



## 중환자에서 Colistimethate 정맥내 투여와 관련된 급성 신손상에 대한 연구

오명현 · 방준석\*

숙명여자대학교 임상약학대학원

(2013년 11월 28일 접수 · 2013년 12월 21일 수정 · 2013년 12월 23일 승인)

### A Study on Acute Kidney Injury Caused by Intravenous Colistimethate in Critically Ill Patients

Myunghyun Oh and Joon Seok Bang\*

Graduate School of Clinical pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received November 28, 2013 · Revised December 21, 2013 · Accepted December 23, 2013)

**Objective:** Colistimethate was first became available in 1950s and used until the early 1980s to treat infections caused by gram-negative bacteria and was abandoned due to its nephrotoxicity and neurotoxicity. However, it was recently re-introduced into the clinical practices due to emergence of multidrug-resistance gram-negative bacteria, particularly *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Therefore, it is increasingly used in the intensive care unit settings as a salvage therapy. This study was designed to investigate the incidence rates and risk factors of acute kidney injury associated with colistimethate by using the standardized definition in critically ill patients. **Methods:** This study retrospectively reviewed the electronic medical records of 71 adult patients above 18 years old receiving intravenous colistimethate at least 48 hours at intensive care unit, university-affiliated hospital from Nov 2012 to Aug 2013 and excluded patients with end-stage renal disease (ESRD) and required renal replacement therapy before initiation of the colistimethate therapy. Acute kidney injury (AKI) was determined by using the standardized RIFLE criteria, classified with risk, injury, failure, loss and ESRD according to serum creatinine (Scr) levels. **Results:** Among the 71 patients included in the analysis, AKI developed in 40 patients (56.3%) and 6 patients (8.4%) had irreversible kidney injury. AKI occurred within 5 days in 20 patients (50.0%). Maximum Scr level showed a significant increase in the patients with AKI ( $1.92 \pm 0.86$  mg/dL vs.  $1.12 \pm 0.46$  mg/dL  $p=0.001$ ), maximum BUN also increased ( $64.2 \pm 28.7$  mg/dL vs.  $48.4 \pm 24.9$  mg/dL  $p=0.017$ ) and minimum creatinine clearance (CLcr) was significantly decreased in the patients with AKI than non-AKI ( $34.5 \pm 18.6$  ml/min vs.  $64.4 \pm 33.7$  ml/min  $p=0.185$ ). The patients with AKI had significantly longer duration of colistimethate therapy ( $21.1 \pm 17.0$  days vs.  $13.0 \pm 11.5$  days,  $p=0.020$ ) and larger cumulative doses of colistimethate ( $6465.9 \pm 4717.0$  mg vs.  $4438.1 \pm 3426.7$  mg,  $p=0.040$ ). **Conclusion:** The incidence and severity of AKI associated with colistimethate in critically ill patients was high and serious. Drug monitoring program should be performed to shorten duration of therapy and reduce cumulative dose from initiation of colistimethate therapy for minimizing AKI of colistimethate.

□ Key words - Colistimethate, multidrug-resistance, Gram-negative bacteria, Acute kidney injury, RIFLE criteria

Colistimethate는 1950년대에 그람음성균 감염증 치료에 사용되기 시작하여 70년대까지 널리 사용된<sup>1)</sup> polymyxin군에 속한 항균제로서, 전구체인 colistin sodium methane sulfonate가 체내에서 colistin으로 가수분해되어 세포막의 인지질에 결합해 살균작용을 나타내는 polypeptide이다.<sup>2)</sup> 1980년대 이후 약 20년간 대표적 부작용인 신장 및 신경독성 때문에 임상

적 활용이 중단되었다.<sup>3,4)</sup> 가장 흔한 신경독성은 어지러움, 시각 장애, 신경근 차단 등의 양상으로 나타나며, 심한 경우 호흡부전 및 무호흡증까지 유발할 수 있다.<sup>5,6)</sup> 신장독성은 혈뇨, 단백뇨, 횡뇨 등을 동반하는 급성 세뇨관 괴사의 형태로 주로 발현된다.<sup>7-10)</sup> 이는 Colistin이 신세뇨관 상피 세포막의 투과성을 증가시켜 양이온, 음이온 및 수분이 세포 내로 유입되고, 이로 인해 세포외막 기능이 장애가 발생하여 세포 내용물이 유출되고 세포가 용해되는 것으로 알려져 있다.<sup>11)</sup>

하지만 최근 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii*와 같은 다제내성 그람음성균(Multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR GNB)의 감염사례가 증가함에 따라<sup>12)</sup> 다시 주목받기 시작하였다. MDR GNB는 대부분의

Correspondence to : Joon Seok Bang

Graduate School of Clinical Pharmacy,  
Sookmyung Women's University,  
Seoul 140-742, Korea  
Tel: +82-2-2077-7526, Fax: +82-2-710-9799  
E-mail: jsbang@sm.ac.kr

항균제에 내성을 나타내므로 치료약제의 선택이 매우 제한적이며 후속 치료약제의 개발 또한 원활치 않으므로<sup>13)</sup> MDR GNB에 항균효과를 지니는 colistimethate가 임상현장에서 재 선택되고,<sup>14,15)</sup> 중환자의 salvage therapy에도 사용이 증가 추세이다.<sup>14,16-18)</sup> 따라서 효능 및 안전성에 대한 연구도 활발한 데 과거에 비해 최근에는 신손상 발생률이 비교적 낮게 보고되어,<sup>19)</sup> 그 범위가 0~53.5%에 이르는 등 다양하다.<sup>4,16,19-23)</sup> 이처럼 신손상 발생률 수치가 일정치 않는 이유는 각 연구에 사용된 제품, 용량, 환자군 등 연구조건이 상이하고 적용된 신손상의 정의가 표준화되지 못하였으며 연구간 신손상 발생률의 직접적 비교가 수월치 않기 때문이다.<sup>24)</sup>

