

적절한 항생제 사용의 의미와 영향

최정현

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

The Meaning and Impact of Appropriate Use of Antibiotics

Antibiotics, one of the most successful drugs in medicine, dramatically altered the prognoses of patients with bacterial infections. With faith in that power, antibiotics have been used thoughtlessly as therapy or prophylaxis for several decades. Improper or inadequate use of these miracle drugs accelerated the appearance of resistance and aided spread of bad bugs. Resistance is a global problem; therefore, appropriate use of antibiotics is now a global concern. Decreasing unnecessary use of antibiotics in primary care clinics and amending inadequate use in teaching hospitals are essential in the fight against resistance. Many approaches to this fight, including a nationwide campaign, governmental policies, guidelines for antibiotic use, and antibiotic restriction systems have already been settled in many countries, including Korea. Although resistance is a critical problem now and will be even more of a problem in the future, antibiotics are not drugs we can throw away. The only way to overcome this threat is wise use of antibiotics.

Key Words: Antibiotics, Appropriate, Mortality, Resistance

서론

의학의 역사에 있어 획기적인 약제중 하나인 항생제의 출현은 감염 질환으로 고통받는 환자의 예후를 극적으로 바꾸어 놓았다. 치료와 예방면에서 탁월한 효과를 보인 항생제는 객관적인 임상 연구를 거치지 않고 사람과 동물에게 무분별하게 사용되어 왔고 결국 내성균의 출현이라는 험한 시련을 초래하게 되었다. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin resistant enterococci (VRE), extended spectrum β -lactamase producing gram negative bacilli 등 기존의 항생제에 내성을 보이는 균들이 병원과 지역사회에서 빠르게 확산되고 있으며, 항생제 사용과 밀접한 관계가 있는 *Clostridium difficile* 역시 의료관련감염의 중요한 병원균으로 위치를 확보한지 이미 오래이다.

내성균의 확산은 치료 실패의 증가는 물론 의료비용의 증가, 이에 따른 사회경제적 부담 증가로 이어지기 때문에 의료계는 내성균의 출현과 확산을 막기 위해 노력해 왔으며 최근에는 감염관리, 신속한 진단법의 개발, 새로운 치료제의 개발, 백신 개발 등 다양한 방법을 통합하여 소위 '항생제 책무관리(antibiotic stewardship)'라는 개념

Jung Hyun Choi

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: September 21, 2012

Accepted: September 21, 2012

Correspondence to Jung Hyun Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Incheon St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Tel: +82-32-280-5854, Fax: +82-32-280-5987

E-mail: cmcjh@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

으로 접근하고 있다[1, 2].

그러나 무엇보다 중요한 것은 항생제의 ‘적절한(appropriate)’ 사용으로, 그간 무분별하고 무차별적인 항생제의 오남용이 현재의 내성균 출현 및 확산과 결코 무관하지 않으며, 항생제의 적절한 사용은 현재 직면하고 있는 내성 문제를 해결하는데 반드시 큰 힘을 발휘할 것이라는 사실이다.

‘적절한’ 항생제 사용은 불필요한 환자에게 항생제 처방을 제한하고, 꼭 필요한 사람에게 정해진 용법대로, 정해진 기간동안, 정확히 복용하도록 하여 감염 질환을 치료하고 내성균의 출현을 막는 것이 목적이다. ‘적절한’ 항생제 요법은 내성균을 문제삼아 지속적으로 교육이 이루어져 왔으며 의료인뿐 아니라 일반인들도 그 중요성에 대해서는 충분히 수긍할 것으로 생각한다.

본문에서는 적절한 항생제 요법이 의미하는 바와 영향, 그리고 적절한 항생제 요법을 개선시키기 위한 해결점에 대해 짚어보고자 한다. 치료적 의미의 항생제 투여의 적절성에 대해서만 기술하였으며 예방적 항생제 요법 및 동물과 환경에서의 항생물질 사용에 대해서는 기술하지 않았다.

