



## 노인 환자에서 Vancomycin 사용과 관련한 신독성의 위험인자 연구

김하늬<sup>1#</sup>·김해숙<sup>2#</sup>·이양현<sup>1</sup>·이경주<sup>1</sup>·신승우<sup>1,2</sup>·박선철<sup>3\*</sup>·이유정<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>강원대학교 약학대학, <sup>2</sup>강릉아산병원 약제팀, <sup>3</sup>국민건강보험 일산병원 호흡기내과  
(2017년 2월 3일 접수 · 2017년 3월 22일 수정 · 2017년 3월 25일 승인)

## Risk Factors for Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Elderly Patients

Ha Nui Kim<sup>1#</sup>, Hae Sook Kim<sup>2#</sup>, Yang Hyun Lee<sup>1</sup>, Kyeong Ju Lee<sup>1</sup>, Seung Woo Shin<sup>1,2</sup>,  
Seon Cheol Park<sup>3\*</sup>, and Yu Jeung Lee<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kangwon National University, Gangwon-do 24341, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Gangneung Asan Hospital, Gangwon-do 25440, Republic of Korea

<sup>3</sup>Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Gyeonggi-do 10444, Republic of Korea  
(Received February 3, 2017 · Revised March 22, 2017 · Accepted March 25, 2017)

### ABSTRACT

**Objective:** Infection is very common in the elderly, so there is a high prevalence of antibiotics use among this population. Especially, due to the emergence of resistant bacteria, the use of vancomycin is growing. The purpose of this study was to evaluate risk factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity in elderly patients. **Methods:** The subjects of this study were patients over 18 years old who received intravenous vancomycin in a general hospital located in Gangneung-si, Korea between August 1, 2013 and July 31, 2015. Data collection regarding vancomycin use and baseline characteristics was conducted using computerized hospital database. Logistic regression analysis was used to identify risk factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity. **Results:** A total of 290 patients were finally included, and 191(66%) out of these patients were age 65 or older. The incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity was 11.0%, 12.6%, and 7.0% in the all adult patients, the elderly patients, and the non-elderly patients, respectively. There were significant differences in comorbidities between patients with nephrotoxicity and patients without nephrotoxicity in the all adult patients, and there were significant differences in vancomycin duration, comorbidities, and number of nephrotoxic agents between patients with nephrotoxicity and patients without nephrotoxicity in the elderly patients. However, according to the logistic regression analysis, there was no significant risk factor that increases the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in all three age groups. **Conclusion:** There were no differences in risk factors that increase the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity between all adult patients, elderly patients, and non-elderly patients. Further studies with larger sample sizes to identify risk factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity in the elderly to improve the outcome of pharmacotherapy are required.

**KEY WORDS:** Risk factors, acute kidney injury, vancomycin, nephrotoxicity, elderly

전세계적으로 인간의 평균수명은 지난 40년 동안 지속적으로 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 고령인구는 면역기능의 저하,<sup>2)</sup> 해부생리학적 변화,<sup>3)</sup> 그리고 요양시설 또는 병원에서 집단 생활하는

경우의 증가로 인해 감염질환에 노출되기 쉽다.<sup>4)</sup> 이러한 감염질환은 그들의 삶의 질을 낮출 뿐만 아니라 사망에 이르게 하는 치명적인 원인이 될 수 있다.<sup>5)</sup>

\*Correspondence to: Yu Jeung Lee, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon-si, Gangwon-do 24341, Republic of Korea

Tel: +82-33-250-6913, Fax: +82-33-255-7865

E-mail: yujeung@kangwon.ac.kr

\*Co-correspondence to: Seon Cheol Park, Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Ilsan-ro 100, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 10444, Republic of Korea

Tel: +82-10-3793-1173, Fax: +82-31-900-0343

E-mail: tocari@hanmail.net

#The first and second authors contributed equally to this manuscript.

