

제한항균제 전산 관리 프로그램 도입 전과 후의 반코마이신 사용 평가

안효초 · 이창섭* · 이미경** · 양재현#

우석대학교 약학대학, *전북대학교 의과대학 내과학교실, **우석대학교 보건복지대학
(Received February 12, 2009; Revised April 15, 2009; Accepted May 14, 2009)

Evaluation of Vancomycin Use before and after the Computerized Restricted Antibiotic Control Program

Hyo Cho Ahn, Chang-Seop Lee*, Mi-Kyung Lee** and Jae Heon Yang#

College of Pharmacy, Woosuk University, Samrye-eup, Korea

*Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

**College of Health and Welfare, Woosuk University, Samrye-eup, Korea

Abstract — Since 2006, the Computerized Restricted Antibiotic Control Program (CRACP) has been incorporated to facilitate a more efficient approval process of vancomycin use at the Chonbuk National University Hospital. The purposes of the study were to evaluate proper use of vancomycin and to examine if there is any improvement when administering the CRACP. The use of vancomycin was retrospectively reviewed by a medical record review based on the American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) criteria (i.e., indication, use of critical process indicators and use of outcome measurements) and compared before (Group I) and after the CRACP (Group II). Two hundred fifty six patient records were evaluated (138 in Group I and 118 in Group II). There was a statistically significant improvement in the report of justification for vancomycin use after CRACP (42.0% vs. 62.7%, $p=0.001$). Out of eight critical process indicators, two indicators (appropriate cultures prior to medication [68.8% vs. 85.6%, $p=0.002$] and serum vancomycin level measurement [0% vs. 7.6%, $p=0.001$]) were significantly improved after CRACP. The total incidence of adverse effects was decreased from 14.5% to 6.8%. In addition, there was a statistically significant difference in WBC count reduction within normal range (52.8% vs. 73.1%, $p=0.024$). The CRACP appears to be a promising approach to improve use of vancomycin in a hospital setting. However, further evaluation for the long-term period should be performed to confirm the performance of the program.

Keywords □ vancomycin, antibiotics, drug use evaluation, computerized order system

반코마이신은 1956년 McCorkmik 등에 의해 *Amycolatopsis orientalis*로부터 분리된 물질로 탄수화물과 펩티드 성분을 기준으로 glycopeptide계 항생제로 분리되었다.^{1,2)} 반코마이신은 *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative Staphylococci, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumonia*, *Viridians group streptococci* 그리고 *Enterococcus faecalis* 등과 같은 그람 양성균에 대해 매우 효과적이다.³⁻⁵⁾ 하지만, 이미 반코마이신 내성 장구균(vancomycin resistant enterococci, VRE)이 등장하였고 1997년 8월 미국질병관리본부(the US centers for disease Control and Prevention, CDC)에서 반코마이신 내성 균주의 출

현을 경고함으로써⁶⁾ 반코마이신 내성균의 발생을 억제하는 방안들이 제시되었다.^{7,8)} 그 방안 중 하나로 미국질병관리본부는 베타락탐제에 저항성을 나타내는 그람 양성 균주에 의한 심각한 감염, 미국심장협회(American Heart Association, AHA)의 권고대로 세균성 심내막염과 같은 고위험 상태의 환자가거나, metronidazole 치료에 실패한 위막성대장염이거나, 예방적 수술요법의 경우 메치실린 저항성 포도상구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)감염증이 발생할 가능성이 높은 상황이거나, 이식 등과 같은 대수술에 한하여 반코마이신을 사용할 것을 권고하고 있다. 그러나 심각한 그람 양성 균주에 의한 감염이 의심되지 않는 발열성 호중구 감소증 환자에게 투여하는 것은 추천하고 있지 않다.⁸⁾

본 병원의 경우 1998년부터 반코마이신을 제한항균제로 지정하여 제한항균제 담당 교수의 승인을 받은 후 약제부에 제출하

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-290-1570 (팩스) 063-290-1812
(E-mail) jhyang@woosuk.ac.kr

여 사용하도록 하였다. 그러나 처방의사가 제한항균제 담당 교수를 만나기가 어렵고 사유가 미비하거나 균배양 결과가 누락되어 있는 등 승인과정이 잘 관리 되지 못하였고 이에 따른 사용량의 증가와 함께, VRE 등의 항생제 내성균주가 증가하고 있다는 판단 하에 2006년 5월 1일부터 제한항균제 승인과정을 전산화하여 적용하고 있다.

