

항생제 내성의 위기: 현황과 대책

송 재 훈^{1,2*} · 주 은 정^{1,2} | ¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과, ²아시아 태평양 감염재단

The crisis of antimicrobial resistance: current status and future strategies

Jae-Hoon Song, MD^{1,2*} · Eun-Jeong Joo, MD^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ²Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases, Seoul, Korea

* Corresponding author: Jae-Hoon Song, E-mail: songjh@skku.edu

Received September 27, 2010 Accepted October 11, 2010

Abstract

The continuous emergence of new antimicrobial resistance in major human pathogens is a serious threat to clinical medicine, that increases mortality, morbidity, length of hospitalization, and the cost of healthcare. This review article focuses on the current status of antimicrobial resistance and future strategies to overcome antimicrobial resistance. In the community, multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* are major issues. In the hospital, an increasing prevalence of multidrug-resistant or pan-drug resistant gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are emerging problems, while MRSA still remains the major cause of nosocomial infections. Strategies to control antimicrobial resistance include effective antimicrobial treatment, vaccination, infection control and appropriate policies and regulations. Continuous surveillance activities both in Korea and in an international setting are essential. Control of antimicrobial resistance should be a national priority based on a multisectoral approach, and international collaboration.

Keywords: Antimicrobial resistance; Drug resistance, multiple; Future strategies

서 론

최근 전 세계 언론이 “슈퍼박테리아”의 출현이란 제목으로 인도에서 미용성형 수술을 받은 영국 환자들이 인도의 병원에서 New Delhi Metallo- β -lactamase-1 (NDM-1) 생성 대장균이라는 새로운 다제내성균에 감염이

되고, 이 내성균이 영국을 거쳐 미국, 캐나다, 호주, 일부 유럽 국가 및 일본으로 빠르게 확산된 것을 대서특필하였다 [1]. 또한 일본의 한 대학병원에서는 다제내성 아시네토박터균(*Acinetobacter*)의 집단발생으로 인하여 사망자가 발생한 것이 사회 문제로까지 비화되었다. 바야흐로 항생제 내성의 문제가 세계 각지에서 공론화되고 의료계의 문제뿐

아니라 사회적인 문제로까지 등장하고 있다. 항생제 내성은 항생제가 본격적으로 도입된 1940년도 이래 계속되어 온 문제점으로 1990년대부터 내성의 문제는 더욱 심화되는 경향을 보이고 있다. 항생제 내성은 실제로 인체 감염을 일으키는 모든 미생물에 공통된 현상이라 볼 수 있으며, 특히 박테리아의 내성이 임상에서 가장 심각한 문제가 되고 있다. 우리가 현재 임상에서 사용하는 대부분의 항생제(항박테리아제)에 대한 내성은 이미 출현하였다고 보면 된다. 그 중 임상에서 특히 문제를 일으키는 대표적인 다제내성균으로 'ESKAPE' 균주들이 있는데, 이는 장알균(*Enterococci*), 포도알균(*Staphylococcus aureus*), 폐렴막대균(*Klebsiella pneumonia*), 아시네토박터(*Acinetobacter baumannii*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 엔테로박터(*Enterobacter species*)를 지칭한다[2]. 또한 항생제 내성균 감염이 발생하는 장소에 따라 주요 내성균을 분류할 수도 있는데, 지역사회에서는 다제내성 폐렴알균(*Streptococcus pneumoniae*), 메티실린 내성 포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 다제내성 대장균(*Escherichia coli*), 다제내성 이질균(*Shigella species*)과 장티푸스균(*Salmonella typhi*)이 대표적인 예가 되고, 병원 내에서는 병원 감염의 가장 대표적인 원인균인 MRSA와 반코마이신 내성 포도알균(vancomycin-intermediate or-resistant *S. aureus*), 다제내성 대장균과 폐렴막대균, 다제내성 녹농균과 아시네토박터균 등을 들 수 있다. 본 의학강좌에서는 지역사회와 병원에서의 대표적인 내성균의 현황을 알아보고, 향후 내성문제를 극복하기 위한 미래의 전략과 대책에 대하여 논의하고자 한다.