적절한 항생제 요법

전통적으로 ‘적절한’ 항생제 요법은 원인균에 대한 항생제 감수성 결과를 토대로 정의되어 왔다. 하지만 이러한 정의만으로는 특정 감염 질환에 대한 항생제의 효과를 판정하기 어렵다. 항생제 감수성 결과에 따라 적절한 항생제를 투여하더라도 내성균에 의한 감염이 감수성균에 의한 감염에 비해 사망률이 높다는 것이 대표적인 예이다. 2000년 이후 많은 전문가들이 적절한 항생제 요법의 정의를 ‘항생제 감수성 결과와 함께 투여하는 항생제의 정확한 용량과 용법, 적절한 약물농도, 약제관련 이상반응이 없는 것’으로 확대하여 약제의 특성은 물론 임상 반응을 함께 판단하여야 한다고 주장하고 있다[3-5]. 2006년 Rello 등은 MRSA에 의한 폐렴을 예로 들어 항생제 요법을 ‘적절한’, ‘정확한(adequate)’, ‘최적의(optimal) 항생제 요법’으로 세분화하고 적절한 항생제 요법은 기존의 항생제 감수성 결과에 따라 신속한 항생제 투여가 이루어진 경우, 정확한 항생제 요법은 이와 함께 약제의 생리화학적 특성(예, 조직 침투력) 지표까지 고려하여 투여한 경우, 최적의 항생제 요법은 약동학/약역학 자료를 근거로 개별화된 용량까지 고려하여 투여한 경우로 분류할 것을 제안한 바 있다[6]. 결국 항생제 요법은 단순히 항생제 감수성 결과만을 근거해 투여하는 것이 아니라 개별 환자의 다양한 요인과 각 항생제의 특성을 모두 고려해 투여했을 때 적절성을 판단할 수 있다는 것으로 지금까지 항생제 감수성 결과를 토대로 분석하고 보고된 ‘내성균에 의한 감염은 감수성균에 의한 감염보다 치명적이다’라는 사실(?)에 의문점을 제시하고 있다[5]. 감염학을 전공하는 입장에서 충분히 납득할 수 있는 제언이기는 하지만 실제 임상에서 이러한 정의에 따라 항생제를 투여할 수 있는가라는 사실에 대해서는 부정적일 수 밖에 없으며 항생제를 처방하는 의료인에게 적절한 항생제 요법이란 무엇이고 어떻게 이를 수행해야 하는지를 교육해야

하는 입장에서조차 논점이 복잡해지고 말았다.

부적절한 항생제 요법과 문제점

새로운 개념이 아닌 전통적인 개념에서의 부적절한 항생제 요법은 다음과 같은 유형으로 분류할 수 있다. 첫째, 항생제 사용이 필요없는 질환(예, 바이러스에 의한 급성상기도감염)에서의 항생제 투여, 둘째, 분명한 감염질환에서 살균력이 있는 항생제를 투여하지 않은 경우, 셋째, 정해져있는 용법과 용량을 따르지 않은 경우, 넷째, 효과적인 항생제가 지연되어 투여된 경우, 다섯째, 경험적 항생제 투여시의 오류 등이다. 어떠한 형태이든 부적절한 항생제 투여는 환자의 생존 가능성을 떨어뜨리고 내성균의 확산에 중요한 요인이 되며, 이에 따른 사회경제적 부담을 증가시킨다.

1. 지역사회 일차 의료기관에서의 불필요한 항생제 투여

지역사회에서의 불필요한 항생제의 투여를 지적한 연구는 1960년대 말부터 보고되고 있다. 당시 연구는 지역사회와 병원을 나누어 분석하지는 않았으나 이미 50% 이상의 항생제가 불필요하게 투여되고 있다고 분석하였다[2].

미국의 경우도 불과 10년 전 보고 자료에서 중이염, 인후염, 기관지염, 부비동염 등 상기도 감염에 대해 일차 진료의사의 91%가 항생제를 처방하였으며 이중 부적절하게, 즉 불필요하게 처방된 항생제는 55%였던 것으로 분석된 바 있다. 불필요한 항생제 투여라고 판단한 기준이 그 동안 발표된 급성상기도감염에서 세균성 감염의 빈도를 근거로 하였기 때문에 다소 부정확하다는 판단도 가능하지만 본 연구의 결과가 결코 과대평가 되지는 않았다는 것이 저자들의 의견이다[7].

일차 의료기관에서 주로 상기도감염과 요로감염에서 흔히 항생제가 처방된다는 사실과 상기도감염의 경우 대부분 바이러스에 의한 것이라는 사실에 대한 인식이 높아짐에 따라 각 나라에서 불필요한 항생제 투여를 감소시키기 위한 노력이 지속되었고 일차 의료기관에서의 항생제 사용은 줄어들고 있는 것으로 평가되고 있다. 불필요한 항생제의 사용이 줄어든 것은 고무적인 일이지만 다소 우려스러운 변화가 지적되기도 한다. 2003년 Steinman 등은 1991-1999년까지의 기간을 초기, 중기, 후기의 3개의 기간으로 나누어 일차 의료기관에서 상기도 감염과 요로 감염에서의 항생제 사용량과 처방 양상을 비교하였다. 전체적인 항생제 처방률은 성인의 경우 초기 13%에서 후기 10%로, 소아는 초기 33%에서 22%로 감소하였다. 그러나 항생제 별로는 macrolide (azithromycin, clarithromycin), quinolone, amoxicillin-clavulanic acid, 3세대 cephalosporin과 같은 광범위 항생제는 성인의 경우 초기 24%에서 후기 47%, 소아는 초기 23%에서 후기 40%로 처방률이 증가하였다[8]. 비슷한 시기에 네덜란드에서도 유사한 결과를 보고하였다. 특정 감염질환을 국한하지는 않았지만 1992년에서 2001년도까지 전체적인 항생제 사용량은 해마다 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 처방된 항생제에 따라서는 미국과 마찬가지로 penicillins (~29%), amoxicillin (~23%), tetracycline

