

항생제의 약동학/약역학 : 기본 개념 및 임상응용

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 감염내과¹, 생명과학과²

이동건¹ · 신현호²

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibiotics :

General Concepts and Recent Advances

Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D.¹ and Hyun-Ho Shin, M.S.²

Division of Infectious Diseases¹, Department of Internal Medicine, Department of Biomedical Science²
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Pharmacokinetics (PK) of antibiotics can be considered as the absorption, distribution, and elimination of drug. Pharmacodynamics (PD) is the relationship between concentration of drug and the antimicrobial effect. Time course of antibiotic activity is a reflection of the interrelationship between PK and PD. Over the past decades, considerable data have been derived from in vitro, in vivo models and infected patients. The time course activity characteristics of concentration effect, and postantibiotic effects, determine the typical patterns of antibiotic activity according to the PD classification. Furthermore, the pattern of antibiotic activity over time is an important determinant of optimal dosage regimens. This review will focus on general concepts and the applications of PK/PD to antibiotic therapy.

Key Words : Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Antibiotics

서 론

약동학(pharmacokinetics)이란 약물의 흡수, 분포, 생체 내 변화 및 배설을 연구하는 분야이며 약역학(pharmacodynamics)은 생체에 대한 약물의 생리학적 및 생화학적 작용과 그 작용기전, 즉 약물이 일으키는 생체의 반응을 주로 연구하는 분야이다. 항생제에서의 약동학은 감염부위에서 시간에 따른 약물의 농도를 다루고 약역학은 항생제의 농도와 항균효과와의 관계를 주로 다룬다(1-3). 지난 수 십년간의 연구로 항생제 종류에 따라 시간에 따른 항균력의 차이가 다르다는 것이 확인되었고, 시간에 따른 항균효과 패턴이 적절한 용법, 용량을 결정하는 중요한 인자가 된다(4). 이 본 종설에서는 항생제(특히 항세균제를 중심으로) 약동학, 약역학에 대한 기본 개념과 항생제의 항균능력을

평가하는 여러 지표에 대한 해설과 이 지표들을 실제 임상에서 항균제의 효율적인 투여에 어떻게 응용하는지에 대해 기술하고자 한다.

항균력 측정

일반적으로 항생제가 살균력을 나타내려면 감염부위에 적절히 도달하여 병원균의 세포벽 내로 들어가 유효하게 높은 농도를 유지해야 하고 각각의 기전이 지향하는 목표물에 안착하여 억제작용을 수행함으로써 완수된다. 항생제가 세균을 억제할 수 있는 능력을 반영하는 지표로 항균력을 표시하고 있으며 다음과 같은 지표로 나타낸다(5).

1. 최소억제농도(Minimal Inhibitory Concentration, MIC)

MIC는 항균력을 측정하는 가장 기초적인 지표로 시험관내 세균 감수성 검사(in vitro sensitivity test)에서 미생물의 번식을 억제할 수 있는 항생제의 최저농도로 정의한다(6). 일반적으로 병원균이 어떤 항생제에 대하여 민감하다 혹은 감수성이 강하다는 것은 표준용량의 항균제를 투

Submitted 21 May 2008, Accepted 26 May 2008

Correspondence : Dong-Gun Lee, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, #62 Yoido-dong, Youngdungpo-gu, St. Mary's Hospital, Seoul, 150-713, Korea

Tel : +82-2-3779-1099, Fax : +82-2-780-3132

E-mail : symonlee@catholic.ac.kr

여한 후 혈청농도가 적어도 MIC의 4배 이상이 될 때를 말한다(7). 그러나 항생제의 MIC가 낮다고 해서 그 항생제가 반드시 유용한 것은 아니다(2). 그 이유로는 MIC 이상의 농도가 혈청에서 유지된다고 해도 많은 양이 혈청 단백질과 결합된 상태로 존재한다면 일부분만이 조직 내로 확산될 것이고 이런 상황에서는 MIC가 항균력의 지표가 될 수 없기 때문이다. 혈청내 항생제의 농도가 MIC 이상이라고 해도 뇌척수액, 전립선, 농양 등의 감염병소에서의 항생제 농도는 MIC 이하일 수 있고, 반대로 혈청내 농도가 MIC 이하라고 해도 소변이나 담즙의 경우에는 MIC보다 수배에서 수 백배의 농도로 충분히 농축된다. 또한 시험관내에서 측정된 MIC로는 생체내의 반응을 정확히 예측할 수 없다. 예를 들어 병원균이 시험관내에서는 aminoglycoside에 감수성이 있어도 감염병소가 산성이거나 혐기성일 때는 효과가 없다. 또 병원균의 양에 따라 항균력이 달라질 수도 있다. 병원균의 양이 많을 경우엔 일부에서 자연적 돌연변이가 생기고 항균제에 내성을 획득하게 되며, 항균제에 노출된 후 소수였던 내성균이 살아남는 선택과정을 통해 증식하게 된다. 더욱이 병원균의 양이 많은 경우 성장속도가 늦고 대사도 활발하지 않으며 결국 항생제에 대한 감수성이 떨어진다(inoculum effect). 반면 항생제의 농도가 증가할수록 역설적으로 살아남는 병원균의 수가 증가하는 현상을 Eagle effect라고 한다(5). MIC가 항균력을 정확하게 반영하지 못하는 또 다른 이유는 인공배지를 사용하고 있고 시간의 개념이 들어있지 않으며 항생제의 농도가 감소하지 않은 채로 일정하게 유지된다는 점, 적정 용량 혹은 투여간격을 결정하는데 정보를 주지 못하고 항생제에 노출된 후 지속되는 억제효과를 반영하지 못한다는 점 등이다(8). 또한 특정시간, 고정된 항생제 농도를 반영하는 단점이 있어 시간에 따라 변하는 항생제 농도에 따른 효과, 항생제 농도가 MIC보다 감소한 이후에도 항균력이 지속되는지 등에 대해 알지 못한다. 위와 같은 많은 제한이 있음에도 불구하고 방법상 간편하다는 점과 높은 재현성, 그리고 감염장소에서 유리형 항균제의 효능을 가장 유사하게 나타낼 수 있기 때문에 아직까지 널리 쓰이고 있다.

