호중구감소성 발열 환자에서 Cefepime의 집단 약동학

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 약리학교실¹, 서울아산병원 임상연구지원센터²

이동건, 최수미, 유진홍, 임동석¹, 배균섭², 신완식, 김춘추

=Abstract=

Population Pharmacokinetics of Cefepime in Febrile Neutropenic Patients

Dong-Gun Lee, Su Mi Choi, Jin-Hong Yoo, Dong-Seok Yim¹,
Kyun-Seop Bae², Wan-Shik Shin, Chun-Choo Kim

Departments of Internal Medicine & ¹Pharmacology, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, ²Clinical Research Support Center, Asan Medical Center

Background : Cefepime is a broad spectrum cephalosporin that is used for various pathogens including *Pseudomonas aeruginosa*. Its dosing regimen in Korea has been confined to 2 g q 12 h due to the reimbursement guidelines set for budget containment. To find out scientific guideline for cefepime dosage in Korean patients, knowledge on its population pharmacokinetics is a useful reference.

Methods : We recruited 51 febrile neutropenic patients with hematologic malignancy. For the control of their infections, cefepime was given together with other antibiotics. Peak (1-3 h after dosing) and trough (around 6 h after dosing) blood samples per patients were taken for the mixed effect modeling analysis using NONMEM Ver. V. Simulation based upon the population parameters was performed and 500 patients data made up thereafter were tested for the time over MIC (TOM) 2, 4, 8 mg/L.

Results : CL was proportional to CL_{cr}, but V_d was not explained by any of the covariates. At the MIC of 2 mg/L, TOM was greater than 40% of dosing interval in all simulated patients. At the MIC of 4 and 8 mg/L, 92% and 67% of the simulated patients had TOM greater than 40% of dosing interval respectively.

Discussion : The present study is the first report of population pharmacokinetics of cefepime in febrile neutropenic patients. We expect that this result will be used as a fundamental data for the rational pharmacotherapy of high-cost antibiotics in Korea.

Key Words : Cefepime, Population, Pharmacokinetics, NONMEM, Neutropenia.

교신저자 : 임동석

소 속 : 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 서울특별시 서초구 반포동 505번지 (우편번호 137-701)

전 화 : (02) 590-1200 Fax : (02) 536-2485 E-mail : yimds@catholic.ac.kr

서 론

Cefepime은 Enterobacteriaceae 와 *Pseudomonas aeruginosa* 에 효과적이며 또한 1, 2 세대 세팔로스포린계 항생제와 같이 그람양성균에도 효과적인 광범위 세팔로스포린계 항생제이다^{1,2)}.

Cefepime 은 비경구 투여 후 선형적인 약동학을 나타내며 주고 신장으로 배설되고 반감기는 정상 신기능을 가진 환자에서 약 2시간 가량으로 알려져 있다³⁾. Cefepime 의 용량 용법은 미국의 경우 2 g씩 매 12시간마다 또는 8시간마다 투여하는 것으로 허가되어 있다⁴⁾. 그러나 국내에서는 고가항생제의 투여를 억제하는 보험 정책으로 인해 2 g씩 12시간 간격으로 투여하는 용법만이 허용되고 있다. 따라서 국내 환자들의 경우 대부분 원인균이나 환자의 특성, 증상의 경중에 무관하게 2 g 씩 12시간 간격의 동일한 용량용법으로 치료받고 있다. 이러한 치료법이 적절한 것인지를 검증하기 위한 기본적 자료로 임상 효과 뿐 아니라 약물의 AUC, 최저농도, 이들과 세균의 MIC와의 정량적 관계 등이 필요하다. 그러나 국내 환자에서 cefepime의 집단약동학에 대하여 전혀 보고된 바 없으므로 연구자들은 상기 용량·용법으로 치료받고 있는 호중구감소성 발열 환자들을 대상으로 mixed effect model (NONMEM V.5.0) 기법으로 본 연구를 수행하였다.