기존 연구들에 적용된 신손상의 정의를 살펴보면, 정상 신기능 환자에서 serum creatinine (Scr)이 기저치보다 50% 이상 증가한 경우, Scr 수치가 2.0 mg/dL 이상인 경우, 사구체 여과율(GFR)이 50% 이상 감소하였거나 신대체 요법(renal replacement therapy)이 요구되는 경우이다.<sup>4,25)</sup> 최근에는 신손상 정도의 측정에 'RIFLE criteria'를 사용한 연구결과가 보고되고 있으며,<sup>1,26)</sup> colistimethate로 유발된 급성 신손상 연구에까지 사용중이다.<sup>1)</sup> RIFLE criteria란 급성 신손상 진단의 표준화를 위해 ADQI (acute dialysis quality initiative) group이 제시한 것으로서, 가역적 급성 신손상을 GFR과 Scr 농도 변화를 바탕으로 손상된 정도에 따라 risk, injury, failure 등 3개 등급으로 분류하고, 신기능 소실기간에 따라 loss와 end stage renal disease (ESRD)의 2개 성과지표(outcome criteria)로 나눈 것이다(Table 1).<sup>27)</sup>

Colistimethate에 의한 신손상 증가를 유발하는 기지의 임상지표 혹은 위험인자는 남성<sup>26)</sup>, 고령<sup>28)</sup>, 누적용량 및 치료기간<sup>1)</sup>, 1일 초과용량<sup>28)</sup>, 신손상 약물과의 동시투여<sup>1,24,25,28,29)</sup>, 기저질환(당뇨, 고혈압, 만성 신질환, 저알부민혈증)<sup>24,25,29)</sup> 등이 보고되었으나 각 연구결과마다 동일하지는 않다. 특히 colistimethate의 신손상 부작용 발생률은 중환자에서 더 높게 보고되는데,<sup>30,31)</sup> 이는 중환자의 경우 패혈증, 쇼크, 저혈량증 등 혈액역학적으로 불안정할 뿐만 아니라 기저질환 및 병원 내 감염 등으로 항생제를 비롯한 병용약제가 신손상을 유발

하는 경우가 많아 발생률이 높을 것으로 여겨지나,<sup>31-33)</sup> 이에 대한 연구결과가 많지 않은 실정이다.<sup>24)</sup>

그간 Colistimethate의 신손상 유발에 대한 참조문헌은 주로 해외 환자를 대상으로 이루어진 것들이며, 기존 연구들에 적용된 신손상의 정의 또한 다양하고, 더구나 중환자를 대상으로 시행된 연구는 제한적이기 때문에 기 보고된 신손상 연구결과를 국내 중환자에게 일관되게 적용하기도 어려운 실정이다. 이에 중환자실 입원환자를 대상으로 표준화된 신손상 측정기준을 적용한 colistimethate의 신손상 발생률과 그 발생양상에 대한 조사 및 colistimethate 투여시 신손상에 영향을 미치는 위험요인에 대한 연구가 필요한 실정이다. 이에, 대학병원급 3차 의료기관 중환자실에서 colistimethate를 정맥내로 투여받은 환자를 대상으로 본 약제로 유발되는 신손상 부작용의 발생률을 RIFLE criteria에 따라 평가하고, 신손상 부작용의 발생양상과 신손상 발생에 영향을 미치는 위험인자를 분석함으로써 국내에서 중환자에게 colistimethate 투여할 때 발생하는 신손상을 최소화함과 동시에 항생제 치료효과를 최대화할 수 있도록 중환자실에서의 효과적인 약물사용의 기초자료로 활용하고자 한다.

## 연구 방법

### 연구대상

2012년 11월부터 10개월간 연세대학교 세브란스병원 중환자실에 입원하여 colistimethate를 정맥내로 투여받은 만 18세 이상 성인환자를 대상으로 전자의무기록(electronic medical record, EMR)을 후향적으로 분석하였다. 2012년 10월 중에 해당 병원에서 사용하는 colistimethate의 제조사가 변경되어 제조사별로 역가가 다르게 발현될 가능성을 배제하고자 2012년 11월을 연구 개시점으로 정하였다. 대상환자 중 48시간 이하 투여된 환자와 colistimethate 투여전 혈액투석이나 지속적 신대체요법 환자, 전자의무기록상 Scr 수치변화를 파악할 수 없는 환자는 제외했으며 휴약기간을 두고 여러 차례 colistimethate를 투여받은 환자의 경우, 기간내 처음 투여받은 기간만을 반영하였다(Fig. 1).

### 대상약물

연구에 사용된 colistimethate는 콜리스주<sup>®</sup> (Colis inj<sup>®</sup>, 완제제조원: 삼천당제약(주), 원료제조원: Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark)였고, 본 제제는 1 vial당 colistimethate sodium 150 mg을 포함한다. 허가사항내 권장용량은 정상 신기능 환자에서 2.5~5 mg/kg을 1일 2~4회 분할 정맥 또는 근육으로 주사하며, 신기능 손상 정도에 따라 용량을 조절하여 투여하도록 기재되어 있다(Table 2).