2. 최소살균농도(Minimal Bactericidal Concentration, MBC)

병원균의 양을 적어도 99.9% (즉 10^{5-6} /mL에서 $\leq 10^{2-3}$ /mL) 이상 감소시키는 항생제의 최소농도로 정의한다. 대부분의 살균 항생제는 MIC 농도로도 99.9% 이상 균을 감소시키기 때문에 MIC와 MBC는 같은 경우가 많다. 일반적으로 MIC만으로도 살균여부를 예측하는데 충분하지만 뇌수

막염, 심내막염, 호중구감소증 환자의 경우와 같이 숙주 방어기전의 결함으로 원인균을 제거하기 위해서 살균력이 높은 항생제를 사용할 필요가 있을 경우 지표로 사용된다. MBC가 MIC보다 높은 경우가 있는데 MBC/MIC가 32이상 일 때를 관용 현상(tolerance)이라고 하며 항생제의 살균력이 저하되어 정균작용만 있거나 세균의 생존력이 서서히 감소하는 현상으로 알려져 있다(5). 관용현상이 나타난 균주가 치료에 대한 반응이 불량하거나 예후가 더 나쁘다는 증거는 아직 없다(8).

3. 시간-살균곡선 연구(Time-kill study)

항생제를 투여한 후 시간대별로 살균량이 어떻게 변화할지를 측정하는 것도 항균력의 평가에 있어 중요한데, 기존의 MIC나 MBC로는 이러한 평가가 불가능하다. 왜냐하면 MIC와 MBC는 일정농도의 항생제에 하룻밤 동안 노출시킨 후 측정하기 때문이다. 시간대별 살균력을 보려면 time-kill study가 더 좋은 지표이며, 항생제 병용시에 상관관계가 있는지 알아보기 위한 방법으로 흔히 사용된다(5). 그러나 항생제를 일정한 농도로 맞추어 놓은 상태로 시행하기 때문에 항균제가 투입된 인체 내에서 항균제의 농도가 시간이 지날수록 감소하는 실제상황을 제대로 반영하지 못하고, 병원균이 자라기 위한 배지를 계속 공급하지 못하며 병원균의 대사산물이라는 변수를 처리하지 못한다는 단점이 있다(9, 10).

4. 지속효과(Persistent effect)

1) 항생제투여후 효과(Postantibiotic effect, PAE)

PAE는 세균을 항균제에 제한된 시간 동안 노출시키고 항균제를 제거한 후에도 세균의 성장은 계속 억제되는 현상으로 정의하며 이는 미생물이 항균제에 노출된 후 정상 활동으로 회복되는데 걸리는 시간을 의미한다. 특히 단백질과 핵산 합성을 억제하는 항균제(aminoglycoside, fluoroquinolone, tetracycline, clindamycin, rifampin)에서 PAE가 관찰된다. 그러나 세포벽에 작용하는 항균제(β -lactam, glycopeptide)는 그람양성균에서는 PAE가 관찰되지만 그람음성균에서는 PAE가 없거나 매우 짧다. Carbapenem 항균제는 예외적으로 그람음성균 특히 *P. aeruginosa*에서 PAE가 관찰된다(11-13). 지금까지 β -lactam 항균제가 그람음성균에 대해서 PAE가 없는 이유는 filament 형성이 관계된다고 알려져 왔지만 저자들의 실험에 의하면 filament 형성과는 관계없이 PAE가 없는 것으로 생각된다(14).