지역사회의 주요 항생제 내성균

1. 다제내성 폐렴알균

폐렴알균은 지역사회에서 폐렴, 중이염, 부비동염 및 세균성 수막염의 가장 흔하고 중요한 원인균이다. 폐렴알균의 항생제 내성은 페니실린 내성, 마크로라이드 내성, 퀴놀론 내성 및 다제내성으로 대별할 수 있다. 페니실린 내성은 1967년에 처음 보고된 이래 폐렴알균의 가장 대표적인 내

성으로 꼽혔으며 한국을 포함한 아시아 국가들은 내성률이 50% 이상으로 보고된 바 있다[3]. 그러나, 폐렴과 같은 비중추신경계 감염증의 치료 반응과 실험실적 내성이 일치하지 않는 문제점이 있었다. 이에 2008년부터 비중추신경계 감염증에서 분리된 폐렴알균의 페니실린 내성을 정의하는 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)의 기준을 2 mg/mL에서 8 mg/mL로 상향조정된 이후 전 세계적으로 폐렴알균의 페니실린 내성은 5% 미만으로 바뀌었다. 역학적으로 볼 때 가장 문제가 되는 폐렴알균 내성은 마크로라이드 내성이다. 폐렴알균의 마크로라이드 내성은 1990년대 이후부터 전세계적으로 크게 증가했으며, 아시아 지역에서 시행된 다국가 공동연구(Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP)에 따르면 한국의 마크로라이드 내성은 80.6%이고, 중국, 대만, 홍콩 등에서도 70-80% 내외의 내성률이 보고되었다[4]. 아시아 지역 국가에서의 마크로라이드 내성은 MIC가 64-128 mg/mL 이상인 고도내성으로 임상에서 마크로라이드 제제의 용량을 올려도 도달할 수 없는 수준이므로 임상적인 의미가 있다[4]. 따라서 아시아 국가들과 같이 고도내성률이 높은 지역에서는 항생제 감수성 결과가 확인되기 전까지는 폐렴의 단독 치료제로 마크로라이드를 사용하는 것은 위험할 수 있다. 퀴놀론 내성은 아직 발생빈도가 높지 않아 임상적 중요성이 크지 않은 상황이고, 3가지 이상의 약제에 동시 내성을 보이는 다제내성의 빈도는 아시아 국가들에서 80% 이상 되는 것으로 보고되고 있다[5]. 마크로라이드 및 다제내성 폐렴알균의 증가는 임상에서 지역사회 폐렴의 치료에 사용하는 경험적 항생제의 선택에 영향을 미친다. 한국과 같이 마크로라이드 및 다제내성률이 높은 지역에서는 항생제 감수성 결과가 나오기 전에는 마크로라이드 제제, 테트라사이클린 제제 등은 경험적으로 사용하지 않는 것이 안전하다.

2. 지역사회 관련 메티실린 내성 황색 포도알균

황색 포도알균은 폐렴, 균혈증, 심내막염, 수술 창상 감염 등 지역사회와 병원에서 발생하는 감염증의 중요한 원인균으로서, 대표적인 내성은 페니실린 내성, 메티실린 내성 및 반코마이신 내성이 있다. 이 중 가장 문제가 되는 MRSA는

병원감염의 주 원인이지만, 1990년대 후반부터는 지역사회에서 자연 발생한 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA)가 전 세계적으로 출현하고 있다. 특히 미국의 경우 CA-MRSA는 일부 지역사회에서 발생한 피부 연조직 감염 원인균의 70% 이상을 차지한다[6]. 전형적인 CA-MRSA 균주인 USA 300 clone은 대개 베타락탐 항생제와 마크로라이드에 내성을 보이거나 기타 항생제에는 감수성을 보인다[7]. 우리나라의 경우는 필자가 시행한 ANSORP 결과에서는 국내 지역사회에서 발생한 황색포도알균 감염의 25%가 CA-MRSA에 의한 것이며, 다른 국내 보고에서 CA-MRSA가 MRSA의 5.9%를 차지하고 CA-MRSA 균주의 47%가 다제내성을 나타내었다[8]. 국내에서는 아직 CA-MRSA 감염증의 빈도가 높지 않으나, 향후 증가할 것으로 예상된다. 이 경우 지역사회에서 발생하는 피부 연조직 감염의 치료에 1세대 세팔로스포린 제제를 경험적으로 사용하는 것이 문제가 될 수 있다. 또한 폐렴, 심내막염, 골수염 등의 침습적 감염의 경우에는 초기 항생제로 vancomycin 등을 사용해야 하는 상황이 될 수 있어 더욱 곤란을 겪게 될 것으로 예상된다.

