

Vancomycin 초기 투여 용량 개선 방안

유재영¹ · 김정현¹ · 인용원¹ · 김은영^{2*} · 손기호^{1*}

¹삼성서울병원 약제부, ²충남대학교 약학대학

(2010년 10월 4일 접수 · 2010년 11월 7일 수정 · 2010년 11월 18일 승인)

Development of Vancomycin Initial Dosage Guidelines to Achieve New Target Ranges

Jae-Young Yoo¹, Soo-Yeon Kim¹, Jung-Hyun Kim¹, Yong-Won Lee¹, and Kie-Ho Sohn^{1*}

¹Department of Pharmacy, Samsung Medical Center, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710

²College of Pharmacy, Chungnam National University, Yuseong-gu, Daejeon, 305-764

Received October 4, 2010 · Revised November 7, 2010 · Accepted November 18, 2010)

In 2009, American Journal of Health-System Pharmacy (AJHP) recommended that targeting vancomycin trough concentrations of 10 mg/L or more because of therapeutic failure and potential risk of developing vancomycin resistance. Therefore, new dosage guidelines that could achieve to these higher target were needed. The aims of this study were to develop dosage guidelines targeting new vancomycin trough concentration and to evaluate the performance of these new guidelines. All data analysis were performed using NONMEM®. Population pharmacokinetic model was first developed from vancomycin dosage and concentration data collected retrospectively during routine therapeutic drug monitoring in 441 patients, then new vancomycin dosage guidelines were developed by using the model to predict vancomycin trough and peak concentrations in a simulated dataset. The estimates, such as, vancomycin concentration trough level, time to achieve target level, mean error were performed to evaluate and compare difference between conventional dosage and new dosage guidelines. The proposed dosage guidelines were predicted to achieve 43.5% of vancomycin trough level within 10~20 mg/L, which is significantly higher than current guidelines (26.3%). Time to achieve target trough level was 19.4 hours in new guidelines comparing to 93.1 hours in the conventional dosage. Thus, new vancomycin dosage guidelines have been developed to achieve new target trough concentrations earlier and more consistently than conventional guidelines.

□ Key words - vancomycin, new target range, dosage guidelines

Vancomycin은 약 50여 년간 사용되어온 glycopeptide계 항생제로, methicillin에 내성을 갖는 *Staphylococcus aureus* (MRSA)에 가장 흔히 사용되는 항생제 중 하나이다.¹⁾ 그 동안 vancomycin의 효능에 대한 약동학-약력학적 parameter간의 관련성에 대해 다양한 연구가 진행되어 왔다. 혈중 농도의 MIC (Minimum Inhibitory Concentration) 이상 유지, AUC

(Area Under the serum drug concentration-versus-time Curve)와 MIC간 비율, 최고혈중농도(C_{max})와 MIC 비율 등에 대해 여러 연구들이 진행되었고 최종적으로 AUC/MIC가 가장 적절한 치료학적인 지표로 제시되고 있다.²⁻⁶⁾ 특히, Ventilator-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia에 대한 연구에서 AUC/MIC가 평균 345일 때 성공적인 임상적 결과를 보였으며, 850일 때 미생물학적으로도 성공적인 결과를 나타내었다.⁷⁾ 하지만 연구 목적이 아닌 실제 임상에서는 혈중농도를 통해 AUC를 산출하기 위한 연속적인 채혈이 어려워 trough 농도로서 치료 적절성을 모니터링 해왔다. 초기의 가이드라인들에서는 trough 농도를 5~10 mg/L로 권장하였으나, 이는 전향적인 임상 자료들을 토대로 하지 않았을 뿐 아니라, 다양한 종류의 감염이나 높은 MIC를 갖는 균주들에 대한 충분한 효과를 나타내지 못하였다.⁸⁾ 2005년에 발표된 ATS (American Thoracic Society)의 pneumonia에 대한

Correspondence to : 손기호

삼성서울병원 약제부
135-710 서울특별시 강남구 일원동 50
Tel: +82-2-3410-3370, Fax: +82-2-3410-3399
E-mail: bluesea.sohn@samsung.com