(-24%), doxycycline (-19%), trimethoprim (-45%)의 처방은 감소한 반면, amoxicillin-clavulanic acid (+85%), macrolide (+110%), quinolone (+86%)과 같은 상대적인 광범위 항생제의 처방은 크게 증가하였고 85%가 일차 의료기관에서의 이루어진 처방이었다[9, 10]. 우리나라는 2000년 의약분업과 2001년 약제급여 적정성평가를 도입한 이래 외래진료 환자에서 항생제 처방은 감소하기 시작하였고, 2006년부터 급성상기도감염에 대한 의료기관의 항생제 처방률이 약제급여 적정성평가 사업의 일환으로 일반에게 공개되면서 항생제 처방률이 뚜렷하게 줄고 있다[11]. 그러나 우리나라에서는 여전히 상기도감염에서의 항생제 처방률은 50% 정도이며 개별 항생제에 대한 분석자료는 이용이 가능하지 않은 것으로 보인다.

항생제의 처방률은 줄어들고 있지만 광범위 항생제의 처방률이 늘어나고 있다는 것은 시사하는 바가 크다. 급성상기도감염의 대부분이 일차 의료기관에서 진료되고 있다. 진료하는 의사 역시 대부분의 급성상기도감염이 바이러스에 의한 것이며 항생제 처방이 필요하지 않다는 것을 알고 있지만, 진료 과실에 따른 두려움, 신속하고 정확한 진단법의 부재, 혹시 있을지 모를 합병증의 예방 등 다양한 이유로 항생제를 처방하게 되며 익히 알려진 내성의 문제와 광범위 항생제에 대한 신뢰가 더해져 새로 개발된, 보다 살균 범위가 넓은 항생제를 처방하게 되는 것이다. 제약사 역시 주요 병원군의 내성을 판매 전략의 일환으로 이용하고 있다는 점에서는 이 문제에 대한 책임으로부터 자유로울 수는 없다.

하나의 공동체로 묶여있는 유럽 연합에서는 항생제 처방 습관과 관련해 흥미로운 인문사회학적 자료가 보고된 바 있다. 유럽 15개국을 대상으로 항생제 사용량을 비교하면 네덜란드가 가장 적은 양을 사용하고 프랑스는 네덜란드의 4배, 벨기에와 이탈리아는 3배, 독일은 1.5배를 사용한다. 물론 나라마다 연구에 포함된 환자군이 다르고, 질병에 대한 인식, 질병 분류, 치료 방법 등이 다소 다르기 때문이기도 하겠지만 이러한 현상이 문화적 차이에 의해서도 나타날 수 있을 것으로 분석하였다. 사회학자인 Hofstede가 제창한 이론에 따라 계급사회 성향이 강한 프랑스, 이탈리아, 스페인, 포르투갈, 그리스 등은 평등사회인 네덜란드, 영국, 스칸디나비아에 비해 항생제 사용량이 많고 이는 계급사회 구성원들은 “불확실성에 대한 회피(uncertainty avoidance, 불확실하거나 위험한 것을 받아들이지 않으려 하는 것)” 성향이 강해 감염 질환의 가장 확실한 치료제로 알려진 항생제를 처방받기를 원한다는 것이다. 또한 계급사회는 권력 간격(power distance, 사회내에서의 권력은 불균형하게 배분되어 있다는 사실을 인식하는 것) 역시 크기 때문에 의료 전문가가 처방하는 항생제를 설사 원하지 않거나, 필요없다고 생각하더라도 이를 거부하기는 어렵다는 것이다[12].

2. 중증 감염질환 환자에서 부적절한 항생제 요법의 영향

중증 감염질환환자에서의 부적절한 항생제 사용에 의한 사망률 및 유병률 증가에 대한 자료는 이미 넘쳐날 정도로 충분하다. 대부분의 연구는 ‘적절한 항생제 투여’를 질환의 원인인 병원균에 대해 한 가지 이상의 살균/정균 작용이 확인된 항생제가 투여된 경우로 정의하였으며 연구자에 따라 투여 시간에 따른 영향도 분석되었다.