PAE는 시험관내에서와 생체내에서의 차이가 있는데 대부분 MIC아래(sub-MIC) 농도에 따른 부가작용에 의하고 백혈구가 있을 때 연장된다. 그러나 시험관내에 실험에서 PAE가 있다고 해서 생체내 PAE기간을 예측할 수는 없다(15). 사슬알균이 penicillin과 cephalosporin에 노출되었을 때 시험관내에선 PAE가 있지만 생체 내에선 관찰되지 않는다. 또한 긴 투여간격 혹은 반복투여로 aminoglycoside의 PAE가 감소하거나 사라지는 시험관내 실험결과가 생체 내에서는 확인되지 않았다(4, 16, 17).

2) Postantibiotic effect-subMIC effect (PAE-SME)

MIC 이하의 농도에서 항균제는 세균의 성장을 늦게 하고 형태학적 변화를 일으키며 PAE를 연장시킨다. 역시 시험관내에서보다 생체내에서의 PAE-SME가 더 길다(4, 12).

3) Postantibiotic leukocyte effect(PALE)

항균제에 노출된 후 세균은 백혈구의 세포내 식균이나 살균작용에 더 민감하기 때문에 PAE가 더 길어진다. 일반적으로 호중구가 있으면 그람 음성균에 대한 aminoglycoside와 fluoroquinolone의 PAE가 2배로 길어진다. 그러나 그람 음성균이 β -lactam에 노출되었을 경우 백혈구의 존재유무와 관계없이 PAE가 길어지지 않는다(4, 12).

약 동 학

약동학은 투여한 약물이 체내에서 흡수, 분포, 대사, 배설되는 정도를 수학적으로 표시하여 용량과 효과 그리고 체액내 약물농도와 의 관계를 양적으로 다룬다. 약동학적 지표는 최대의 효과, 최소의 이상반응을 나타내는 항생제의 용량과 투여간격을 결정하는데 도움이 된다. 항생제의 농도는 일반적으로 간질구획(interstitial compartment)와 세포내구획(intracellular compartment)로 구분할 수 있고 항생제의 특징에 따라 그 분포가 많이 다르다. 예를 들면 β -lactam계 항생제는 간질구획에 고농도로 존재하고 대개 혈청내 농도와 비슷하지만 세포내 액에는 농도가 낮다. Fluoroquinolone의 경우 간질내 및 혈청내 농도가 낮지만 세포내 농도는 높다. 그 외에 세균의 특징에 따라서 분포가 달라지는데, 대부분의 감염은 조직내에서 발생하고 대부분의 세균은 세포외에 존재하기 때문에 감염장소의 간질액내 항생제 농도가 효과를 나타내는 중요지표로 사용되어야 한다(18). 지금까지는 조직내 채균액(tissue homogenate)보다 혈청내 농도가 더 나은 지표로 이용되고 있는데, 조직내 채균액은 간질, 세포내, 혈관내 구획(compartment)이 합쳐진

것이고 이는 항생제가 세포내에 축적되는 정도에 따라 간질내 농도보다 저평가 혹은 과대평가될 수 있기 때문이다(19). 최근 간질내 항생제 농도를 측정하는 방법으로 microdialysis가 시도되고 있다(19, 20).

혈청내 단백결합능은 항균력에 영향을 미치는 중요한 약동학 요소 중의 하나다. 실험실에서 측정하는 항균제의 농도는 혈장단백질(알부민, α -1-acid glycoprotein, lipoprotein 등) 결합형과 유리형을 합친 농도이다. 그러나 감염장소에 있는 세균에 작용하여 항균력과 관계 있는 것은 유리형 뿐이다. 많은 연구에서 특정 세균에 대한 MIC와 생체내 효과는 유리형 항생제의 농도와 직접적인 관련이 있다고 알려져 있다(1, 2, 18).

동물과 사람 사이의 약동학의 차이 중 하나는 작은 동물일수록 항생제 제거율이 더 빨라져 반감기가 짧다는 것이다. 일반적으로 사람의 항생제 반감기는 생쥐보다 6-9배 더 느리다. 이런 차이는 동물감염모델에서의 치료결과에 영향을 미치기도 한다. 그러나 최근에는 uranyl nitrate를 이용해 세뇨관 손상을 유도해 사람과 비슷한 반감기를 모의하기도 한다(17, 18).