항생제는 세균 감염의 예방 및 치료에 사용하는 약물이다.<sup>6)</sup> 그 중, vancomycin은 그람 양성균의 세포벽 합성을 저해하는 작용기전을 가지고 있으며,<sup>7)</sup> 다른 항생제에 불감응성인 그람 양성균에 의한 심각하고 치명적인 감염에 적용되는 약물로,<sup>8)</sup> 특히 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 이하 MRSA)에 의한 피부 감염증, 패혈증, 심내막염, 골관절 감염증과 뇌수막염에 1차 치료제로 사용된다.<sup>9)</sup> 하지만 최근 지속적으로 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*의 감염이 국내외에서 증가하고 있어 해당 질환의 약물치료에 어려움이 있다.<sup>10,11)</sup> Vancomycin은 경구 투여 시 매우 흡수율이 낮으므로 주로 정맥주사를 통해 투여되는데, 주요 부작용은 주입부분 통증과 red man syndrome이라 알려진 알러지 반응이며, 신독성, 이독성, 저혈압, 또는 골수억제와 같은 부작용도 나타날 수 있다.<sup>8)</sup>

최근 발표된 연구들에 의하면, vancomycin 투여에 의한 신독성은 발생 건수가 증가하고 있으며, 체중<sup>12)</sup>, 투여용량<sup>12)</sup>, 투여기간<sup>13)</sup>, 병용 투여하는 약물<sup>14)</sup>, 나이<sup>15)</sup>, 혈중 농도<sup>13)</sup> 등이 신독성 발생에 영향을 미치는 것으로 여겨지고 있다.<sup>16-18)</sup>

국내에서는 노인 환자들을 대상으로 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생에 대한 연구는 매우 제한적이다. 따라서, 본 연구는 노인 환자들의 vancomycin 사용에 따른 신독성 발생에 영향을 미치는 위험 인자들을 전체 성인 환자들 및 비노인 환자들의 위험인자와 비교분석하고자 하였다.

## 연구 방법

### 연구 대상

본 연구는 2013년 8월 1일부터 2015년 7월 31일 사이에 강원도 강릉시에 위치한 870병상 규모의 2차 의료기관인 강릉아산병원에서 vancomycin을 정맥주사로 투여 받은 만 18세 이상 환자를 대상으로 하였으며, 투여 기간이 72시간 미만인 경우, 급성 또는 만성 신질환 환자, vancomycin의 항정상상태(steady state) 최저혈중농도 측정 기록이 없는 환자, 전자의무기록 정보가 불충분한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

### 자료 수집 및 방법

강릉아산병원의 전자의무기록을 통해, 2013년 8월 1일부터 2015년 7월 31일 사이에 vancomycin을 정맥주사로 투여 받은 환자들의 입원 시 성별, 나이, 신체질량지수(이하 BMI), 혈청 크레아티닌 수치(이하 SCr), vancomycin 적응증, 투여기간, 투여 용량, vancomycin 최저혈중농도, 동반질환, 환자가 병용하고 있는 신독성 위험 가능성이 있는 약물의 수를 조사하였다. Vancomycin 투여 기간은 vancomycin 최초 투여 시작일부터 최종 투여 종료일까지의 기간으로 정의하였으며, vancomycin 투여에 의한 신독성 발생은 vancomycin 투여 72시간 후 측정된 SCr이 최소 2번 연속으로 vancomycin 투여 전 측정된 SCr(이하 baseline SCr)에 비해 0.5 mg/dL 이상 상승하거나 50% 이상 상승한 경우로 정의하였다.<sup>19)</sup> 환자가 병용하고 있는 신독성 위험이 있는 약물은 신독성 위험이 있다고 문헌에 보고된 약물들을 선정하여 투여 여부를 조사하였다(Table 1).<sup>20-23)</sup>

**Table 1.** Drugs which may cause nephrotoxicity. <sup>20-23)</sup>

Class	Drugs
Loop diuretics	furosemide, torsemide, bumetanide, ethacrynic acid
Other diuretics	hydrochlorothiazide, spironolactone, amiloride, triamterene
Immunosuppressants	cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus
Platinum anticancer agents	cisplatin, carboplatin
Aminoglycoside antibiotics	tobramycin, gentamicin, amikacin, kanamycin, sisomicin, neomycin, streptomycin
ACE inhibitor	captopril, ramipril, enalapril, lisinopril, trandolapril, zofenopril
ARB	candesartan, fimasartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
Polyene antibiotics	amphotericin B, nystatin, natamycin
Polypeptide antibiotics	actinomycin, bacitracin, colistin, polymyxin B
Beta-lactam antibiotics	oxacillin, nafcillin, methicillin, amoxicillin, ampicillin, piperacillin, ampicillin, piperacillin, imipenem, meropenem, cefazolin, cefadroxil, cefradine, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefepime, aztreonam, tazobactam
Antiviral agents	acyclovir, ganciclovir, tenofovir
NSAIDs	ibuprofen, ketoprofen, loxoprofen, naproxen, indomethacin, aceclofenac, diclofenac, meloxicam, phenylbutazone, mefenamic acid, meclofenamic acid
COX-2 inhibitor	celecoxib

ACE inhibitor (Angiotensin Converting Enzyme inhibitor); ARB (Angiotensin II Receptor Blocker); NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drug); COX-2 inhibitor (Cyclooxygenase-2 inhibitor)

본 연구는 피험자의 안전과 개인정보 보호 및 연구자 준수 서약을 포함한 연구계획을 강릉아산병원 윤리심의 위원회(IRB)로부터 승인을 받아 후향적으로 실시되었다(과제번호: 2015-043).