2000년 이후 몇 가지 비교적 큰 임상 연구들을 소개하면 2000년 Ibrahim 등은 중환자실로 입원하는 군혈증 환자 492명을 대상으로 항생제의 적절성이 생존에 미치는 영향을 분석하였다. 항생제 투여 시점에 의한 영향은 분석하지 않았으며 지역사회 감염과 병원감염을 모두 포함하였다. 부적절하게 투여된 경우는 항생제 감수성 결과에 위배된 약제 투여, 효과적 항생제 미투여로 하였다. 분석 결과 부적절하게 투여된 경우는 29.9% 였으며 부적절하게 투여된 경우 적절하게 항생제가 투여된 경우에 비해 유의하게 사망률이 높았다(61.9% vs. 28.4%; 상대 위험도, 2.18; 95% 신뢰구간, 1.77-2.69; $P<0.001$). 또한 지역사회 감염보다 병원감염의 경우 부적절하게 항생제가 투여되는 빈도가 높았다. 이 연구는 단일 기관의 연구라는 점과 지역사회에서의 주요 병원균(MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*)의 내성률을 반영하지 못한 경험적 항생제 요법이 부적절한 항생제 투여의 주된 원인으로 분석하고 있다[13]. 2003년 Valles 등은 지역사회획득 혈류감염으로 중환자실에 입원한 환자 339명을 분석하였다. 혈류감염 확인 후 24시간 내에 투여된 항생제 중 한 가지라도 감수성이 확인되면 적절한 항생제 요법으로 판단하였다. 부적절한 항생제 처방률은 14.5%였으며 다변량 분석 결과 부적절한 초기 경험적 항생제 요법은 중환자실 입원 및 사망에 기여하는 독립 변수로 APACHE II score(>15 (OR 2.42), 쇼크(OR 3.22)보다 더 높은 기여도(OR 4.11)를 나타내는 것으로 보고하였다[14]. 2009년 Kumar 등도 10년 동안 5,715명의 패혈쇼크 환자를 대상으로 적절한 항생제요법이 생존에 미치는 영향을 후향적으로 분석하였다. 원인균에 따라 치료 효과를 기대할 수 있는 항생제가 6시간 이내에 투여된 경우를 적절하다고 판단하였다. 지역사회감염과 병원감염을 모두 포함하였으며 AIDS, 백혈병, 호중구 감소증, 장기이식 수여자 등 면역저하자에서 발생한 패혈쇼크를 모두 포함한 연구이다. 초기 경험적 항생제가 적절히 투여된 경우는 80.1% 였으며 원인균에 따라, 감염 병소에 따라 항생제의 적절성 여부는 매우 큰 차이를 보였다. 그러나 적절하게 항생제가 투여된 경우 매우 의미있는 생존률 개선 효과를 보였다(52.0% vs. 10.3%, OR, 9.45; 95% 신뢰구간, 7.74-11.54; $P<0.0001$). 대상 환자의 생존률은 43.7%였으며 평균 항생제 투여 시작 시간은 내원 후 5.82시간(분포 2.2-14.3시간)이었다. 타 연구와 마찬가지로 지역사회 감염보다는 병원 감염 에에서 사망률이 높았다[15]. 후향적 연구이기는 하지만 캐나다와 미국 등에서 장기간, 다기관에서 수행된 연구이며 면역저하자를 포함하였고, 원인균에 따라, 감염 병소에 따라 다양한 측면에서 분석되어 현재 상황을 잘 반영하고 있다고 생각되며 추후 국내에서도 고유의 자료를 확보하기 위한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

투여 시점 역시 항생제 투여의 적절성을 결정하는 중요한 인자이다. 중증 패혈증 진료 지침 역시 치료 효과를 기대할 수 있는 한 가지 이상의 항생제를 가능한 빨리, 1시간 이내에 투여할 것을 강력히 권고하고 있다[16].

2000년 Houck 등은 13,771명의 65세 이상 지역사회 폐렴 환자를 진단 후 4시간 이내 항생제가 투여된 군과 4시간 이상 지연되어 투여된 군을 후향적으로 비교 분석하여 4시간 이내 투여된 환자에서 전체적으로 15%의 사망률 감소 및 재원일수의 단축을 보고하였다. 투여된

항생제의 적절성 여부는 별도로 평가하지 않았으나 미국 감염학회와 미국 호흡기학회의 권고안에 부합되는 경우만을 등록하여 부적절하게 항생제가 투여된 환자가 포함되었을 가능성은 낮다. 저자들은 40%에 달하는 환자가 4시간 이상 지연되어 항생제가 투여되었다는 사실에 주목하고 이 부분을 개선하는 것이 중요하다고 강조하였다[17].

