

국내 항균제의 사용 실태와 변화 추세(V)

김윤정 · 전현지 · 이정우 · 홍경욱 · 김상일 · 위성현 · 김양리 · 강문원

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

The Changing Patterns of Antibiotics Usage in Korea during 1981-2008

Background: The actual trends in antibiotic use in Korea are difficult to determine because antibiotic usage, which is not covered by insurance or not consumed in all hospitals in Korea, cannot be calculated accurately. Therefore, this study estimated the antibiotic usage indirectly from the data available in the 'Annual Products of Medicine,' which is published by the Korean Pharmaceutical Manufacturers Association.

Materials and Methods: The data from 'Annual Products of Medicine in 2008' was analyzed. The cost and amounts of antibiotics produced were calculated and compared with previous data.

Results: In 2008, the total cost of antibiotics was \$ 1.6 billion, and the total amount was 1,140 tons. Since 1993, there has been an upward trend in the total amount of antibiotics produced. In contrast, there has been a downward trend in the proportion of antibiotics among all pharmacological agents produced. In terms of the amount, the production of cephalosporins was highest since 2003, whereas the production of penicillins was highest before 2003. The production of third and fourth generation cephalosporins is increasing, whereas that of first generation cephalosporins is decreasing gradually. Regarding the class of penicillins, the production of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations was the highest after 2003, whereas the production of aminopenicillin was the highest before 2003. Compared to 2003, although the amount of quinolones produced in 2008 has decreased by 52.9%, the cost increased by 41.7%. This was attributed to an increase in the production of ciprofloxacin and levofloxacin instead of older quinolones. Since 1993, aminoglycoside, tetracycline, lincosamide and chloramphenicol have been decreasing in both amount and cost. The increase in carbapenems (241.9%), antifungals (128.4%) and antiviral agents (193.2%) in 2008 is remarkable compared to that in 2003.

Conclusions: The production and cost of broader spectrum and more expensive antibiotics are increasing, and is believed to be responsible for the emergence of resistance. Therefore, restriction of these broader spectrum antibiotics, such as carbapenems, is recommended.

Key Words: Anti-bacterial agents, Daily defined dose, Production, Cost, Korea

Youn Jeong Kim, Hyun Ji Chun, Jung Woo Lee, Kyung-Wook Hong, Sang Il Kim, Seong Heon Wie, Yang Ree Kim, and Moon Won Kang

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, 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: December 16, 2011

Revised: June 15, 2012

Accepted: June 19, 2012

Correspondence to Moon Won Kang

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Banpodong 505, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6001, Fax: +82-2-3477-9193

E-mail: infect@catholic.ac.kr

서론

기적의 약으로 불리던 최초의 항생제인 penicillin의 발견 이후 오늘날 약 5,000여종의 항생제가 개발되었고 그 중 일부만이 실제 치료에 사용되고 있다[1]. 하지만 무분별한 사용으로 인한 항생제 내성이 문제가 되고 있다[2, 3]. 최근에는 항생제에 다제 내성을 가진 New Delhi metallo- β -lactamase 1 생산 카바페넴 내성 장내 세균이 인도, 파키스탄에서 시작되어, 유럽, 미국, 호주로 빠르게 퍼져나가 사회적으로 큰 이슈가 되기도 하였다[4, 5].

저자들은 1981년부터 국내 항생제의 생산액과 생산량을 조사해왔으며, 2008년도 내용을 추가하여 지난 30여년간 국내 항생제 생산 실태와 변화 추세를 보고 항생제의 적절한 사용에 대해 참고가 되고자 한다.

재료 및 방법

한국 제약 협회에서 발간하는 2008년도 '의약품 등 생산실적표'를

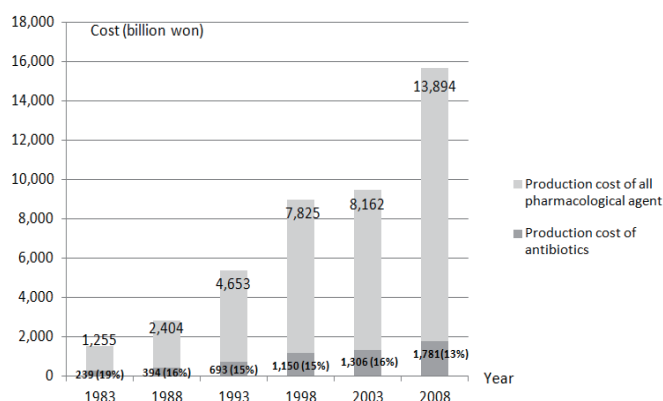


Figure 1. Changes in the Production Cost of Antibiotics from 1983 to 2008. Since 1993, there has been an upward trend in the total amount of antibiotics produced. On the other hand, there has been a downward trend in the proportion of antibiotics among all pharmacological agents produced.

