 간격이 길면 이전에 세포내로 흡수되었던 약물이 세포 밖으로도 운반될 수가 있어서 결국 더 적은 독성을 나타낸다[2, 12].

또한 ODD의 경우 최고 농도는 대개 MIC의 10배를 넘고 trough는 매우 낮게 측정되므로 혈중농도 모니터링의 필요성이 매우 낮아지게 된다[11].

3. 성인에서의 1일 1회 요법

최근 성인에서는 MDD보다는 ODD가 더 선호되고 있으며 대규모 무작위, 임상연구에 대한 메타분석에서도 효과와 독성에서 그 우월성이 증명된 바 있다[6, 13]. 미국 병원의 약 74%에서 ODD가 사용되고 있는 것으로 조사되었다[14]. 우리나라에서는 많은 병원이 ODD용법으로 치료를 하고 있으나 임신 중인 환자, 균혈증이 있는 감염, 심한 신기능 장애가 있는 환자 등에서는 아직 그 연구가 많지 않아서 상용화되고 있지는 않다.

4. 소아에서의 1일 1회 요법

1990년부터 현재까지 소아에서 ODD와 MDD를 비교한 논문이 수십편 발표되었다. 대상 환자들은 신생아 중환자, cystic fibrosis 환자, 악성종양 등의 면역저하자, 요로감염 등이었다. Aminoglycoside 중 소아에서 가장 많이 쓰인 것은 gentamicin이고 다음이 amikacin, tobramycin, netilmicin 등이었다. 용량은 gentamicin 4-7.5 mg/kg/일, amikacin 15-20 mg/kg/일, tobramycin 8-15 mg/kg/일, netilmicin 5-10 mg/kg/일로 사용되었다. ODD 용법을 사용한 환자들은 아침에 1회씩 투여하였고 MDD 용법을 사용한 환자들은 하루 2-3회 투여하였다.

1) 치료효과

효능면에서는 임상적인 효과나 미생물학적 효과 모두에서 대부분의 연구가 MDD와 ODD에서 큰 차이가 없었다. 한 메타분석에 의하면 임상적 혹은 미생물학적 치료실패율은 ODD 군에서 4.6%, MDD군에서 6.9%이고 이들의 fixed-effect risk ratio는 0.71 (95% confidence interval[CI]: 0.45-1.11)로 의미있는 차이는 없었다[15]. Vigano 등[16]의 144명의 소아 신우신염 환자를 대상으로 한 연구에서 netilmicin을 사용한 결과 1주 후에 ODD군에서는 99%의 치료 성공률을 보였고 MDD군에서는 100%의 성공률을 보였으며, 4주 후에는 ODD군에서 7%의 재발율을 보였고 MDD군에서는 6%의 재발율을 보여 통계적으로 차이가 없었다. Skopnik 등[17]의 *in vitro* 연구에서는 ODD와 MDD의 항균효과는 비교할 만하지만 ODD에서 MIC 이상의 농도로 유지되어

더 우수한 항균효과를 보였다.

이들의 종합해 보면 ODD가 MDD에 비해 비슷하거나 더 좋은 효능을 보였고 이는 성인에서의 결과와 크게 다르지 않았다.

2) 약동학/약역학적인 면에서의 효과

Gentamicin을 사용한 연구에서 항생제의 혈중 최고 농도는 MDD보다 ODD에서 평균적으로 높았다. 항정상태(steady state)에서의 혈청 약물 농도가 임상적으로 효과를 볼 수 있는 최저치인 5 ug/mL 미만인 환자는 MDD에서 6-20%으며 ODD에서는 4%로 ODD에서 훨씬 높은 혈청 약물 농도를 유지할 수 있는 것을 볼 수 있었다[18]. 항정상태의 trough 농도는 여러 연구에서 ODD와 MDD가 비슷하거나 MDD에서 조금 더 높았다. 항정상태에 trough 농도가 2 ug/ml 이상되는 경우가 MDD에서는 5-55%인데 ODD에서는 0-24%라는 보고가 있다[19]. 이런 연구들은 약역학적 측면에서 ODD가 MDD보다 이론적으로 더욱 효과적이고 독성이 적다는 것을 의미한다. 동물과 성인을 대상으로 한 연구에서 높은 gentamicin 농도는 긴 PAE나 살균력과 관계가 있다고 하였으나, 소아에서 이러한 효과와 이에 대한 안전성은 아직 규명하지 못했다[3].