2006년 Kumar 등은 2,731명의 폐혈쇼크 환자를 후향적으로 적절한 항생제의 투여 시간이 생존에 미치는 영향을 세분화하여 분석하였다. 쇼크, 즉 혈압저하가 발견되고 첫 1시간 내에 적절한 항생제가 투여된 경우 생존률은 79.9%였으나 이후 한 시간이 지체될 때 마다 생존률은 평균 7.9%씩 감소하였으며 6시간 쯤에는 42.2%까지 감소하였다. 중증의 폐혈쇼크 환자에서도 효과적이고 적절한 항생제는 50%에서만 6시간 이내에 투여된 것으로 분석됨에 따라 폐혈증 진료 지침대로 광범위 항생제를 1시간 이내에 투여해야 하는 근거를 마련하였다고 평가된다[18, 19].

중증 감염질환 환자에서 적절한 항생제의 빠른 투여가 가장 중요한 요소이기 때문에 경험적항생제 요법의 적절성은 후향적으로 평가될 수 밖에 없다. 또한 최근 내성균의 확산을 생각하면 성공적인 경험적 항생제 요법을 위해서는 광범위 항생제를 투여할 수 밖에 없는 상황이다. 그 간의 중증 폐혈증 환자에서의 자료 모두 내성균에서의 적절치 못한 항생제 요법이 사망률을 증가시키고 재원 기간을 연장시키기 때문에 지역 사회의 전반적인 내성 양상과 주요 병원균의 내성 양상을 항상 염두에 둔 경험적 요법을 선택하도록 권고하고 있다[20]. 따라서 지역 사회에서의 대표적인 부적절한 항생제 요법인 불필요한 항생제 투여를 줄이는 것은 비교적 접근하기가 쉽지만 중증 폐혈증 환자를 치료해야 하는 의료기관에서의 적절한 항생제 요법은 분명히 단순하게 사용을 줄이는 것이 아니라 다양한 각도에서의 접근이 필요하다.

3. 부적절한 항생제 요법과 내성균 확산

적절하던 적절하지 않던 항생제의 사용은 항생제 내성을 유발한다. 기존의 항생제의 내성을 극복하기 위해 새로 개발된 항생제는 당연히 사용량이 증가하게 되고 이는 곧 새로 개발된 항생제의 내성을 유발하는 악순환이 반복될 수 밖에 없다. Penicillin, macrolide, fluoroquinolone 사용 증가에 따른 *Streptococcus pneumoniae*에서의 이들 약제에 대한 내성률 증가 등은 이미 잘 알려진 사실이다[21, 22]. 2010년 Costelloe 등은 항생제 사용이 내성 획득에 미치는 영향을 파악하기 위해 1995년부터 2009년까지의 요로감염, 호흡기감염 치료 자료를 메타 분석하였다. 요로감염의 경우 항생제에 노출되면 내성을 획득할 가능성이 2개월내에 2.5 (95% 신뢰구간 2.1-2.9), 12개월에는 1.33 (95% 신뢰구간 1.2-1.5)로 증가하였고, 호흡기감염의 경우 2개월내에 2.4(95% 신뢰구간 1.4-3.9), 12개월에는 2.4 (95% 신뢰구간 1.3-4.5)로 증가하였다. 항생제 사용량이 많을수록, 반복적으로 사용하는 경우 내성획득의 가능성이 더 높았다. 저자들은 항생제에 노출되면 첫 달내에 내성을 획득할 가능성이 높고, 길게는 12개월까지 내성이 지속되는 것으로 보고하였으며, 이는 지역사회에서 내성균을 보유하는 사람의 수적 증가는 물론 광범위 항생제의 사용을 촉진하는 결과로 이어진다는 것을 경고한 바 있다[23].

4. 부적절한 항생제 요법의 경제적 부담

불필요하게 투여되는 항생제 때문에 소요되는 의료비용에 대한 연구는 2001년 Gonzales의 연구에 잘 나타나 있다. 1998년 미국에서 급성상기도감염으로 처방된 항생제로 인해 소요된 비용은 13억 2천만 달러이며 이중 7억 2천 6백만 달러가 부적절하게 처방된 항생제로 인해 소요된 비용이라고 추정하였다. 보다 적극적인 진단으로 급성 중이염과 부비동염의 진단률이 10%만 향상된다고 하더라도 5천 9백만 달러에 해당하는 항생제 처방을 줄일 수 있을 것으로 추정하였다[7].