**통계 분석**

전체 연구 대상자(만 18세 이상) 및 노인 환자(만 65세 이상)에 대하여 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생에 영향을 미치는 위험 인자들을 분석하기 위하여 신독성 발생군과 비발생군으로 환자들을 분류하고, 환자들의 일반적 특성(baseline characteristics)에 대한 빈도분석과 교차분석을 시행하였다. 교차분석 시 범주형 변수는 chi-squared test 또는 Fisher exact test를 사용하였고, 연속형 변수는 Mann-Whitney test를 사용하였다. 교차분석 결과 통계적으로 유의한 변수들을 대상으로 각 특성이 신독성 발생에 미치는 영향에 대해 단변량 또는 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 독립변수들 간의 독립성을 평가하기 위해 분산팽창지수(variation inflation factor)를 계산하여 다중공선성을 진단하였다. 추가적으로 연령대별 신독성 발생 환자의 수와 신독성 발생 환자들 이 투여 받은 신독성 위험 약물들을 약물군별로 빈도분석을 하였다. 통계적 유의성은 유의확률(p-value)이 0.05 미만일 때로 정의하였으며, 통계 분석은 SPSS® version 20.0을 사용하였다.

**연구 결과**

**연구 대상자의 일반적 특성**

**전체 연구 대상자(만 18세 이상)**

2013년 8월 1일부터 2015년 7월 31일 사이에 강릉아산병원에서 vancomycin을 정맥투여 받은 만 18세 이상의 환자는 472명이었다. 이 중 투여기간이 72시간 미만인 환자(9명), 급성 또는 만성 신질환 환자(98명), steady state 최저혈중농도 측정 기록이 없는 환자(117명), 그리고 전자의무기록 정보 부족한 환자(17명) 중 중복의 경우를 제외하여 182명이 연구 대상에서 제외되어, 최종 연구 대상자는 총 290명이었다.

본 연구 대상자 총 290명 중, 남성이 178명(61%)이었으며, 65세 이상인 환자가 191명(66%)이었다. Baseline SCr은 1.2 mg/dL 미만인 환자가 218명(75%)이었으며, BMI 23 kg/m<sup>2</sup> 미만인 환자는 146명(50%)이었다. Vancomycin 투여 적응증은 균혈증(bacteremia)과 폐렴(pneumonia)이 각각 83명(29%), 82명(28%)으로 많았다. Vancomycin 투여 기간은 중앙값이 15일이었고, 1일 투여 용량은 중앙값이 26.51 mg/kg/day이었다. 최저혈중농도의 중앙값은 14.67 mg/L이었다. 동반질환으로 당뇨병과 고혈압을 가지고 있는 환자는 각각 77명(27%), 65명(22%)이었으며, 투여받고 있는 신독성 위험 약물의 수는 중앙

값이 2이었다(Table 2).