약동학/약역학에 따른 항생제 분류

항생제는 농도-시간에 따른 특징과 PAE에 따라 크게 3가지로 구분하고 각각의 효과를 예측할 수 있는 지표가 있다(Fig. 1, Table 1). 첫번째는 농도의존성이고 PAE가 긴 항생제로 aminoglycoside, fluoroquinolone, ketolide, daptomycin 등이 이에 속한다. 고농도에서 더 빠르고 광범위한 살균효과가 나타나므로 고용량을 투여함으로써 효과를 최

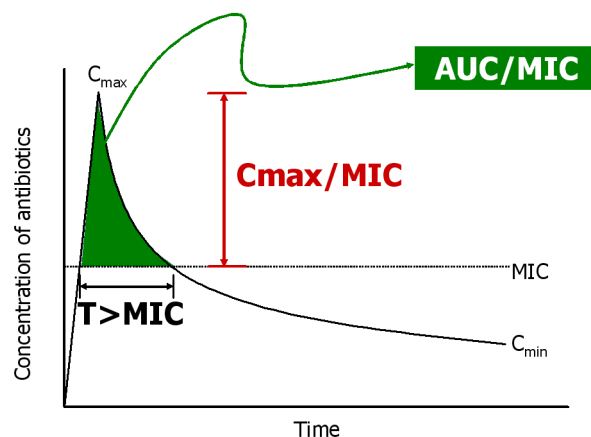


Fig. 1. Schematic presentation of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices in antibiotics: Cmax, peak concentration; Cmin, trough concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under the curve; T>MIC, time above the MIC.

Table 1. Classification of Antibiotics Based on Pharmacodynamics

Pattern of activity	Antibiotics	Goal of therapy and PK/PD parameter correlating with efficacy
Concentration dependent killing and moderate-to-prolonged persistent effects	Aminoglycoside, Fluoroquinolone, Daptomycin, Ketolide, Metronidazole	Maximize concentrations; 24hr ACU/ MIC & peak/MIC
Time dependent killing and minimal or no persistent effects	Penicillin, Cephalosporin, Carbapenem, Monobactam	Maximize duration of exposure; T>MIC
Time dependent killing and moderate-to-prolonged persistent effects	Macrolide, Clindamycin, Streptogramin, Glycopeptide, Oxazolidinone	Maximize amount of drug; 24hr AUC/MIC

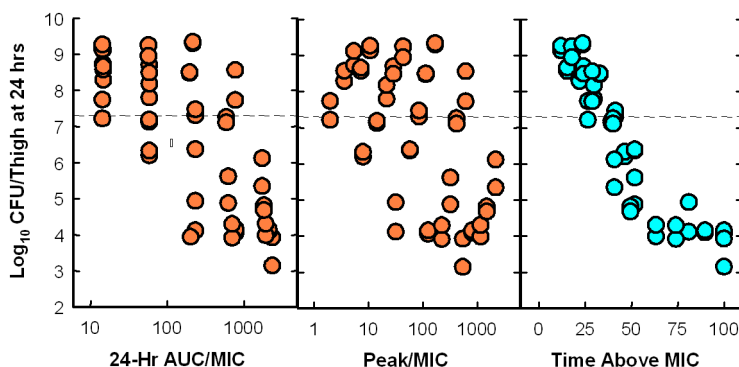


Fig. 2. Relationship between three pharmacokinetic/pharmacodynamic indices (peak/MIC, 24-hour AUC/MIC, percentage of time that serum levels exceed the MIC) and the number of *Klebsiella pneumoniae* ATCC 43816 in the lungs of neutropenic mice after 24-hour of therapy with ceftazidime.

대화할 수 있고 효과를 예측할 수 있는 약동학/약역학 지표는 peak/MIC, AUC/MIC이다. 두번째는 시간의존성이고 PAE가 거의 없거나 중등도인 항생제이고 β -lactam이 포함된다. 항생제 농도가 높다고 해서 살균력이 높아지는 것이 아니고 체내 노출기간을 높임으로써 효과를 최대화 할 수 있어 MIC이상을 유지하는 시간(T>MIC)이 지표로 사용된다. 마지막으로 시간의존성이면서 PAE가 긴 항생제가 있고 azithromycin, tetracycline, glycopeptide, clindamycin, glycylicycline 등이 속한다. 체내 높은 항균제 농도가 살균력을 증대시키지는 않지만 좀더 높은 농도로 세균의 재생장을 오랫동안 억제할 수 있는 특징이 있어 항생제의 용량을 높이는게 좋고 area under the serum concentration curve (AUC)/MIC가 지표로 사용된다(1-4, 8, 17, 20-27).

효과와 관련된 약동학/약역학 지표

전통적으로 초기 임상시험에 사용되는 항생제의 용량은 원인균주의 MIC를 넘는 혈청농도에 기준해서 정해졌고 투여간격도 혈청 제거율에 따라 대충 정해졌던 것이 사실이다. 추가적인 임상연구로 고농도 혹은 저농도에서의 효과

를 비교하는 경우는 있으나 투여간격은 거의 연구되지 않았다. 그러나 위에서 언급한 3가지 지표가 항생제의 효과와 밀접한 관련이 있다는 것을 알게 되었고 동물감염모델을 이용하여 용량, 최고농도, AUC, T>MIC 등을 증감하면서 어떤 지표가 효과와 가장 관련이 있는지 연구가 가능해졌다(18).