2000년대 이후에는 단순히 불필요하게 처방된 항생제 비용에 따른 경제적 부담 보다는 급성호흡기감염에 소요된 의료 자원과 국가별로 시행되고 있는 적절한 항생제 사용 캠페인의 효과를 판정하는데 의미를 두고 있는 것 같다. 유럽의 경우 관련 비용 중 일차 진료의사에게 지급하여야 하는 진료비와 약제비가 가장 큰 몫을 차지하며 53%의 환자에서 항생제가 처방된 것으로 분석되었다. 이로 인한 노동력 손실 역시 관련 비용으로 고려한 것이 특기할 만하다[24].

우리나라의 경우 급성상기도감염에 대한 약제급여 적정성 평가로 인한 항생제 처방률 감소의 경제적 편익은 2004년에서 2007년 사이 4년 동안 약 565억원으로 연평균 141억 원의 항생제 약품비가 절감되었을 것으로 추정된다[11].

개선방안

1. 불필요한 항생제 사용 줄이기

불필요한 항생제 처방을 줄이는 것은 비교적 쉽게 접근할 수 있기 때문에 각 국에서 이를 해결하기 위해 공통적인 방법을 택하고 있다. 우선 대부분 바이러스 감염이 주된 원인인 급성상기도감염에서의 항생제 처방은 필요하지 않으며, 불필요한 항생제의 투여는 내성균의 확산을 촉진하고 약제의 부작용 가능성을 높인다는 점, 그리고 대부분 소아가 주 대상이 된다는 점 등으로 충분한 설득의 요건을 갖추고 있다. 이러한 메시지를 전달하기 위해 각 국은 정부 주도의, 혹은 민간 주도의 캠페인 형태로 대대적인 홍보를 시행하고 있다. 미국 CDC가 주관하는 'Get Smart'와 유럽에서 시행하고 있는 'European Antibiotic Awareness Day'가 대표적이다. 대부분 '항생제를 현명하게 사용하자' '불필요하게 사용되는 항생제를 줄이자' 라는 표제가 선택되지만 캠페인에 따라 매우 강렬하게 메시지를 전달하기도 한다. 몇 가지 흥미로운 것을 소개하면 호주의 'Common colds need common sense, not antibiotics', 프랑스의 'Antibiotics are not automatic', 말타의 'Antibiotic do not cure every infection' 영국의 'Antibiotics - tracking down the truth!', 노르웨이의 'Appropriate antibiotic use - for the child's best interest', 영국의 'Antibiotics - don't wear me out', 미국 Get Smart의 메시지 중 'She is only 5 years old and already has a drug problem; its called antibiotic resistance' 등이다. 우리나라에서도 대한감염학회와 대한화약요법학회가 주관하고 질병관리본부, 한국소아감염병학회, 아시아태평양 감염재단이 후원하는 '항생제 올바르게 쓰기 캠페인'이 2011년 하반기에 활동을 시작하였다.