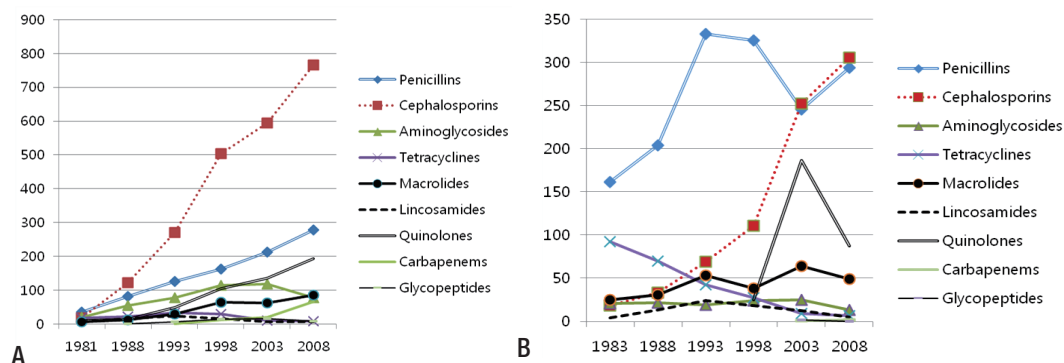


Figure 2. Trend of the Production Cost and Amount of Antibiotics. (A) Production Cost of Antibiotics, (B) Production Amount of Antibiotics. The production of cephalosporins and carbapenems has been increasing steadily whereas that of aminoglycoside, tetracycline, lincosamide and chloramphenicol has been decreasing in both amount and cost. In 2008, the production of cephalosporins comprised the highest proportion.

참고하여[6] 국내 항생제의 사용 현황을 간접적으로 알고자 하였다. 국내에서 생산된 항생제를 성분명에 따라 분류하여 각 계열별로 생산액과 생산량을 산출하였다. 이 결과를 생산액은 1981년, 1988년, 1993년, 1998년, 2003년의 자료와 생산량은 1983년, 1988년, 1993년 그리고 1998년, 2003년의 자료[7-11]와 비교하였다. World Health Organization (WHO)의 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 분류 체계에 따라 Daily Defined Dose (DDD) 값이 제시된 45개 성분에 대해 DDD/1,000 population/day를 산출하였다[12]. DDD/1,000 population/day는 해당 의약품의 성분별로 주요 적응증에 대하여 환자 1인이 하루 동안 복용해야 하는 평균 유지 용량을 의미하는 것으로 다음과 같이 계산하여 2003년과 2008년을 비교하였다.

$$\text{DDD/1,000 population/day} = \frac{\text{Total production amount of antibiotics}}{\text{DDD (mg)} \times 365 \text{ day} \times \text{total population in Korea}} \times 1,000 \text{ patients}$$

결과

1. 전체 항생제의 생산액 및 생산량

항생제의 총 생산액은 1조 7,814억원으로 계속 증가하는 추세이나 그 증가율은 2003년에는 둔화되었다가 2008년에는 2003년에 비해 다시 36% 증가하였다(Fig. 1). 전체 의약품 중 항생제가 차지하는 비율은 1993년 19.1%, 2003년 16%, 2008년 12.8%로 계속 감소되고 있다(Fig. 1). 2008년 항생제의 계열별 생산액은 cephalosporin 계가 7,655억원으로 가장 많았고(Fig. 2A), 생산량 역시 305톤으로 가장 많았다(Fig. 2B). 1998년까지 생산량이 가장 많았던 penicillin 계의 생산액은 2008년도에 2,782억원으로 2003년의 2,127억원에 비하여 30.8% 증가하였고, 생산량은 1998년에 비해 2003년에는 25% 감소하였다가 19.9% 증가한 294톤으로 2위를 차지하였다. Quinolone의 생산량은 2003년에 비해 52.9% 감소하였으나, 생산액은 1981년 이후 꾸준히 증가추세로 2008년에는 2003년에 비해 41.7% 증가하였다. Aminoglycoside, tetracycline, lincosamide, chloramphenicol은 1993년 이후 생산액과 생산량 모두 감소 추세이다. 한편 carbapenem의 생산량

과 생산액이 크게 증가하였으며(Fig. 2), 항진균제와 항바이러스제의 사용액 또한 급증하였다(Fig. 3).

2. 항생제의 종목별 사용실태

1) Penicillin 제제의 사용 실태

2008년 penicillin의 생산액은 2,782억원으로 1981년 이후 계속 증

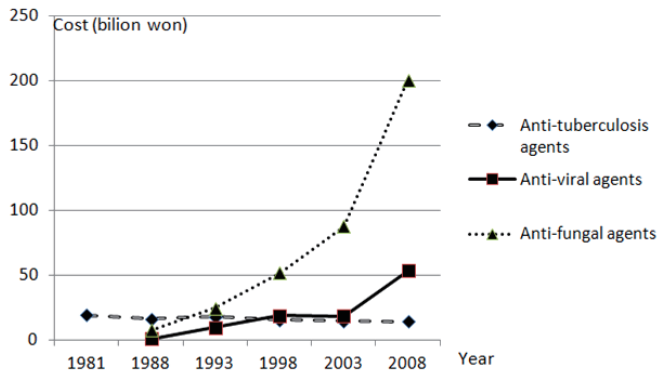


Figure 3. Production Cost of Anti-tuberculosis, Anti-viral and Anti-fungal agents. Production cost of antifungals and antiviral agents in 2008 is remarkably higher than that in 2003.