김은영
충남대학교 약학대학
305-764 대전광역시 유성구 궁동 220
Tel: +82-42-821-5931, Fax: +82-42-823-6566
E-mail: jcb77@cnu.ac.kr

guideline에서는 trough 농도를 15~20 mg/L로 유지할 것을 권장하고 있으며,⁹⁾ 기타 여러 연구들에서 endocarditis, osteomyelitis, meningitis 등에 있어서도 높은 농도로 유지할 것을 권장하고 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 일부 연구들에서는 trough 농도가 10 mg/L미만으로 유지될 경우 치료 실패 및 VISA나 VRSA의 발생에 대한 잠재적인 위험을 주장하기도 했다.^{13,14)} 이러한 이전의 여러 연구들을 바탕으로 2008년 ASHP (American Society of Health-system Pharmacists), IDSA (Infectious Diseases Society of America), SIDP (Society of Infectious Disease Pharmacists)에서 공동으로 발표한 vancomycin 사용에 대한 가이드라인에서는 trough 농도는 최소한 10 mg/L 이상을 유지하되, endocarditis, osteomyelitis, meningitis, pneumonia에 대해서는 15~20 mg/L를 유지할 것을 권장하고 있다.^{12,15)} 이에 따라 변경된 trough 농도를 도달시키기 위해 vancomycin의 투약 regimen을 설정하려는 연구들이 몇 개 진행되었으나, 임상에서 실제로 투여하기 어려운 continuous infusion을 이용하는 경우가거나,¹⁶⁾ 실제 환자의 data가 아닌 simulation data를 통한 regimen을 제시하고 있어서¹⁷⁾ 실제 환자에 적용할 수 있는 실용적인 용량 가이드라인의 설정이 필요하게 되었다.

2009년 초 본원에서는 IDSA 등이 발표한 vancomycin guideline을 반영하여 원내 vancomycin reference range를 변경하였으나, 기존에 권장되던 초기 투여량(15~20 mg/kg every 12hours)으로는 변경된 reference range에 도달하지 못하는 경우가 빈번하게 발생하였다.

따라서 본 연구에서는 기존 환자들의 약동학적 자료를 이용하여 집단 약동학 관계식을 수립하고 이를 통해 변경된 reference range를 만족시키는 투여 가이드라인을 마련함으로써, 치료 초기부터 적절한 농도를 유지함과 동시에 투약 편의성을 개선하여 치료효과의 증진 및 내성균 발현의 억제를 통해 vancomycin의 투약 적절성을 증진시키기 위한 초기 투여량 지침을 제시하고자 하였다.

연구방법

연구 대상 및 자료의 수집

집단 약동학 모델을 찾기 위해 본원에서 2008년 1월 1일부터 2009년 3월 31일 까지 1년 3개월 동안 vancomycin을 투여 받은 환자 중 약물동력학 자문을 의뢰받은 성인(18세 이상) 환자를 대상으로 자료를 수집하였다. 총 894명 중 신장 기능의 손상으로 신 대체 요법을 받고 있는 환자, 의무기록 상 vancomycin의 투약 시간이나 채혈 시간 기록이 누락되었거나 신뢰할 수 없는 경우, 보고된 혈중 peak나 trough 농도 중 하나라도 없는 경우, 약물 농도가 측정 한계치를 초과하여 정확한 농도를 알 수 없는 경우는 연구 대상에서 제외하여 총 441명의 환자를 대상으로 연구를 진행 하였다.

설정된 가이드라인의 재현성 평가를 위해 2009년 4월 1일부터 2009년 6월 30일까지 3개월 동안 vancomycin을 투여

받은 환자 중 약물동력학 자문을 의뢰 받은 성인 환자를 대상으로 동일한 기준을 적용하여 총 125명의 환자가 가이드라인 재현성 평가 연구에 포함되었다.

수집 내용에는 환자의 성별, 나이, vancomycin 투여 적응증, 체중, 키, vancomycin 투여 용량 및 투여 시간, 투여 시작 당시의 serum creatinine 농도, vancomycin의 peak 및 trough 농도 등이다.

집단 약동학 모델링

대상 환자의 집단 약동학 모델링은 nonlinear, mixed-effects modeling program NONMEM[®] (version 5.1.1, University of California, San Francisco, CA)을 이용하여 가이드라인 설정군에서 얻어진 vancomycin의 혈중 농도를 이용하여 분석하였다. Vancomycin 혈중 농도 자료는 two-compartment pharmacokinetic model을 사용하여, population clearance (Cl_v)와 겉보기 분포 용적(V_d)을 산출하였다.