피험자 및 방법

피험자 : 가톨릭 조혈모세포이식센터에 입원한 성인 혈액종양 환자들 중 항암화학요법이나 조혈모세포이식을 받고 호중구감소성 발열로 치료받고 있던 51명의 환자(남 27명, 여 24명, 평균 연령 33 ± 11 세)를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 호중구 감소증 발생 이전부터 발열이 있던 환자나 세팔로스포린 제제에 알러지가 있는 환자는 제외하

였다. 항암화학요법이나 조혈모세포이식을 받을 수 있기 위해서는 creatinine clearance 가 50 mL/min 이상이며 간기능의 심한 이상이 없어야 했다 (AST 또는 ALT < 정상 상한치의 5배, Total bilirubin < 2.5 mg/dL).

이들의 치료를 위해 cefepime 2 g을 매 12시간마다 i.v. bolus 로 투여하였다. 함께 투여한 약물 들로는 cyclosporine (10명), amikacin (29명) and corticosteroids (24명) 순이었다. 이 외에도 환자에 따라 항생제로 carumonam, teicoplanin, acyclovir, itraconazole, amphoterecin B, ornidazole, metronidazole 등을 함께 투여하였다.

채 혈 : 환자들의 건강 상태가 전반적으로 악화되어 있는 편이었으므로 채혈은 최고 혈중 농도 (분포기가 끝난 후 채혈) 와 최저 혈중 농도 (주입 후 5-9시간 사이) 의 2회만 실시하였다. 기존의 약동학적 자료들을 참조할 때, 최고 농도를 위한 채혈은 주입 후 1.5시간 이후에 하면 급격히 농도가 감소하는 분포기를 피할 수 있을 것으로 판단하였다. 최저 농도를 위한 채혈을 9시간 이후에 하지 않은 것은 약물 농도가 측정 한계 (LOQ, 0.5 mg/L)이하로 떨어지는 것을 피하기 위해서였다. 이와 같이 환자 1인당 2회만을 채혈하였으므로 집단약동학 분석을 위해 1-compartment model을 사용하였다. 본 연구 계획서는 성모병원 임상심사위원회의 심의를 통하여 승인 받았다.

Cefepime 혈장 농도 측정 : Cefepime 의 농도는 이전에 보고된⁵⁾ 방법에 근거하여 UV 270 nm 에서 측정하였으며 interbatch 및 intrabatch variation은 각기 5% 미만이었다. 스탠다드 곡선의 범위는 0.5 에서 100 mg/L 까지였으며 QC 시료는 2, 15, 30 mg/L 을 사용하였다.

자료의 분석 : 환자 1인당 2회의 채혈로부터 집단약동학적 파라미터의 분포를 파악하기 위하여 mixed effect method (NONMEM Ver. 5)⁶⁾를 이용하였다.

(1) Error 모델

1-compartment 모델로서 정맥주입하므로 PREDPP subroutine 중 ADVAN1 TRANS2를 사용하였고 interindividual variability 는 다음과 같은 수식으로 나타내었다.

$$\begin{aligned} CL_j &= CL_{pop} \times e^{\eta_{CL}} \\ Vd_j &= Vd_{pop} \times e^{\eta_{Vd}} \end{aligned}$$

이 때 CL_j 과 Vd_j 는 j 번째 환자에서의 파라미터 값을 의미하고 CL_{pop} 과 Vd_{pop} 은 각 체중, 연령 등과 같은 개인별 covariates 들로 예측된 값을 의미한다. η_{CL} and η_{Vd} 은 상호 독립적인 random-error 변수로서 평균값 0이고 분산으로 각각 ω_{CL}^2 와 ω_{Vd}^2 를 갖는다고 설정하였다.

관찰된 실제 혈장 농도와 위의 수식에서 CL_j 와 Vd_j 의 함수로 예측된 값의 차이를 나타내는 잔차(residual error)는 다음과 같이 나타내었다.

$$C_{ij} = C_{ij (pred)} \times e^{\epsilon_{ij}}$$

이 때 C_{ij} 는 j 번째 환자에서 관찰된 i 번째 농도로서 $C_{ij (pred)}$ 는 그 환자의 약동학적 파라미터 (CL_j and Vd_j), 투여용량, 채혈 시간 등에 의해 예측된 농도이다. 잔차를 나타내는 ϵ_{ij} 는 평균값 0, 분산 σ^2 로서 intraindividual variation 이나 기타 error 들에 의해 일어나는 모든 차이를 설명한다.