Table 1. The Production Cost and Amount of Penicillins

	1981	1988	1993	1998	2003	2008
The Production Cost of Penicillins (won)						
Benzyl penicillin	30.1	29.7	10.7	3.6	1.0	3.5
Antistaphylococcal penicillin ^a	9.8	5.7	5.4	3.6	3.2	5.3
Aminopenicillin	244.5	542.2	728.3	742.9	356.0	222.9
Ampicillin	127.4	142.0	78.4	24.1	56.1	11.8
Amoxicillin	70.1	306.2	517.9	413.7	231.0	1,858.9
Ampicillin-ester	47.0	94.0	132.0	305.1	68.9	25.2
β -lactam/ β -lactamase inhibitor ^b		40.5	300.7	668.0	1,683.5	2,458.6
Anti-pseudomonal penicillin ^c	57.3	161.9	132.8	148.8	56.7	82.4
Mecillinam		26.8	71.3	65.8	27.3	9.5
Total	355.5	816.7	1,258.9	1,632.7	2,127.7	2,782.2
Production Amount of Penicillins (tons)						
Benzyl penicillin	13.3	14.0	4.3	7.7	0.07	0.2
Antistaphylococcal penicillin	5.1	3.8	0.4	0.3	3.1	0.2
Aminopenicillin	124.6	180.2	312.9	273.2	150.2	106.2
Ampicillin	92.2	54.1	37.4	8.6	15.2	2.2
Amoxicillin	32.4	126.1	258.9	252.2	119.4	96.3
Ampicillin-ester			16.6	39.4	15.6	7.7
β -lactam/ β -lactamase inhibitor ^a			7.4	37.6	87.8	181.1
Anti-pseudomonal penicillin	4.0	5.0	5.0	6.1	3.7	6.3
Mecillinam			0.9	0.7	0.4	0.1
Total	147.0	203.0	331.0	325.7	245.3	294.1

^aAntistaphylococcal penicillin: nafcillin

^b β -lactam/ β -lactamase inhibitor: amoxicillin/clavulanate, amoxicillin/sulbactam, ampicillin/sulbactam, piperacillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam

^cAnti-pseudomonal penicillin: piperacillin

가하는 추세이다. 반면 생산량은 294톤으로 1993년 이후 2003년까지 감소 추세이다가 다시 증가하는 양상이다. Penicillin 계열 중 aminopenicillin이 차지하는 비율이 여전히 가장 크며 2008년도에는 생산액의 96%, 생산량의 98%를 차지하였다. 이 중 특히 고가인 β -lactam/ β -lactamase inhibitor 복합제의 생산액이 2,459억원으로 2003년에 비해 1.5배, 1988년에 비해서는 61배 증가하였다(Table 1). β -lactam/ β -lactamase inhibitor 복합제의 생산량도 181 톤으로 꾸준히 증가 추세로, 2003년에 비해 약 2배 증가하였다. 1993년 생산량이 가장 많았던 amoxicillin은 점차적으로 감소하는 추세이며, ampicillin 또한 2.2 톤만이 생산되어 1983년에 비해 98%나 감소하였다. 종종 생산이 중단되었던 penicillin은 그런대로 명맥을 유지하고 있다가 2008년 다소 증가하였다. 2003년까지 감소했던 benzyl penicillin, anti-pseudomonal penicillin의 생산량과 생산액은 2008년에 다시 증가하였다. 2008년에 antistaphylococcal penicillin의 생산량은 0.2톤으로 2003년에 비해 감소하였으나 생산액은 5.3억으로 증가하였다.

2) Cephalosporin 제제의 사용 실태

Cephalosporin은 1988년 이후 줄곧 국내에서 생산된 항생제 중 가장 많은 부분을 차지하고 있다. 2008년도 cephalosporin의 생산액은 7,656억원으로 전체 항생제 생산액의 43.5%, 생산량은 305톤으로 전체 항생제 생산량의 13.7%를 차지하여 전체 항생제 중 가장 큰 비중을 차지하고 있으며, 1983년 이후 꾸준히 증가하고 있다. 2008년도 제품별 생산액은 2세대 cephalosporin인 cefaclor가 1,350억원으로 1998년부터 가장 많았고 다음으로 cefazedone, ceftriaxone, cefotiam, cefotaxime, cefpodoxime 순이었다(Table 2). 1988년에는 1세대 cephalosporin의 생산액이 가장 많았으나, 1993년 이후부터는 2세대 cephalosporin이 가장 많이 생산되었고, 생산량 또한 1998년 이후 2세대 cephalosporin이 가장 많이 생산되었다(Table 3). 1988년 가장 많은 비율을 차지했던 1세대 cephalosporin의 생산량이 감소한 반면, 3,4 세대 cephalosporin의 생산량은 증가하고 있다(Table 3).

3) Quinolone 제제의 사용 실태

2008년에 quinolone의 생산액은 1,928억원으로 1981년 이후 계속 증가하는 추세로 2003년 1,361억원에서 42% 증가하였으나, 생산량은 87.7톤으로 2003년 186.1톤에 비해 오히려 53% 감소하였다(Fig. 2, Table 4). 종목별로 살펴보면 ciprofloxacin, levofloxacin의 생산액이 점차 증가하고 있으며, 특히 2008년에 두드러지게 증가하여 ciprofloxacin이 가장 많은 791억원(41%), 다음으로는 levofloxacin이 774억(40%)이 생산되었다. 2003년에 비해 ciprofloxacin의 경우 경구제 65%, 주사제 59% 생산액이 증가하였으며, levofloxacin의 경우 경구제 140%, 주사제 156%로 급증하여, 주사제와 경구제 모두 생산이 증가한 것으로 파악되었다. 1993년까지 가장 많은 비율을 차지한 ofloxacin은 이후 감소하고 있는 추세로 2008년 179억을 생산하였다. 종목별 생산량은 ciprofloxacin이 2003년 17.6톤에서 2008년 62.6톤으로 255% 증가하였으며, levofloxacin은 2003년 2.9톤에서 2008년 9.2톤으로 217% 급증하였다.