**노인 환자(만 65세 이상)**

본 연구의 전체 연구 대상자 290명 중, 만 65세 이상 노인 환

**Table 2.** Baseline characteristics of all subjects.

	Nephrotoxicity		Total		p-value
	Yes (n=31)	No (n=259)	(n=290)		
Gender					
Male	18 (58%)	160 (62%)	178 (61%)		0.688
Female	13 (42%)	99 (38%)	112 (39%)		
Age (years)					
< 65	7 (23%)	92 (36%)	99 (34%)		0.151
≥ 65	24 (77%)	167 (64%)	191 (66%)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]					
< 23	15 (48%)	131 (51%)	146 (50%)		0.818
≥ 23	16 (52%)	128 (49%)	144 (50%)		
Baseline SCr [mg/dL]					
< 1.2	21 (68%)	197 (68%)	218 (75%)		0.311
≥ 1.2	10 (32%)	62 (21%)	72 (25%)		
Vancomycin indication					
Bacteremia	9 (29%)	74 (29%)	83 (29%)		0.518
Empiric MRSA	3 (10%)	34 (13%)	37 (13%)		
Gastrointestinal infection	1 (3%)	25 (10%)	26 (9%)		
Pneumonia	11 (35%)	71 (27%)	82 (28%)		
Sepsis	5 (16%)	24 (9%)	29 (10%)		
Others	2 (6%)	31 (11%)	33 (11%)		
Vancomycin duration (days) (median[IQR])	17(11-28)	14(10-22)	15(10-23)		
Vancomycin daily dose [mg/kg/day] (median[IQR])	24.07 (14.25-30.65)	27.03 (20.20-33.72)	26.51 (19.28-33.67)		0.193
Steady state trough level [mg/L] (median[IQR])	18.67 (11-25.78)	14.63 (10.5-18.62)	14.67 (10.5-19.34)		0.488
Comorbidities					
None	22 (71%)	111 (43%)	133 (46%)		0.031
Hypertension	4 (13%)	61 (24%)	65 (22%)		
Diabetes	4 (13%)	73 (28%)	77 (27%)		
Others	1 (3%)	14 (5%)	15 (5%)		
Number of nephrotoxic agents (median[IQR])	3(1.75-5)	2(1-4)	2(1-4)		0.080

자는 191명(66%)이었다. 이 중, 남성이 112명(59%)이었으며, baseline SCr은 1.2 mg/dL 미만인 환자는 133명(70%), BMI 23 kg/m<sup>2</sup> 미만인 환자는 107명(56%)이었다. Vancomycin 사용 적응증은 폐렴(pneumonia)과 균혈증(bacteremia)이 각각 66명(35%), 49명(26%)으로 많았다. Vancomycin 투여 기간은 중앙값이 15일이었으며, 1일 투여 용량은 중앙값이 25 mg/kg/day이었다. 최저혈중농도의 중앙값은 15.59 mg/L이었다. 당뇨병과 고혈압을 동반질환으로 가진 환자는 각각 58명(30%), 49명(26%)이었으며, 투여받고 있는 신독성 위험 약물의 수는 중앙값이 3이었다(Table 3).

**비노인 환자(만 65세 미만)**

본 연구에서 만 65세 미만 비노인 환자는 99명(34%)이었다. 이 중, 남성이 66명(67%)이었으며, baseline SCr은 1.2 mg/dL 미만인 환자는 85명(86%), BMI 23 kg/m<sup>2</sup> 미만인 환자는 39명(39%)이었다. Vancomycin 사용 적응증은 균혈증(bacteremia)이 34명(34%)으로 가장 많았다. Vancomycin 투여 기간은 중앙값이 14일이었으며, 1일 투여 용량은 중앙값이 30.30 mg/kg/day이었다. 최저혈중농도의 중앙값은 12.55 mg/L이었다. 당뇨병과 고혈압을 동반질환으로 가진 환자는 각각 19명(19%), 16명(16%)이었으며, 투여받고 있는 신독성 위험 약물의 수는 중앙값이 2이었다(Table 4).

**신독성 발생에 영향을 미치는 인자**

**전체 연구 대상자(만 18세 이상)**

본 연구의 전체 연구 대상자 290명 중, 31명(11%)에서 신독성이 발생하였다. 전체 연구 대상자의 일반적 특성 중에서 유일하게 동반질환(p=0.031)이 신독성 발생군과 비발생군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2). 동반질환 항목에 대해 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 통계적으로 유의하지 않았다(Table 5).

전체 연구 대상자의 연령대에 따라 신독성 발생 환자의 수는 다르게 나타났으며, 70대가 10명(32%)으로 가장 많았다(Figure 1). 신독성 발생 환자들이 투여를 받은 신독성 위험 약물군으로는 beta-lactam antibiotics가 48건으로 가장 높았다(Figure 2).

**노인 환자(만 65세 이상)**

본 연구의 만 65세 이상 노인 환자 191명 중, 24명(12.6%)에서 신독성이 발생하였다. 만 65세 이상 노인 환자의 일반적 특성 중에서 vancomycin 투여기간(p=0.032)과 동반질환(p=0.023), 신독성 위험 약물의 수(p=0.019)는 신독성 발생군과 비발생군에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 3). 이들 변수에 대해 다중공선성은 존재하지 않았다. 다변량 로지스틱 회귀