반코마이신을 포함한 제한항균제의 승인은 주로 균배양 및 감수성 검사에 기초하여 이루어지고 있다. 반코마이신의 경우 상체발적현상(red man syndrome, RMS),⁹⁾ 신독성¹⁰⁾ 등의 부작용 발생이 희석농도와 투여속도, 투여용량 등 사용 방법 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있어 환자에 대한 안전을 고려한 투여과정 또한 중요한 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 따라서 본 연구에서는 제한항균제 전산관리 프로그램의 도입 전과 후 반코마이신의 사용 실태를 비교 평가해 봄으로써 반코마이신 사용의 적절성, 부작용 그리고 치료효과를 비교 분석해 보고자 하였다.

실험방법

제한항균제 관리 프로그램의 개발

감염내과 교수 1명, 감염관리 담당 간호사 1명, 약사 2명, 처방전달시스템(Order Communication System, OCS) 전산 프로그래머 2명으로 제한항균제 전산 관리 프로그램 (Computerized Restricted Antibiotic Control Program, CRACP) 개발팀을 구성하여 2006년 1월 개발을 추진하였다. 등록된 제한항균제를 입력하게 되면 의뢰화면이 자동으로 나타나도록 하였고, 제한항균제 담당교수의 승인 없이는 사용을 제한하도록 하였다. 단, 환자의 응급성을 고려하여 승인 전에는 최초 입력 이후 3일간은 사용할 수 있도록 하였다. 승인 이후에는 7일 동안 사용이 가능하도록 하였으며, 이후에는 7일마다 재의뢰를 통해 사용하도록 하였다. 제한항균제 사용이 의뢰된 환자의 경우, 승인화면에서 환자의 균 검사 결과 및 각종 검사 관련 사항, 항생제 투약이력, 제한항균제 사용 내역을 확인할 수 있도록 하였으며, 의뢰상태(의뢰, 승인, 재의뢰, 불가), 진료과별 의뢰현황, 교수별 의뢰현황을 각각 조회할 수 있도록 하였다. 균 배양 검사 결과 없이 경험적으로 사용하거나, 수술환자의 예방적 항생제로 사용하는 경우, 환자 상태가 호전되었음에도 불구하고 지속적으로 사용하는 경우 등은 제한하여 사용하도록 하고 2006년 5월 1일부터 시행하였다.

대상

본 연구는 CRACP 을 적용한 2006년 5월을 기준으로 하여 2005년 10월 1일부터 12월 31일 사이에 반코마이신을 투여 받은 입원환자들을 Group I(적용 전 투여군)으로 하였고, 2007년 3월 1일부터 6월 30일 사이에 투여 받은 입원환자들을 Group II(적용 후 투여군)로 하였으며, 의무기록지를 근거로 평가 분석하

였다. 안과 및 정형외과에서 처치용으로 사용한 환자, 투석환자 중 복막염으로 인해 투석액에 사용한 환자, 기록이 미비하여 평가가 어려운 환자는 대상에서 제외하였다.

프로그램적용 전후의 비교 방법

RACP 도입 전과 후의 사용현황을 비교평가하기 위하여 2005년 10월 1일부터 12월 31일 사이에 반코마이신을 투여 받은 환자 161명과 2007년 3월 1일부터 6월 30일 사이에 투여 받은 환자 130명을 대상으로 하여 의무기록지를 근거로 후향적 방법으로 조사하였으며, 미국병원약사회(American Society of Health-system Pharmacists, ASHP)의 반코마이신 약물사용평가(drug use evaluation, DUE) 항목(1994년)를 바탕으로 본원 감염내과와 상의하여 사용의 정당성과 사용방법, 부작용 그리고 사용결과를 평가하였다. 환자의 성별, 나이, 입원기간, 진료과, 반코마이신 사용 전 항생제, 반코마이신과 병용 투여한 항생제, 반코마이신 용량 및 투여기간, 반코마이신 투여 전후의 체온, 백혈구, 혈청크레아티닌(Scr), 반코마이신 사용 전과 중단시의 균배양 및 감수성 검사(Culture & Sensitivity, C&S) 여부, 투석여부, 부작용 등을 조사하였다. 백혈구 수치 평가는 $4.8 \sim 10.8 \times 10^3/\mu\text{l}$ 를 정상 값으로 하였고, Scr은 $0.7 \sim 1.7 \text{ mg/dl}$ 을 정상 값으로 하여 평가하였다.