Table 2. Production of Cost and Amount Cephalosporins (Top 6 antibiotics)

	1981		1988		1993		1998		2003		2008	
Product cost (won)	Cefazolin	53.5	Cephadrine	275.7	Cephadrine	482.8	Cefaclor	607.9	Cefaclor	1162.4	Cefaclor	1350.4
	Cephalexin	37.3	Cefazolin	253.4	Ceftezole	246.1	Ceftezole	574.5	Ceftriaxone	449.6	Cefazedone	869.1
	Cephaloridine	30.9	Cefadroxil	73.8	Cefotaxime	176.0	Ceftriaxone	412.0	Cefmetazole	394.2	Ceftriaxone	800.4
	Cephapirin	15.5	Cefotaxime	62.3	Cefotiam	173.1	Cefmetazole	379.2	Cefazedone	313.7	Cefotiam	491.6
	Cefadroxil	14.1	Cefamandole	60.1	Cefaclor	167.6	Cephadrine	303.8	Flomoxef	299.0	Cefotaxime	365.8
	Cephadrine	13.8	Cephalexin	58.1	Cefadroxil	133.8	Cefotaxime	287.6	Ceftezole	296.2	Cefpodoxime	353.2
Product mount (tons)	Cefazolin	7.8	Cephadrine	12.2	Cephadrine	25.6	Cephadrine	26.0	Cefaclor	82.5	Cefaclor	70.0
	Cephalexin	3.7	Cefazolin	6.7	Ceftezole	8.5	Cefadroxil	24.0	Cephadrine	41.4	Cephadrine	42.4
	Cephaloridine	2.6	Cefadroxil	5.1	Cefotaxime	7.7	Cefaclor	14.0	Cefatrizine	27.9	Cefoperazone	40.0
	Cephapirin	1.9	Cefotaxime	3.2	Cefotiam	5.4	Ceftezole	9.2	Cefadroxil	36.6	Cephadroxil	19.0
	Cefadroxil	0.6	Cefamandole	0.8	Cefaclor	3.5	Cephalexin	4.7	Ceftriaxone	8.7	Ceftriaxone	18.2
	Cephadrine	0.3	Cephalexin	0.6	Cefadroxil	3.1	Cefotaxime	4.1	Ceftezole	8.3	Cefotaxime	16.4

Table 3. Comparisons of Cephalosporins' Production according to the Generation

Agents	Year	1988	1993	1998	2003	2008
1 st generation	Cost ^a	718.6 (58%)	897.4 (33%)	926.8 (18%)	1,293.7 (22%)	1,456.5 (19%)
	Amount ^b	28.8 (86%)	49.3 (71%)	61.6 (56%)	121.3 (48%)	86.6 (28%)
2 nd generation	Cost ^a	285.2 (23%)	1,110.2 (41%)	2,285.2 (45%)	2,384.1 (40%)	3,227.0 (42%)
	Amount ^b	3.1 (9%)	14.7 (21%)	34.1 (31%)	101.0 (40%)	120.1 (39%)
3 rd generation	Cost ^a	226.3 (18%)	697.3 (26%)	1,819.1 (36%)	2,221.0 (37%)	2,841.1 (37%)
	Amount ^b	1.6 (5%)	5.3 (8%)	15.0 (14%)	29.7 (12%)	96.2 (32%)
4 th generation	Cost ^a			2.0 (1%)	51.7 (1%)	131.0 (2%)
	Amount ^b			0.02 (0%)	0.38 (0%)	2.5 (1%)
Total	Cost ^a	1,230.1 (100%)	2,704.9 (100%)	5,033.3 (100%)	5,950.5 (100%)	7,655.6 (100%)
	Amount ^b	33.5 (100%)	69.3 (100%)	110.7 (100%)	252.4 (100%)	305.4 (100%)

^ahundred million won, ^b Ton

Table 4. Production Cost of Quinolones

Drugs	Year	1988	1993	1998	2003	2008
Ofloxacin		60.9	209.8	290.3	260.8	178.5
Norfloxacin		32.2	61.8	92.8	38.8	12.5
Enoxacin		27.7	39.3	11.7	3.4	3.4
Ciprofloxacin		3.9	99.7	362.8	487.4	790.6
Levofloxacin				102.5	317.4	773.7
Tosufloxacin			4.7	57.2	83.3	46.9
Gemifloxacin					90.6	38.1
Gatifloxacin					8.1	44.5
Others ^a		18.1	69.7	120.7	70.8	39.8
Total		142.8	488.0	1,038.0	1,360.6	1,928

The unit is Hundred Million Won

^aOthers: sparfloxacin, lomefloxacin, rufloxacin, fleroxacin, pipemidic acid, pefloxacin, nalidixic acid

4) Aminoglycoside 제제의 사용 실태

Aminoglycoside 생산액은 1981년의 202억원에서 2003년 1,187억원으로 점차 증가하다가, 2008년에는 771억원으로 2003년에 비해 35% 감소하였다(Table 5). 생산량 또한 2008년도에는 13.7톤으로 2003년의 25톤에 비해 46% 감소하였다(Table 5). 종류별 생산액을 보면 netilmicin이 2008년에는 352억원으로 2003년에 비해 유일하게 증가하였고 그 외 aminoglycoside는 2003년에 비해 모두 생산액이 감소하였다. 모든 종류의 aminoglycoside 생산량이 2003년에 비해 감

소하였다. 2008년에 ribostamycin이 가장 많이 생산되었고, 1981년에 18톤으로 가장 많이 생산되었던 kanamycin은 1981년 이후 계속 감소 추세로 2008년에는 0.9톤 생산하였다.