(2) Covariate 모델 작성

NONMEM 분석의 첫 단계로, 어떤 covariate도 사용하지 않은 기본적인 structural model을 POSTHOC option을 이용하여 검정하였다. Vd 와 CL 에 대한 각 환자의 eta 값들과 체중, 성별, hydration, CL_{cr} (estimated with Cockcroft &

Gault의 근사식으로 예측한 것이며 최대값은 9 L/h로 한정하였음), 면역억제제 사용 여부 등의 covariate와의 연관성을 관찰하였다. 여기서 관련성이 의심되는 covariate들을 Vd_{pop} , CL_{pop} 에 미치는 영향을 검토하고 $p < 0.05$ (MVO의 변화 > 3.84) 인 covariate를 최종적으로 선택하였다.

(3) Simulation

위 과정을 통하여 호중구감소증 환자에서의 집단약동학적 파라미터들의 분포와 그 영향을 미치는 covariate 등을 결정한 후 이 때 얻어진 집단약동학적 파라미터들을 이용하여 500 명의 가상 환자에서 cefepime 2 g을 매 12시간마다 투여할 때 항정상상태 혈장 농도 데이터 발생시켰다. 이 과정은 NONMEM의 \$SIMULATION 기능을 사용하여 수행했으며 각 가상 환자 1명에서 0, 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 시간에 측정된 혈장 농도를 발생시켰다. 또 이렇게 발생시킨 가상 혈장농도 값들로부터 가상 환자 개개인의 Vd , CL 를 구하고 (POSTHOC option 사용하여 η_{Vd} , η_{CL} 값을 찾아서 계산함) 이로부터 혈장 약물 농도가 *Pseudomonas aeruginosa*의 MIC 보다 높게 유지되는 시간 (Time over MIC, TOM)을 최종적으로 구했다. Time over MIC의 계산식은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} TOM &= \{ \log (2000/Vd / (1 - e^{-(CL/Vd \times 12)})) \\ &\quad \times 0.85 \} - \log (MIC) / (CL/Vd) \end{aligned}$$

여기서 log는 자연대수이며 2000 (mg)은 1회 투여량, 12는 투여 간격, 0.85는 cefepime의 유리 분획이 약 85% 인 것으로 간주한⁷⁾ 수치이다. Vd 와 CL 는 각 가상환자의 η_{Vd} , η_{CL} 값으로 계산된 개인별 약동학적 파라미터이고 MIC의 단위는 혈장농도와 마찬가지로 mg/L 였다. 국내 농동균 균주의 MIC 분포에 관한 자료를 구할 수 없었으므로

Table 1. Distribution of population pharmacokinetic parameters of cefepime in febrile neutropenic patients

Parameter	Meaning	Estimated Value	S. E.	95% C. I.
Structural				
θ_1	Clearance (L/h) = $\theta_1 \times \text{CLcr}$	1.4	0.102	1.196-1.604
θ_2	Vd (L) = θ_2	23.9	1.85	20.2-27.6
Variance				
ω_{CL}^2	Interindividual variability in CL	0.259	0.065	0.129-0.389
ω_{Vd}^2	Interindividual variability in Vd	0.249	0.085	0.079-0.419
σ^2	Residual variability	0.034	0.0135	0.007-0.061
Covariance	Covariance between η_{CL} and η_{Vd}	0.238	0.013	0.212-0.264

Ambrose 등⁸⁾의 보고를 참조하여 중앙값으로 가정한 2 mg/L 및 그 2배, 4배에 해당하는 4, 8 mg/L에서의 TOM의 분포를 히스토그램으로 나타내었다.

혈장농도 (2 g i.v. q 12h) 데이터를 발생시켰다. 녹농균의 가상의 MIC로 주어진 2, 4, 8 mg/L에서의 TOM의 분포는 그림 2에 나타난 바와 같다. 2 mg/L의 경우 모든 환자에서 TOM이 투여간

결 과

(1) Cefepime의 집단 약동학

51명 환자 중 1명은 채혈 시간 기록이 누락되어 제외하였고 나머지 50명에서 Vd와 CL에 영향을 미치는 covariate를 검토한 결과 CLcr만이 CL과 비례함을 알 수 있었다. Vd에 대한 체중의 영향은 인정되지 않았으며 이는 peak 농도에서 개인차가 매우 크게 나타난 것과 합치하는 소견이었다. 이외에 환자의 성별, 연령, 투여 약물 등의 영향은 인정되지 않았다. 최종적으로 얻어진 모델은 표 1과 같으며 scattergram은 그림 1에 도시하였다.