투여총량을 같게 하고 4-6개의 서로 다른 투여간격으로 항생제를 투여하면서(dose fractionation study) 얻은 투여-효과곡선으로 특정 항생제의 효과를 예측할 수 있는 가장 좋은 지표가 어떤 것인지 찾게 된다. Fig. 2는 호중구감소성 생쥐 폐렴모델에서 *Klebsiella pneumoniae*에 대해 ceftazidime의 생체내 효과를 예측할 수 있는 가장 좋은 지표는 T>MIC임을 나타낸다(17, 18).

약동학/약역학 지표 수치 및 변수

임상시험에서는 항생제의 적정용량을 정의내리기 쉽지 않지만 동물모델을 이용한 실험에서는 치료에 필요한 용량 혹은 약동학/약역학 지표 수치를 비교적 쉽게 찾을 수 있다. 용량-반응 곡선과 Hill equation을 이용한 비선형 회귀

분석(non-linear regression)을 이용해 상관관계를 찾고 내성균을 포함해서 MIC가 서로 다른 여러 균주를 대상으로 실험해 지표의 수치를 찾는다(static dose, 1-log kill 및 2-log kill dose) (18).

예를 들어 β -lactam 항생제는 유의한 항균 효과를 얻기 위해서 $T > MIC$ 가 100%일 필요는 없고 혈청농도가 MIC이상을 유지하는 시간이 항생제 투여간격의 30-40%이면 생체내 정균작용(bacteriostatic effect)을 보인다고 알려져 있다. Penicillin 중간내성 및 내성 폐렴알균을 대상으로 한 연구에서 혈청농도가 MIC이상을 유지하는 시간이 투여간격 중 20%미만인 경우 사망률은 100%에 가깝지만 40-50%를 넘으면 생존율은 90-100%에 다르다(8, 23, 28). Fluoroquinolone의 효과를 예측하는 약동학/약역학 지표는 24시간 AUC/MIC인데 대부분의 동물감염모델에서 정균작용을 일으키는 수치는 25-50으로 알려져 있다. 이는 24시간 동안 MIC의 1-2배를 평균적으로 유지하는 것과 유사하다[(1-2×MIC)×24시간=24-48]. 또한 AUC/MIC가 30미만이면 사망률이 50%를 상회하지만 100을 넘으면 사망률이 0에 가까운데, 이는 24시간 동안 평균 혈청농도가 MIC의 4배를 넘는 것으로 생각할 수 있다[(4×MIC)×24시간=96] (17, 21, 25).

그 밖에 항생제의 약동학/약역학 지표의 수치를 변화시킬 수 있는 요소는 i) 항생제 투여간격, ii) 단백결합률, iii) 균주나 내성, iv) 면역능, v) 감염장소, vi) 초기 접종농도 등이다(17).

Fig. 2에서 보듯이 약동학/약역학 지표의 수치는 항생제 투여간격에 따라 크게 변하지 않는다. 다만 일부 항생제에서는 동물모델에서 그 제거율이 너무 빨라 올바른 약동학/약역학 지표를 찾기가 쉽지 않을 수 있다(22). 같은 β -lactam 이라도 항생제의 종류에 따라 약동학/약역학 지표 수치에 차이가 있는데, 정균작용을 보이는 $T > MIC$ 수치는 cephalosporin > penicillin > carbapenem의 순이라고 알려져 있다. 그 이유는 carbapenem이 살균력 혹은 살균속도가 가장 빠르기 때문이다(23). 같은 종류의 항생제 내에서도 약동학/약역학 지표 수치가 서로 다른 경우가 있는데 유리형 항생제 농도로 다시 계산한다면 그 차이는 거의 없고, β -lactam, fluoroquinolone, macrolide, tetracycline 등에서 밝혀져 있다. 따라서 단백결합률이 약동학/약역학 지표 수치를 변화하게 하는 중요 요소 중의 하나이다(18, 21, 23). 또한 균주에 따라서 수치가 변하기도 한다. β -lactam의 $T > MIC$ 수치는 그람음성막대균이나 사슬알균에서 보다 포도알균에서 더 낮는데 생체내 PAE가 포도알균에만 있기 때문으로 알려져 있다(3). 비-호중구감소성 생쥐모델에서 fluo-

roquinolone은 폐렴알균보다 폐렴막대균에서 24시간 AUC/MIC가 3-4배 더 낮다(18). 여러 내성기전에 따라서도 약동학/약역학 지표 수치는 비교적 일정하게 유지된다고 알려져 있다. 또한 백혈구가 있는 정상 면역능과 호중구감소가 있는 상태를 비교해보면 일반적으로 정상 면역능에서 약동학/약역학 지표 수치가 더 낮다. 그러나 fluoroquinolone의 경우 폐렴알균은 정상 면역능에서 수치가 더 낮지만 폐렴막대균에서는 그 차이가 많이 감소하는 경향이 있다(17, 18). 일반적으로 서로 다른 감염병소라고 해도 약동학/약역학 지표 수치는 비슷하지만 폐렴은 예외이다. 혈청내 항생제 농도가 아닌 epithelial lining fluid (ELF)가 효과를 평가하는 주요 지표이기 때문이라고 알려져 있기 때문이다. 예를 들어 vancomycin은 ELF내 투과가 적어서 폐렴모델보다 대퇴부 모델에서 그 효과가 좋아진다. 반면 macrolide는 ELF로의 투과가 높아 폐렴모델에서 효과가 더 좋다(29). 초기 접종농도가 높으면 항생제의 효과가 감소하는 현상을 "접종효과(inoculum effect)"라고 하는데 이는 모든 항생제와 모든 세균에서 나타나는 현상은 아니고 vancomycin과 황색포도알균의 관계에서 두드러지게 나타난다(30).