### 자료수집

대상 환자의 의무기록 내용을 후향적으로 수집, 검토하여

**Table 1. RIFLE criteria.**

	Criteria	Definition
Reversible	Risk	Increased 1.5-fold of baseline Scr
	Injury	Increased 2-fold of baseline Scr
	Failure	Increased 3-fold of baseline Scr OR Increased more than 0.5 mg/dL at the baseline of Scr > 4 mg/dL
Irreversible	Loss	Persistent acute renal failure OR complete loss of renal function for > 4 weeks
	ESRD	End stage renal disease for > 3 months

Scr (Serum creatinine); GFR (Glomerular filtration rate); ESRD (End stage renal disease)

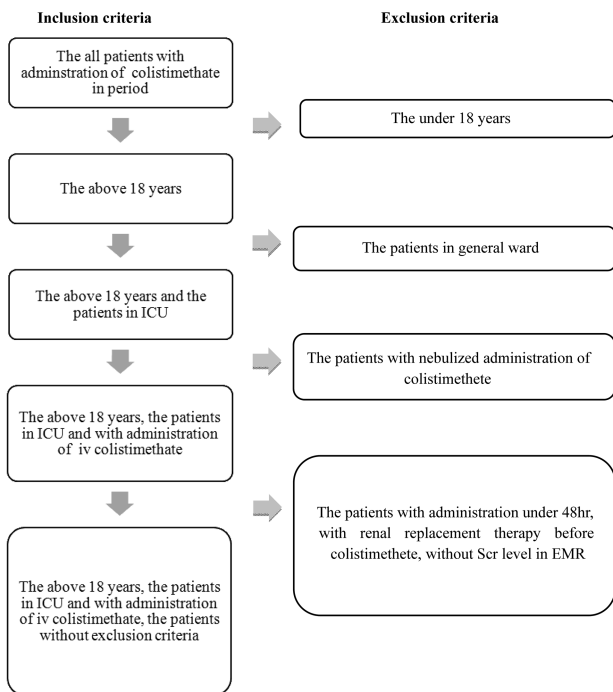


Fig. 1. Algorithm of the patients' selection.

Table 2. Dose of colistimethate in renal impaired patients.

		Renal impairment			
		Normal	Mild	Moderate	Serious
Renal function	Serum creatinine (mg/dL)	0.7 ~ 1.2	1.3 ~ 1.5	1.6 ~ 2.5	2.6 ~ 4.0
	Times (/days)	2 ~ 4	2	1 ~ 2	every 36 hours
Dose	Total daily dose (mg)	300	150~230	133~150	100
	Approximately dose (mg/kg)	5.0	2.5 ~ 3.8	2.5	1.5

Ref) Insert paper (SamChunDang Pharm. Co., Ltd.)

환자의 연령, 성별, 체중, 원인질환(type of infection), 감염균, 중환자실 종류를 각각 조사하였다. 환자의 Scr농도와 BUN (blood urea nitrogen)을 colistimethate 투여 전, 투여 중 최고 농도, 투여 4주째, 3개월째의 기록을 조사하였다. 문헌조사를 통해 신손상에 영향을 미치는 위험인자로 이미 알려진<sup>1,2,4,26,28,29)</sup> 환자의 기저질환(당뇨, 고혈압, 만성 신질환 등)과 colistimethate의 총 투여기간, 초기 투여량, 누적용량, 그리고 colistimethate 치료중 병용된 신손상 약제(vancomycin, aminoglycosides, amphotericin, diuretics, vasopressors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, intravenous contrast

media 등)의 병용투여 여부를 조사하였다. 이들 약제에 대해서는 투여기간이나 용량에 관계없이 신손상 약제의 병용투여로 간주하였다.

판정기준의 정의

'급성 신손상'은 RIFLE criteria에 의거하여 Scr 농도가 colistimethate 사용전 최근에 측정된 기저농도보다 150% 이상 상승된 경우라고 정의하였고, '신기능 회복'은 Scr 농도가 급성 신손상 발생전 기저치의 150% 미만으로 감소한 경우라고 정의하였다. RIFLE criteria는 신손상의 정도를 기저치의 Scr 또는 GFR의 변화를 이용한 것인데, 급성 신손상은 risk, injury, failure의 세 단계로 장기적인 신손상은 loss와 ESRD 두 단계로 구분하였다. 즉 급성 신손상에서 risk는 Scr 수치가 기저치에서 150% 이상으로 상승한 경우, injury는 200% 이상으로 상승한 경우, failure는 300% 이상으로 상승하거나 절대적 수치가 4 mg/dL 이상일 때 0.5 mg/dL 이상 상승한 경우, loss는 급성 신손상이 4주 이상 지속되는 경우, ESRD는 영구적인 신손상이 발생한 경우라고 정의하였다(Table 1). 급성 신손상 발생군을 급성 신손상군(Acute kidney injury, AKI group), 발생하지 않은 군을 급성 신손상 비발생군(non-AKI group)으로 분류하였다. 투여개시 4주후 및 3개월째 Scr 수치를 평가하여 발생한 신손상이 가역적인지 여부를 판단하였고 만약 환자의 사망 또는 퇴원으로 4주 및 3개월 시점에 의무자료를 찾을 수 없는 경우에는 급성 신손상 단계로만 환자를 분류하였다. 투여 개시용량은 권장용량의 20% 범위내를 '적절(appropriate)', 권장용량의 20%를 초과하는 경우는 '고용량(high dose)', 20% 미만인 경우를 '저용량(low dose)'이라고 분류하였다.