(2) 시뮬레이션

50명의 환자에서 얻어진 집단약동학적 파라미터들의 평균과 분포에 관한 정보를 바탕으로 시뮬레이션한 500명의 가상환자에서 항정상태 cefepime

Fig. 1. Scatterplots obtained in the population pharmacokinetic analysis of cefepime.

DV: observed concentrations
 PRED: predicted concentrations
 IPRED: concentrations predicted using the individual etas
 WRES: weighted residuals
 IWRES: individual weighted residuals

Fig. 2. Frequency distribution of the time over MIC in 500 simulated patients.

격의 40% 이상이였다. 이에 비해 MIC 4 mg/L, 8 mg/L 에서는 TOM이 40% 인 경우는 각기 92%, 67%로 나타났다. TOM이 투여간격의 70% 이상이 되는 환자 비율은 MIC 2, 4, 8 mg/L 에서 각기 58%, 32%, 10% 였다.

토 의

항생제 치료를 받는 환자의 경우, 개개인의 약동학적 파라미터들은 많은 차이가 있으며 젊고 건강한 자원자에서 얻어진 약동학적 정보들을 환자 치료에 바로 적용시킬 수는 없다. 본 연구에서 cefepime을 12시간마다 2 gram 씩 투여하는 방식으로

치료하였으나 이러한 용량용법이 적절한 것인지에 대해서도 별다른 검증이 이루어진 것은 아니다.

본 연구 결과, 한국인 호중구감소성 발열환자에 서의 cefepime 청소율은 신기능에 비례했으나 분포용적을 설명할 수 있는 covariate는 찾을 수 없었다. 본 연구에서 사용된 환자 개개인의 혈장농도 값들을 살펴보면 환자들에서 투여 후 1-2시간에 얻어진 최고혈중농도가 지나치게 다양한 범위로 나타나서 이를 설명 가능한 covariate를 찾는 데 실패한 것으로 추정된다. Cefepime에 대한 집단약동학 연구자료 자체가 드물며 호중구감소증 상태의 환자들에 대한 임상적 치료효과에 대한 보고는 많이 있으나 집단약동학적인 보고가 없었으므로 본 연구에서 관찰된 소견을 비교할 만한 자료는 찾을 수 없었다. 단, 환자들의 전반적 건강상태가 악화되어 있는 호중구감소증 상태에서 분포용적의 변이가 상당히 커진 것이라는 정도의 설명을 할 수 있을 것이다.

병원 감염에서 녹농균으로 인한 폐렴 등과 같은 중증 감염은 높은 사망률로 인해 보건의료 시스템 전체에도 적지 않은 부담이 되고 있다. 이러한 감염에 대해 적절한 화학요법을 시행치 못할 경우 임상적 실패 혹은 내성균 유발 등의 결과를 초래할 수 있음이 알려져 있다^{9,10)}. 임상에서 병원균의 감수성 검사는 대개 정량적이기 보다는 감수성/내성 여부만을 판단하는 선이며 환자에서 병원체를 분리할 수 있는 경우는 드문 편이므로 실제 임상에서 이를 항균화학요법에 적용하기는 힘들다. 본 연구에서는 국내에서 수집된 녹농균주들의 MIC 자료를 적용할 수 없어서 일정 수치의 MIC 값들을 대입하여 가상 환자군에서의 TOM을 살펴보았다. 저자들은 현재 가톨릭 조혈모세포이식센터에서 분리된 약 100 주의 녹농균에 대한 cefepime MIC 검사를 시행하고 있으며 향후 이 연구의 결과를 본 집단약동학 연구에 적용하여 실제 임상에서 다양한 균주의 녹농균에 의한 감염 시 환자들에서의

TOM 분포를 시뮬레이션할 계획이다.