**Table 3.** Baseline characteristics of subjects age 65 or older.

	Nephrotoxicity		Total		p-value
	Yes (n=24)	No (n=167)	(n=191)		
Gender					
Male	13 (54%)	99 (59%)	112 (59%)		0.634
Female	11 (46%)	68 (41%)	79 (41%)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]					
< 23	12 (50%)	95 (57%)	107 (56%)		0.525
≥ 23	12 (50%)	72 (43%)	84 (44%)		
Baseline SCr [mg/dL]					
< 1.2	15 (63%)	118 (71%)	133 (70%)		0.416
≥ 1.2	9 (38%)	49 (29%)	58 (30%)		
Vancomycin indication					
Bacteremia	6 (25%)	43 (26%)	49 (26%)		0.207
Empiric MRSA	1 (4%)	17 (10%)	18 (9%)		
Gastrointestinal infection	0 (0%)	22 (13%)	22 (12%)		
Pneumonia	10 (42%)	56 (34%)	66 (35%)		
Sepsis	5 (21%)	15 (9%)	20 (10%)		
Others	2 (0%)	14 (8%)	16 (8%)		
Vancomycin duration (days) (median[IQR])	21(13-28)	15(10-21.25)	15(10-23)		
Vancomycin daily dose [mg/kg/day] (median[IQR])	16.89 (13.29-28.63)	25.12 (17.89-33.19)	25 (16.72-32.88)		0.309
Steady state trough level [mg/L] (median[IQR])	18.34 (11.21-23.03)	15.53 (11.64-19.83)	15.59 (11.59-20.66)		0.575
Comorbidities					
None	16 (67%)	58 (35%)	74 (39%)		0.023
Hypertension	4 (17%)	45 (27%)	49 (26%)		
Diabetes	4 (13%)	54 (32%)	58 (30%)		
Others	0 (4%)	10 (6%)	10 (5%)		
Number of nephrotoxic agents (median[IQR])	4(2-5)	3(2-4)	3(2-4)		0.019

분석을 시행한 결과, 동반질환 중 당뇨병이나 고혈압이 있는 경우 동반질환이 없는 경우에 비하여 신독성이 발생할 가능성이 각각 0.304배(OR=0.304, 95% CI=0.014-0.982, p=0.047)와 0.202배(OR=0.202, 95% CI=0.055-0.737, p=0.015)이었다(Table 6).

**Table 4.** Baseline characteristics of subjects less than age 65.

	Nephrotoxicity		Total		p-value
	Yes (n=7)	No (n=92)	(n=99)		
Gender					
Male	5 (71%)	61 (66%)	66 (67%)		0.782
Female	2 (29%)	31 (34%)	33 (33%)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]					
< 23	3 (43%)	36 (39%)	39 (39%)		0.846
≥ 23	4 (57%)	56 (61%)	60 (61%)		
Baseline SCr [mg/dL]					
< 1.2	6 (86%)	79 (86%)	85 (86%)		0.991
≥ 1.2	1 (14%)	13 (14%)	14 (14%)		
Vancomycin indication					
Bacteremia	3 (43%)	31 (34%)	34 (34%)		0.486
Empiric MRSA	2 (29%)	17 (18%)	19 (19%)		
Gastrointestinal infection	1 (14%)	3 (3%)	4 (4%)		
Pneumonia	1 (14%)	15 (16%)	16 (16%)		
Sepsis	0 (0%)	9 (10%)	9 (9%)		
Others	0 (0%)	17 (18%)	17 (17%)		
Vancomycin duration (days) (median[IQR])	13 (10.25-14.75)	14 (10-24)	14 (10-22)		
Vancomycin daily dose [mg/kg/day] (median[IQR])	31.74 (19.19-35.12)	30.22 (23.31-35.34)	30.30 (23.31-35.34)		0.557
Steady state trough level [mg/L] (median[IQR])	19.37 (6.6-28.27)	12.5 (9.07-17.19)	12.55 (9.07-17.63)		0.424
Comorbidities					
None	6 (86%)	53 (58%)	59 (60%)		0.187
Hypertension	0 (0%)	16 (17%)	16 (16%)		
Diabetes	0 (0%)	19 (21%)	19 (19%)		
Others	1 (14%)	4 (4%)	5 (5%)		
Number of nephrotoxic agents (median[IQR])	2(1-3.5)	2(1-3)	2(1-3)		0.818

**비노인 환자(만 65세 미만)**

본 연구의 만 65세 미만 비노인 환자 99명 중, 7명(7%)에서 신독성이 발생하였다. 만 65세 미만 비노인 환자의 일반적 특성 중 신독성 발생군과 비발생군에 있어서 통계적으로 유의한

**Table 5.** Univariate logistic regression of all subjects.

	OR (95% CI)	p-value
Comorbidities		
None	Reference	
Hypertension	1.304 (0.135-12.551)	0.819
Diabetes	0.360 (0.045-2.884)	0.336
Others	1.809 (0.113-10.512)	0.941

OR (Odds Ratio); CI (Confidence Interval)

차이가 있는 특성은 없었다(Table 4).