Huttner 등은 1990년에서 2007년 사이 진행된 22개의 캠페인의 특성과 효과를 분석하였다. 수행 방법은 매우 다양하지만 21개의 캠페인이 의료인과 일반인을 주 대상으로 하였다. 다양한 방법으로 결과를 평가하였는데 일반인의 인식 변화에 미친 영향은 다소 실망스럽다. 캠페인이 성공적으로 수행된 후라고 판단되는 시점에서 일반인을 대상으로 한 급성상기도감염에서의 항생제의 역할 등에 대한 설문에서 메시지의 의미를 알고 있는 경우가 20-70%로 매우 다양하며 오히려 캠페인 후에 일반인들을 항생제에 대해 교육한 탓에 역설적으로 일부 의사의 처방없이 항생제 구입이 가능한 나라에서는 환자 스스로 항생제를 자가 처방하는 경우가 늘었다는 보고도 있다. 의료인의 항생제 처방률은 나라와 지역마다 정도의 차이는 있어도 뚜렷하게 감소한 것으로 평가된다. 그러나 실제 항생제 사용량이 줄었는지에 대해서는 분석이 쉽지 않다. 캠페인이 특정 직종(예, 소아과 의사, 약사)을 대상으로 하였거나, 시행 기간이 짧은 단발성 행사였거나, 계절적 요인과 같은 다양한 변수 때문이다. 캠페인 전후 항생제 사용량에 큰 변화가 없었는 나라도 있었지만 벨기에와 프랑스를 포함해 많은 나라에서 캠페인에 의해 전체적인 항생제 사용량이 줄었다고 보고함에 따라 캠페인에 의한 항생제 사용량 감소 효과는 분명한 것으로 보인다. 캠페인에 의해 항생제 사용량이 줄어들어 따라 내성률도 감소할 것이냐에 대해서는 분명히 판단하기는 어렵다는 것이 현재까지의 결론이다. 가장 성공적인 것으로 판단되는 벨기에와 프랑스에서 캠페인 후 *Streptococcus pneumoniae*의 penicillin 내성률이 감소했다고 보고 했지만 몇몇 국가에서의 동일한 현상은 소아에서의 7가 폐렴알균 단백결합 백신 접종의 효과 때문으로 평가되기도 하였다. 항생제 처방이 감소함에 따라 합병증의 빈도가 늘어날 것이라는 우려도 있다. 영국의 경우 실제로 캠페인 후 지역사회 폐렴 환자가 늘어나고 이로 인한 사망도 늘었다고 보고하였지만 그 외 다른 나라에서는 관련 합병증의 발생 증가는 관찰되지 않았다. 몇몇 나라에서 캠페인의 비용-효과를 분석하였다. 뉴질랜드에서는 1996년 연간 항생제로 인한 지출이 3,600만 뉴질랜드 달러에서 2003년 1,450만 달러로 감소하였다. 캠페인의 유지 비용은 연간 10만-17만 뉴질랜드 달러였다. 프랑스에는 캠페인에 의해 8억 6천만 유로, 벨기에에서는 7천만 유로의 항생제 비용을 절감하였다고 보고하였다.

22개 캠페인중 17개 캠페인이 일반인에 대한 홍보는 다양한 대중매체(TV, 라디오, 인터넷, 대중 교통수단 내에 게시물 부착 등)를 선택하였으며 의사들에게는 학술활동을 통해 처방 습관을 바꾸도록 하거나 지침서를 배부하여 숙지하도록 지속적으로 교육하였다[25].

우리나라의 경우는 정부가 불필요한 항생제 처방을 줄이기 위해 우선적으로 나섰다고 보아야 할 것이다. 2006년부터 급성상기도감염에 대한 의료기관의 항생제 처방률이 약제급여 적정성평가 사업의 일환으로 공개되면서 항생제 처방률이 뚜렷하게 감소하고 있기 때문이다 [11]. 그러나 우려스러운 것은 현재까지 급성상기도감염에서 항생제 사용의 인식에 대한 국내 보고 자료는 ‘효과적이고 빠른 회복을 기대할 수 있는, 따라서 처방이 필요한’ 것으로 인식하고 있는 사람이 적지 않으며 이는 일반인 뿐 아니라 의료진에서도 마찬가지이다. 항생제 처방률로 ‘의료기관 평가’의 지표를 삼는 것 만으로는 지역사회에서의 불

필요한 항생제를 줄이는 사업을 성공적으로 수행할 수 없다. 외국과 마찬가지로 효율적으로 운영될 수 있는 캠페인이 지속될 수 있도록 정부의 관련기관과 국내 관련학회의 유기적인 협조가 지속되어야 한다. 대한감염학회와 대한화학요법학회가 공동으로 주관하여 시작된 ‘항생제 올바르게 쓰기’ 캠페인을 후원하고 이로 인해 얻게 되는 효과를 분석하여 국민보건 정책에 반영하는 적극적인 의지와 책임이 필요하다.

2. 중증 감염질환 환자에서의 적절한 항생제 사용

중증 감염질환을 환자에서의 적절한 항생제 사용은 위에 언급한 대로 다양한 변수를 고려하여야 한다. 새로운 ‘적절한 항생제’의 정의대로 감수성 여부를 확인하여야 하고, 가능한 초기에 항생제를 투여하여야 하며, 약제의 약동학/약역학 지표를 평가 분석하여야 하고, 부작용이 나타나지 않는지 관찰하여야 한다. 또한 최대한의 효과를 기대할 수 있는 경험적 항생제 요법에 대해 숙지하고 있어야 하며, 내성균이 의료기관내에서 혹은 지역사회와 교류되지 않도록 최대한 차단하여야 한다. 이 과정들을 효과적으로 수행하기 위해 공통적으로 언급되는 요소들이 있다.

1) 감염내과 전문의의 역할

감염내과 전문의와의 협진은 중증 감염질환자의 생존률을 개선시키는 중요한 요소이다. Byl 등은 428건의 패혈증에서 감염내과 전문의와 비전문간의 항생제 투여의 적절성을 비교한 결과 78%, 54%로 감염내과 전문의가 처방한 항생제의 적절성이 통계학적으로 유의하게 높았다. 또한 감염내과 전문의의 항생제 처방 검토에 따른 적극적인 감염 관리가 VRE 감염을 예방하는 효과가 크다는 보고도 있다[3, 26].