집단을 가장 잘 설명하는 clearance를 찾기 위해 baseline model에 다양한 변수들(체중, 이상체중, 연령, 성별, serum creatinine, creatinine clearance)을 추가해 가며 통계적으로 유의한 인자들을 산출하였다. Model은 OBJ (objective function value)를 기준으로 선정하였으며 OBJ의 산출식은 다음과 같다.

$$OBJF_x = \sum w_i (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Vancomycin 용량용법 가이드라인 설정

찾아진 관계식을 이용하여 Berkely-Madonna[®]를 이용하여 reference range를 만족시킬 수 있는 regimen을 찾기 위해 simulation하였다.

Reference range는 본원의 vancomycin 기준에 따라 peak는 20~40 mg/L, trough의 경우 투약적응증에 따라 blood stream infection, urinary tract infection, septic shock, neutropenic fever, soft tissue infection 등의 경우 10~15 mg/L로, pneumonia, meningitis, epidural abscess, subdural abscess, infective endocarditis, osteomyelitis, infectious spondylitis의 경우 vancomycin의 투과성 등을 고려하여 15~20 mg/L을 기준으로 설정하였다. 또한 빠른 치료 target level의 도달이 필요한 경우를 고려해 용량 설정단계에서 부하용량을 함께 고려하였다.

새 가이드라인의 효용성 평가

새로 만들어진 가이드라인의 효용성을 평가하였다. 새로 설정된 vancomycin 용량, 용법의 목표 농도도달률을 평가하기 위해 기존 vancomycin 투여 후 혈중농도와 새로운 투여량 적용 후 예상되는 혈중농도를 비교하였고 설정목표농도에 미달 혹은 초과한 경우는 목표 농도로부터 벗어난 정도를 분석하였다. 또한 각각의 투여군에서 목표 농도에 도달한 환자들을 대상으로 목표 농도에 도달하는데 소요되는 시간을

산출하였고, 가이드라인의 재현성 평가에도 동일한 방법으로 연구를 진행하였다.

목표 농도 도달률 비교

목표 농도 도달률을 비교하기 위해 기존 초기 투여량을 유지하는 경우와, 새로 설정한 가이드라인을 적용하는 경우 항정상태 도달 시 농도를 비교하였다.¹⁸⁾ 목표 농도는 vancomycin trough level 범위 10~20 mg/mL 도달을 적합한 것으로 평가하였다.

목표 농도에 대한 평균 오차 비교

기존 투여군과 새로운 가이드라인 적용군에 대해 목표 농도에 도달하지 못한 경우, 그 정도를 비교하기 위해 미달한 군의 평균이 목표 trough 농도의 하한선인 10 mg/L에 대해 어느 정도의 오차를 보이는 지 산출하여, 두 군 간의 차이를 비교하였다.

$$Mean\ error = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (C_{trough}^i - 10)$$

목표 농도를 초과한 경우, 목표 trough 농도의 상한선인 20 mg/L에 대해 어느 정도의 오차를 보이는 지 산출하여 두 군 간의 차이를 비교하였다.

$$Mean\ error = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (C_{trough}^i - 20)$$

목표 농도 도달 시간의 비교

두 군 간의 목표 농도 도달 소요시간의 비교평가를 위해서는 reference range를 변경 적용하기 시작한 2009년 이후의 환자들의 자료를 이용하였다. 기존 투여군의 경우 vancomycin 초기 투여시작 후 reference range에 도달까지 소요된 시간을 집계하였고, 새로운 가이드라인 적용군의 경우 초기 투여 후 항정상

태 도달까지 소요되는 시간을 산출하였다.

통계분석

목표 농도 도달률은 test for marginal homogeneity의 방법으로, 항정 상태 도달 시 목표 농도에 대한 평균 오차 비교에는 paired t-test와 Wilcoxon's signed rank test를 사용하였으며, 목표 농도 도달 시간은 Friedman test를 이용하여 평가하였으며, 유의 수준은 p<0.05로 설정하였다.

연구결과

연구대상 환자군의 특성

연구대상 환자군의 특성은 Table 1에 나타내었다. 집단 약동학 모델군 441명의 평균 연령은 54.6±16세, 신장은 163±9.3 cm, 체중은 60.3±11.6 kg이었으며, vancomycin의 투약 적응증은 neutropenic fever (135명, 30.6%)가 가장 많았다. Creatinine clearance는 Cockcroft-Gault equation에 따라 산출하였고 평균 90.7±45.8 mL/min, vancomycin clearance는 4.48±2.17 L/hr였으며, 분포용적은 0.67±0.16 L/kg, 반감기는 약 8.6±9.0 시간이었다.