5) Tetracycline, macrolide, lincosamide, chloramphenicol 제제의 사용 실태

2008년 tetracycline의 생산액은 80억원으로 1993년 이후 계속 감소 추세이며, 생산량은 6.6톤으로 1981년 이후로 감소 추세이다. Tetracycline 중 doxycycline이 생산액과 생산량 모두에서 가장 많은 비율을 차지했다. 신약인 tigecycline의 생산액은 2008년도에 19억원으로 전체 tetracycline 생산액의 24%, 생산량은 10 kg으로 0.2%였다.

Macrolide의 생산액은 2008년 846억원으로, 2003년 619억원 비해 37% 증가되었고 1981년에 비해서는 16배 증가되었다(Table 6). 2003년 두 번째로 생산액이 많았던 clarithromycin은 1998년 이후 지속적으로 생산액이 증가하고 있으며, 2008년에는 465억원으로 가장 많이 생산되었는데 이는 1998년도에 비해 11배 증가한 것이다. Roxithromycin의 생산액은 1998년 이후 거의 일정하게 생산되고 있고 2008년도에 329억원이었다. Midecamycin, erythromycin, josamycin의 생산액은 지속적으로 감소 추세이고, 1993년 이후 증가 추세였던 azithromycin의 생산액은 2008년도에는 감소하였다.

Lincosamide는 1981년 이후 1993년까지 증가 추세로 1993년의 생

Table 5. Production Cost and amount of Aminoglycosides

	1981	1988	1993	1998	2003	2008
Production cost (won)						
Kanamycin	88.4	70.5	42.9	27.8	10.5	7.1
Gentamicin	31.7	147.4	106.8	57.4	37.7	30.9
Tobramycin	13.8	60.5	119.6	133.4	149.7	39.5
Amikacin	41.4	104.0	173.0	146.1	126.2	110.0
Micronomicin		37.2	166.6	216.3	82	34.1
Isepamicin				164.2	255.8	128.5
Ribostamycin	3.6	18.0	41.9	164.5	105.4	55.4
Sisomicin		11.0	28.9	26.5	11.6	5.8
Netilmicin	5.3	48.0	47.6	190.4	304.5	351.7
Astromicin			21.3	5.4	100.2	8.1
Dibekacin	17.4	34.7	10.5	5.8		
Paromomycin		23.2	11.3	2.5	1.5	
Arbekacin					1.7	
Total	201.6	554.5	770.4	1,140.3	1,186.8	771.1
Production amount (kg)						
Kanamycin	17,986.7	16,138.1	10,017.0	4,635.5	1,792.1	930.6
Gentamicin	1,642.5	3,112.0	3,673.7	2,163.0	1,086.9	1,004.6
Tobramycin	40.1	126.6	388.8	362.3	438.9	216.1
Amikacin	116.3	634.8	1,763.3	1,734.5	2,854.9	2,552.9
Micronomicin	0.2	41.0	328.1	423.5	574.6	127.4
Isepamicin				320.4	723.1	510.8
Ribostamycin	81.6	797.0	2,294.8	13,655.2	10,366.3	6,894.4
Sisomicin	39.1	23.8	80.7	73.9	41.4	29.5
Netilmicin		76.1	93.0	371.6	1,869.6	1,416.6
Astromicin			72.2	15.5	427.8	32.7
Dibekacin	47.7	107.7	48.5	22.4		
Paromomycin			406.1	105.1	83.4	
Arbekacin					0.6	
Total ^a	20.67	21.71	19.12	24.45	25.26	13.72

^aThe unit is tons.**Table 6.** Production Cost of Macrolides

Drugs	Year	1981	1988	1993	1998	2003	2008
Erythromycin		36.6	82.7	117.9	116.6	28.9	18.2
Azithromycin				5.9	15.8	32.0	2.6
Clarithromycin					42.9	196.6	464.7
Roxithromycin				41.0	308.9	295.0	329.1
Dirithromycin				81.3	1.2	3.5	
Midecamycin		2.8	19.1		122.7	47.6	22.4
Spiramycin		3.3	7.6	37.0	17.3	4.0	0.7
Others ^a		11.2	21.4	13.4	20.9	11.8	8.7
Total		53.9	130.8	296.5	646.3	619.4	846.4

The unit is Hundred Million Won.

^aOthers: josamycin, kitasamycin, leucomycin, rokitamycin, oleandomycin

산액은 232억이었으나, 이후 지속적으로 감소하여 2008년에는 생산액이 55억원이었다. 2008년도의 chlrolamphenicol은 생산량 1.7톤, 생산액 3.1억원으로 1981년 이후 계속 감소 추세에 있다.

Table 7. Production Cost of Carbapenems and Glycopeptides

Drugs	Year	1988	1993	1998	2003	2008
Carbapenems	Imipenem	-	10.8	119.0	72.3	341.3
	Meropenem			3.3	119.1	312.2
	Total	-	10.5	122.3	191.1	653.5
Glycopeptides	Vancomycin	7.7	60	149.3	145.5	68.5
	Teicoplanin				16.4	10.2
	Total	7.7	60	149.3	161.9	78.7

The unit is Hundred Million Won.