2) 분야별 전문가 협조

미국 감염학회는 병원내에서의 적절한 항생제 사용 및 효율적 관리를 위해 감염내과 전문의, 감염 전문 약사, 임상미생물 전문가, 정보관리 전문가, 감염관리 전문가, 역학 전문가가 팀을 이루어 운영하도록 권고하고 있다. 이들에게는 감사, 중재, 제한 등의 책무를 위임하고 교육, 항생제 사용 지침 개발, 항생제 치료 전략 등을 개발하여 수행하여야 할 의무를 부여하여야 한다.

3) 항생제 사용 제한

기관내에서 항생제의 사용은 어떠한 형태로든 제한하도록 권고하고 있다. 기관마다 사용 제한의 필요성이 있는 항생제의 경우 감염 전문가의 승인 후에 사용하도록 하는 것이 가장 대표적이고 효과적인 방법이다. 병원균의 감수성 결과를 제한적으로 알려주어 항생제의 사용을 간접적으로 줄이는 것 역시 권고할 수 있다. 그 외 항생제의 사용을 자동적으로 차단하는 등 다양한 방법들이 소개되어 왔다. 기관내에서의 항생제 사용을 주기적으로 순환하는 방법(antibiotic cycling)은 현재까지 충분한 근거가 마련되지 않아 권고되지 않는다[19]. 전산을 이용한 항생제 사용 유도도 권고할 만하다. 해당 환자의 과거 병력을 모두 평가하여 가장 유용한 항생제의 정보를 제공해 주는 것이다.

결론

이미 우리나라에서도 의료법에 의해 300병상 이상 규모의 의료기관은 감염대책위원회를 구성하여야 하고 감염관리 전문가로 감염내과 의사의 중요성을 인식하고 있을 뿐 아니라 항생제 관리체계 역시 많은 기관에 효율적으로 정착되어 있다. 또한 대한감염학회와 대한화약요법 학회는 함께 주요 감염질환에 대한 진료 지침도 제작하였다. 이제 가장 중요한 것은 이를 수행하여야 하는 의료진의 순응도이다. 미국과 독일의 경우도 마찬가지여서 이러한 일련의 요소들에 대한 의료기관의 수행 여부와 의료진의 순응도는 기관별로 매우 큰 차이를 보인다[12]. 항생제 처방은 의사의 고유한 권한일 수 있지만 내성의 문제와 적절하지 못한 항생제 처방은 해당 환자는 물론 지역사회와 국가의 문제로 고스란히 되돌아 온다. 근거 중심의 효과적인 방법이 제시된 이상 이를 최대한 수용하고 시행하는 것이 항생제 처방의 권한을 가진 의료진의 임무이다.

References

- Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness in critical. *Crit Care Clin* 2011;27:35-51.
- Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006;119 (6 Suppl 1):S53-61.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31 (Suppl 4):S131-8.
- Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, Blot S; ANTHICUS Study Investigators. Patterns of antimicrobial therapy in severenosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates-a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:375-81.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. *Crit Care* 2009;13:106.
- Rello J, Mallol J. Optimal therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: what is the best dosing regimen? *Chest* 2006;130:938-40.
- Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:757-62.
- Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice 1991-1999. *Ann Intern Med* 2003;138:525-33.
- Kuyvenhoven MM, van Balen FA, Verheij TJ. Outpatient antibiotic prescriptions from 1992 to 2001 in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:675-8.
- Hulscher ME, van der Meer JW, Grol RP. Antibiotic use: how to improve it? *Int J Med Microbiol* 2010;300:351-6.
- Kim BN. Overview of antibiotics use in Korea. *Infect Chemother* 2012;44:250-62.
- Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospital: a social and behavioral scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;10:167-75.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcome in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
- Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36: 296-327.
- Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infection: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis* 2007;45 (Suppl

- 3);S177-83.
20. Ramphal R. Importance of adequate initial antimicrobial therapy. *Chemotherapy* 2005;51:171-6.
21. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
22. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
23. Costelloe C, Metcalfe C, Loveing A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
24. Oppong R, Coast J, Hood K, Nuttall J, Smith RD, Butler CC. Resource use and costs of treating acute cough/lower respiratory tract infection in 13 European countries: results and challenges. *Eur J Health Econ* 2011;12:319-29.
25. Huttner B, Goossen H, Verheij T, Harbarth S; CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2010;10:17-31.
26. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6.