가이드라인 재현성 평가군 125명의 평균 연령은 56.8±14.7 세, 신장은 164.1±9.2 cm, 체중은 62.6±12.4 kg이었으며, vancomycin의 투약 적응증은 집단 약동학 모델군과 동일하게 neutropenic fever (32명, 25.6%)가 가장 많았다. Creatinine clearance는 평균 83.5±31.2 mL/min, vancomycin clearance는 4.56±1.87 L/hr였으며, 분포용적은 0.65±0.16 L/kg, 반감기는 8.4±15.3 시간이었다.

집단 약동학 모델링

가장 유의한 변수로 creatinine clearance가 채택되었고, 약동학적 parameter를 기반으로 NONMEM®을 수행한 결과, creatinine clearance와 vancomycin clearance의 관계에 대해

Table 1. Patient demographics and pharmacokinetic features of the model development and evaluation dataset

	Population model building dataset	Dosage guideline evaluation dataset
Demographic data		
number of patients	441	125
male/female (%)	57.4 / 42.6	62.4 / 37.6
age (years), Mean (±SD)	54.6 (±16.0)	56.8 (±14.7)
weight (kg), Mean (±SD)	60.3 (±11.6)	62.6 (±12.4)
initial Scr (mg/dL), Mean (±SD)	0.83 (±0.48)	0.89 (±0.69)
initial CCr (mL/min), Mean (±SD)	90.7 (±45.8)	83.5 (±31.2)
Pharmacokinetic data		
vancomycin clearance (L/hr), Mean (±SD)	4.48 (±2.17)	4.56 (±1.87)
volume of distribution (L/kg), Mean (±SD)	0.67 (±0.16)	0.65 (±0.16)
elimination constant (hr ⁻¹), Mean (±SD)	0.116 (±0.05)	0.118 (±0.05)

Table 2. Differences in the objective function value between the base model and the model including covariates

Model	Parameter equations	OBJ	Δ
Base	$CL=TVCL*(1+\eta_1)$ $V_1=TVV_1*(1+\eta_2)$ $Q=TVQ$ $V_2=TVV_2$ $Y=IPRE+\epsilon_1$	3099	0
Model 1	$TVCL = \theta_1*(CLCR)^{0.5}$	3008	- 91
Model 2	$TVCL = \theta_1*(CLCR/90)^{0.5}$	2970	- 129
Model 3	$TVCL = \theta_1*((CLCR/90)^{0.5}+(HTCM/162)^{0.6})$	3125	26
Model 4	$TVCL = \theta_1*(CLCR/90)^{0.5}$ $TVV_1 = \theta_1*(HTCM/162)^{0.6}$	3094	- 5

Table 3. Population parameter estimates based on the final population model

Parameter	Final parameter estimate		
	Population mean	%SEM	Interindividual variability (%)
CL (L/h) (θ_1)	4.28	3.0	35.4% CV
Effect of Clcr(θ_5)	0.887	8.9	
V_1 (L) (θ_2)	19.2	77.6	71.5% CV
Q (L/h) (θ_3)	71.1	17.0	
V_2 (L) (θ_4)	17.6	75.6	
ω^2_{CL}	0.125	24.8	
$\omega^2_{V_1}$	0.511	25.4	
σ^2	18.2	29.9	
Random residual additive			4.3 μ g/L

4개의 관계식을 제시하였는데(Table 2), 이 중 objective function value가 가장 낮은 아래 식이 채택되었다(Table 3).