일반적으로, 항균제의 약효를 약동학과 관련하여 설명하기 위해서는 혈중 약물농도가 병원균의 MIC 이상으로 유지되는 시간 (TOM; time over MIC), 최고 혈중농도와 MIC와의 비, 약물의 AUC와 MIC의 비 등이 쓰이고 있다. Cephalosporin 계열 항생제는 이른바 시간의존성 살균력 (time dependent killing)의 특성을 갖고 있어서 약물 농도가 특정한 값 - 예를 들면 MIC의 2배 혹은 4배 - 을 넘어서면 그 이상 혈중 농도를 높여도 효과는 더 이상 증대되지 않는다고 알려져 있다¹¹⁾. Enterobacteriaceae나 녹농균에 있어서 항균효과는 TOM이 투여간격의 35% 이상만 되면 나타나고 60-70% 선에서 최대의 효과를 내는 것으로 알려져 있으며¹²⁾ 일반적으로 면역기능이 저하된 환자에서 정상적인 환자보다 더 큰 TOM이 필요할 것으로 믿어지고 있다.

실제 입원 환자를 대상으로 한 항균 화학요법은 대부분의 경우 2가지 이상의 제제를 동시에 투여하는 병용요법 (combination therapy)으로 행해지고 있다. 일부의 연구자들은 병용요법에 의해 녹농균의 내성균주 출현이 늦추어질 수 있다고 보고하고 있으나⁹⁾ 단독요법에 비해 나은 점이 없었다는 연구 결과도 알려져 있다¹³⁻¹⁶⁾. 본 연구에 참여한 환자들의 경우 임상적으로 감염이 의심되는 경우 혈액배양에 의한 확진 이전에 치료에 돌입하였으며, 절반 이상의 환자에서 amikacin을 함께 투여했고 일부는 teicoplanin을 쓰는 등 환자들의 심한 면역저하 상태로 인해 광범위 항균제와 경우에 따라 항진균제까지 사용했다.

결론적으로, 본 연구를 통하여 현재 국내에서 행해지고 있는 2 g q 12 h의 cefepime 용법이 어떠한 혈중 약물 농도 분포를 나타낼지를 시뮬레이션할 수 있었고 이는 향후 항균요법의 적절성을 제고하기 위한 기본적인 자료로 활용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Klugman KP, Saunders J, Khoosal M. *In-vitro activity of cefepime against bacterial pathogens from hospitalized patients. J Antimicrob Chemother* 1993;32(1):164-6.
2. Sanders WE, Jr., Tenney JH, Kessler RE. *Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. Clin Infect Dis* 1996;23(3):454-61.
3. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A. *Cefepime clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet* 1993;25(2):88-102.
4. *Cefepime package insert (Maxipime, Bristol-Meyers Squibb, US), Rev 5/97, Rec 8/97; Rev 1/98, Rec 6/98.*
5. Valassis IN, Parissi-Poulou M, Macheras P. *Quantitative determination of cefepime in plasma and vitreous fluid by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;721(2):249-55.
6. Boekmann AJ SL, Beal SL. *NONMEM User's Guide*. San Francisco: University of California at San Francisco; 1991.
7. Nakanomyo H, Esumi Y, Takaichi M, Seki H, Ninomiya S, Okamura Y, et al. [Study on the pharmacokinetics of cefepime (II)]. *Jpn J Antibiot* 1992;45(8):938-42.
8. Ambrose PG, Owens RC, Jr., Garvey MJ, Jones RN. *Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with cefepime. J Antimicrob Chemother* 2002;49(3):445-53.
9. Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC, Smith JA, Bowie WR, Sacks SL, et al. *Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy*

- versus carboxypenicillin-aminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(3):388-93.
10. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 4:S131-8.
 11. Nishida M, Murakawa T, Kamimura T, Okada N. Bactericidal activity of cephalosporins in an in vitro model simulating serum levels. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14(1):6-12.
 12. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22(1-2):89-96.
 13. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zim-merli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(6):1309-13.
 14. Bragman S, Sage R, Booth L, Noone P. Ceftazidime in the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Scand J Infect Dis* 1986;18(5):425-9.
 15. Pedersen SS, Koch C, Hoiby N, Rosendal K. An epidemic spread of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis centre. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(4):505-16.
 16. Bach MC, Cocchetto DM. Ceftazidime as single-agent therapy for gram-negative aerobic bacillary osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(10):1605-8.