사용의 정당성에 대한 평가항목으로 coagulase 음성 포도상구균(coagulase-negative Staphylococci, CNS)나 C&S에서 MRSA가 검출된 경우 사용시 적합한 것으로 하였으며,^{3,4)} 페니실린 알러지 환자에서 그람 양성균 감염에 사용한 경우, 만성신부전 혹은 중증 그람 양성균 감염인 경우,⁴⁾ 또는 금식중인 환자가 그람 양성균 감염이 의심되는 경우는 평가에서 제외하였다.⁵⁾

사용 방법에 대한 평가항목으로서 반코마이신 투여 시 준수되어야 할 사항으로는 첫 투여 전 48시간 이내 균배양 검사 실시 여부,^{11,12)} 첫 투여 전 48시간 내에 Scr 검사 여부, 삼내막염환자의 경우 겐타마이신이나 스트렙토마이신 등 타 항생제와의 병용 투여 여부,¹³⁾ 초기 투여용량 적정성 여부, 최소 1주일에 1회 백혈구 측정여부,¹²⁾ 간호사 교대 근무마다 최소 1회 이상 체온 측정 여부,¹²⁾ 정상 신기능의 경우 최소 1주일에 2회 이상 Scr 측정 여부,¹²⁾ 혈중농도 확인여부,¹³⁾ 치료기간의 적합성 여부를 평가하였다. 초기 투여 용량의 경우 2g/day을 2~4회 분할 투여한 경우와^{3,7)} 무뇨증 환자의 경우 7~10일마다 1g을 투여한 경우¹⁴⁾ 그리고 신기능저하환자의 경우 creatinine clearance(CrCl)에 따라 용량을 조절한 경우(CrCl이 100 ml/min일 경우 약 1,500 mg/24 hr, CrCl이 90 ml/min인 경우 약 1,400 mg/24 hr, CrCl이 80 ml/min인 경우 약 1,250 mg/24 hr, CrCl이 70 ml/min인 경우 약 1,000 mg/24 hr, CrCl이 60 ml/min인 경우 약 900 mg/24 hr, CrCl이 50인 경우 약 750 mg/24 hr, CrCl이 40 ml/min인 경우 약 600 mg/24 hr, CrCl이 30 ml/min인 경우 약 450 mg/day, CrCl이

20 ml/min인 경우 300 mg/24 hr, CrCl이 10 ml/min인 경우 약 150 mg/24 hr)를³⁾ 적합한 것으로 평가 하였다. 치료기간의 경우에는 심내막염의 경우 4~6주,⁴⁾ Staphylococcus나 CNS에 의한 패혈증일 경우 2~3주,⁴⁾ *Viridans streptococci* 감염증일 경우 2~4주의 투여기간을^{4,15)} 적합한 것으로 평가하였으며, 자문에 의해 기간범위를 벗어난 경우, 배양 검사의 결과에 따라 항생제를 변경한 경우, 상처가 치유되었거나 배양 검사에서 음성으로 판정되어 투여를 중단 한 경우, 사망한 경우, 타 병원으로 전원되거나 환자 자의로 퇴원한 경우 평가에서 제외하였다.

부작용 평가 항목으로는 상체발적현상,⁹⁾ 저혈압,¹⁶⁾ 과민반응,³⁾ 위장관 장애(위막성대장염, 구역),⁷⁾ 피부 부작용(담마진, 혈관부종, 소양감, 스티븐스-존슨 증후군, 발적 등),⁷⁾ 정맥염,⁷⁾ 약열(오한을 동반한 일시적인 발열),⁷⁾ 신독성(Scr이 기저치로부터 0.5 mg/dl 증가 한 경우)를^{7,10)} 의무기록지에 기록된 것을 통해 확인하였으며, 기록이 없으면 부작용 없음으로 평가하였다.

반코마이신 사용 후 치료결과는 투여시작 3일 이내 최고온도에서 최소 1 감소 여부, 중단 24시간 이내 균배양 검사 결과 음성여부, 그리고 백혈구 수치가 정상으로 회복 여부를 평가하였다. 그러나 열이 처음부터 존재하지 않았던 경우나, 발열의 원인이 다른 경우, 새로운 병원균에 의한 감염이 발생한 경우, 환자가 타 병원으로 전원 하였거나 사망한 경우는 예외로 하였으며, 상처 치유로 인해 균배양이 어려운 경우, 백혈구 수치가 치료 전에 상승이 없었을 경우, 반코마이신 투여 전 호중구 감소 상태였던 경우, 백혈구의 상승이 다른 원인에 있었던 경우는 판정에서 제외하였다.