3. 퀴놀론 내성 혹은 ESBL 생성 대장균/폐렴막대균

지역사회에서 요로감염을 가장 흔히 일으키는 원인균인 대장균은 20-30%에서 퀴놀론 제제에 내성을 보인다. 요로 감염의 치료제로 가장 많이 사용되는 항생제가 퀴놀론 제제를 감안하면 퀴놀론 내성의 증가는 임상적으로 문제가 된다. 최근 폐렴간균과 대장균에서 가장 문제가 되고 있는 항생제 내성은 광범위 cephalosporin 계열 항생제에 내성을 나타내는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)의 생성이다. ESBL을 생성하는 균주는 모든 cephalosporin 계열 항생제에 내성인 것으로 간주한다. 국내 병원에서의 자료에 따르면 폐렴막대균의 ceftazidime 내성률은 25-35%, 퀴놀론 내성률은 30%로 보고하고 있다[9]. 병원 입원력, 과거 항생제 사용력, 도뇨관 유치 등이 ESBL의 발생 위험인자로 알려졌으나, 최근에 광범위 항생제 사용이 확산되면서 상기 위험인자 없이도, 지역사회에서 ESBL 생성 대장균과 폐렴막대균이 등장한 것으로 보고되었다[10,11]. 특히 동남

아시아와 인도 등의 지역 사회에서 ESBL 생성 대장균에 의한 요로감염의 빈도가 빠르게 증가하고 있어 항생제 치료에 문제가 발생하고 있다. 아직 국내에서는 지역사회에서 ESBL 생성 대장균이나 폐렴막대균의 증가가 두드러지지 않으나, 향후 증가할 가능성이 많으며 이는 세팔로스포린 제제뿐만 아니라 퀴놀론 제제에도 내성을 보일 가능성이 많으므로 결국 카바페넴(carbapenem) 제제가 치료제로서 더욱 광범위하게 사용될 가능성이 있다. 그러나 이는 카바페넴 내성 그람음성균의 출현을 유도할 것이므로 또 다른 문제를 야기할 것이다.

병원에서의 주요 항생제 내성균

1. MRSA/VISA/VRSA

MRSA는 1970년대 말부터 전 세계적으로 병원 감염을 일으키는 빈도가 급격히 증가하였다. 우리나라의 경우 MRSA의 검출 빈도는 전체 황색 포도알균 중 대개 70-80%의 빈도로 중국, 일본, 대만 등과 함께 세계에서 가장 높은 비율을 보이고 있다[12]. MRSA는 여전히 병원에서의 수술 상처 감염, 균혈증, 폐렴을 일으키는 가장 중요한 병원 감염균으로 자리잡고 있다. 또한, 최근 미국의 보고에서는 병원에서 분리된 MRSA의 43%가 전형적인 CA-MRSA clone인 USA 300인 것으로 나타나, CA-MRSA가 역으로 병원으로 전파되어 병원 감염을 일으키는 것으로 확인되고 있다[13]. MRSA 균주 중에서 반코마이신에 내성을 보이는 vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA)는 1997년 일본의 Hiramatsu가 처음 보고하였으며 이후 점차 그 수가 증가하고 있다. VISA는 황색 포도알균의 세포벽이 두꺼워지면서 내성이 발현한다. 2002년에는 반코마이신 내성 장알균으로부터 전파된 vanA 유전자를 보유하여 반코마이신에 고도 내성을 보이는 vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA)가 미국에서 처음 보고되었고 이 후 미국에서만 총 9 균주가 보고되었다[14,15]. 한국은 2001년부터 2006년까지 VISA가 총 33건 보고되었고, 아직 VRSA 환자보고는 없었다[16]. 그러나, VISA 및 hVISA (일반 감수성 검사에서는 반코마이신 감수성으로 보이나 실제로는 VISA 균주가 섞여있는 경

우) 균주의 감염은 계속 늘어나고 있으므로 향후 항생제 치료의 문제가 발생할 것이다.