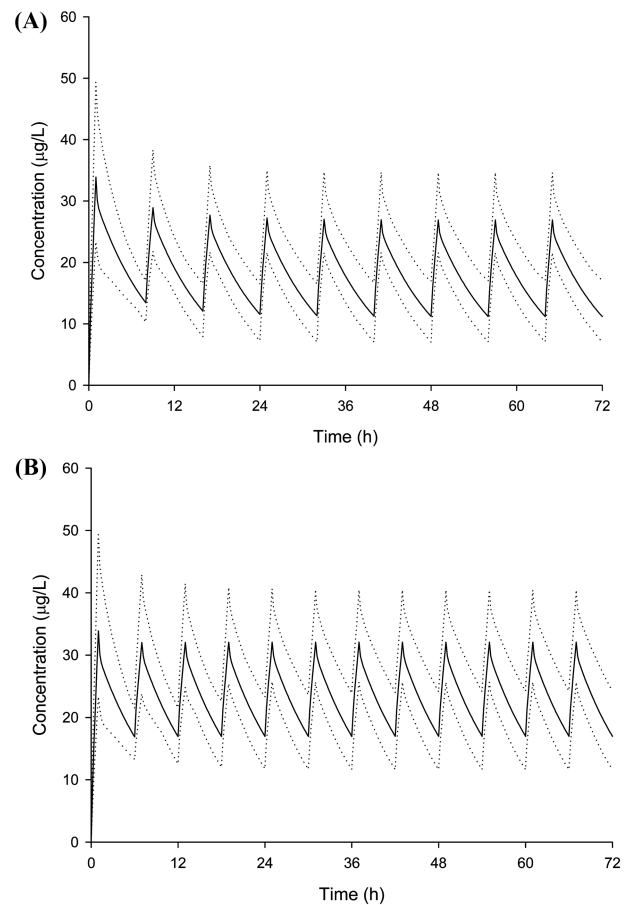
Vancomycin 투여 가이드라인 설정

환자의 creatinine clearance별로 Berkely-Madonna를 이용하여 각 creatinine clearance 범위 별로 reference range를 만족시키는 용량용법을 찾아(Fig. 1), creatinine clearance 범위에 따라 최종 추천 투여 계획을 수립하였다(Table 4, 5).

새 가이드라인의 효용성 평가

목표 농도 도달률 비교

집단 모델링 설정군 환자들의 경우, 기존 투여량으로 투여된 환자들의 경우 목표 농도에 도달하는 경우는 116명(26.3%), 목표 농도에 미달하는 경우는 235명(53.29%), 목표 농도를 초과하는 경우는 90명(20.41%)였다. 동일한 환자에서 새 가이드라인에 따라 투여 시 목표 농도에 도달하는 경우는 192명(43.54%), 목표 농도에 미달하는 경우는 170명



* a solid line = mean concentration
a dotted line = 95% CI

Fig. 1. Berkely-Madonnasimulation (A) Trough target = 10~15 mg/L, CCr = 90 mL/min. 1200 mg loading, 600 mg q8hrs, (B) Trough target = 15~20 mg/L, CCr = 90 mL/min 1200 mg loading, 600 mg q6hrs.

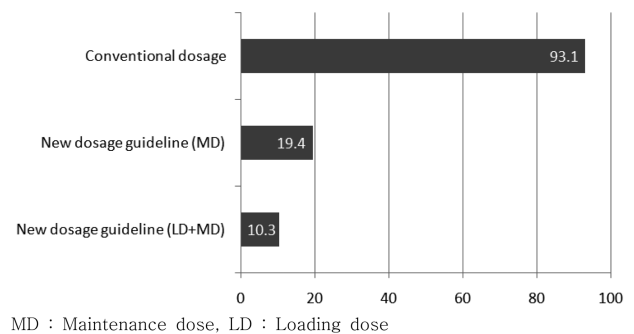


Fig. 2. Time to achieve target concentration (hrs).

(38.55%), 목표 농도를 초과하는 경우는 79명(17.91%)이었으며(Fig. 3), 이는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p=0.001).