통계 분석

통계분석은 SPSS(version 12.0, SPSS Inc. Chicago, II, USA)를 이용하여 분석하였다. 연구대상자들의 특성은 평균값과 표준

편차로 표시하였고, 독립 t-검정법을 이용하여 비교하였다. 반코마이신 사용에 대한 각 항목의 적합성은 "적합"과 "부적합" 여부를 각각 백분율로 표기하였으며, 카이제곱검정법(Chi-Square test)과 피셔의 정확 검정법(Fisher's exact test)을 시행하여 분석하였다. 유의수준(p값)이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

실험결과

환자특성

2005년 10월 1일부터 12월 31일 사이에 반코마이신 투여 환자 160명 중 22명(소아환자 9명, 안과 처치용으로 사용한 환자 2명, 기록미비 환자 4명, 복막염으로 인해 투석액을 사용한 환자 7명)을 제외한 138명을 Group I, 2007년 3월 1일부터 6월 30일 사이에 투여환자 130명 중 12명(안과 처치용 환자 1명, 정형외과 처치용으로 사용한 환자 5명, 기록미비 환자 4명, 복막염으로 인해 투석액을 사용한 환자 2명)을 제외한 환자 118명이 Group II에 포함되었다. 성별 분포를 보면 Group I이 남성 90명(65.2%), 여성 48명(34.8%)이었고, Group II의 경우 남성 64명(54.2%), 여성이 54명(45.8%)이었다. 평균 연령의 경우 Group I이 57.36±13.70세, Group II가 62.03±13.76세 였으며, 평균 입원기간은 각

Table I – Demographic characteristics of vancomycin-administered patients

	Group I	Group II	p-value
Total	138	113	
Sex (M/F)	90/48	64/54	
Age (years)	57.36±13.70	62.03±13.76	NS
Hospitalization (days)	40.99±35.22	41.91±32.24	NS

M, male; F, female; Values are means±SDs; NS, statistically not significant

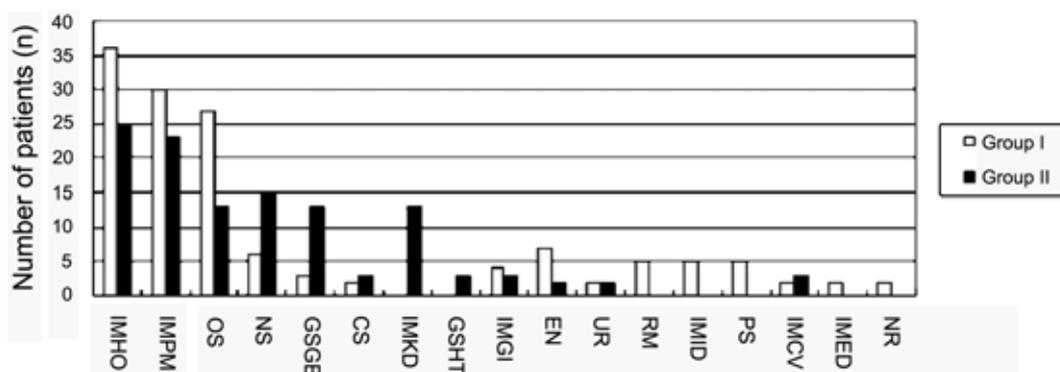


Fig. 1 – Classification of vancomycin-administered patients by clinical department. IMHO, hematology & oncology, Internal medicine; IMPM, pulmonology, Internal medicine; OS, orthopedics; NS, neurosurgery; GSGE, gastroenterology, general surgery; CS, thoracic surgery; IMKD, nephrology, Internal medicine; GSHT, hepato-biliary transplantation, general surgery; IMGI, gastroenterology, Internal medicine; EN, otorhinolaryngology; UR, urology; RM, rehabilitation medicine; IMID, infectious disease, Internal medicine; PS, Plastic surgery; IMCV, cardiology, Internal medicine; IMED, endocrinology, Internal medicine; NR, Neurology.

각 40.99±35.22일, 41.91±32.24일 이었다(Table I).