약동학/약역학의 임상응용

항생제 약동학/약역학 개념이 정립되고 발전하면서 i) 기존 항생제의 새로운 투여용법 개발, ii) 새로운 항생제 개발에 적용, iii) 감수성 변곡점(breakpoint) 정립, iv) 새로운 제형 개발 등에 응용하게 된다(17).

1. 새로운 투여용법

β -lactam은 $T > MIC$ 가 길수록 치료효과가 높은 시간의존성 항균제이지만 투여직후에는 농도의존성이며, 동물감염모델에서 항균효과를 나타내기 위해 투여기간 내내 MIC 이상의 농도를 유지할 필요까지는 없다는 것이 밝혀졌다(4, 8). 호중구감소증이 있는 생쥐폐렴모델에서 *K. pneumoniae*에 대한 cefotaxime의 효과를 연구한 논문에서 $T > MIC$ 가 30-40%이면 정균작용, 60-70%이상이면 최대 살균작용이 나타났다. 또한 *S. pneumoniae*에 감염된 동물모델에서 β -lactam의 혈중농도와 사망률을 비교한 논문에서 $T > MIC$ 가 20%이하이면 사망률은 거의 100%였고 40-50%이상이면 90-100%가 살아났다. 일반적으로 $T > MIC$ 가 40%를 넘으면 세균 박멸율이 85-100%이다. 호중구감소증 동물모델에서 PAE가 없을 경우엔 $T > MIC$ 가 90-100%이어야 하고 PAE가 있을 경우엔 50-60%정도라도 효과가 있다는 보고도 있다(4, 8, 31-33). 한편 심내막염, 골수염 같이

서서히 자라는 세균을 치료하기 위해서는 급성 호흡기 감염에서보다 더 오랫동안 MIC이상의 농도를 유지해야 한다. 검출될 정도의 최저 혈중 살균역가(trough serum bactericidal titer)가 치료의 중요한 지표가 된다(4). 최근 β -lactam의 간헐적 투여와 지속적 투여를 비교한 실험이 많이 보고되고 있는데 지속적 투여의 결과가 더 좋았으며 투여량도 줄일 수 있었고 투여에 따르는 비용도 줄일 수 있었다(8). 결과가 반대로 나온 보고들도 있지만 숙주의 방어기전, 감염장소의 약동학적 차이 등을 고려해야 하며 특히 노인이나 심각한 감염인 경우엔 신장 제거율이 감소하므로 최저 농도와 T>MIC를 증가시킨다는 점을 고려해야 한다(3, 32-34). 단점으로는 정맥염 발생빈도가 높고 내성균이 선택적으로 증식할 가능성이 있으며 24시간 내내 상온에서 안정성을 유지하지 못한다. T>MIC를 연장시키는 또 다른 방법으로 반감기가 긴 항균제(예, ceftriaxone)를 사용할 수 있다(1).

Aminoglycoside는 약물의 농도가 높을수록 살균효과가 커지고, 농도를 유지하는 시간과는 관계가 없다(35). 일반적으로 그람음성균에 대해 90% 이상 임상효과가 있으면 peak/MIC가 8-10 이상은 되어야 한다고 알려져 있다(4, 17). 일일 1회 투여법은 최고 혈중농도를 높이기 위해 고안되었으며 peak/MIC가 8-10 이상이면 적어도 전통적인 투여법과 같은 효과를 얻고 독성은 적으면서 내성균주의 출현을 막을 수 있었다(36-40). 그 외에 정맥염이 적고 외래 치료가 가능하며 비용이 저렴한 장점도 있다. 그러나 일일 1회 투여법이 모든 상황에서 유용한 것은 아니어서, 장내 구균에 의한 심내막염 실험에서는 전통적인 투여 방법이 더 효과적이었다고 한다(4). 그람양성균에 대한 효과를 예측할 수 있는 지표나 그 수치는 아직 자료가 없다.