Table 8. Production Cost of Anti-tuberculous Agents

Drugs	Year	1988	1993	1998	2003	2008
Isoniazid		4.2	4.1	8.0	8.9	9.0
Rifampin		87.4	108.0	49.3	47.3	38.2
Rifabutin		19.3	17.5	32.0	23.6	28.8
Ethambutol						7.6
Pyrazinamide		7.5	18.4	21.2	25.2	21.1
Cycloserine		4.9	20.6	30.9	25.0	29.6
Streptomycin		16.7	3.8	1.4	1.9	1.2
Prothionamide		4.9	1.8	11.2	3.7	3.1
PAS		2.5	1.7	1.3	4.1	4.9
Others ^a		13.6	1.8		5.2	
Total		161.0	177.7	155.4	144.9	143.5

The unit is Hundred Million Won.

^aOthers: terizidone, morphazinamide, enviomycin, capreomycin

6) Carbapenem과 glycopeptide의 사용 실태

Carbapenem의 생산액은 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. 2008년에는 carbapenem의 생산액이 크게 늘어 imipenem 341억원, meropenem 312억원으로 2003년과 비교하여 각각 5배, 3배 증가하였다(Table 7). Glycopeptide의 생산액은 2003년까지 지속적으로 증가하다가 2008년에는 2003년도에 비해 약 50% 감소한 양상으로 2008년 vancomycin 69억원, teicoplanin 10억원을 생산하였다(Table 7).

7) 항결핵제, 항진균제, 항바이러스제와 기타 항생제의 사용 실태

2008년 항결핵제의 생산액은 144억원으로 1988년 이후 비슷한 추세이다(Table 8). 2008년 rifampin의 생산액은 38억원으로 1993년 이후 감소 추세이나, 대신 rifabutin이 29억원 생산되었다.

항진균제는 1988년은 77억, 1993년 246억원, 1998년 517억에서 2003년은 878억, 2008년 2,004억원으로 꾸준히 증가 추세로, 2003년에 비해서는 128% 증가하였다(Table 9). 이는 fluconazole의 급증에 의한 것으로 2003년에 비해 2008년에 22배나 증가하였다. 항바이러스제 또한 꾸준히 증가하고 있으며, 2008년 생산액은 534억원으로 1988년의 50배, 2003년의 3배 증가하였다(Table 9).

기타 항생제 중 metronidazole의 생산액은 2008년 218억원으로, 2003년에 다소 감소하였다가 다시 증가하였다. 이 중 주사제가 180억원으로 경구제보다 5배가 많았다(Table 10).

Table 9. Production Cost of Anti-fungal and Anti-viral Agents

Drugs	Year	1988	1993	1998	2003	2008
Anti-fungal agents	Ketoconazole	55.1	0.4	0.2	1.2	1.9
	Itraconazole		176.0	299.1	745.9	743.9
	Fluconazole		34.8	131.8	57.1	1,258.5
	Others ^a	21.4	34.9	86.2	73.5	
	Total	76.5	246.1	517.3	877.7	2,004.3
Anti-viral agents	Acyclovir	2.8	61.0	155.6	131.9	145.8
	Famciclovir					340.1
	Others ^b	7.6	36.5	30.3	50.3	48.4
	Total	10.4	97.5	185.9	182.2	534.3

The unit is Hundred Million Won.

^aOthers: nystatin, griseofulvin, terbinafine^bOthers: ribavirin inosiplex, zidovudine, nelfinavir

Table 10. Production Cost of Miscellaneous Antibiotics

Drugs	Year	1988	1993	1998	2003	2008
Co-trimoxazole		47.5	66.2	49.6	16.1	15.1
Fosfomycin		39.3	34.3	10.5	3.1	15.6
Metronidazole		20.1	17.8	73.3	9.8	217.7
Fusidic acid		40.7	15.3	21.6	11.4	
Aztreonam		13.9	41.6	34.0	16.2	7.1
Carumonam			32.5	19.6	7.8	10.4
Taurolidine			6.4			
Spectinomycin		14.7	58.3	3.6	5.4	2.6
Ornidazole						10.0

The unit is Hundred Million Won.

Table 11. Comparison of Antibiotic Use (DDD/1,000 population/day)

Antibiotics	Year	2003	2008
Penicillins		7.4	5.8
Cephalosporins		10.4	9.34
1 st generation		3.9	1.7
2 nd generation		5.4	5.2
3 rd generation		1.1	2.4
4 th generation		0.009	0.04
Aminoglycosides		0.9	0.7
Macrolides		4.4	2.9
Quinolones		14.7	8.5
Carbapenems		0.01	0.05
Glycopeptides		0.05	0.02

3. DDD를 적용한 항생제 생산량

Table 11은 DDD가 명시된 항생제 45개에 대해 계열별로 분류하여 DDD/1,000 population/day로 산출한 값을 2003년과 비교한 것으로, carbapenem 제제를 제외한 penicillin, cephalosporin, aminoglycoside, macrolide, quinolone, glycopeptide계의 DDD/1,000 population/day가 2003년에 비해 2008년에 감소된 것을 볼 수 있다. DDD/1,000 population/day가 높았던 계열은 2003년에는 quinolone계이었으나, 2008년에는 cephalosporine계이었다. 3세대와 4세대 cephalosporin과 carbapenem계 항생제가 2003년에 비해 증가하였다.

