



## Colistimethate 분무요법 시행 환자에서 투여 전후 신기능의 변화

안혜진·정유진·김재송·김수현·손은선\*

세브란스병원 약무국  
(2017년 3월 6일 접수 · 2017년 6월 15일 수정 · 2017년 6월 16일 승인)

## Changes in Renal Function by Nebulized Colistimethate Treatment

Hye Jin Ahn, Yoo Jin Jung, Jae Song Kim, Soo Hyun Kim and Eun Sun Son\*

Department of Pharmacy, Yonsei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea  
(Received March 6, 2017 · Revised June 15, 2017 · Accepted June 16, 2017)

### ABSTRACT

**Background:** Nebulized colistimethate is increasingly used, because there are problems such as renal dysfunction and low distribution within the lungs when colistimethate is administered intravenously. This study was designed to compare and analyze the changes in renal function by of nebulized colistimethate treatment for its safe administration. **Methods:** This study retrospectively reviewed the electronic medical records of adult patients above 19 years old, receiving only the nebulized colistimethate at least 4 days in Yonsei university health system from Nov 2014 to Aug 2015. Acute kidney injury (AKI) was determined by using the RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease) according to serum creatinine (SCr) levels before and after use of nebulized colistimethate. **Results:** 48 patients were included our study and their SCr increased significantly after nebulized colistimethate treatment ( $SCr_0$  vs.  $SCr_1$ ;  $0.85 \pm 0.80$  vs.  $1.00 \pm 0.82$  mg/dL,  $n=48$ ,  $p<0.001$ ), but the changes were in normal range according to the standards at Yonsei university health system<sup>a</sup>. Among 48 patients, 38 patients were in the non-AKI group (79.2%), and 10 patients developed AKI (20.8%). Within the AKI group, 2 patients were in the Injury group (20%) and the other 8 in the Risk group (80%). **Conclusion:** There was no significant difference in age, dosage and duration of treatment between AKI group and non-AKI group ( $p>0.05$ ). The study has a significance in that it reviewed the safety of nebulized colistimethate only treatment to national patients, analyzing its nephrotoxicity. It has confirmed that nebulized colistimethate is a safer method than intravenous injection, and requires to establish a guideline for the use of nebulized colistimethate in further studies with broader patient groups.

<sup>a</sup>: SCr Male 0.68–1.19 mg/dL, Female 0.49–0.91 mg/dL

**KEY WORDS:** Nebulized colistimethate treatment, serum creatinine, renal function, multidrug-resistant gram-negative bacteria

Colistimethate sodium은 polymyxin 계에 속하는 항생제로, colistin으로 가수분해 되어야 살균작용을 나타내는 전구약물이며 세포막 인지질에 결합해 세포막의 osmotic integrity를 변화시키고 세포사멸을 유발한다.<sup>1-3)</sup> Colistimethate는 정맥 투여 시 발생하는 신독성과 신경독성 등의 유해반응으로 인해 1980년대 이후 사용이 감소되었으나<sup>4,5)</sup> 최근 다제내성 그람 음성균인 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii* 등의 감염에 효과적이며, 내성 균주가 거의 발생하지 않는다는<sup>6,7)</sup> 점에서 다시 주목받고 있다. 하지만 정맥으로 투여했을 때 신기능이 저하되는 단점이 있고, polymyxin계 항생제가 뇌

척수액, 담도계, 흉수, 관절액으로 약물 분포가 낮아 다제내성 균으로 인한 폐렴 치료 시 실패의 원인이 될 수 있다는 보고도 있다.<sup>1,8)</sup> 따라서 정맥 내 투여보다 유해반응이 적고, 기도 내 항생제 농도를 높일 수 있는 colistimethate의 분무요법을 시도할 수 있다.<sup>9)</sup> 하지만 colistimethate 분무요법은 아직 식품의약품안전처의 허가를 받지 않은 용법으로, 적응증 및 용량에 대한 가이드가 명확하지 않다. 최신 논문들에서 colistimethate 분무요법의 적응증 및 적절한 용량을 제안하고 있으나<sup>10-13)</sup>, 권장용량의 범위가 넓고 실제 각 병원마다 사용하는 용량이 다르다. 또한 colistimethate 분무요법의 유해반응은 기관지 연

\*Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Yonsei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodeamun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea  
Tel: +82-2-2228-6888, Fax: +82-2-2227-7983  
E-mail: sespharm@yuhs.ac

축으로 인한 급성 호흡장애가 드물게 발생할 수 있다는 점<sup>14)</sup> 외에는 특별히 알려진 바가 없으며, 기존 연구들은 효능 입증에 우선순위를 둔 연구가 많기 때문에 상대적으로 유해반응에 대한 연구는 부족한 실정이다.<sup>13-16)</sup> 따라서 colistimethate 정맥 내 투여의 가장 큰 유해반응인 신독성에 대하여 nebulizer로 투여할 때는 신기능에 어떤 변화가 있는지 안전성에 관한 연구가 필요하다.