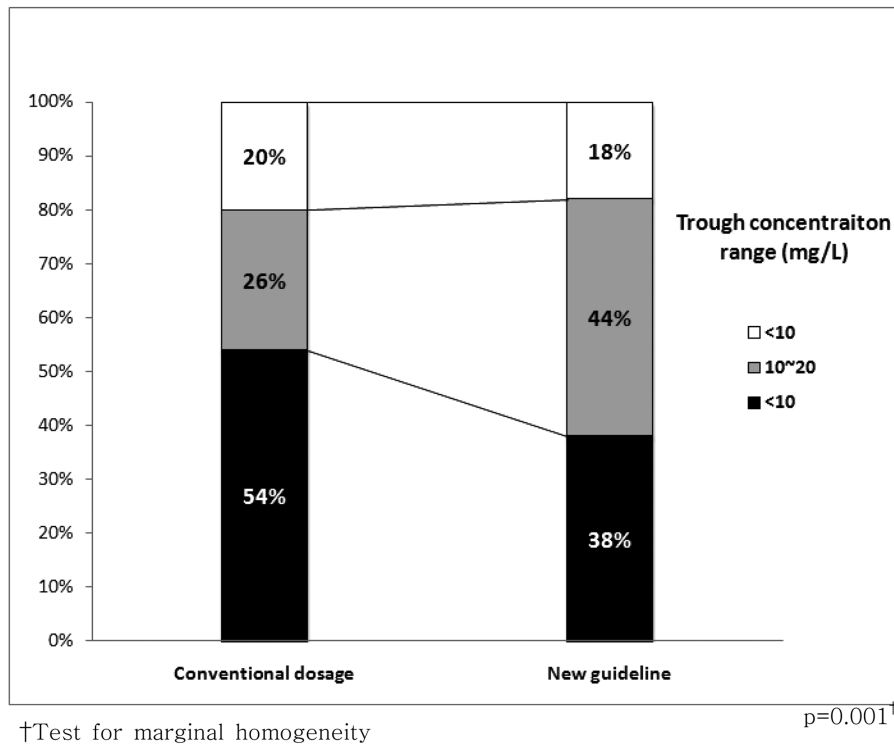


Fig. 3. Proportion(%) of vancomycin concentrations within different ranges (n=441).

가이드라인 재현성 평가군에서도 목표 농도 도달률이 기존 투여량에 비해 31.2%(31명)에서 43.2%(54명)으로 증가하여 비슷한 양상을 보여주었다.

(±11.56), 가이드라인을 적용한 경우 평균 오차 +10.57 mg/L(±11.16)이었으며(Table 6), 두 군이 유사한 양상을 나타내었다(p=0.645).

목표 농도에 대한 평균 오차 비교

기존 투여량을 유지하였을 때 항정상태 도달 후 목표 농도에 도달하지 못한 경우(trough level 10 mg/L 미만)의 평균 오차는 -3.98 mg/L(±2.07)이었고, 가이드라인을 적용한 경우 -2.6 mg/L(±1.73)로 이 차이는 통계적으로도 유의하였다(p=0.001). 목표 농도를 초과한 경우(trough level 20 mg/L 초과)는 기존 투여량을 유지한 경우 평균 오차 +10.34 mg/L

목표 농도 도달시간의 비교

처음 vancomycin을 투약하기 시작한 때부터 약물동력학 자료를 통해 목표 농도에 도달할 때까지 소요된 시간은 평균 93.1 시간(±59.3)이었고, 가이드라인을 적용하여 simulation 하였을 때 목표 농도 도달까지 예상 소요 시간은 평균 19.4 시간(±10.2), 부하 용량을 병용할 경우 10.3 시간(±6.4)내에 목표 농도에 도달 시킬 수 있을 것으로 예측되어(Fig. 2), 가이드라

Table 4. New vancomycin dosage guidelines based on the final population model (Target trough level : 10~15 mg/L)

Clcr (mL/min)	Loading dose	Maintenance dose start	Maintenance dose	Dosing interval	Time to monitoring
over 150	1200 mg	6 hrs later	900 mg	6 hrs	3rd. dose
120~150	1200 mg	6 hrs later	700 mg	6 hrs	4th. dose
75~120	1200 mg	8 hrs later	700 mg	8 hrs	4th. dose
55~75	1200 mg	12 hrs later	700 mg	12 hrs	4th. dose
35~55	1200 mg	16 hrs later	500 mg	12 hrs	4th. dose
25~35	1200 mg	24 hrs later	800 mg	24 hrs	4th. dose
15~25	1200 mg	32 hrs later	500 mg	24 hrs	4th. dose
under 15	1200 mg	48 hrs later	800 mg	48 hrs	4th. dose

Table 5. New vancomycin dosage guidelines based on the final population model (Target trough level : 15~20 mg/L)

Clcr (mL/min)	Loading dose	Maintenance dose start	Maintenance dose	Dosing interval	Time to monitoring
over 150	1200 mg	4 hrs later	1100 mg	6 hrs	3rd. dose
12~150	1200 mg	4 hrs later	1000 mg	6 hrs	5th. dose
80~125	1200 mg	6 hrs later	700 mg	6 hrs	5th. dose
60~80	1200 mg	8 hrs later	700 mg	8 hrs	5th. dose
40~60	1200 mg	12 hrs later	450 mg	8 hrs	6th. dose
30~40	1200 mg	16 hrs later	450 mg	12 hrs	6th. dose
20~30	1200 mg	20 hrs later	300 mg	12 hrs	6th. dose
under 20	1200 mg	30 hrs later	500 mg	24 hrs	6th. dose

Table 6. The mean error between target concentration and abnormal concentration

	subtherapeutic concentration*	supratherapeutic concentration†
Conventional dosage	- 3.98 mg/L (±2.07)	+ 10.34 mg/L (±11.56)
New dosage guideline	- 2.6 mg/L (±1.73)	+ 10.57 mg/L (±11.16)

*under 10 mg/L. p<0.001

† over 20 mg/L. p=0.645

인 적용 시 유의한 시간 단축 효과를 기대할 수 있었다 (p=0.001).