2. 카바페넴 내성 대장균/폐렴막대균

다제내성을 보이는 대장균이나 폐렴막대균은 최근 가장 중요한 항생제 내성균 중의 하나로 부각되고 있다. 특히 ESBL을 분비하는 그람음성균의 빈도가 전 세계에서 크게 늘어나고, 이 중에도 CTX-M-15이라는 ESBL을 생성하는 균주가 지역사회와 병원으로 퍼져나가면서, 이를 치료하기 위하여 이미페넴이나 메로페넴과 같은 카바페넴 제제를 많이 사용하게 되었다. 이러한 사용 증가로 인하여 카바페넴 내성의 선택적 압력이 증가되고, 카바페넴 내성균이 등장하기 시작하였다. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemas를 생성하는 폐렴막대균 균주가 미국과, 그리스, 이스라엘에서 보고되었고, VIM metallo- β -lactamase는 그리스에 퍼져있는 것으로 알려졌다[17,18]. 2010년도에는 인도, 파키스탄에서 처음 보고된 NDM-1 생성 대장균이 영국과 다른 나라로 확산된 것이 보고됨으로써, 새로운 카바페넴 내성 기전이 추가적으로 발견되었다[1]. 카바페넴 내성균의 경우 효과적인 항생제로서 fluoroquinolone이나 aminoglycoside, tigecycline, colistin 정도만 알려져 있고, colistin 내성 균주도 점차 많이 보고되어 있어 효과적인 약제가 아예 없는 경우도 생겨나고 있다.

3. 다제내성 녹농균/아시네토박터균

최근 시행된 아시아 지역에서의 병원성 폐렴의 역학조사에서 녹농균과 아시네토박터균은 한국을 포함한 아시아 국가들에서 중환자실 폐렴의 가장 흔한 원인균으로 보고되고 있다. 이 균들의 항생제 내성을 분류할 때 3가지 이상의 약제에 동시내성이면 ‘다제내성(multidrug resistance)’, colistin을 제외한 모든 항생제에 내성이 있는 경우를 ‘극도의 내성(extreme drug resistance)’, colistin을 포함한 모든 항생제에 내성이 있는 경우를 ‘범항생제 내성(pandrug resistance)’이라고 한다. 녹농균은 면역억제 환자에서 가장 중요한 병원 감염균으로, 기본적으로 다양한 항생제에 내성(intrinsic resistance)을 지니고 있다. 최근에는 녹농

균이 카바페넴, ceftazidime, piperacillin 내성을 추가적으로 획득하게 되면서, 녹농균에 효과적인 항생제가 거의 없어지는 상황이 초래되었다. Ceftazidime, 카바페넴, 혹은 piperacillin 내성률은 중환자실 환자에서는 50%까지 증가하였고, 3가지 이상의 항생제에 내성을 보이는 다제내성률은 30%에 이르게 되었다[19]. 다제내성 녹농균에 효과적인 항생제가 없기 때문에 독성 때문에 한동안 임상에서 사용되지 않던 colistin이 재등장하여 다시 사용되기 시작하였다[20,21]. 그러나, colistin 사용과 관련되어 30% 이상의 환자에서 신독성이 발생하며, 약제의 불완전한 면이 있어 다제내성 녹농균은 현재 임상적으로 중대한 문제로 부각되었다[22].

아시네토박터균은 병원 내 중환자실에서 흔히 발견되는 균으로 최근 다제내성 아시네토박터균이 중환자실에서 집단감염의 형태로 발생하여 문제를 일으키고 있다. 아시네토박터균의 ceftazidime과 fluoroquinolone에 대한 내성률은 10년 전부터 이미 50% 이상이며, 이미페넴에 대한 내성률은 2008년에 36%에 이르고 있어 녹농균과 비교하여 매우 빠른 내성률의 증가속도를 보이고 있다[23]. 아시네토박터의 colistin에 대한 내성률은 2002년에서 2006년까지 분리된 아시네토박터 중에서는 18.2%가 colistin에 내성을 보였다[24].

항생제 내성에 대한 대책

항생제 내성의 문제가 갈수록 심화되고 있는 것은 전 세계의 공통된 현상이다. 세계보건기구에서도 항생제 내성이 인류의 생명을 위협하는 가장 중요한 보건 상의 위기 중의 하나로 선언한 바 있다. 따라서 모든 나라가 항생제 내성의 심각성을 충분히 인식하고 이에 대한 대책을 준비하는 것이 시급한 상황이다. 항생제 내성에 대한 대책은 4가지로 대별할 수 있다. 가장 중요하고 기본적인 것은 효과적인 항생제의 사용을 통하여 내성의 출현을 최소화하는 것이며, 두 번째로 예방접종을 통한 감염질환 발생의 예방, 세 번째로 병원 감염관리를 통한 전파의 방지, 그리고 마지막으로 적절한 정책과 규제를 통한 내성의 관리이다[25].