이에 본 연구를 통하여 국내 한 상급 종합병원 환자들을 대상으로 colistimethate 분무요법 전후의 신기능 변화를 비교 및 평가하고 안전한 colistimethate 분무요법의 사용을 돕는 기초자료로 활용하고자 한다.

## 연구 방법

### 대상 환자

#### 선정기준

2014년 9월 1일부터 2015년 8월 31일까지 총 1년간 세브란스병원에서 colistimethate 분무요법을 단독으로 연속 4일 이상 받은 만 19세 이상 환자들을 대상으로 하였다. 조사기간 중 colistimethate 분무요법을 여러 번 시행한 경우에는 가장 오래 투약한 기간을 선택하였다.

#### 제외기준

만 19세 미만의 환자, 연속 4일 미만으로 colistimethate 분무요법을 받은 환자, 정맥 내 투여와 병용한 환자, 혈액투석, 복막투석 또는 지속적 신대체 요법을 받고 있는 환자, 전자의무기록상 serum creatinine (이하 SCr) 수치변화를 파악할 수 없는 환자는 제외하였다. 단, 이전에 colistimethate를 정맥 내 투여에서 분무요법으로 변경, 분무요법에서 정맥 내 투여로 변경, 정맥 내 투여와 병용하거나 신대체 요법을 함께 시행했던 환자에게 분무요법만 단독으로 치료받은 기간이 연속 4일 이상일 경우, 분무요법 단독 투여기간만 인정하여 포함하였다.

#### 대상 약물

연구에 사용된 colistimethate는 콜리스주<sup>®</sup>(Colis inj<sup>®</sup>, 완제 제조원: 삼천당제약(주), 원료제조원: Xellia pharmaceuticals ApS, Denmark)로 1 vial에는 colistin 150 mg을 포함한다. Colistimethate는 국내 허가사항에서 정맥 내 투여 및 근육주사가 가능하며, 정상 SCr 기준 1일 2.5-5 mg/kg을 2-4회 정맥 내 주사 또는 근육 주사로 분할 투여하고 환자의 SCr 수치에 따라 용량을 조절하여 투여하도록 권장한다.<sup>17)</sup>

Colistimethate 분무요법은 아직 식품의약품안전처의 허가를 받지 않은 투여 방법으로 용량이 정해진 바 없으나, UPTODATE<sup>®</sup>

(Wolters Kluwer Inc.)에 따르면, 기관지 확장증이나 폐섬유증의 폐 감염에 nebulizer로 30-150 mg 1일 1-3회 투여(최대: 150 mg 1일 2회)<sup>10-12)</sup>, 다제내성균에 의한 ventilator-associated pneumonia (이하 VAP)에는 ventilator circuit을 통해 8시간마다 150 mg을 투여할 것을 권장하고 있다.<sup>13)</sup>

#### 자료수집 및 분석

대상환자의 의무기록 내용을 후향적으로 수집하여 환자의 연령, 성별, 키, 체중, 감염균, 총 투여기간, 1일 평균용량, 치료 후 균의 음전 여부, colistimethate 분무요법 기간 동안의 신독성 약제(vancomycin, amphotericin B, aminoglycoside)<sup>21-24)</sup>의 병용 여부를 조사하였다. 이들 약제에 대해서는 투여기간이나 용량에 관계없이 colistimethate 분무요법 기간 내의 병용 여부만 조사하였다. Colistimethate 분무요법 전 SCr, BUN, CrCl를 각각 SCr<sub>0</sub>, BUN<sub>0</sub>, CrCl<sub>0</sub>로 정의하고 치료가 끝난 시점의 수치를 SCr<sub>1</sub>, BUN<sub>1</sub>, CrCl<sub>1</sub>으로 정의하여 비교하였다.

Primary endpoint는 급성 신손상 발생률 평가로, 분무요법 전후의 SCr을 기반으로 'RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease) criteria'에 의거하여 평가하였다. RIFLE criteria에 따라 Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD가 발생한 환자군을 급성 신손상군(acute kidney injury, 이하 AKI group), 발생하지 않은 군을 급성 신손상 비발생군(이하 non-AKI group)으로 분류하였다.