통계방법

통계분석에 SPSS Ver. 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연속형 변수는 평균±표준편차로 표시하였고, 범주형 변수는 절대수치와 퍼센트로 제시하였다. 두 군 사이의 특성 비교를 위해 연속형 변수는 독립표본 t-검정을 적용하였고, 범주형 변수는 Pearson  $\chi^2$ -검정을 사용하였다. 각 항목의 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

연구 결과

대상환자의 특성

연구기간내 colistimethate를 투여한 총 환자는 246명이었다. 만 18세 미만을 제외한 221명 중 176명이 중환자실에 입원하였으며 이중 colistimethate를 정맥투여한 환자는 141명이었다. 이 141명 중 기준에 부합하지 않는 70명을 제외한 총 71명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 연구대상의 평균연령은 63.2±15.6세였으며, 성별분포는 남성 51명(71.8%),

**Table 3. Baseline characteristics of the patients.**

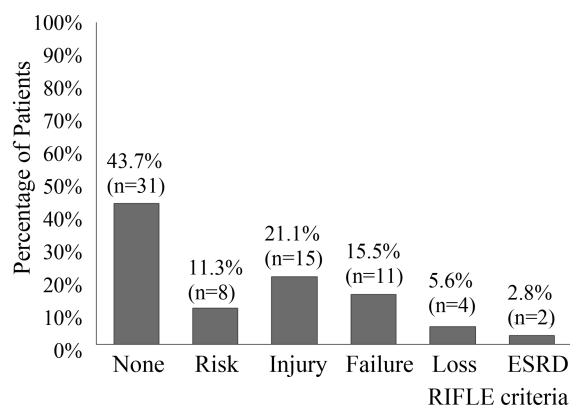
Characteristics		
Age (years)		63.2±15.6
Weight (kg)		56.5±10.5
Creatinine clearance (ml/min) <sup>a</sup>		83.9±40.3
Serum creatinine concentration (mg/dL)		0.84±0.41
BUN (mg/dL)		34.2±18.1
Gender (n)		
	Male	51 (71.8%)
	Female	20 (28.2%)
Type of ICU (n)		
	Medical	51 (71.8%)
	Surgical	11 (15.5%)
	Cardiac surgery	7 (9.9%)
	Neurosurgical	2 (2.8%)
Type of Infection (n)		
	Pneumonia	56 (78.9%)
	Catheter-related infection	9 (12.7%)
	Bacteremia	2 (2.8%)
	Others	4 (5.6%)
Bacterial culture (n)		
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	56 (78.9%)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (15.5%)
	<i>Acinetobacter baumannii/Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.4%)
	<i>Acinetobacter baumannii/Enterobacter aerogenes</i>	1 (1.4%)
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1.4%)
	Others	2 (2.8%)

ICU (Intensive care unit); BUN (Blood urea nitrogen)

<sup>a</sup>Estimated creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation.

All data shown as mean±SD.

여성 20명(28.2%)이었다. 연구대상 중 51명(71.8%)이 내과계, 11명(15.5%)이 외과계, 7명(9.9%)이 심혈관계, 2명(2.8%)이 신경외과계 중환자실에 입원하였다. Colistimethate를 투여한 원인질환은 폐렴이 56명(78.9%)으로 가장 많았고, 그 외 도관 감염 9명(12.7%), 패혈증 2명(2.8%)이었다. 감염의 주요 원인균은 *Acinetobacter baumannii*가 56명(78.9%), *Pseudomonas aeruginosa*가 11명(15.5%), *Acinetobacter baumannii/Pseudomonas aeruginosa*가 함께 동정된 경우가 1명(1.4%)이었다. Colistimethate 투여직전의 creatinine clearance (CLcr)의 평균값은 83.9±40.3 ml/min, Scr의 평균값은 0.84±0.41 mg/dL, BUN의 평균값은 34.2±18.1 mg/dL이었다(Table 3).



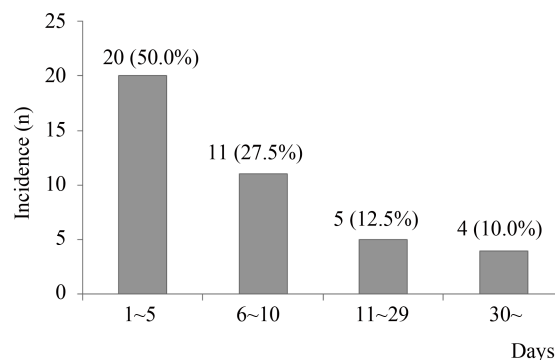
**Fig. 2. Severity of nephrotoxicity based on RIFLE criteria in the 71 patients with intravenous administration of colistimethate.** ESRD (End stage renal disease)

### 급성 신손상 발현 비율 및 시기

연구대상 71명을 RIFLE criteria에 따라 평가했을 때 40명(56.3%)에서 급성 신손상이 발견되었다. 이 중 8명(11.3%)이 risk, 15명(21.1%)이 injury, 11명(15.5%)이 failure였고, 4명(5.6%)이 loss, 2명(2.8%)이 ESRD에 해당하였다(Fig. 2). 신손상이 발생한 40명에서 colistimethate 투여시작후 4주째 및 3개월째 시점에 Scr값이 측정된 7명과, 4주째와 퇴원 또는 사망시점의 Scr값이 있는 16명을 대상으로 loss와 ESRD를 평가하였고, 퇴원이나 사망으로 비가역적인 손상 여부를 확인할 수 없었던 17명은 각각 risk 4명, injury 8명, failure 5명으로 RIFLE criteria의 급성 신손상 단계로만 분류하였다. 신손상 발생시기는 투여후 평균 5.9±9.9일였고, 20명(50.0%)에서 투여 5일내에 신손상이 발생하였다(Fig. 3).