1. 효과적인 항생제 치료

효과적인 항생제 치료는 우선 항생제를 적절히 사용하여 오남용을 최대한 방지하는 것으로 시작된다. 항생제의 적절한 사용이란 항생제를 꼭 필요한 세균 감염증의 경우에만 사용하는 것을 필두로 하여, 항균력, 내성유도력, 약물동력학적 측면, 가격 등으로 보아 가장 적당한 항생제를 선택하여 적절한 용량과 치료 기간을 지키는 것을 모두 포함한다. 초기에 광범위 항생제를 사용하더라도 미생물 검사결과가 나온 후에는 항균 범위를 좁히는 de-escalation therapy를 하여야 한다. 아울러 사람뿐 아니라 식용동물에서 항생제를 성장촉진제의 개념으로 사용하는 것도 오남용의 중요한 예가 되므로, 반드시 개선되어야 한다. 효과적인 항생제 치료를 위해서 중요한 것 중의 하나가 항생제 내성균에 효과적인 새로운 항생제를 개발하는 것이다. 그러나, 새로운 기전을 가지고 항생제 내성의 출현을 피할 수 있는 신항생제 개발이 기술적으로 매우 어렵고, 10년 정도의 기간과 8,000억 원 이상의 전문학적인 개발비용이 들어가기 때문에 실제 항생제 개발에 전력을 기울이는 제약회사가 별로 많지 않다는 데 문제가 있다. 그 결과 지난 30년 간 새로운 계열의 신항생제는 불과 3종만이 개발되었을 정도로 신약개발의 어려움이 있는 실정이다.

2. 예방접종

세균에 대한 백신은 감염증 발생 자체를 방지하기 때문에 내성 관리의 근본적인 해결책이 될 수도 있으나, 현재 폐렴알균 백신, 헤모필루스 백신만이 임상에서 사용할 수 있는 백신이다. 폐렴알균 백신은 미국에서의 연구결과 폐렴알균 감염증의 현저한 감소는 물론 항생제 내성률도 성공적으로 감소시키는 효과가 있음이 입증되었다. 현재 포도알균 백신을 개발 중이며, 녹농균을 포함한 주요 세균에 대한 백신개발 연구도 진행 중이다.

3. 병원 감염관리

일단 출현한 항생제 내성균은 병원 내에서 환자들 사이 또는 환자와 의료인 사이에서 전파 확산이 이루어지며 병원 간, 지역 간, 국가 간에 전파 확산된다. 내성의 전파는 항생

제 내성률을 단기간에 급증시키는 역할을 한다. 따라서 병원감염 관리를 철저히 하여 내성균 전파를 방지하는 것이 중요하다. 특히 MRSA, VRE같은 항생제 다제내성균이 분리된 환자들은 접촉 격리(contact precaution)를 하는 것이 필요하며, 손씻기를 철저히 하는 것이 필수적이다.

4. 적절한 정책과 보건 시스템

항생제 내성은 여러 가지 복합적인 원인에 의해서 발생하고 임상적 영향이나 경제적인 피해가 공공보건 상의 심각한 위협이므로 이에 대한 대책은 반드시 국가적인 주요 어젠다가 되어야 한다. 즉, 국가의 공공보건 시스템과 감염 전문가, 의료계, 제약업계, 환자, 축산업 종사자 등이 모두 함께 대책을 마련할 경우에만 내성의 출현을 최소화하고 전파확산을 방지할 가능성이 있다. 또한 항생제 내성은 국가 간에 전파되기 때문에 반드시 국제적인 공조를 통하여 함께 문제 해결의 노력을 기울이는 것이 필수적이다. 필자가 설립한 ‘아시아 태평양 감염재단(Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases)’과 1996년도에 조직하여 지난 14년 동안 아시아 지역의 항생제 내성 문제를 연구하고 있는 ANSORP이 그러한 국제적인 협력의 일환이다.

결 론

최근 범세계적인 문제가 되고 있는 항생제 내성의 주요 원인균으로 지역사회에서는 다제내성 폐렴알균, 지역사회 관련 메티실린 내성 포도알균 및 ESBL 생성 그람음성균이 있으며, 병원에서는 메티실린 내성 포도알균 및 다제내성 그람 음성균이 부각되고 있다. 날로 심화되고 있는 항생제 내성에 대한 새로운 항생제의 개발이 되지 않는 상황에서 현재의 대책으로 효과적인 항생제의 사용을 통하여 내성의 출현을 최소화하고, 예방접종을 통하여 감염질환 자체의 발생을 예방하며, 병원 감염관리를 통해 전파를 방지하는 것이 중요하다. 아울러 항생제 내성의 예방 및 관리는 전 의료인은 물론 일반 국민들도 충분하고 정확한 지식을 가지고 접근하여야 하며, 정부에서는 이를 주요 국가 어젠다로 하여 적절한 정책을 개발하고 이에 관한 연구 활동을 지원하

며, 국제적인 공조를 통하여 문제 해결의 노력을 기울이는 것이 필수적이다.