반코마이신 사용 전 투여하던 항생제는 Group I의 경우 평균 1.82종이었고, Group II의 경우 1.76종이었다. 반코마이신의 평균 투여량은 Group I의 경우 1.87g, Group II의 경우 1.82g이였으며 병용투여 된 항생제는 각각 1.84종, 1.79종이었다. 반코마이신 투여시의 평균 백혈구는 각각 $9.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, $11.93 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이였으며, 평균 Scr은 각각 0.78 mg/dl, 0.92 mg/dl 이었다.

반코마이신의 처방 진료과 현황

각 진료과별로 사용 빈도를 살펴본 결과 내과계열에서 사용이 가장 많았으며, CRACP 도입 이후 전체 진료과에 걸쳐 처방이 이루어지고 있었던 1군에 비해 2군의 경우 제한적으로 사용되고 있었다(Fig. 1). 이 가운데 중환자실에 입원했던 환자는 각각 19명(13.8%), 28명(23.7%)이었다.

반코마이신 투여 환자의 균배양 검사 시행결과 및 사용의 적합성 평가

C&S를 시행한 경우는 Group I은 93.5%(129건), Group II의 경우 95.7%(113건)이었다(Table II). 이 중 균이 검출된 환자는 Group I의 경우 47.8%, Group II에서는 75.4%이었다. C&S결과 CNS 또는 MRSA 균주에 사용한 경우를 적합으로 판정하였는데, CRACP 도입 후 42.0%에서 62.7%로 통계적으로 유의하게 증가하였다($p=0.001$)(Fig. 2).

부적합으로 판정된 경우를 살펴보면, Group I은 coagulase 음성 포도상구균이나 MRSA 균주가 검출되지 않은 상태에서 타 항생제에 반응이 없는 환자에게 투여한 경우가 35건, 발열성 호중구 감소증 환자에게 투여한 경우가 19건, 골수염 환자에게 투여한 경우가 4건, 폐렴 환자에게 투여한 경우가 15건, 기타 6건이었으며, Group II의 경우는 타 항생제에 반응이 없어 사용한

Table II – Pathogens detected in vancomycin-using patients

	Group I (n=138)	Group II (n=118)
Strains detected after C&S		
MRSA (<i>Staphylococcus aureus</i>)	46	56
MRSE (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	10	6
<i>Staphylococcus hominis</i> -Oxacillin resistance	2	3
<i>Enterococcus faecium</i> -multiresistance	-	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	3
VRE (<i>Enterococcus faecium</i>)	-	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	6
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> , <i>E. coli</i>	2	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	3
<i>Enterobacter cloacare</i>	2	-
<i>Enterobacter cloacare</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	2	-
Number not detected after C&S	63	24
Number not conducted C&S	9	5

C&S, Culture & Sensitivity

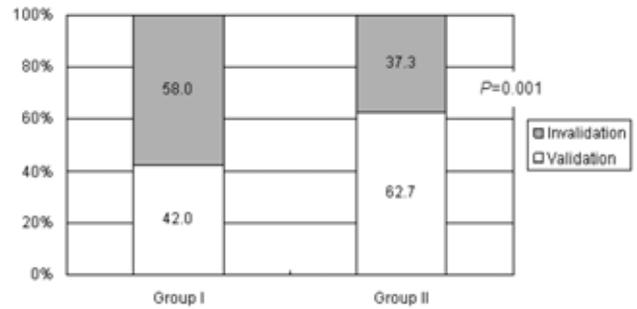


Fig. 2 – Evaluation of justification of vancomycin use in detected pathogens.

경우가 34건, 패혈증 환자에게 투여한 경우가 6건, 골수염에 사용한 경우가 2건, 발열성 호중구 감소증에 사용한 경우가 7건이었다.