2. 새로운 항생제 개발

동물감염모델을 이용하여 새로운 항생제의 효과를 예측하는 지표와 그 수치를 찾는 노력이 진행되면서 실험방법에 따른 일부 차이는 있지만 임상시험 phase II, III에서 확인되는 임상적 효과와 동물실험의 결과가 크게 다르지 않다는 보고가 있어왔다(18). 따라서 새로운 항생제가 개발되는 과정 중에 전임상 동물실험으로 치료 용량 및 용법을 미리 잘 디자인할 수 있게 될 것이고 최적의 효과를 미리 예측할 수 있게 되면서 보다 빠르고 정확하게 새로운 항생제를 임상에 응용할 수 있게 될 것으로 예상된다(41). 최근 미국 식품의약품안전청은 항생제 승인에 필요한 자료 중 하나로 동물모델을 이용한 약동학/약역학 자료를 요구하고 있다.

3. 감수성 변곡점 결정

최근 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)의 항생제 감수성 검사 소위원회는 감수성 변곡점을 결정하는데 약역학의 개념을 추가하고 있다. 예를 들면 페렴알균에 대한 β -lactam의 약역학적 변곡점은 일정 용량을 투여한 다음 투여간격의 적어도 40%를 넘는 혈청농도를 유지할 수 있는 가장 높은 MIC로 결정하는 것이다. 이는 제형에 따라, 수막염이나 폐렴 등의 질환에 따라 달라질 수도 있다(17, 23, 42)

4. 경험적 치료지침 응용

동물실험의 결과로 사람에의 응용을 예측할 수 있다는 보고가 늘어나면서 최근 중이염, 급성 세균성 비부비동염, 지역사회 및 병원획득 폐렴 치료지침에 경험적 항생제 투여 용량 및 용법에 약역학 개념을 도입하여 감수성 및 비감수성 세균에 대한 항생제의 선택을 고려하고 있다(43-45)

5. 새로운 제형 개발

감수성 변곡점을 결정하는데 약동학적 개념을 도입하여 정하고 이에 따라 내성균의 정도를 찾을 수 있다. 지역에 따라 다를 수 있는 내성률을 고려하여 새로운 제형을 개발하거나 항생제 용법, 용량을 개선할 수 있다. 또한 Monte Carlo simulation이나 NONMEM 등의 프로그램을 이용하여 집단약동학과 미생물학적 감수성 정보를 통합하여 약동학/약역학 지표에 대한 도달비율(attainment rate)를 구할 수 있다(42, 45).

결 론

새로운 항생제를 개발하는데 적어도 10-15년 이상이 걸리고, 최근 내성문제가 사회문제가 되면서 올바른 항생제를 선택하는데 약동학/약역학적인 지식은 필수적이다. 20-30여 년간 약동학/약역학의 발전으로 최대의 효과를 얻고 부작용을 최소화시키기 위한 여러 가지 지표들이 고안되었고 이를 이용해 항균제의 적절한 용량과 투여간격을 결정하는데 많은 도움이 되고 있다(4, 17). *In vitro* pharmacokinetic model 등을 이용해 생체내 환경과 비슷한 조건으로 실험이 가능해졌고, 아직 실험방법 등이 완전하지는 않지만 동물개체간 항생제의 약동학/약역학 지표 및 수치가 크게 다르지 않고 사람에서의 효과를 모의할 수 있을 것으로 보고되고 있다(18, 42). 약동학/약역학을 응용하여 기존 및 새로이 개발되는 항생제를 보다 효과적으로 사용하기