Secondary endpoint로 분무요법 전후의 blood urea nitrogen (이하 BUN)과 Cockcroft-Gault식으로 산출한 creatinine clearance(이하 CrCl)의 변화량을 평가하였으며, 추가적으로 치료 후의 균 음전률을 통해 colistimethate 분무요법의 효과를 확인하였다. 또한 AKI군과 non-AKI군의 특성들을 비교하여 신기능에 영향을 줄 수 있는 위험인자를 찾고자 하였다.

#### 통계분석

통계 분석에 SPSS Ver. 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, colistimethate 분무요법 전후의 SCr, BUN, CrCl 변화를 비교하기 위하여 paired t-test를 수행하였다. 두 군의 연령, 투여기간, 투여 용량 등 연속형 변수는 독립표본 t-검정을 사용하였고, 성별, 신독성 약제 병용 여부 등의 범주형 변수는  $\chi^2$ -검정을 사용하였다. 각 항목의 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

#### 윤리심의

본 연구는 피험자의 정보보호에 관한 대책 등을 포함한 연구 계획을 연세대학교 세브란스병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인(IRB No.4-2016-0312)받았으며, 후향적 관찰연구로써 피험자 동의는 면제되었다.

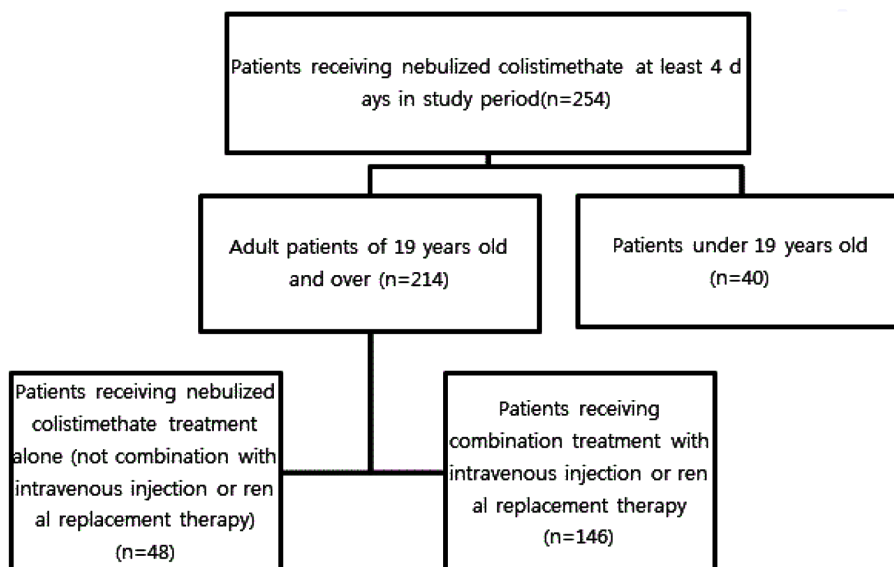


Fig. 1. Algorithm of the patient's selection.

## 연구 결과

### 대상 환자의 특성

연구기간 내 colistimethate 분무요법을 받은 254명의 환자 중 만 19세 이상 환자는 214명이었다. 그 중 투여 기간 내 정맥내 투여를 병용하거나 신대체요법을 받지 않고, 연속 4일 이상 단독으로 colistimethate 분무요법으로만 치료받은 환자 48명이 본 연구에 포함되었다(Fig. 1).

분석 대상 환자들의 평균 연령은  $65.2 \pm 13.3$ 세로 평균 체중  $60.21 \pm 9.32$  kg였으며, 남성 36명(75.0%), 여성 12명(25.0%)이었다. 48명 중 35명(72.9%)이 내과계, 외과계, 심혈관계, 신경계 중환자실에 재실 중이었으며(72.9%) 48명 중 28명은 주진단명에 폐렴이 포함되어 있었다(58.3%). Colistimethate 분무요법 기간은 평균  $14.6 \pm 9.2$ 일이었으며 평균 투여 용량은  $221.23 \pm 85.62$  mg/day 이었다. 투여 용량은 환자마다 상이하였고 투여 중 용량을 증감한 환자들도 있었으나, 75 mg을 1일 3회 투여한 환자가 총 48명 중 30명(62.5%)으로 가장 많았다. Colistimethate 분무요법 전  $SCr_0$ 의 평균은  $0.85 \pm 0.80$  mg/dL,  $BUN_0$ 는  $28.62 \pm 17.36$  mg/dL,  $CrCl_0$ 은  $110.56 \pm 76.43$  mL/min이었다. 환자의 객담 및 기관흡입액에서 검출된 모든 균을 중복 계수했을 때, *Acinetobacter baumannii* 가 검출된 환자가 37명으로 가장 많았고, *Staphylococcus aureus* 17명, *Pseudomonas aeruginosa* 13명이었다(Table 1).