### 급성 신손상 위험인자 분석

성별에 따른 발생률은 급성 신손상 발생군에서 남성이 77.5%, 비발생군에서 64.5%였고, 평균연령은 발생군에서 65.7±16.3세, 비발생군에서 60.1±14.4세로 남성 및 고령에서



**Fig. 3. Incidence of acute kidney injury according to time interval after the administration of colistimethate.**

**Table 4. Comparison of clinical characteristics and risk factors between AKI and non-AKI groups.**

Variables	AKI group (n=40)	Non-AKI group (n=31)	p-value
Sex			0.228
Male	31 (77.5%)	20 (64.5%)	
Female	9 (22.5%)	11 (35.5%)	
Age (years)	65.7±16.3	60.1±14.4	0.127
Weight (kg)	55.7±10.2	57.4±10.9	0.513
CLcr (ml/min)			
Baseline	89.3±44.9	76.9±32.8	0.185
Minimum	34.5±18.6	64.4±33.7	0.001
Serum creatinine concentration (mg/dL)			
Baseline	0.78±0.43	0.91±0.39	0.193
Maximum	1.92±0.86	1.12±0.46	0.001
BUN (mg/dL)			
Baseline	30.2±13.9	36.7±19.6	0.106
Maximum	64.2±28.7	48.4±24.9	0.017
Initial colistimethate dose (mg/kg)			
Actual body weight	5.8±2.5	5.5±2.2	0.577
Ideal body weight	5.7±2.7	5.9±2.9	0.734
Duration of colistimethate treatment (days)	21.1±17.0	13.0±11.5	0.020
Total cumulative colistimethate Dose (mg)	6465.9±4717.0	4438.1±3426.7	0.040
Comorbidity			
Hypertension	14 (35%)	9 (29.0%)	0.620
Diabetes mellitus	10 (25%)	11 (35.5%)	0.433
Chronic kidney disease	3 (7.5%)	2 (6.5%)	1.000
Solid malignancy	12 (30%)	7 (22.6%)	0.592
Hematologic malignancy	7 (17.5%)	5 (16.1%)	1.000
Concomitant nephrotoxic agents			
Vancomycin	16 (40%)	10 (32.3%)	0.621
Aminoglycoside	3 (7.5%)	0 (0.0%)	0.252
Diuretic	37 (92.5%)	28 (90.3%)	0.982
Vasopressor	35 (87.5%)	29 (93.5%)	0.457
Amphotericin	13 (32.5%)	9 (29.0%)	0.801
ACE inhibitor	4 (10%)	0 (0.0%)	0.126
Angiotensin II receptor blocker	2 (5%)	1 (3.2%)	1.000
NSAID	4 (10%)	4 (12.9%)	0.722
Intravenous contrast material	7 (17.5%)	2 (6.5%)	0.282
Dose appropriateness			0.733
Low dose	6 (15%)	3 (9.7%)	
Appropriate dose	20 (50%)	15 (48.4%)	
High dose	14 (35%)	13 (41.9%)	

ICU (Intensive care unit); CLcr (Estimated creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation); BUN (Blood urea nitrogen); ACE (Angiotensin-converting enzyme); NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drug)

발생률이 높았으나 통계적 유의성은 보이지 않았다(Table 4).

발생군과 비발생군에서 colistimethate 투여된 임상지표로

기저 CLcr (89.6±44.9 vs. 76.9±32.8 ml/min  $p=0.185$ ), Scr

(0.78±0.43 vs. 0.91±0.39 mg/dL  $p=0.193$ ) 및 BUN (30.2±13.9

vs. 36.7±19.6 mg/dL  $p=0.106$ )은 두 구간 차이가 없었으나, 약물 투여중 maximum Scr (1.92±0.86 vs. 1.12±0.46 mg/dL  $p=0.001$ ), maximum BUN (64.2±28.7 vs. 48.4±24.9 mg/dL  $p=0.017$ )은 발생군에서 유의하게 높았으며, 또한 minimum CLcr (34.5±18.6 vs. 64.4±33.7 ml/min  $p=0.185$ )는 발생군에서 낮았다.

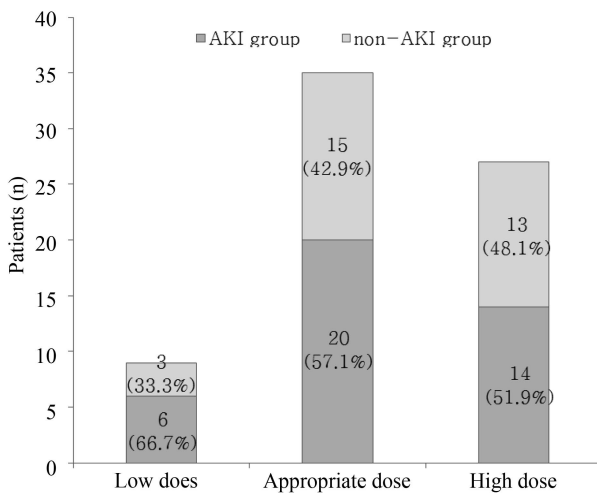
초기 투여용량을 환자의 actual body weight과 ideal body weight로 나누어 비교한 결과, 측정된 투여용량이 신손상 비발생군에서 적었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 신손상 발생군에서 actual body weight로 측정된 투여용량이 ideal body weight로 측정된 투여용량에 비해 많았으나(5.8±2.5 vs. 5.5±2.2 mg/kg,  $p=0.577$ ) 신손상 비발생군에서는 오히려 적은 소견을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(5.7±2.7 vs. 5.9±2.9 mg/kg,  $p=0.734$ ).