위한 최대 효과, 최소 내성출현 방법들이 모색되면 환자들에게 많은 도움이 될 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH : *Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician*. Med Clin North Am 79:477-95, 1995
- 2) Levison ME : *Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Bactericidal and postantibiotic effects*. Infect Dis Clin North Am 9:483-95, 1995
- 3) Craig WA : *Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins*. Diagn Microbiol Infect Dis 22:89-96, 1995
- 4) Craig WA : *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 26:1-12, 1998
- 5) Johnson CC : *In vitro testing: correlation between bacterial susceptibility, body fluid levels, and effectiveness of antibacterial therapy*, In: Lorian V ed. *Antibiotics in laboratory medicine*. 4th ed. p813-34, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
- 6) Acar JF, Goldstein FW : *Disk susceptibility test*, In: Lorian V, ed. *Antibiotics in laboratory medicine*, 4th ed. p813-34, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
- 7) Archer GL, Polk RE : *Treatment and prophylaxis of bacterial infections*, In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. p858, New York, McGraw-Hill, 2008
- 8) Turnidge JD : *The pharmacodynamics of beta-lactams*. Clin Infect Dis 27:10-22, 1998
- 9) White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA : *Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test*. Antimicrob Agents Chemother 40:1914-8, 1996
- 10) Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA : *Comparative bactericidal activity of ceftazidime against isolates of Pseudomonas aeruginosa as assessed in an in vitro pharmacodynamic model versus the traditional time-kill method*. Antimicrob Agents Chemother 41:2527-32, 1997
- 11) MacKenzie FM, Gould IM : *The post-antibiotic effect*. J Antimicrob Chemother 32:519-37, 1993
- 12) Zhanel GG, Craig WA : *Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. Focus on aminoglycosides*. Clin Pharmacokinet 27:377-92, 1994
- 13) Majcherczyk PA : *The Issue of the true postantibiotic effect*. J Antimicrob Chemother 37:188-90, 1996
- 14) Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Shin WS, Kang MW, Huh DH : *Postantibiotic effect of ceftriaxone and amikacin on Klebsiella pneumoniae ATCC 43816*. Kor J Clin Pharmacol Ther 7:49-58, 1999
- 15) Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelmann B, Craig WA : *Factors affecting the duration of in-vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli*. J Antimicrob Chemother 27:829-36, 1991
- 16) den Hollander JG, Mouton JW, van Goor MP, Vleggaar FP, Verbrugh HA : *Alteration of postantibiotic effect during one dosing interval of tobramycin, simulated in an in vitro pharmacokinetic model*. Antimicrob Agents Chemother 40:784-6, 1996
- 17) Craig WA : *Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications*, In: Nightingale CH, Ambrose PG, Drusano GL, Murakawa T, ed. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. 2nd ed. p1-19, New York, Informa healthcare 2007
- 18) Andes D, Craig WA : *Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review*. Int J Antimicrob Agents 19:261-8, 2002
- 19) Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O : *Tissue concentrations: do we ever learn?* J Antimicrob Chemother 61:235-7, 2008
- 20) Liu P Müller M, Derendorf H : *Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations*. Int J Antimicrob Agents 19:285-90, 2002
- 21) Ambrose PG, Bhavnani SM, Owens RC Jr : *Clinical pharmacodynamics of quinolones*. Infect Dis Clin North Am 17:529-43, 2002
- 22) Craig WA, Redington J, Ebert SC : *Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections*. J Antimicrob Chemother 27 (suppl C): 29-40, 1991
- 23) Craig WA : *Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid*. Infect Dis Clin North Am 17:479-501, 2003
- 24) Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ : *The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents*. Clin Pharmacokinet 28:143-60, 1995
- 25) Lode H, Borner K, Koeppe P : *Pharmacodynamics of fluoroquinolone*. Clin Infect Dis 27:33-9, 1998
- 26) Safdar N, Andes D, Craig WA : *In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin*. Antimicrob Agents Chemother 48:63-8, 2004
- 27) Schentag JJ, Strenkoski-Nix LC, Nix DE, Forrest A : *Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination*. Clin Infect Dis 27:40-6, 1998
- 28) Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J,

- Ebert S, Craig WA: *Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis* 158:831-47, 1988
- 29) Maglio D, Nicolau DP, Nightingale CH: *Impact of pharmacodynamics on dosing of macrolides, azalides, and ketolides. Infect Dis Clin North Am* 17:563-77, 2003
 - 30) Lee DG, Murakami Y, Stamstad T, Marchillo K, Ashbeck J, Andes D, Craig WA: *Inoculum effect of daptomycin, linezolid, vancomycin, and ceftobiprole with Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae in neutropenic mice at 10^5 and 10^7 CFU in opposite thighs. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, Sep 17-20, 2007, A-37*
 - 31) Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelman B, Calame W, Mattie H, Craig WA: *Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. J Infect Dis* 159:281-92, 1989
 - 32) Craig WA: *Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis* 25:213-7, 1996
 - 33) Mouton JW, Vinks AA: *Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?--efficacy and pharmacokinetic considerations. J Antimicrob Chemother* 38:5-15, 1996
 - 34) Turnidge JD: *Pharmacodynamic (kinetic) considerations in the treatment of moderately severe infections with cefotaxime. Diagn Microbiol Infect Dis* 22: 57-69, 1995
 - 35) Moore RD, Lietman PS, Smith CR: *Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of peak concentration to minimal inhibitory concentrations. J Infect Dis* 155:93-9, 1987
 - 36) Gilbert DN: *Once-daily aminoglycoside therapy. Antimicrob Agents Chemother* 35:399-405, 1991
 - 37) Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R: *Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother* 39:650-5, 1995
 - 38) Hatala R, Dinh T, Cook DJ: *Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med* 124:717-25, 1996
 - 39) Hatala R, Dinh TT, Cook DJ: *Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systemic review. Clin Infect Dis* 24:810-5, 1997
 - 40) Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P: *Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet* 341:335-9, 1993
 - 41) Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL: *Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis* 44:79-86, 2007
 - 42) Lee H: *Clinical relevance of pK and pD in anti-infective agents. Infect Chemother* 40 (suppl 1):S35-S9, 2008
 - 43) Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG: *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med* 160:1399-408, 2000
 - 44) Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, Craig WA: *Sinus And Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (suppl 1):1-45, 2004
 - 45) Andes D, Craig WA: *Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to the antimicrobial formulary decision process, In: Owens RC Jr, Ambrose PG, Nightingale CH, eds. Antibiotic optimization: concepts and strategies in clinical practice. 1st ed. p65-80, New York, Marcel Dekker, 2005*