### 치료 후 SCr의 변화와 그에 따른 급성 신손상 발생률

전체 환자의 투여 전후 평균 SCr을 비교한 결과 분무요법 후의  $SCr_1$ 이  $SCr_0$ 보다 유의하게 증가하였으며( $0.85 \pm 0.80$  mg/dL

Table 1. Characteristics of the patients.

Characteristics	(n=48)
Age (years)	65.2±13.3
Weight (kg)	60.21±9.32
Gender	
Male(n)	36(75.0%)
Female(n)	12(25.0%)
ICU(intensive care unit) patients(n)	35(72.9%)
Duration of treatment (days)	14.6±9.2
Dose (mg/day)	221.23±85.62
$SCr_0$ (mg/dL)	0.85±0.80
$BUN_0$ (mg/dL)	28.62±17.36
$CrCl$ (C-G Eq. mL/min)	110.56±76.43
Bacterial culture (overlap count*, n)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37
<i>Staphylococcus aureus</i>	17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13

\*: When two strains were detected in one patient, each case was counted.

vs.  $1.00 \pm 0.82$  mg/dL,  $p < 0.001$ ),  $SCr_1$ 은 평균적으로  $14.6 \pm 9.2$  일 후에 측정되었다.  $SCr$ 은 성별에 따라 정상수치의 기준이 다르므로 남녀 환자를 구분해 보았을 때에도 두 군 모두에서 투여 후 유의하게  $SCr$ 이 증가한 것을 볼 수 있었으며(Male,  $n=36$ ;  $SCr_0$ :  $0.94 \pm 0.89$  vs.  $SCr_1$ :  $1.10 \pm 0.92$  mg/dL,  $p=0.004$ ; Female,  $n=12$ ;  $SCr_0$ :  $0.57 \pm 0.32$  vs.  $SCr_1$ :  $0.71 \pm 0.40$  mg/dL,  $p=0.005$ ) 남

**Table 2.** Classification of AKI group and Non-AKI group.

	Total(n, %)	Subgroup		
		Injury(n)	Risk(n)	Failure, Loss, ESRD(n)
AKI group	10 (20.8%)	8	2	0
non-AKI group	38 (79.2%)			

녀 각각 평균 15.7±9.9일, 11.3±6.1일 후에 측정된 값이었다 (Table 3).

SCr의 변화량 기준으로 48명의 환자를 분류하였을 때 RIFLE criteria 기준 급성 신손상이 나타난 AKI군은 10명(20.8%), 나타나지 않은 non-AKI군은 38명(79.2%)이었다. 세부적으로는 SCr<sub>1</sub>이 SCr<sub>0</sub>의 1.5배 이상 측정된 Risk군이 8명, Injury군이 2명이었으며, colistimethate 분무요법으로 인한 비가역적 신손상인 Failure, Loss, ESRD군은 없었다(Table 2).

### 치료 후 BUN, CrCl의 변화

Colistimethate 분무요법 후 CrCl<sub>1</sub>이 CrCl<sub>0</sub>보다 유의하게 감소하였으며(110.56±77.24 mL/min vs. 91.26±36.77 mL/min, p<0.001), BUN도 유의한 증가량(28.62±17.55 mg/dL vs. 40.15±24.26 mg/dL, p<0.001)을 보였다(Table 3).

### 치료 후 균의 음전률

Colistimethate의 유효 균종이 아닌 그람양성균 *Staphylococcus aureus*을 제외하고 분무요법 종료시점과 가장 근접한 세균검사의 자료를 수집하였을 때, *A.baumannii*는 검출된 37명의 환자 중 22명에서 음전되었고(59.5%), 치료 후에도 음전되지 않은 환자는 12명이었으며 사망이나 전원으로 알 수 없는 환자들이 4명이었다. *P.aeruginosa*는 13명의 검출환자 중 4명에서 균의 음전을 보였으며(30.8%) 9명의 환자가 치료 후에도 지속적으로 균이 동정되었다(Table 4).