고찰

국내에서 사용하는 항생제의 총 사용실태를 정확히 산출하기는 어렵다. 건강보험심사평가원에 청구되는 것으로는 비급여로 사용된 항생제의 규모까지 알 수는 없으며 전국 병원에서 소비된 양을 정확히 알 수 있는 방법도 없다. 이에 본 연구는 제약 협회에서 발간하는 '의약품 등 생산실적표'를 참고로, 국내에서 생산되는 항생제의 생산액과 생산량의 변화 추이를 통해 국내 항생제의 사용양상을 파악하고자 하였다.

항생제의 총 생산액은 계속 증가하는 추세이나, 의약분업 이후 그 증가세는 둔화되는 양상이며, 특히 전체 의약품 중 항생제가 차지하는 비율 또한 계속 감소되고 있다. 계열별 생산액과 생산량을 살펴보면 penicillin의 경우 생산량과 생산액은 꾸준히 증가하고 있다. 특히 항균 범위가 넓고 비교적 가격이 비싼 β -lactamase inhibitor 복합제가 전체 penicillin의 생산량의 61%, 생산액의 88%로 대부분을 차지하고 있다. 반면 대체할 약이 거의 없는 필수 항생제인 antistaphylococcal penicillin은 과거 생산이 중단되어 국내에서 사용할 수 없었던 때가 있었던 약제로, 생산량은 점차 감소 추세이다. 이는 제약회사의 손익 문제와 관련될 수도 있으며, 적절한 항생제 선택에 있어서의 문제 혹은 내성 증가 등 여러 원인이 있을 수 있겠다. 생산량의 감소에 비해 2008년에 antistaphylococcal penicillin의 생산액이 증가된 이유는 nafcillin 주사제의 증가 때문으로 여겨진다. Amoxicillin과 ampicillin의 경우 1993년 이후 지속적으로 감소추세이다. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance program (KONSAR) 결과에서 우리나라 *Escherichia coli*의 ampicillin 내성률은 60-69%였다[13]. 항생제 내성 문제로 인해 좁은 항균력을 가진 ampicillin 혹은 amoxicillin 등의 생산이 점차 줄어들고 있는 것으로 여겨지며, β -lactam/ β -lactamase inhibitor 복합제로 전환되고 있는 것으로 보여진다.

Cephalosporin은 1988년 이후 줄곧 국내에서 생산된 항생제 중 가장 많은 부분을 차지하고 있다. 특히 3세대 cephalosporin이 차지하는 비율은 점차 커지고, 상대적으로 1세대 cephalosporin의 비율은 적어지고 있는 추세이다. 이는 ceftriaxone의 경우 44개의 제약회사에서 생산하고 있을 정도로 그 종류가 다양해졌고[1, 14], 병원 감염 및 내성균의 증가와 함께 면역 억제 환자의 증가로 3세대 cephalosporin의 사용이 증가하고 있는 것으로 여겨진다.

Quinolone의 경우 생산량은 감소하였으나 생산액은 증가하여, 값 비싼 항생제의 생산이 증가한 것을 생각해 볼 수 있겠다. 특히 ciprofloxacin, levofloxacin의 증가가 두드러졌는데 경구제와 주사제 모두 증가한 것으로 파악되었다. Ciprofloxacin의 경우, 주사제 800 mg는 경구제 1,000 mg 보다 30-100배 비싸다[14]. Quinolone은 경구 흡수력이 매우 좋은 약으로, 경구제보다 매우 비싼 주사제를 꼭 처방할 필요가 있는 환자가 얼마나 많을지 고려해야 한다. Quinolone 사용의 증가는 내성의 증가로 이어질 수 있는데, 실제로 KONSAR 연구에서는 *Klebsiella pneumoniae*의 quinolone 내성이 1997년 7%에서 2007년 27%로 증가하고 있다고 보고한 바 있다[13].

Macrolide 계열 약제의 생산량은 감소하였으나 생산액이 증가한 것

은 다른 macrolide보다 상대적으로 비싼 clarithromycin의 증가로 인한 것이다. Macrolide는 호흡기 감염, *Helicobacter pylori* 제균 및 비결핵 미코박테리아 감염의 치료에 주로 사용되는데, 우리나라에서 분리되는 *Streptococcus pneumoniae*의 경우 erythromycin의 감수성은 50%, levofloxacin은 94.4%으로 보고되고 있어[15], macrolide의 내성 증가로 인해 macrolide의 생산량은 점차 감소하고 대신 quinolone의 생산이 증가하고 있는 것으로 생각된다.

국내 *Staphylococcus aureus*의 methicillin 내성 비율은 점차 증가하고 있는 추세이나[13], 본 연구에서 2008년의 glycopeptide의 생산액은 오히려 감소한 것으로 나타났다. 이는 실제 항생제 사용량이 아닌 국내 제약회사의 생산량을 토대로 한 연구의 한계와 수입되는 약제에 대한 것은 산출하지 못했기 때문으로 여겨진다.

최근 각종 장기 이식 및 골수 이식 등의 발전과 HIV, 항암 치료를 받는 각종 면역 억제 환자의 증가로 항진균제와 항바이러스 사용이 증가 추세로 파악되었다. 국민건강보험에 청구되는 양으로 항진균제의 사용 현황을 파악한 Kim 등의 연구에서도 항진균제의 사용이 매년 20-30%씩 증가되고 있고, 본 연구에서는 파악되지 않은 voriconazole과 caspofungin과 같은 새로운 항진균제의 사용이 더욱 증가되고 있다고 보고한 바 있다[16].