Colistimethate의 총 투여일은 발생군이 비발생군에 비해 길었으며(21.1±17.0 vs. 13.0±11.5 days,  $p=0.020$ ), 총 누적용량도 발생군에서 통계적으로 유의하게 많았다(6465.9±4717.0 vs. 4438.1±3426.7 mg,  $p=0.040$ ).

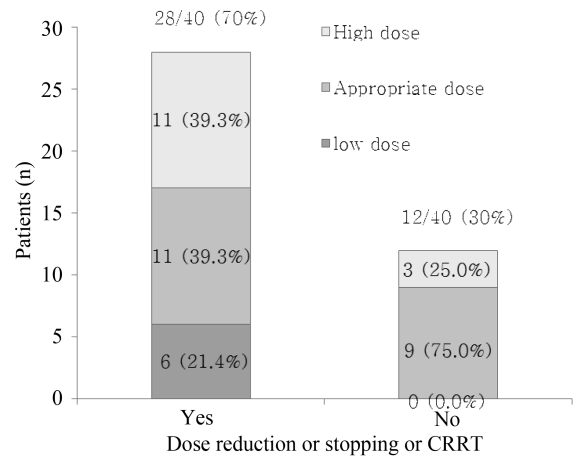
기저질환으로 고혈압, 당뇨, 만성 신질환, 고형압 과거력, 혈액압 등은 신손상 발생군과 비발생군에서 차이가 없었으며, 신손상 유발약제인 vancomycin, aminoglycoside, diuretic, vasopressor, amphotericin, NSAIDs, ACE-inhibitor, angiotensin II receptor-blocker의 사용빈도도 두 구간 차이가 없었다.

초기투여 시 전체환자 71명 중 Scr값에 따른 권장용량 범위 내로 투여된 환자가 35명, 권장용량을 초과한 경우가 27명, 미달되게 투여한 경우가 9명이었으며, 이중 신손상은 권장용량 투여군 20명(57.1%), 초과군 14명(51.9%), 미달군 6명(66.7%) 순으로 발생하였다(Fig. 4).

신손상 발생군에서 발생 이후 28명(70%)에서 용량이 감량되거나 투여가 중단되었었고, 12명(30%)에서는 용량감소가



**Fig. 4. Renal function exacerbation according to appropriateness of initial colistimethate dose (n=71).**



**Fig. 5. Method of intervention, such as reducing dose, stopping or CRRT in acute kidney injury group (n=40). CRRT (Continuous renal replacement therapy)**

없었다(Fig. 5).

## 고찰

Colistimethate는 주로 신장의 사구체 여과로 배설되며 투여 후 첫 24시간내 약물의 60%가 변화되지 않은 채 소변으로 배설된다.<sup>5)</sup> 정맥 또는 근육내 주사를 통해 투여된 후 체내소실 반감기는 정상성인이나 소아환자에서 2~3시간이지만, 인공호흡기 관련 폐렴을 지닌 중환자는 평균 소실반감기가 5.9~7.2시간이며<sup>34)</sup> 신손상 환자에서는 2~3일로 더욱 연장된다고 알려져 있다.<sup>5)</sup>

Colistimethate의 신손상 발생은 최근 연구에서 이전보다 다소 감소했으나 연구자에 따른 차이가 크다.<sup>4)</sup> 신손상 기준으로 정상 신기능에서 Scr이 2 mg/dL 이상 상승 또는 만성 신부전 환자에서 기저 Scr보다 50% 이상 상승한 경우로 정의했던 Montero M 등은 colistimethate에 의한 신손상 발생률이 8.3%라고 보고하였으나,<sup>29)</sup> RIFLE criteria를 신손상 기준으로 사용한 Deryke CA 및 권 등의 연구에서는 신손상 발생율을 33~53.5%로 다소 높게 보고했는데<sup>26,28)</sup> 이런 차이는 연구에 쓰인 신손상 측정기준, 대상약제, 환자특성에 따라 보고율이 차이를 보였다고 사료된다. 특히 Akajagbor DS 등은 중환자 대상 연구에서 60.4%라는 매우 높은 신손상 발생율을 보고했는데<sup>30)</sup> 중환자의 경우 저혈량증, 쇼크, 패혈증 등의 질병특성과 신손상 유발약제의 병용이 혼란 것이 주요 원인이라고 보고하였다.

본 연구는 중환자를 대상으로 실시하였으며 급성 신손상의 기준으로 RIFLE criteria를 적용하여 신손상 발생율을 분석하였고, 그 결과 56.3%의 환자에서 급성 신손상이 발생했음을 확인하였다. 이는 RIFLE criteria를 사용하여 보고된 최근 연구결과들과 발생률에 있어서 큰 차이가 없이 높은 빈도로

발생했음을 알 수 있었고,<sup>26,30)</sup> 신손상 보고단계 중 loss가 4명, ESRD가 2명으로 비가역적인 신손상이 8.4%라고 파악되었다. 이는 기존 연구에서<sup>1,24,28)</sup> 보고한 0~6.7%에 비해 다소 높았는데, Doshi NM 등의 연구에서는<sup>24)</sup> 신손상 발생군에서 기저 및 최고 상승했을 때의 Scr의 차이가 0.76이었으나 본 연구에서는 1.14로 더 크게 나타나 본 연구대상 환자에서 신손상 정도가 더 심각했음을 알 수 있으며, 이로 인해 비가역적 신손상 또한 높게 나타난 것이라고 사료된다.