### 각 군의 비교

평균연령은 AKI군에서 65.3±10.6세, non-AKI군에서 64.8±14.0세로 AKI군이 더 높은 연령대를 보였으나 통계적으로

**Table 4.** Microbiological outcomes of the study patients.

Culture bacteria	<i>A.baumannii</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Detected patients (n)	37	13
Negative patients after treatment (n)	22	4
Positive patients after treatment (n)	12	9
Unknown patients (Death or transfer, n)	4	0
Bacteriological clearance rate (%)	59.5	30.8

는 유의하지 않았다(p=0.512). 체중은 AKI군이 55.90±6.66 kg, non-AKI군이 61.31±9.60 kg, 체표면적(body surface area, BSA)은 AKI군이 1.59±0.13 m<sup>2</sup>, non-AKI군이 1.64±0.22 m<sup>2</sup> 이었으며 투여 기간은 AKI군이 11.9±4.7일, non-AKI군이 15.4±10.7일로 체중, 체표면적, 투여 기간 역시 통계적 유의성은 보이지 않았다(각 p=0.363, p=0.363, p=0.068). 평균용량은 AKI군보다 non-AKI군이 더 높았으나 유의한 차이는 없었고(182.85±58.40 mg/day vs. 232.53±89.96 mg/day, p=0.361), 신독성 약제(vancomycin, amphotericin B, aminoglycoside) 병용은 AKI군이 non-AKI군에 비해 더 높은 비율을 보였으나 통계적으로 유의성을 보이지는 않았다(AKI군 vs. non-AKI군; 10명 중 2명, 20.0% vs. 38명 중 6명, 15.8%, p=0.251). SCr<sub>0</sub>와 SCr<sub>1</sub>은 각 군간에 유의한 차이가 없었지만(AKI군 vs. non-AKI군; SCr<sub>0</sub> 0.59±0.40 mg/dL vs. 0.91±0.86 mg/dL, p=0.419; SCr<sub>1</sub> 1.14±0.80 mg/dL vs. 0.96±0.83 mg/dL, p=0.438), SCr의 평균 변화량은 AKI군 90.5±47.0%, non-AKI군 11.2±16.3%로 유의한 차이가 있었다(p=0.002). BUN<sub>0</sub>와 BUN<sub>1</sub>도 각 군간에 유의한 차이가 없었지만(AKI군 vs. non-AKI군; BUN<sub>0</sub> 25.98±19.80 mg/dL vs. 30.19±18.45 mg/dL, p=0.917; BUN<sub>1</sub> 42.87±22.99 mg/dL vs. 39.87±25.54 mg/dL, p=0.559), BUN의 평균 변화량은 AKI군 178.0±314.1%, non-AKI군 38.5±41.6%로 유의한 차이가 있었다(p<0.001). CrCl은 투여 후 AKI군에서 더 큰 폭으로 감소하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(AKI군 vs. non-AKI군; CrCl<sub>0</sub> mL/min 150.89±116.22 vs. 100.07±60.70 mL/min, p=0.001; CrCl<sub>1</sub> 83.46±65.40 mL/min vs. 92.69±64.61 mL/min, p=0.652; 평균 변화량 -45.2±10.4%

**Table 3.** Changes of renal function of patients administered nebulized colistimethate.

	Before administration (0)	After administration (1)	p-value	Mean measurement period (days)
SCr (mg/dL)				
Total (n=48)	0.85±0.80	1.00±0.82	<0.001	14.6±9.2
Male (n=36)	0.94±0.89	1.10±0.92	0.004	15.7±9.9
Female (n=12)	0.57±0.32	0.71±0.40	0.005	11.3±6.1
CrCl (mL/min)	110.56±77.24	91.26±36.77	<0.001	14.6±9.2
BUN (mg/dL)	28.62±17.55	40.15±24.26	<0.001	9.1±8.6