고 찰

본 연구에서는 새로 변경된 vancomycin의 reference range를 약물 투여 초기부터 도달시키기 위한 새로운 투여 가이드라인을 마련하고자 기존의 자료를 기반으로 투여 가이드라인을 작성하고 그 가이드라인의 평가를 수행하였다.

IDSA 등에서 권장하는 trough level¹²⁾을 만족시키기 위한 노모그램을 작성하려는 일부 연구들이 진행되었다. 한 연구는 Federico Pea 등이 수행한 연구로, 작성된 노모그램을 전향적으로 적용하여 평가하였으나 실제 임상에서 투여되기 어려운 continuous infusion 방법에 대한 연구였고,¹⁶⁾ 다른 한 연구는 A.H. Thomson등이 수행한 연구로 398명의 환자를 대상으로 후향적 검토를 통해 노모그램을 작성하였으나 노모그램의 평가에 있어 가상의 dataset을 이용함으로써 실제 임상 적용하는데 다소 무리가 있었다.¹⁷⁾

NONMEM을 통한 집단 약동학 모델링 결과 모델링 설정군 441명의 평균 creatinine clearance는 90.7 mL/min (5.4 L/hr), vancomycin clearance는 4.48 L/hr이었다. 기존의 연구들에서 제시되었던 vancomycin clearance는 2.9~4.3 L/hr 정도로 연구들 간 차이가 다양하였으며, 4.3 L/hr로 보고된 연구와 본 연구의 clearance는 유사한 값을 보였다. 평균 Vd의 경우 0.67 L/kg로 기존 연구들에서 보고된 Vd (0.5~0.98 L/kg, 평균 약 0.7 L/kg)의 범위 내에 있는 것을 알 수 있었다.²⁰⁻²²⁾

현재 사용되고 있는 vancomycin 초기 투여 용량(15~20 mg/kg q8~12 hrs)으로 투여를 시작한 경우 53.29%의 환자에서

새로운 reference range에 미달하는 trough 농도를 보였고, 26.3%의 환자만이 목표 농도에 도달할 수 있었다. 새로운 가이드라인을 적용하여 산출한 결과 목표 trough 농도에 도달한 환자가 43.54%로 목표 농도 도달률을 약 2배 가량 높일 수 있었고, 목표 농도 미달 정도의 경우에도 기존 투여량에 비해 평균오차가 작아(-2.6 mg/L vs. -3.98 mg/L) 치료 농도에 더 근사한 농도치에 도달하는 것을 알 수 있었다.

하지만 목표 농도를 초과하는 정도는 두 용량 군 간의 유의한 차이를 나타내지 않는 것으로 평가되어(p=0.645) 기존 투여량에 비해 새 용량 가이드라인으로 투여 시 전반적인 용량이 상승됨에도 불구하고 목표 농도를 초과하는 정도는 크게 증가하지 않는 것으로 파악되었다.

목표 농도에 도달하는 시간은 기존 투여 용량의 경우 투여 시작 후 목표 농도에 도달하는데 소요되는 평균 시간은 약 93.1시간이었고, 가이드라인을 적용시켜 목표 농도에 도달할 것으로 예상되는 시간은 평균 19.4시간으로 약 5배 정도 단축 되는 것으로 나타났고 통계적으로도 유의하였다 (p=0.001). 기존 투여 용량의 경우 통상 3번째 또는 4번째 투여에서 농도를 확인하였으나 목표 농도에 도달하지 못한 경우가 많았고, 이후 약물동력학 자문을 통해 투여 계획이 변경됨에 따라 투여 시작 후 목표 농도 도달시간까지의 시간이 지연되는 것에 기인하는 것으로 평가된다. 좀 더 빠른 약물 농도 상승을 위해 vancomycin의 부하용량의 필요성에 대한 보고도 수년간 발표되었는데,^{19,22)} 본 연구에서도 1200 mg으로 설정한 부하용량으로 목표 농도 도달 시간을 약 10.3시간으로 단축시킬 수 있어 명백한 감염으로 생명이 위급한 환자의 경우에는 적용할 수 있을 것으로 생각된다.