Colistimethate 투여로 인한 신손상은 다양한 원인으로 증가될 수 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 신손상 발생군에서 연령이 높았고 남성의 비율이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

1일 초과용량 투여가 급성 신손상 발생을 유의하게 증가시킨다고 보고한 Deryke CA 등의 연구와는<sup>28)</sup> 달리 본 연구에서는 1일 초과용량 투여보다는 총 투여된 누적용량이 많을수록, 또 치료기간이 길수록 신손상 발생이 유의하게 증가하였다. 이는 누적용량과 치료기간이 신손상과 유의하게 관련이 있다고 보고한 Hartzell JD 및 Rattanaumpawan P 등의 연구와<sup>1,35)</sup> 같은 결과로서 단기간보다는 지속적으로 colistimethate에 노출되는 경우 신손상의 위험이 증가함을 보여주며, 치료상 colistimethate의 장기간 투여가 필요한 환자에 있어서는 신기능에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

또한 통계적 유의성은 없었으나, 초기 투여용량에 있어서 두군 모두에서 권장용량 5 mg/kg을 초과하였으며, 특히 신손상 발생군에서는 평균 5.8 mg/kg으로 비발생군의 5.5 mg/kg보다 더 많이 투여되는 경향을 보였다.

Colistimethate 투여 이후 급성 신손상이 발생하는 시기는 5~7일로 알려져 있으며,<sup>28,36)</sup> 본 연구에서도 이들과 유사하게 평균 5.9일로 나타났다. 특히 급성 신손상 발생 환자 40명 중 20명(50.0%)에서 투여 5일내에 신손상이 발생하였고, 치료초기의 급성 신손상이 환자의 사망률과 더 관련이 있다<sup>36)</sup>는 고등의 연구결과를 보았을 때, 투여초기부터 5~7일 이내에 환자의 신기능에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다고 사료된다.

임상지표인 기저 Scr, CLcr, BUN 등은 본 연구에서는 급성 신손상과 연관성이 없었다. Rattanaumpawan P 등의 연구에서는<sup>35)</sup> 기저 Scr농도가 급성 신손상과 유의하게 관련이 있는 것으로 보고하였으나 본 연구에서는 기저 Scr 이 발생군과 비발생군 간에 차이를 보이지 않았고 두군 모두 정상범위에 있었는데 이는 대부분의 환자가 신손상 약물 사용전 정상 신기능 환자로 구성되어 있었기 때문이라 생각한다. 반면, maximum Scr은 신손상 발생군에서 비발생군에 비해 0.8 mg/dL, maximum BUN도 15.8 mg/dL 통계적으로 유의하게 높았고, minimum CLcr는 발생군에서 29.9 ml/min 유의하게 낮게 나타나, 대표적 신장기능 진단지표인<sup>37)</sup> Scr, BUN, CLcr의 세 항목 모두에서 신손상 발생을 확인할 수 있었다. 또한 신손상 발생군에서 Scr과 BUN은 기저치보다 각각 평균 1.14, 34 mg/dL 상승하였고 CLcr은 기저치보다

평균 54.8 ml/min 감소하였다. 이러한 신손상의 정도를 파악할 수 있는 기저치와의 차이는 기존 RIFLE criteria를 이용한 다른 연구에서는<sup>1,24,26,28)</sup> 보여주지 못한 본 연구만의 특징이라고 할 수 있으며, 환자진료 시 검사수치를 통한 신손상 발생여부를 확인하는데 활용가능성이 기대된다.

연구대상 71명에서 기저 Scr은 정상범위였으나 기저 BUN은 34 mg/dL로 상승소견을 보였는데, 이는 탈수증으로 인해 Scr에 비해 BUN이 상대적으로 올라간 것으로 생각되며, 이러한 탈수 증상은 중환자에서 저혈량증, 쇼크 등으로 이어져 비가역적인 신장 손상이 기존의 다른 연구에 비해 많이 발생한 것으로 생각되며, 중환자 치료시 전해질 및 수분 공급에 대한 세심한 관찰이 필요하다고 사료된다.

Montero M 등은 만성 신질환이, Kasiakou SK 등은 당뇨가 위험인자라고 보고하였으나<sup>21,29)</sup> 본 연구에서는 환자의 기저질환이 급성 신손상 발생에는 영향을 미치지 못하였는데 이는 두군 간 기저질환 빈도에 차이가 없었고 질병의 경중이 반영되지 않았기 때문이라고 여겨진다. 신손상에 영향을 줄 수 있는 약제의 병용에 있어서 vancomycin<sup>35)</sup>, aminoglycoside/NSAID<sup>25)</sup>, ACE inhibitor<sup>29)</sup>, 이노제/vasopressor<sup>28)</sup>와의 병용시 신손상 위험이 높아진다고 알려졌으나 본 연구에서는 병용약제가 급성 신손상과의 연관성을 보이지 않았다. 이는 본 연구의 대상이 중환자실에 입원하여 다양한 신손상 약제가 투여되는 중환자였다는 특성 때문에 병용투여된 각 약제가 신손상에 미친 영향을 독립적으로 평가하기 어려웠고 또한 병용투여된 각 약제에 대한 투여 기간이나 용량을 반영하지 못하였기 때문이라고 사료된다.

본 연구는 국내에서 중환자실 입원환자를 대상으로 RIFLE criteria를 적용한 연구라는 점에서 그 의미를 찾을 수 있다. 연구대상 범위로 내과계, 외과계, 심혈관계, 신경외과계 중환자실을 모두 포함했으므로, 다양한 환자군에게 연구결과를 적용할 수 있을 것이다. 위험인자에 있어서는 병용약제나 환자의 기저질환에 대한 연구뿐 아니라 약제 자체의 초기 투여용량, 투여기간 및 총 누적용량에 대한 연구도 함께 이루어져 colistimethate의 용량과 투여기간에 대한 신손상 영향을 확인하였으며, 신기능 저하환자에서 축적용량이나 투여기간을 바탕으로 한 약물용량 검토에 활용할 수 있을 것이다.