**Table 5.** Comparison of clinical parameters between AKI group and Non-AKI group.

	AKI group (n=10)	non-AKI group (n=38)	p-value
Age (years)	65.3±10.6	64.8±14.0	0.512
Body weight (kg)	55.90±6.66	61.31±9.60	0.363
BSA <sup>a</sup> (m <sup>2</sup> )	1.59±0.13	1.64±0.22	0.976
Duration of treatment (days)	11.9±4.7	15.4±10.7	0.068
Dose (mg/day)	182.85±58.40	232.53±89.96	0.361
Concomitant nephrotoxicity drugs <sup>b</sup>	2명(20.0%)	6명(15.8%)	0.251
SCr			
SCr <sub>0</sub> (mg/dL)	0.59±0.40	0.91±0.86	0.419
SCr <sub>1</sub> (mg/dL)	1.14±0.80	0.96±0.83	0.438
ΔSCr(%)	90.5±47.0	11.2±16.3	0.002
BUN			
BUN <sub>0</sub> (mg/dL)	25.98±19.80	30.19±18.45	0.917
BUN <sub>1</sub> (mg/dL)	42.87±22.99	39.87±25.54	0.519
ΔBUN(%)	178.0±314.1	38.5±41.6	<0.001
CrCl			
CrCl <sub>0</sub> (mL/min)	150.89±116.22	100.07±60.70	0.001
CrCl <sub>1</sub> (mL/min)	83.46±65.40	92.69±64.61	0.652
ΔCrCl (%)	-45.2±10.4	-8.12±13.6	0.257
Bacteriological clearance rate			
<i>A.baumannii</i>	57.1%(4/7)	60.0%(18/30)	0.809
<i>P.aeruginosa</i>	25.0%(1/4)	37.5%(3/8)	0.401

<sup>a</sup>: Body surface area

<sup>b</sup>: Vancomycin, Amphotericin B, Aminoglycoside

vs.  $-8.12 \pm 13.6\%$ ,  $p=0.257$ ). AKI군에서 *A.baumannii*가 검출된 환자는 총 7명이었는데, colistimethate 분무요법 후 4명의 환자(57.1%)에서 균이 음전되었다. Non-AKI군에서는 *A.baumannii*가 검출된 30명의 환자 중 18명이 음전되어 60.0%의 음전율을 보였다. *P.aeruginosa*는 AKI군에서 25.0% (검출된 4명 중 1명 음전), non-AKI군에서 37.5% (검출된 8명 중 3명 음전)되었으며, 두 군중에서 균간의 음전율은 유의한 차이가 없었다(*A.baumannii*  $p=0.809$ , *P.aeruginosa*  $p=0.401$ ; Table 5).

## 고 찰

사용이 지속적으로 증가할 것으로 보인다. 현재 다제내성 그람 음성균 치료에 사용 가능한 항생제는 매우 제한적이므로<sup>21)</sup> 대체약이 나오기 전까지는 colistimethate의 그러나 여전히 정맥 투여시의 33-60%에 이르는 신독성이 문제가 되고 있어<sup>19,20)</sup> 다제내성균이 호흡기에 감염되었을 경우 colistimethate 분무요법을 시행하는 것이 주목받고 있으며, 분무요법의 유효성에 대한 연구들<sup>14-16,26)</sup>이 진행되고 있다. 2005년 Berlana 등은 다제내성 *A.baumannii*에 감염된 33명의 폐렴 환자에게 colistimethate 분무요법을 단독 또는 보조요법으로 사용해 모

든 환자에서 *A.baumannii* 박멸이 나타났다고 보고하였다.<sup>26)</sup> 2005년 Kwa 등도 다제내성 *A.baumannii* 및 *P.aeruginosa*에 감염된 21명의 환자에서 보조적인 colistimethate 분무요법을 통해 *A.baumannii* 85.7%, *P.aeruginosa* 57.1%의 microbiological response를 확인하였다.<sup>14)</sup> 2011년 Reinout Naesens 등이 시행한 원내 폐렴의 colistimethate 치료에 분무요법 단독치료군, 정맥 내 투여 단독치료군, 병용군으로 구분하여 비교한 연구에서는 분무요법 단독치료군 100%, 정맥 내 투여 단독치료군 40%, 병용군 78%의 임상적 반응을 보였다.<sup>15)</sup> 2013년 Tumbarello 등은 VAP 환자들에서 colistimethate 정맥 내 투여 단독군과 분무요법 병용투여군을 비교하여 병용투여군에서 임상적 반응률이 더 높았으며(분무요법 병용투여군 vs. 정맥투여 단독군; 69.2% vs 54.8%,  $p=0.03$ ) 인공호흡기 적용일수가 유의하게 짧았고(8일 vs 12일,  $p=0.001$ ), 균 음전율도 더 높았으므로(63.4% vs 50%,  $p=0.08$ ) 분무요법이 정맥 내 투여에 비해 더 효과가 있다고 발표하였다.<sup>16)</sup> 국내 다제내성균 VAP 환자의 분무요법 치료에서도 84.6%의 높은 음전율을 보였다.<sup>27)</sup> 위와 같이 여러 문헌고찰을 통해 colistimethate 분무요법의 효과를 확인할 수 있었으나, 신독성을 포함한 전신 독성에 대하여 평가한 연구는 많지 않았다.