반코마이신 사용 시 준수해야 할 사항에 대한 적합성 평가

초기 투여 시작 전 48시간 이내 균배양 검사를 시행하여야 한다는 기준에 적합한 사례가 CRACP 도입 후 68.8%에서 85.6%으로 통계적으로 유의성 있는 증가를 보였다($p=0.02$)(Table II). 사용 중 혈중 농도를 측정하여야 한다는 기준에 적합한 사례도 통계적으로 유의성 있게 개선되었다(0% vs. 7.6%, $p=0.001$). 첫 사용 시작 전 Scr을 측정하여야 한다는 기준에 적합한 사례(88.1% vs. 89.6%), 초기 용량 적정성 기준에 적합한 사례(96.4% vs. 93.2%), 일주일에 최소 1회 이상 백혈구 수치를 측정해야 한다는 기준에 적합한 사례(97.1% vs. 100%), 1일 3회 이상 체온을 측정해야 한다는 기준에 적합한 사례(각각 100%), 그리고 Scr 기저치가 정상일 경우 적어도 주 2회 이상 Scr을 모니터링 해야 한다는 기준에 적합한 사례(82.1% vs. 76.5%)등을 비교하였을 때, 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table III). 다만 Scr을 모니터링 해야 한다는 기준에 대한 적합성 평가에서 Group I에서는 4건, Group II에서는 12건의 경우 반코마이신을 투여한 기간이 1주일 미만이어서 적합성 판정을 실시할 수 없었다. CRACP을 도입 한 후 치료기간의 적정성에 대한 평가에서는 심내막염과 *Viridans streptococci* 감염증에 사용된 경우가 없고, MRSA와 CNS 감염증에만 사용되고, 2~3주간 투여하였을 때 적합한 것으로 평가하였다. 그 결과 치료기간에 대한 적합률은 개선되는 양상을 보였지만(47.6% vs. 63.5%) 통계적 유의성은 없었다. 배양결과가 얻어지기 전에 경험적으로 사용하고, 배양 결과에서 음성이 나온 부적합 사용의 경우(Group I 19건, Group II 7건)는 대부분 열이 떨어진 경우 반코마이신의 사용을 중단 하였다.

초기용량 결정시 적합률은 두 군에서 상당히 높았다(96.4% vs. 93.2%). Group I의 경우 반코마이신의 혈중약물 농도 측정 없이 투여가 이루어지고 있었으나, Group II에서는 혈중약물농도 측

Table III – Evaluation of situation discouraged in vancomycin use

	Group I (n=138)			Group II (n=118)			p-value
	Validation (%)	Invalidation (%)	Exceptions	Validation (%)	Invalidation (%)	Exceptions	
Appropriate cultures obtained within 48 hr prior to initial vancomycin dose	95 (68.8)	43 (31.2)		101 (85.6)	17 (14.4)		0.002
Pretreatment Scr obtained within 48 hr prior to initial vancomycin therapy	118 (88.1)	16 (11.9)	4	101 (89.6)	17 (10.4)	12	NS
Appropriate initial dosage	133 (96.4)	5 (3.6)		110 (93.2)	8 (7.9)		NS
WBC count with differential monitored at least once weekly	133 (97.1)	4 (2.9)	1	118 (100)	0 (0.0)		NS
Temperature monitored at least once per nursing shift	138 (100)	0 (0.0)		118 (100)	0 (0.0)		NS
SCr monitored at least twice weekly if baseline SCr within normal limit	110 (82.1)	24 (17.9)	4	75 (76.5)	23 (23.5)	20	NS
Serum vancomycin levels determined in blood	0 (0.0)	138 (100)		9 (7.6)	109 (92.4)		0.001
Duration of therapy (2~4week)	30 (47.2)	33 (52.8)	75	40 (63.5)	23 (37.5)	55	NS

SCr, serum creatinine; NS, statistically not significant

정이 투여 환자의 7.6%에서 이루어지고 있었다. 혈중약물 측정이 이루어진 환자들의 경우에도 의무기록지에 채혈시간이 기록되어 있지 않아 치료약물농도 범위(peak level <40~50 µg/ml, trough level <10 µg/ml)를 유지하고 있었는지는 확인 할 수 없었다.¹⁷⁾ 제한적이긴 하지만 의무기록을 통해 확인한 부작용을 살펴보면 반코마이신 사용 중 creatinine의 상승을 보인 경우가 Group I에서 15건, Group II에서 6건으로 가장 많았으며, 이들 대부분의 경우 혈중농도 측정을 통한 용량결정 없이 투여를 중단하거나, 경험적으로 용량을 감소하거나, 또는 투여간격을 연장하여 투여하였다.