**고찰 및 결론**

본 연구는 만 65세 이상 노인 환자들의 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생에 영향을 미치는 위험인자들을 만 18세 이상 전체 성인 환자들 및 만 65세 미만 비노인 환자들의 위험인자들과 비교분석을 하였다.

Vancomycin으로 인한 신독성 유발 기전은 정확히 밝혀지지 않았지만, 동물 실험에서 vancomycin이 근위요세관 세포에 산화적 스트레스(oxidative stress)를 주는 것으로 나타났다. 근위요세관에는 신장 재흡수 관련 세포가 많아 vancomycin 투여에 따른 산화적 스트레스에 의해 수송시스템에 문제가 생겨 신독성이 발생할 수 있다.<sup>24-27)</sup>

본 연구에서 만 18세 이상 전체 성인 환자들 및 만 65세 미만 비노인 환자들의 경우에 비하여 노인 환자들의 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생률이 더 높았으나 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다. Carreno 등의 연구에서도, 나이는 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.<sup>28)</sup> 그러나 Vance-Bryan 등의 연구에서는 노인 환자에서 비노인 환자보다 신독성 발생률이 통계적으로 유의하게 높았다(18.9% vs. 7.8%, p=0.003). 본 연구와는 다르게 Vance-Bryan 등은 60세를 기준으로 하여 60세 이상을 노인 환자, 60세 미만을 비노인 환자로 분류하여 연구하였다.<sup>29)</sup>

로지스틱 회귀분석 결과에서는 통계적으로 유의하지 않았지만, 만 65세 이상 노인 환자들의 경우 전체 성인 환자들 및 비노인 환자들과는 다르게 vancomycin 투여기간, 신독성 위험 약물의 수가 신독성 발생군과 비발생군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 많은 선행 연구들도 신독성 위험이 있는 약물을 vancomycin과 병용할 경우 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생의 위험을 증가시킨다는 결과를 보여주고 있다.<sup>30,31)</sup> MRSA에 의한 균혈증 또는 폐렴에 걸린 성인 환자들을 대상으로 한 Levita 등의 연구에서도, 신독성 위험이 있는 약물을 vancomycin과 병용투여한 경우 병용하지 않은 경우에 비하여 신독성 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다.<sup>14)</sup>

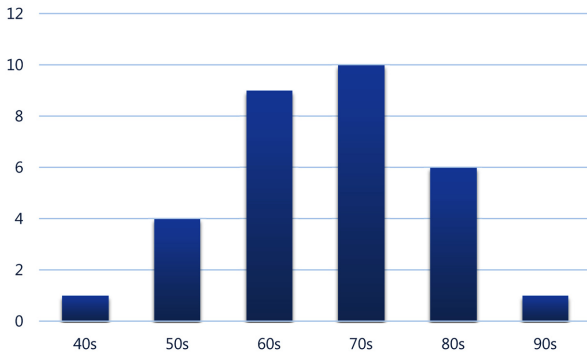


Fig. 1. Incidence of nephrotoxicity by age group.

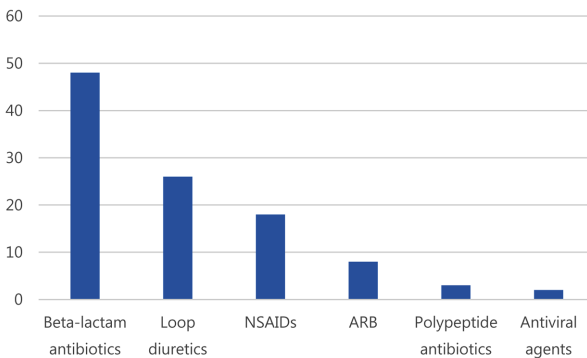


Fig. 2. Number of prescriptions of nephrotoxic medications in patients with nephrotoxicity.