분포용적(volume of distribution, *Vd*), 소실속도(rate of elimination constant, *Ke*)와 반감기($t_{1/2}$) 등의 약동학적 지표를 이용한 Bass 등[20]의 연구에서 복강내 감염을 가진 6개월-18세의 소아의 약동학적 지표들은 ODD와 MDD에서 차이가 없었다. Postovsky 등[21]의 연구는 소아암 환자를 대상으로 하였는데 평균 반감기는 ODD군에서 의미 있게 길었고, *Ke* 또한 ODD군에서 의미 있게 낮았으며 Vd는 비슷했다. Hayani 등[22]의 34주 이상의 신생아를 대상으로 한 연구에서는 *Vd*는 비슷하였으나, $t_{1/2}$는 ODD군에서 8.8시간, MDD군에서 5.4시간으로 ODD군에서 의미있게 길었다. Skopnik 등[17]의 신생아를 대상으로 한 연구에서는 gentamicin의 AUC가 4 ug/mL을 넘는 환자들이 ODD로 치료한 군에서 의미 있게 많았다.

이런 연구들을 종합해 보면 약물을 투여하는 간격은 분포용적에는 영향을 주지 않지만 반감기나, 소실속도, 제거율에 영향을 주는 것으로 판단된다.

3) 이독성

소아를 대상으로 한 베타 분석에 의하면 이독성은 ODD군에서 2.3%, MDD군에서 2.0% 이며 이들의 fixed-effect risk ratio는 1.06으로(95% confidence interval[CI]:0.51-2.19)로 의미 있는 차이는 없었다[15]. 청력검사는 뇌간유발반응검사(brainstem evoked response audiometry)나 순음청력검사(pure tone audiometry) 등을 사용하여 판단한다. 신생아에서는 뇌간유발반응검사를 사용하고 그 이상의 연령에서는 임상 증상과 순음청력검사, 전정기관에 대한 검사를 하는데, 이렇게 하여 이독성을 비교한 대부분의 연구들이 ODD군과 MDD군에서 큰 차이가 없었다[23, 24]. 그러나 이런 검사들이 소아에서 민감한 검사라고 보기 어렵다는 문제점이 있다.

4) 신독성

3일 이상 항생제를 사용 후 측정한 혈청 크레아티닌의 수치로 일차 신독성을 판단한다. 한 메타 분석에 의하면 ODD군에서 1.6%, MDD군에서 1.6% 이며 이들의 fixed-effect risk ratio는 0.97로(95%confidence interval[CI]: 0.55-1.69)로 의미있는 차이는 없었다[15]. 이차 신독성은 항정상태에서 신 세뇨관 세포의 단백배설 기능으로 판단한다. ODD군에서 4.4%, MDD군에서 15.9% 이며 이들의 fixed-effect risk ratio는 0.33으로(95% confidence interval[CI]: 0.12-0.89)로 ODD군에서 의미있게 신독성이 적게 나타났다. 신독성은 신장으로 효소와 단백, 인산 등의 배출로 인해 나타난다. 소아를 대상으로 한 대부분의 연구에서 ODD로 항생제 투여시 혈청 크레아티닌치가 증가하지 않았고 크레아티닌 청소율이 감소하지도 않았다[25, 26]. 그러나 크레아티닌과 크레아티닌 청소율이 신생아에서는 신기능을 판단하는 좋은 기준이 될 수 없어서 신생아에서는 신독성에 대한 잇점이 없다는 의견도 있다[27].

4) 비용효과

신생아 중환자실에서 34주 이상의 신생아에 대한 비용효과 결과 ODD가 MDD에 비해 비용효과가 더 좋은 것으로 나타났다[28]. 치료효과도 우월하였고 재원기간을 줄이는 결과가 나타났다. 약물 조제 시간과 간호사들의 업무를 줄일 수 있었으며, 혈청 약물 농도 모니터링을 줄일 수 있었다. 또한 aminoglycoside는 근육주사가 가능하므로 외래 환자들에게 사용이 용이하며, 개발도상국에서 더욱 유용한 방법이 될 수 있다.