또한 carbapenem계의 생산액이 급증하였는데, 2007년 KONSAR 결과에서는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 carbapenem의 내성률이 1% 미만으로 낮은 것으로 보고되었지만[13], 최근 carbapenem 내성 *Acinetobacter baumannii* 등 carbapenem 내성 문제가 대두되고 있어 앞으로의 내성 현황을 주목해야 할 것으로 생각된다.

의약품의 사용량에 대한 국제 표준 지표로 인정받고 있는 DDD를 사용하여 항생제 추이를 비교한 결과, 2003년에 비해 2008년에 4세대 cephalosporin과 carbapenem이 증가되었다. DDD를 사용한 항생제 사용량을 산출한 국내 연구는 극히 드물어, 1997년 Lee 등에 의한 연구와 비교시 penicillin계는 감소하고 있고, carbapenem계와 quinolone계가 상당히 증가하고 있음을 볼 수 있다[17].

국내 제약협회의 생산 실적을 바탕으로 국내 항생제의 사용량을 파악하고자 한 이 연구는, 임상에서 현재 사용되고 있지만 국외에서 수입되는 항생제, 예를 들어 linezolid, 몇 가지 항진균제 및 HIV 치료제를 포함한 항바이러스제의 양과 금액까지 파악할 수 없어 실제 임상 현실과는 맞지 않는 한계가 있다. 또한 본 연구는 2008년 자료를 정리하여 예전에 저자들이 발표한 다른 연구 결과와 비교한 것이기 때문에 비교가 불가능한 항목들이 다수 존재했다. 특히 DDD/1,000 population/day의 경우 자료 제공이 가능한 2003년과 2008년만을 비교했다는 제한점이 있다. 그러나 본 연구를 통해 항생제 생산의 전반적인 변화 추세를 아는 데는 유용할 것으로 생각된다.

저자들은 제약협회의 생산 자료를 바탕으로 1981년부터 5년 단위로 우리나라 항생제 생산액과 생산량을 파악하여왔다. 항생제 내성과 관련하여 항균범위가 더 넓고 가격이 비싼 항생제가 증가하고 있으며 이로 인해 내성률은 더욱 증가할 것으로 예상된다. 이에 국내 항생제의 사용액과 사용량을 파악하고 이를 토대로 적절한 항생제의 지침을 마련하는 것이 중요하겠다.

감사의 글

2011년도 대한감염학회 춘계학술대회 우수연제상을 수상하였습니다.

References

1. The Korean Society of Infectious Diseases. The guide of antibiotics use. 3rd ed. Seoul: MIP; 2008.
2. Song JH. Antimicrobial resistance in gram-positive cocci: past 50 years, present and future. Infect Chemother 2011;43:443-9.
3. Lee KW. Trend of bacterial resistance for the past 50 years in Korea and future perspectives - gram-negative bacteria. Infect Chemother 2011;43:458-67.
4. Göttig S, Pfeifer Y, Wichelhaus TA, Zacharowski K, Bingold T, Averhoff B, Brandt C, Kempf VA. Global spread of New Delhi metallo- β -lactamase 1. Lancet Infect Dis 2010;10:828-9.
5. Poirel L, Hombrouck-Alet C, Freneaux C, Bernabeu S, Nordmann P. Global spread of New Delhi metallo- β -lactamase 1. Lancet Infect Dis 2010;10:832.
6. Korea Pharmaceutical Manufacturers Association. Annual products of medicine. Seoul: KPMA; 2008.
7. Kang MW, Chung HY. Trends of antimicrobial drug usage in Korea. Korean J Infect Dis 1982;14:31-5.
8. Kang MW, Chung HY. Trends of antibiotic usage in Korea. Korean J Infect Dis 1989;21:257-63.
9. Kim YJ, Yoon CH, Baek KH, KIM YR, Yoo JH, Shin WS, Kang MW. The trend of antibiotics usage in Korea (II). Korean J Infect Dis 1995;13:43-55.
10. Kim SI, Park JM, Wie SH, Kim YR, Kang MW. The trend of antibiotics usage in Korea during 1981-1998. Korean J Infect Dis 2000;32:439-47.
11. KIM YJ, Lee SH, Kang YN, KIM WC, KIM SI, Wie SH, Kim YR, Kang MW. The trend of antibiotic production in Korea during 1981-2003. Korean J Infect Dis 2005;37:271-9.
12. WHO. WHO collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Accessed 1 November 2011.
13. Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, Kim JJ, Koh E, Yong D, Chong Y; KONSAR Group. Increase of ceftazidime- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: analysis of KONSAR study data from 2005 and 2007. Yonsei Med J 2010; 51:901-11.
14. KIMS. KIMSONline. Available at: <http://www.kimsonline.co.kr/>

- 001_Detail/DrugDetailSearch.aspx?idx=aa. Accessed 1 July 2011.
15. Lee S, Lee K, Kang Y, Bae S. Prevalence of serotype and multidrug-resistance of *Streptococcus pneumoniae* respiratory tract isolates in 265 adults and 36 children in Korea, 2002-2005. Microb Drug Resist 2010;16:135-42.
 16. Kim SI, Kang MW. Current usage and prospect of new anti-fungal agents in Korea. Infect Chemother 2010;42:209-15.
 17. Lee EK, Jang SM. Analysis of antibiotic consumption using the DDD(the defined daily dose) methodology and antibiotic expenditure. Kor J Clin Pharmacol Ther 2000;8:28-43.