본 연구에서 전체 성인 환자들 중 고혈압을 가진 환자수는 65명(22%)으로 상당한 비중을 차지하였는데, 고혈압 치료에 빈번하게 사용하는 약물인 angiotensin-converting enzyme inhibitors와 angiotensin II receptor blockers 계열의 약물은 원심성 소동맥 수축을 통해 적절한 사구체내 정수압과 사구체 여과속도를 유지하는데 관여하는 angiotensin II 생성을 저하함으로써 신장 혈류량을 감소시켜 사구체내 정수압과 사구체 여과속도를 감소시킴으로써 신독성을 일으킨다.<sup>32,33)</sup> 또한 다양한 통증 및 염증 유발 질환에 사용하는 non-steroidal anti-inflammatory drugs와 cyclooxygenase-2-inhibitors 계열의 약물은 혈관 확장에 관여하는 prostaglandin의 합성을 억제하여 신장 기능을 손상시킨다.<sup>34,35)</sup> 본 연구에서 신독성이 발생한 환자들에게 총 8건의 angiotensin II receptor blockers 처방과 총 18건의 non-steroidal anti-inflammatory drugs 처방이 있었다. 이들 약물들과 같이 신독성 위험이 있는 약물을 vancomycin과 함께 복용하게 되면 신장기능이 저하되고, 저하된 신장 기능은 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생의 위험을 증가시

Table 6. Multivariate logistic regression of subjects age 65 or older.

	OR (95% CI)	p-value
Vancomycin duration (days) (median[ QR])	0.991 (0.962-1.022)	0.564
Comorbidities		
None	Reference	
Hypertension	0.202 (0.055-0.737)	0.015
Diabetes	0.304 (0.014-0.982)	0.047
Others	0.307 (0.036-2.585)	0.277

OR (Odds Ratio); CI (Confidence Interval)

킨다.<sup>20)</sup>

많은 선행 연구들은 vancomycin의 장기간 투여가 vancomycin으로 인한 신독성 발생의 위험을 증가시킨다는 결과들을 보여준다.<sup>18,28,36)</sup> 본 연구에서도 로지스틱 회귀분석 결과에서는 통계적으로 유의하지 않았지만, 만 65세 이상 노인 환자들의 경우 vancomycin의 투여기간이 신독성 비발생군에서 보다 신독성 발생군에서 길게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다. Meaney 등의 연구에서는 연구 대상자의 baseline SCr 수치가 신독성 발생 증가와 관련이 있었으나 본 연구에서는 그렇지 않았다.<sup>20)</sup> 본 연구는 SCr 수치를 범주형 변수로 분석을 하였는데 Meaney 등의 연구에서는 연속형 변수로 분석을 하였기에 그 결과에 차이가 있었을 수 있다고 판단된다. Vancomycin 용량과 관련하여 Rostas 등의 연구에서는 본 연구 결과와 마찬가지로 신독성 발생군에서 용량의 중앙값이 비발생군보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.<sup>37)</sup> Han 등의 연구에서는 vancomycin의 최저혈중농도가 신독성 발생군에서 유의하게 높았으나 본 연구에서는 그렇지 않았다.<sup>38)</sup> 본 연구보다 Han 등의 연구는 1일 투여 용량이 많았고 연구대상자의 수가 약 4 배 정도 많았던 점 등이 결과의 차이에 영향을 미쳤을 수 있다고 생각된다. Meaney 등의 연구에서는<sup>20)</sup> 동반질환이 신독성 발생에 영향을 미치는 않았지만, 본 연구에서는 만 65세 이상 노인 환자에서 고혈압이나 당뇨병이 있을 경우 동반질환이 없는 경우에 비하여 오히려 신독성 발생 위험이 낮아지는 결과가 나타났다. 이러한 결과는 너무 적은 수의 환자들을 대상으로 하여 나타난 결과이기에, 보다 대규모의 연구로 결과를 재평가할 필요가 있다.

본 연구는 다음과 같은 한계점이 있다. 연구에 포함된 환자 수가 상대적으로 적었으며 각 군별 환자수의 차이가 많았다. 개별 환자가 복용하고 있는 신독성 약물 이외의 vancomycin의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 줄 가능성이 있는 병용약물에 대한 분석을 하지 않았다. 또한 급성 신부전의 정의가 문헌 및 가이드라인에 따라 다를 수 있는데,<sup>39)</sup> 본 연구에서 사용한 신독성의 정의가 연구 결과에 영향을 미쳤을 수 있다. 마지막



으로, 본 연구에서 신독성 위험 약물을 선정함에 있어 다양한 문헌을 근거로 하여 많은 약물을 포함하였기에, 신독성 위험 약물의 수와 관련한 결과가 실제보다 크게 나타났을 수 있다.