Table IV – Evaluation of side effects in vancomycin use

Side effects	No. (%)		p-value
	Group I (n=138)	Group II (n=118)	
Nephrotoxicity	15 (10.9%)	6 (5.1%)	NS
Cutaneous reaction	4 (2.9%)	1 (0.8%)	NS
Drug fever	1 (0.7%)	1 (0.8%)	NS
Total	20 (14.5%)	8 (6.8%)	NS

NS, statistically not significant

Table V – Evaluation of therapeutic effects in vancomycin use

	Group I (n=138)			Group II (n=118)			p-value
	Validation (%)	Invalidation (%)	Exceptions	Validation (%)	Invalidation (%)	Exceptions	
Fever reduction (decrease of at least 1 degree C from peak temperature) within 3 days of initial vancomycin dose	40 (54.0)	34 (46.0)	64	40 (60.6)	26 (39.4)	52	NS
Bacteriologic eradication as evidenced by negative cultures within 24 hr after discontinuation of vancomycin	21 (35.6)	38 (64.4)	79	24 (46.2)	28 (53.8)	66	NS
WBC count within normal range	34 (52.8)	30 (47.2)	74	43 (73.1)	16 (26.9)	59	0.024

degree C, degree of centigrade; WBC, white blood cell; NS, statistically not significant

부작용 평가

CRACP 도입 후 신독성은 10.9%에서 5.1%로 감소하였고, 피부 부작용은 2.9%에서 0.8%로 감소하였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 기타 약물투여 후 일시적으로 발생한 약열이 각각 1건(0.7%)이 발생하였다(Table IV). 신독성이 발생한 환자의 경우 Group I에서는 용량 및 투여간격을 조절하여 투여를 지속하였고, Group II에서는 2건의 경우 투여를 중단하였으며, 2건은 용량 및 투여간격을 조절하여 투여를 지속하였다.

치료효과의 판정

CRACP 도입 후 체온이 3일 이내 적어도 1 감소한 경우는 54.0%에서 62.1%로 증가하였으나, 두 군간의 유의 있는 차이는 없었다(Table V). 투여 중단 후 24시간 이내 배양 결과 음성으로 판정된 경우는 35.6%에서 46.2%으로 증가하였으나, 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table V). 상승된 백혈구 수치가 정상으로 되었는지를 평가하는 항목의 경우, 백혈구 수치가 정상으로 된 경우는 52.8%에서 73.1%으로 유의하게 증가하였다(Table V).

고 찰

CRACP 도입 후 초기 투여 전 C&S를 실시하여야 한다는 기준에 적합한 경우가 68.8%에서 85.6%로 통계적으로 유의성 있게 개선되었다. C&S를 통하여 CNS 또는 MRSA 감염으로 확인된 경우에 대해 적합하게 사용한 경우는 42.0%에서 62.7%로 통계적으로 유의성 있게 개선되었다. 이는 C&S 실시 전 반코마이신이 투여되면 항균스펙트럼상 부적합성으로 인하여 내성균의 발현이 쉽게 이루어 질 수 있고, 후에 배양검사가 이루어질 경우 원인균 배양이 어려워져 정확한 진단이 이루어지기 어려워진다. 또한, 균이 검출되지 않은 상황에서 경험적으로 사용된 점은 반코마이신의 내성균주의 심각성이 사회문제로 이슈화되고 있어 재론할 필요가 있다고 본다.

반코마이신은 주로 사구체 여과로 배설되며 신독성의 경우 혈중약물농도와 관련되어 발생할 수 있는 것으로 알려져 있어 혈중농도측정을 통한 용량조절이 이루어진다면 부작용 발생 예방에 도움이 될 것으로 생각된다.^{18,19)}

CRACP 도입 이후 비교기간 3개월간 반코마이신 사용 환자수가 19.25% 감소하였고(161명 vs. 130명), 적응되는 균주에 대한 적절한 사용 및 사용 과정에서 준수해야 할 항목은 잘 준수되고 있었으나, 치료결과 항목들에 대한 적합률이 낮게 평가된 것은 CRACP의 역할이 반코마이신 사용환자의 적합성을 평가하는데 수행되었고, 사용과정에서의 적절한 사용을 유도하기 위하여 혈중약물농도의 측정을 권장하고 투여기간을 확인하는 등의 적극적인 개입이 없었기 때문으로 생각된다. 반코마이신의 사용에 있어 질적 향상과 내성발생을 예방하기 위해서는 항생제 사용 전 배양검사결과에 기초한 감수성이 있는 일반 항생제의 사용을 권장하고, 예방목적의 반코마이신의 사용을 자제하도록 해야 할 것이다. 또한 치료효과를 높이고 부작용을 최소화하기 위하여 반코마이신의 혈중농도를 기반으로 한 환자별 용량 설정이 이루어지도록 해야 할 것이다.