결 론

여러 연구들을 종합해 보면 다음과 같은 결과를 얻을 수 있다. 첫째로 약동학적 관점에서 이론적으로 ODD는 MDD보다 훨씬 효과적이고 독성이 적다. 두 번째 ODD는 MDD에 비해 미숙아와 만삭아에서 모두 안전하다. 세 번째 ODD는 비용을 절감시킬 수 있다. 네 번째 충분한 임상적, 미생물학적 효능에 관한 충분한 자료는 부족하지만 현재의 자료로는 ODD가 SDD에 비해 좋은 효능을 가진다고 보여진다. 위에서 인용한 논문들은 대상 환자 수가 많지 않다. 따라서 다기관의 많은 소아와 미숙아를 포함한 신생아를 대상으로 한 전향적, 무작위 환자-대조군 연구가 필요하다. ODD가 일반적인 치료 방침이 되기 전에 이런 대규모 연구들에서 ODD와 MDD의 효과와 안전성에 관한 연구가 선행되어야 할 것으로 보여진다.

References

1) John JF Jr. What price success? the continuing saga of the toxic: therapeutic ratio in the use of aminoglycoside antibiotics. J Infect Dis 1988;158:1-6.
2) Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1998;

27:23-7.
3) MacKenzie FM, Gould IM. The post-antibiotic effect. J Antimicrob Chemother 1993;32:519-37.
4) Parker SE, Davey PG. Practicalities of once-daily aminoglycoside dosing. J Antimicrob Chemother 1993;31:4-8.
5) Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice-daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993;341:335-9.
6) Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagen WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1997;24:786-95.
7) Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Bactericidal and postantibiotic effects. Infect Dis Clin North Am 1995;9:483-95.
8) Logsdon BA, Phelps SJ. Routine monitoring of gentamicin serum concentrations in pediatric patients with normal renal function is unnecessary. Ann Pharmacother 1997;31:1514-8.
9) Smyth AR, Tan KH. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;19:3:CD002009.
10) Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. Intensive Care Med 2002;28:936-42.
11) Nicolau DP, Wu AH, Finocchiaro S, Udeh E, Chow MS, Quintiliani R, et al. Once-daily aminoglycoside dosing. Impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 1996;18:263-6.
12) Craig WA. Once-daily versus multiple-day dosing of aminoglycosides. J Chemother 1995;7:S47-52.
13) Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aninoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med 1996;124:717-25.
14) Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA, Areff D. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. Clin Infect Dis 2000;30:433-9.
15) Contopoulus-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliata DV, Joannidis JPA. Extended-interval aminoglycoside administration for children : A meta-analysis. Pediatrics 2004;114:e111-8.
16) Vigano A, Principi N, Brivio L, Tommasi P, Stasi P, Villa AD. Comparison 5 mg/kg of netilmicin once daily vs. 2 mg/kg thrice daily for treatment of gram-negative pyelonephritis in children. Antimicrob Agents Chemother 1993;36:1499-503.
17) Skopnik H, Wallraf R, Nies B, Troster K, Heimann G. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. Arch Dis Child 1992;67:57-61.
18) Elhanan K, Siplovich L, Raz R. Gentamicin once-daily versus thrice-daily in children. J Antimicrob Chemother 1995;35:327-32.
19) Fattinger K, Vozeh S, Olafasson A, Vicek J, Wenk M, Follath F. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. Clin Pharmacol Ther 1991;50:55-65.
20) Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokientics of once-daily dosing of gentamicin in pediatric patients. J Pediatr Surg 1998;33:1104-7.
21) Postovsky S, Ben Arush MW, Kassis E, Elhasid R, Krivoy N. Pharmacokinetic analysis of gentamicin thrice and single daily dosage in pediatric cancer patients. Pediatr Hematol Oncol 1997;14:547-54.
22) Hayani KC, Hatzopoulos FK, Fank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM, et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. J Pediatr 1997;131:76-80.
23) Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1997;24:796-809.
24) Galloe AM, Graudal N, Christensen HR, Kampmann JP. Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. Eur J Clin Pharmacol 1995;48:39-93.
25) Miran D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1169-73.
26) Carapetis JR, Jaquiery AK, Buttery JP, Starr M, Cranswick NE, Kohn S, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J 2001;20:240-6.
27) Giapros VI, Andronikou SK, Cholevas VI, Papadopoulous ZL. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. Pediatr Nephrol 2003;18:46-52.
28) Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM, Once versus twice daily gentamicin dosing in neonates ≥34 weeks′ gestation: cost-effectiveness analysis. Pediatrics 1999;103:594-8.