하지만 본 연구에서는 신기능 저하 환자에 있어 신 대체

요법을 받는 환자들이 대상에서 제외됨으로써 해당 환자에서 적절한 투여량을 제시하지 못하였다. 또한 이 환자들이 연구에서 제외됨에 따라 신기능이 저하된 환자의 대상 환자수가 적어 신기능이 저하된 환자군에 적용 시는 더 신중한 평가가 필요할 수 있다. 신기능이나 vancomycin의 clearance에 영향을 줄 수 있는 약물들에 대한 평가가 고려되지 못한 것은 추후 연구를 통해 보완이 필요할 것이다. 또한 본 연구는 후향적인 자료 분석을 통해 진행되어 향후 실제 임상에 새로운 가이드라인을 전향적으로 적용 시 신기능에 추가적인 영향이 있을 수 있다는 점 등이 본 연구의 결과를 활용 시 고려해야 할 사항으로 지적할 수 있다.

하지만, 이들을 감안하더라도 정상 신기능 환자에서는 본 가이드라인이 충분히 치료 효과를 개선시킬 수 있을 것으로 기대되며 본 가이드라인에서는 투여 시작 후 적절한 채혈 시점에 대한 정보도 제시되어 있어 실제 임상에서 사용 시 보다 실질적인 도움이 되는 가이드라인으로 평가할 수 있다.

향후 본 가이드라인을 실제 환자 치료에 적용하는 전향적인 연구를 더한다면, 좀 더 신뢰성 있는 가이드라인을 확립하고 이로써 치료 초기부터 빠르게 vancomycin 치료 농도에 도달 시킴으로써 약물 치료효과를 높일 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

본 연구는 2009년 vancomycin guideline을 반영하여 투여 초기부터 빠른 유효 혈중 trough 농도를 달성하기 위해 집단 약물동력학 모델링을 이용하여 새로운 투여 가이드라인을 작성하고자 한 연구이다.

새로운 가이드라인에서는 기존에 정상 신기능 환자에서 사용되던 투여량(15~20 mg/kg q 12 hrs)에 비해 약 1.5~2배 정도의 1일 용량의 증량을 권장하고 있다. 이 새로운 가이드라인을 적용한 경우 목표 농도 도달률을 약 2배 정도 증가시킬 수 있었고, 목표 농도에 도달하는 시간에 있어서도 기존의 투여 방법에 비해 약 1/5로 단축시킬 수 있어 치료 초기부터 적절한 vancomycin 효과를 나타낼 수 있을 것으로 평가된다.

이상과 같은 연구 결과는 이 새로운 초기용량이 목표 농도의 도달율을 높이고 도달 소요시간을 단축하는데 필요한 기준으로 제시될 수 있음을 나타낸다.

감사의 말씀

본 연구는 2010년 인성의과학연구재단의 지원 하에 수행 되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment.

Clin Infect Dis 2006; 42(suppl 1): S3-4.

2. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006; 42(suppl 1): S35-39.
3. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 479-501.
4. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
5. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of bug and drug. Nature Rev Microbiol 2004; 2: 289-300.
6. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. Am J Med 2006; 119(6, suppl 1): S37-44.
7. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, *et al.*, Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* if predictive of failure of vancomycin therapy. Clin Infect Dis 2004; 38: 1700-1705.
8. Geraci J. Vancomycin. Mayo Clin Proc 1977; 52: 631-634.
9. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. Chest 2006; 130: 947-955.
10. Boffi EI, Amari E, Vuagnat A, *et al.*, High versus standard dose vancomycin for osteomyelitis. Scand J Infect Dis 2004; 36: 712-717
11. Moore MR, Perdreau-Remington F, Chamers HF. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1262-1266.
12. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, *et al.*, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm 2009; 66: 82-98.
13. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, *et al.*, Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in a patient with recurrent bacteremia. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 699-704.
14. Howden BP, Ward PB, Charles PG, *et al.*, Treatment outcomes of serious infections caused by methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521-8.
15. Joint Formulary Committee : British National Formulary, Fifty-sixth Edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, September 2008.
 16. Pea F, Furlanut M, Negri C, et al. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in the critically ill patients: the Optivanco study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; Feb 17.
 17. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, *et al.*, Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; Mar 19.
 18. Michael EW. *Basic Clinical Pharmacokinetics*, 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 451-476.
 19. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, *et al.*, Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984; Apr: 433-437.
 20. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, *et al.*, Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 139-148.
 21. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, *et al.*, Vancomycin pharmacokinetics in patients with varying degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 848-852.
 22. Wang JT, Fang CT, Chen YC, *et al.*, Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001. 47: 239-246.