반코마이신의 적절한 사용을 위하여 사용 전 균 배양 및 감수성 검사를 통해 사용하도록 하고, 혈중약물농도 측정을 통해 용량을 결정하며, 사용시 나타날 수 있는 부작용을 모니터하며, 권장사용기간이 지켜지도록 병원 내에 반코마이신 사용 지침을 만들어 적용하게 함으로써, CRACP에서 승인과정부터 사용과정까지 관리될 수 있도록 한다면 효율적인 관리프로그램이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

결론적으로 본 연구에서는 조사기간이 짧아 CRACP 도입 전과 후의 반코마이신의 사용을 평가하기에 부족한 점이 있었으나, CRACP는 병원에서 항생제 사용을 개선시키는데 유용한 접근

방법이 될 수 있음을 확인할 수 있었다. 반코마이신의 사용 지침을 병원 내에 도입하고 이후 장기간의 검토기간을 통한 추가적인 조사가 프로그램의 결과를 확신하는데 필요하리라 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2009년도 우석대학교 학술논문 지원사업에 의하여 수행된 연구이며 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- 1) McCormick, M. H., Mcguire, J. M., Pittrenger, G. E., Pittrenger, R. C. and Stark, W. M. : Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. *Antibiot. Annu.* **3**, 606 (1955-1956).
- 2) Pfeiffer, R. R. : Structural features of vancomycin. *Rev. Infect. Dis.* **3**, 205 (1981).
- 3) Fekety, R. : Vancomycin. *Med. Clin. North Am.* **66**, 175 (1982).
- 4) Cook, F. V. and Farrar, W. E. : Vancomycin revisited. *Ann. Intern. Med.* **88**, 813 (1978).
- 5) Kucers, A., Crowe, S. M., Grayson, M. L. and Hoy, J. F. : *The Use of Antibiotics. A clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs.* Fifth ed., Oxford, Oxford Univ Press, p761 (1977).
- 6) CDC. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin---United States, 2002. *MMWR* **51**, 565 (2002).
- 7) Gerald, K. McEvoy : *AHFS drug information 2006.* Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, Inc. p473 (2006).
- 8) CDC : Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* **44**, 1 (1995).
- 9) Davis, R. L., Smith, A. L. and Koup, J. R. : The "red man's syndrome" and slow infusion of vancomycin. *Ann. Intern. Med.* **104**, 285 (1986).
- 10) Elting, L. S., Rubenstein, E. B., Kurtin, D., Rolston, K. V., Fangtang, J., Martin, C. G., Raad, I. I., Whimbey, E. E., Manzullo, E. and Bodey, G. P. : Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* **83**, 2597 (1998).
- 11) Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Brown, A. E., Edwards, J. E., Feld, R., Pizzo, P., Rolston, K. V., Shenep, J. L. and Young, L. S. : 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **25**, 551 (1977).
- 12) Kunin, C. M. : Guidelines for peer review. Veterans

- Administration Ad Hoc Interdisciplinary Advisory Committee on Antimicrobial Usage. Audits of antimicrobial usage. *JAMA* **237**, 1001 (1977).
- 13) Moellering, R. C. : Pharmacokinetics of vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **14**, 43 (1984).
- 14) Cunha, B. A. and Ristuccia, A. M. : Clinical usefulness of vancomycin. *Clin. Pharm.* **2**, 417 (1983).
- 15) Johnson, C. C. and Tunkel, A. R. : Viridans streptococci, Groups C and G streptococci, and *Gemella morbillorum*. In: Mandell, G. L., Bennett, J. E. and Dolin, R., eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, p2434 (2005).
- 16) Khurana, C. and de Belder, M. A. : Red-man syndrome after vancomycin: potential cross-reactivity with teicoplanin. *Postgrad. Med. J.* **75**, 41 (1999).
- 17) Ambrose, P. J. and Winter, M. E. : Vancomycin, In: Michael E. Winter. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p451 (2004).
- 18) Reginald, F., Captitano, B., Gary, E. and Matzke, R. : Vancomycin. In: John E. Murphy. *Clinical pharmacokinetics*. 3rd ed. Bethesda, Maryland: the American Society of Health-System Pharmacists Inc., p349 (2005).
- 19) Iwamoto, T., Kagawa, Y. and Kojima, M. : Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 876 (2003).