핵심용어: 항생제 내성; 미래 전략

REFERENCES

1. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602.
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12.
3. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, Chang HH, Kim SW, Lee H, Kim YS, Oh WS, Peck KR, Chongthaleong A, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Jamal F, Kamarulzaman A, Carlos CC, So T; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1570-1578.
4. Song JH, Chang HH, Suh JY, Ko KS, Jung SI, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Yang Y, Chongthaleong A, Aswapokee N, Chiu CH, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Kumararasinghe G, Jamal F, Kamarulazaman A, Parasakthi N, Van PH, So T, Ng TK; ANSORP Study Group. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 457-463.
5. Inoue M, Farrell DJ, Kaneko K, Akizawa K, Fujita S, Kaku M, Igari J, Yamaguchi K, Yamanaka K, Murase M, Asari S, Hirakata Y, Baba H, Itaha H. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Microb Drug Resist* 2008; 14: 109-117.
6. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-1444.
7. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-2984.
8. Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, Park WB, Kim SH, Bang JH, Kim DM, Park KU, Shin S, Lee MS, Choi HJ, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Kim HB, Choe KW. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1108-1114.
9. Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ, Yong D, Chong Y; KONSAR Group. High prevalence of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and increase of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in Korea: a KONSAR program in 2004. *Yonsei Med J* 2006; 47: 634-645.
10. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tortola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Pena C, Llanos AC, Canton R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-1902.
11. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Canton R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3043-3046.
12. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006; 368: 874-885.
13. Liu C, Graber CJ, Karr M, Diep BA, Basuino L, Schwartz BS, Enright MC, O'Hanlon SJ, Thomas JC, Perdreau-Remington F, Gordon S, Gunthorpe H, Jacobs R, Jensen P, Leoung G, Rumack JS, Chambers HF. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1637-1646.
14. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 1: 16-23.
15. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 668-674.
16. Chung G, Cha J, Han S, Jang H, Lee K, Yoo J, Kim H, Eun S, Kim B, Park O, Lee Y. Nationwide surveillance study of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* strains in Korean hospitals from 2001 to 2006. *J Microbiol Biotechnol* 2010; 20: 637-642.

17. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228-236.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase-United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 750.
19. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 229-238.
20. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multi-drug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589-601.
21. Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1009-1017.
22. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, Lev S, Leon P, Raskin M, Yahav D, Leibovici L. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1019-1027.
23. Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, Park YJ, Jeong SH, Kim EC, Lee WK, Uh Y, Shin JH, Choi TY, Kwak HS, Lee K. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007; 10: 59-69.
24. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1163-1167.
25. Song JH. Current status and future strategies of antimicrobial resistance in Korea. *Korean J Med* 2009; 77: 143-151.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 세계 여러 나라에서 심각한 문제가 되고 있는 주요 항균제 내성균에 대한 현황과 이에 대한 대책에 대하여 기술하였다. 주요 항균제 내성균에 대한 이해는 항균제 내성 문제를 극복하기 위한 대책을 세우는데 매우 중요하다. 필자가 밝힌 대로 지역사회의 주요 내성균은 폐렴알균, 메티실린 포도알균(MRSA), 퀴놀론 또는 세팔로스포린 내성 대장균 또는 폐렴막대균이며, 병원에서의 주요 내성균으로는 MRSA가 매우 흔하며, 반코마이신에 비감수성인 균주가 이미 출현하였고, 점차 증가하는 현상이 우려된다고 하였다. 그람음성 막대균 중에는 세팔로스포린에 내성인 세균이 증가하고, 이로 인한 카바페넴 항균제의 사용이 많아지며, 카바페넴에 내성인 세균이 증가하고 있음이 심각하다고 하였다. 내성 문제는 정도의 차이는 있으나 전 세계 공통의 현상으로 이에 대한 대책이 시급하며, 중요한 것은 항균제의 적절한 사용, 감염질환의 예방, 병원의 감염관리, 적절한 보건 정책과 보건시스템의 구축이 필요하다고 하였다.

[정리: 편집위원회]