한편, 본 연구결과의 제한점으로는, 후향적 연구방법이었기에 환자의 예후지표로 널리 사용중인 APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score의 경우 의무기록에서 확인할 수 없어 분석에 포함시키지 못하였고, colistimethate 투여개시 후 4주가 경과하기 전에 퇴원하거나 사망한 17명에 대해 비가역적 신손상 여부는 확인할 수 없었다. 또한 병용투여된 신손상 약제의 경우 개별 투여용량 및 기간을 반영하지 못하였고, 본 연구가 중환자를 대상으로 이루어졌기 때문에 급성 신손상에 미치는 약물의 영향 외에 패혈증, 저혈량증, 쇼크 등의 다른 요인들로 인한 급성 신손

상 유발 가능성을 반영하지 못하였다는 한계가 있다.

## 결 론

3차 의료기관 중환자실의 성인환자 71명을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 실시한 결과, colistimethate 투여 이후 급성 신손상 발생률은 56.3%나 되었으며 비가역적 신손상이 8.4%로 확인되었다. 약물의 투여개시 후 급성 신손상 발생에 소요된 시간은 평균 5.9일이었으며 colistimethate의 투여기간이 길수록, 총 누적 투여용량이 증가할수록 급성 신손상 발생률이 유의하게 증가하였다.

Colistimethate의 급성 신손상 부작용의 발생에도 불구하고 다제내성 그람음성균 치료에 현재 사용가능한 항생제는 매우 제한적이므로, 첫 투여 후 5~7일 사이에 환자의 신기능에 대해 면밀한 모니터링을 통해 급성 신손상 발생을 낮추기 위한 의료진의 노력은 물론, 가이드라인에 따른 적절한 용량으로 최소시간만 사용함으로써 신손상 부작용 발생률을 줄이려는 노력이 필요하다.

## 참고문헌

- Hartzell JD, Neff R, Ake J, *et al.* Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1724-8.
- Schindler M, Osborn MJ. Interaction of divalent cations and polymyxin B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979; 18(20): 4425-30.
- Brown JM, Dorman DC, Roy LP. Acute renal failure due to overdosage of colistin. *Med J Aust* 1970; 2(20): 923-4.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical care* 2006; 10(1): R27.
- Micromedex2.0. Colistimethate sodium. [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/B39688/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E32768/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2708&contentSetId=31&title=COLISTIMETHATE+SODIUM&servicesTitle=COLISTIMETHATE+SODIUM](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/B39688/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E32768/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2708&contentSetId=31&title=COLISTIMETHATE+SODIUM&servicesTitle=COLISTIMETHATE+SODIUM) (Accessed Oct 31, 2013).
- Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, *et al.* Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72(6): 857-68.
- Goverman J, Weber JM, Keaney TJ, *et al.* Intravenous colistin for the treatment of multi-drug resistant, gram-negative infection in the pediatric burn population. *J Burn Care Res* 2007; 28(3): 421-6.
- Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, *et al.* Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive care med* 2007; 33(7): 1162-7.
- Levin AS, Barone AA, Penco J, *et al.* Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28(5): 1008-11.
- Linden PK, Kusne S, Coley K, *et al.* Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11): e154-60.
- Berg JR, Spilker CM, Lewis SA. Modulation of polymyxin B effects on mammalian urinary bladder. *Am J Physiol* 1998; 275(2Pt2): F204-15.
- Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6): 848-54.
- Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(9): 2070-4.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1333-41.
- Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, *et al.* Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical care* 2003; 7(5): R78-83.
- Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, *et al.* Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(4): 366-9.
- Li J, Nation RL, Milne RW, *et al.* Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(1): 11-25.
- Livermore DM. The need for new antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 4 :1-9.
- Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, *et al.* Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(6): 504-7.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, *et al.*



- Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(9): 596-9.
21. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, *et al.* Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(8): 3136-46.
  22. Landman D, Georgescu C, Martin DA, *et al.* Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(3): 449-65.
  23. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, *et al.* Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1): 14.
  24. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2011; 31(12): 1257-64.
  25. Kim J, Lee KH, Yoo S, *et al.* Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(5): 434-8.
  26. Kwon JA, Lee JE, Huh W, *et al.* Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(5): 473-7.
  27. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109(4): c182-7.
  28. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, *et al.* Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(10): 4503-5.
  29. Montero M, Horcajada JP, Sorli L, *et al.* Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009; 37(5): 461-5.
  30. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, *et al.* Higher Incidence of Acute Kidney Injury With Intravenous Colistimethate Sodium Compared With Polymyxin B in Critically Ill Patients at a Tertiary Care Medical Center. *Clin Infect Dis* 2013; 57(9): 1300-3.
  31. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, *et al.* Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive care med* 2005; 31(8): 1058-65.
  32. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, *et al.* Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(2): 115-21.
  33. Nam WJ, Shin JH, Han MJ, *et al.* Clinical significance of acute kidney injury in patients with colistin treatment. *Korean J Nephrol* 2011; 30: 484-9.
  34. Imberti R, Cusato M, Villani P, *et al.* Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010; 138(6): 1333-9.
  35. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect* 2011; 62(2): 187-90.
  36. Ko H, Jeon M, Choo E, *et al.* Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(3): c284-8.
  37. Kidney function tests. *MedlinePlus*. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003435.htm> (Accessed NOV 05, 2013).