하지만, 평균수명의 연장에 따른 고령인구의 증가<sup>1)</sup>와 더불어, 병원 또는 요양병원에서의 장기 입원 증가로 인해 MRSA에 의한 감염의 1차 치료제인 vancomycin의 사용이 증가하고 있는 상황에서,<sup>40)</sup> 본 연구는 국내 노인 환자들을 대상으로 vancomycin 사용으로 인한 신독성 발생의 위험인자를 전체 성인 환자와 및 비노인 환자들의 위험인자와 비교분석을 하였다는 점에서 의의가 있다.

노인은 신장 혈류량이 줄고 신사구체 여과속도 감소를 포함한 전반적인 신장기능이 감소한다.<sup>41)</sup> 또한 고령이 되면서 대부분 여러 기저질환을 가지고 있으며, 이로 인해 다양한 약물들을 동시에 복용하는 경우가 많기에, 신독성 위험이 있는 약물을 복용할 가능성이 높아진다.<sup>27)</sup> 따라서 노인 환자에게 vancomycin을 투여하는 경우 환자가 최적의 약물치료 결과를 얻을 수 있도록 노인 환자들의 신독성 발생 관련 위험인자를 파악하기 위한 보다 대규모의 전향적 연구가 요구된다.

## 참고문헌

1. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, *et al.* Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380(9859):2071-94.
2. Yoshikawa TT, Norman DC, Grahn D. Infections in the aging population. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(7):496-503.
3. Beeson P. Alleged susceptibility of the elderly to infection. *Yale J Biol Med* 1985;58(2):71.
4. Jackson MM, Fierer J. Infections end infection risk in residents of long-term care facilities: A review of the literature, 1970-1994. *Am J Infect Control* 1985;13(2):63-77.
5. Berg RL, Cassells JS. The second fifty years: Promoting health and preventing disability: National Academy Press; 1990.
6. Walsh C. Antibiotics: American Society of Microbiology; 2003.
7. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8(11):943-50.
8. Beard Jr EL. The American Society of Health System Pharmacists. *JONAS Healthc Law Ethics Regul* 2001;3(3):78-9.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-e55.
10. Kim D, Ahn JY, Lee CH, *et al.* Increasing Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporins, Fluoroquinolone, and Carbapenem in Gram-Negative Bacilli and the Emergence of Carbapenem Non-Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*: Analysis of Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMS) Data From 2013 to 2015. *Ann Lab Med* 2017;37(3):231-9.
11. Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2015;49(1):69-85.
12. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, *et al.* Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1330-6.
13. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, *et al.* Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):507-14.
14. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, *et al.* High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-44.
15. Fangtang JT. Vancomycin: predictive risk factors for nephrotoxicity and implication for monitoring. 1996.
16. Minejima E, Choi J, Beringer P, *et al.* Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3278-83.
17. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, *et al.* Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(9):1243-55.
18. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1303-4.
19. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(11):1477-83.
20. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Adult Medicine Patients: Incidence, Outcomes, and Risk Factors. *Pharmacotherapy* 2014;34(7):653-61.
21. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, *et al.* Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther* 2012;34(1):149-57.
22. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(4):689-706.
23. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-6.
24. Toyoguchi T, Takahashi S, Hosoya J, *et al.* Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study with cilastatin in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(9):1985-90.
25. Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, *et al.* Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Free Radic Res* 2003;37(4):373-9.
26. Dieterich C, Puey A, Lyn S, *et al.* Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. *Toxicol Sci* 2009;107(1):258-69.
27. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *J Chemother* 2001;13(5):461-72.
28. Carreno JJ, Jaworski A, Kenney RM, *et al.* Comparative incidence of nephrotoxicity by age group among adult patients receiving vancomycin. *Infect Dis Ther* 2013;2(2):201-8.
29. Vance-Bryan K, Rotschafer JC, Gilliland SS, *et al.* A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(4):811-21.
30. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, *et al.* High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-44.
31. Farber BF, Moellering RC, Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23(1):138-41.

32. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7):1275-83.
33. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988;33(4):900-11.
34. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, *et al.* The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59(3):251-87.
35. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(4):F1105-F23.
36. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, *et al.* Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(12):5475-9.
37. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clin Ther* 2014;36(7):1098-101.
38. Han HK, An H, Shin KH, *et al.* Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2014;36(5):606-11.
39. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2012;86(7):631-9.
40. Van Hal S, Paterson D, Lodise T. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(2):734-44.
41. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.