본 연구는 colistimethate를 정맥 내 투여 시 가장 문제가 되었던 신독성이 분무요법 단독 투여 시에도 나타나는지 RIFLE을 기준으로 확인하고자 하였다.

분무요법 후 48명 중 10명(20.8%)이 급성 신손상이 발생하였으며 중환자실에 재실 중인 35명 내에서도 거의 같은 비율로 급성 신손상이 발생하였다(35명 중 7명, 20%). 문헌조사에 따른 정맥 내 투여로 인한 AKI 발생률(33-60%)<sup>19,20</sup>보다는 적은 수치이나, 국내 환자를 대상으로 한 문헌들이 아니며 Akajagbor의 연구<sup>19</sup>는 중환자만을 대상으로 하여 본 연구와 직접적인 비교는 어렵다. 그러나 최근 발표된 국내의 정맥 내 투여 환자와 분무요법 환자의 비교연구에서도 정맥 내 투여에서 AKI가 더 높은 비율(62% vs. 47%,  $p>0.05$ )로 발생하였으며, 정맥 내 투여군에서 Risk 단계가 15%, 분무요법은 45%인 반면 Failure 단계는 정맥 내 투여군이 33%, 분무요법군이 10%였다.<sup>28</sup>) 이를 종합하여 볼 때 정맥 내 투여보다 분무요법의 신독성이 적다고 할 수 있다. 또한 본 연구에서 대상 환자들의 SCr 및 BUN이 colistimethate 분무요법 후 유의하게 증가하였으나(각각  $p<0.001$ ) 해당 병원의 원내기준(BUN; 남자 8.5-22 mg/dL, 여자 7.3-20.5 mg/dL; SCr 남자 0.68-1.19 mg/dL, 여자 0.49-0.91 mg/dL)상 정상범위 내의 변화였으며, 대상 환자들의 대다수가 중증 질환으로 다양한 약제를 병용한다는 점을 감안한다면 SCr 증가에 미치는 colistimethate 분무요법의 영향은 더욱 적었을 것으로 사료된다.

이번 연구에서 Colistimethate 분무요법 후의 균 음전율을 통하여(*A.baumannii* 59.5%, *P.aeruginosa* 30.8%) colistimethate 분무요법 단독으로서도 치료효과가 있음을 알 수 있었다.

*A.baumannii*의 음전율이 *P.aeruginosa* 보다 더 높았던(85.7% vs. 57.1%) Kwa의 연구 결과<sup>14</sup>)와 유사하게 본 연구에서도 *A.baumannii*의 음전율이 더 높았으므로 앞으로 다제내성 그람 음성균의 균 종에 따른 적절한 용량이나 투여기간, 병용약제에 대한 기준 선정을 위해 추가적인 연구가 필요하겠다.

선행연구 및 본 연구의 결과를 통해 colistimethate 분무요법이 다제내성 그람음성균의 감염에 효과를 나타내면서 신독성이 적다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 secondary endpoint로 분석한 위험인자에서는 환자의 나이가 많을수록, 투여기간이 길수록, 용량이 많을수록 신기능이 악화될 것이라는 가설을 세웠으나 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으므로 신기능 악화 유발 위험인자로서 언급할 수 없었다. 또한 본 연구에서 같은 용량을 투여하는 환자들 간의 연령이나 투여 전 신기능 등에서 공통점을 찾을 수 없었고 투여된 기간 및 용량의 산포도가 큰 것을 미루어 볼 때, 현재 colistimethate 분무요법에 대한 명확한 치료 guideline이 필요함을 알 수 있었다.

본 연구는 분무요법만으로 인한 AKI 발생율을 관찰하기 위한 목적으로 시행된 연구로서, 정맥 내 투여로 인한 신기능 변화를 배제하기 위하여 정맥 내 투여를 병용하는 환자들을 제

외하였고, RIFLE을 적용하기 위해 SCr 수치에 변동을 주는 신대체요법 적용환자를 제외하였다. 그렇기에 환자수(n=48)가 많지 않아 각 군간의 연령, 용량, 투여기간의 유의한 통계적 차이를 찾을 수 없었다( $p>0.05$ ). 또한 실제 colistimethate 분무요법은 신기능 저하로 인해 정맥 내 투여를 할 수 없는 환자들에게 대안으로 사용하거나 용량을 늘릴 수 없는 환자들에게 병용 투여하는 경우가 많으므로, 추후 충분한 환자군을 모집하여 정맥 내 투여군, 분무요법 단독투여군, 병용요법 군을 비교 분석하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이 외에도 후향적 연구로서 기저질환에 따른 분류나 vancomycin, amphotericin B, aminoglycoside 외에 신독성을 유발할 수 있는 다양한 병용약제 분석을 시행하지 못한 한계가 있다. 따라서 장기적이고 전향적인 연구를 통해 colistimethate 투여 전부터 신기능이 저하되어 있던 환자, 고혈압, 당뇨 등 특정 기저질환을 가진 환자를 분류하여 관찰해야 하며, 비스테로이드성 소염진통제나 항암제 등 다양한 신독성 유발 약제를 모두 포함시킨 추가적인 연구를 진행하여 colistimethate 분무요법의 안전성을 확립해야 하겠다.

## 결론

본 연구에서는 국내 한 상급 종합병원 환자들을 대상으로 colistimethate 분무요법 후 급성 신손상 발생율을 후향적으로 분석하였다. 급성 신손상 여부는 RIFLE criteria에 의거하였으며, 분무요법 후 급성 신손상 발생률은 20.8%이었다.

본 연구는 colistimethate 분무요법의 유해반응에 초점을 두고 신장에 대한 안전성을 국내 환자를 대상으로 확인하였다는 것에 의의가 있다. 추후 더 많은 환자를 대상으로 전향적 연구를 진행하여 최대의 효과와 최소의 유해반응을 나타내는 용량 및 투여기간 등의 프로토콜 수립과 다양한 위험인자를 분석하는 것이 필요하겠다.

## 참고문헌

1. 대한감염학회: 항생제의 길잡이 제3판 p352.
2. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Inf Dis.* 2006;6(9):589-601.
3. Schindler M, Osborn MJ. Interaction of divalent cations and polymyxin B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979;18(20):4425-30.
4. Brown JM, Dorman DC, Roy LP. Acute renal failure due to overdosage of colistin. *Med J Austral* 1970;2(20):923-24.
5. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit care* 2006;10(1):1.
6. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in

- critically ill patients. *Crit Care* 2003;7(5):1.
7. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative-bacterial infections. *Clin Inf Dis* 2005;40(9):1333-41.
  8. Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp. infections. *Exp Opin Pharmaco* 2003;4(8):1289-96.
  9. Martínez-García MÁ. Nebulized Antibiotic Therapy. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2014;50(10):415-6.
  10. Sabuda DM, Laupland K, Pitout J, *et al.* Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Inf Dis Med Microbio* 2008;19(6):413-8.
  11. Steinfurt DP, Steinfurt C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Int Med J* 2007;37(7):495-8.
  12. Lu Q, Girardi C, Zhang M, *et al.* Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Int Care Med* 2010;36(7):1147-55.
  13. Lu Q, Luo R, Bodin L, *et al.* Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Am Soc Anesth* 2012;117(6):1335-47.
  14. Kwa AL, Loh C, Low JG, *et al.* Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Inf Dis* 2005;41(5): 754-7.
  15. Naesens R, Vlieghe E, Verbrugghe W, *et al.* A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Inf Dis* 2011;11(1):317.
  16. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, *et al.* Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *CHEST J* 2013;144(6):1768-75.
  17. Insert paper: SamChunDang Pharm. Co., Ltd.
  18. Kim DK, Joo KW, Acute Kidney Injury: Clinical Practice Guidelines. *Korean J Med* 2015; 88(4):357-62.
  19. 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 Inf Dis* 2013;57(9):1300-03.
  20. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, *et al.* Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Chemoth* 2010;54(10):4503-05.
  21. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacoth* 2004; 38(9):1449-59.
  22. Appel GB, Neu HC. The nephrotoxicity of antimicrobial agents. *New Engl J Med* 1977;296(13):722-8.
  23. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicro Chemoth* 1993;32(2):325-4.
  24. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. *Med Toxicol Adve Drug Expe* 1988;3(5):376-386.
  25. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicro Chemoth* 2002;49(suppl1):37-41
  26. Berlana D, Llop JM, Fort E, *et al.* Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health-syst Pharm* 2005;62(1):39-47.
  27. Park, S. Y., *et al.* Clinical Effectiveness and Nephrotoxicity of Aerosolized Colistin Treatment in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *Korean J Critical Care Med* 2016, 31.3: 208-220.
  28. Cho, A Young *et al.* Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Acute Kidney Injury after Intravenous versus Inhaled Colistin Therapy. *Kidney Research and Clinical Practice* 35.4 (2016):229-232. PMC. Web. 21 Apr. 2017.