

일개 대학병원에서 항생제 사용량과 분리 균주의 항생제 내성률에 관한 시계열 분석

고려대학교 의과대학 내과학교실, 고려대학교 의과대학 예방의학교실

윤영경 · 김민자 · 손장욱 · 박대원 · 김정연 · 천병철

Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance

Young Kyung Yoon, M.D., Min Ja Kim, M.D., Jang Wook Sohn, M.D.

Dae Won Park, M.D., Jeong-Yeon Kim, M.D. and Byung Chul Chun, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The purpose of this study was to investigate the relationship between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance and to predict for the level of antimicrobial resistance by a time series analysis.

Materials and Methods : In a 750-bed medical center, antimicrobial consumption data of 12 classes of antimicrobials and surveillance of resistant profiles from all microbial isolates were collected from 1/2004 through 3/2007 by database from the hospital's computerized order system. World Health Organization 2004 definition of defined daily doses per 1,000 patient days were used to express the antimicrobial use density (AUD). The monthly proportion of resistant isolates (PR) of selected pathogens and monthly AUD were analyzed by time series analysis with transfer function model by using the SAS/ETS software.

Results : The microbial surveillance data covered 15,522 isolates. PR of ciprofloxacin-resistant *E.coli* (EC-CFX), imipenem-resistant *P. aureginosa*, and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) were $32.5\% \pm 14.0$, $11.4\% \pm 8.1$, and $78.6\% \pm 6.9$. The two highest monthly AUD of 12 class antimicrobials were 156.2 ± 6.5 AUD for aminoglycosides and 145.7 ± 6.0 AUD for 3rd-generation cephalosporins. By using time series analysis, we verified a significant correlation between the monthly CFX use and the PR of EC-CFX, and between the monthly penicillin use and the PR of MRSA.

Conclusion : Antibiotic consumption and PR of antimicrobial resistant pathogens remained stable over the period of study. Furthermore, we could confirm the usefulness of a time series analysis to demonstrate a temporal relationship between antimicrobial use and resistance, to predict the effect of antibiotics use on antimicrobial resistance.

Key Words : Antimicrobial utilization, Antibiotic resistance, Surveillance

서 론

항생제는 감염질환 치료에 중요한 역할을 담당해 오고 있으나, 점차 증가하는 항생제 사용으로 인한 선택적 압력이 항생제 내성을 증가시켰다(1). 항생제 내성 균에 의한

감염 질환은 치료가 더 어려워지며 의료비의 상승을 동반한다(2). 이러한 항생제에 대한 내성 양상을 파악하는 것은 내성 균의 유지와 전파의 기전을 이해하는데 도움이 되고, 전파를 막기 위한 중재 전략을 세우는데 도움이 된다. 특히 경험적 항생제 처방의 근거를 마련하는 등의 항생제 치료 지침을 만드는데 근거가 될 수 있다. 이러한 근거로 유럽위원회와 세계건강회의(European Commission and World Health Assembly) 결의에서는 적절한 항생제 사용과 항생제에 대한 내성률의 감시를 권유하고 있다(3, 4). 또한 현재 치료 지침에서는 원내에서 항생제 내성을 조절하고 예방하

Submitted 7 January, 2008 Accepted 24 March, 2008

Correspondence : Byung Chul Chun, M.D.

Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine

126-1, Anam-Dong 5ga, SungBuk-Gu Seoul, 136-705, Korea

Tel : 82-2-920-6169, Fax : 82-2-920-5616

E-mail : chun@korea.ac.kr

기 위해, 감시 체계의 구축과 처방 의사에게 항생제 내성의 추세와 중요한 변화에 관한 신속한 보고를 권유하고 있다(5, 6).

항생제 사용량과 내성의 관계는 복잡하지만(7, 8), 다양한 분석 방법을 이용해 연관성을 평가한 연구들이 있어왔다. 특히 최근에 시계열 분석을 이용하여 항생제 사용량과 관계된 관측치 또는 통계량의 변화를 시간의 움직임에 따라서 관찰한 후 모델링을 통해 앞으로의 해당 항생제 내성률을 예측한 항생제 관련 연구들이 소개되어 왔다(9-11). 직관적으로 생각하기에 항생제 사용량이 감소하면, 항생제 내성률 또한 감소할 것으로 생각되지만, 이것을 입증한 연구는 매우 드물다. 특히 국내에서 항생제 사용량과 항생제 내성률의 현황 및 연관성에 대한 자료를 찾기 힘든 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 매 월 항생제 사용량과 항생제 내성률에 대한 감시 체계를 유지하는 국내의 한 대학병원에서, 39개월에 걸친 항생제 사용에 관한 정보와 항생제 내성률과의 관계를 확인하였다. 또한, 시계열 분석을 이용하여 과거의 항생제 사용량 및 내성률을 통해, 앞으로의 항생제 내성률을 예측할 수 있음을 확인하였다.

대상 및 방법

1. 병원 배경 및 항생제관련 정책

본 연구는 2004년 1월 1일부터 2007년 3월 31일까지, 국내 750병상의 한 3차 의료기관에서 수집된 자료를 후향적으로 분석하였다. 본원에서는 2002년부터 전산화된 항생제 처방 프로그램을 구축하고, 모든 항생제는 전산 시스템을 이용하여 처방하도록 하였다. 적절한 항생제 처방을 위하여, 3일 이상 연속적으로 사용된 제한 항생제의 경우, 지속적인 사용을 감염내과 전문의와 전산을 통하여 상의하도록 하였다. 만일 감염내과 전문의가 특정 항생제 처방을 승인하지 않으면, 전산에서 제한된 항생제를 처방하지 못하였다. 제한된 항생제 내역은 아래와 같다: arbekacin, aztreonam, caspofungin, cefepime ceftazidime, clarithromycin, imipenem, itraconazole, linezolid, meropenem, panipenem, piperacillin/tazobactam, synergid, teicoplanin, vancomycin. 또한, 감염내과 임상과의 감염관리실, 약제과 및 전산 관리팀이 참석하는 정기적인 회의를 통해, 매달 항생제의 처방 내역과 특정 내성 균의 발생률을 의논하였다.

2. 항생제 내성률에 대한 감시 자료

본원의 모든 임상 검체는 임상 미생물실로 보내져 배양

되었고 이 중에 감염증으로 판단되는 환자의 분리 주를 모두 대상으로 하였다. 필요시 표준 미생물학적 방법으로 동정하고, 항균제 감수성은 주로 자동화된 항생제 감수성 검사 시스템인 Vitek 기계(bioMerieux Vitek, Hazelwood, MO)를 이용하여 Clinical and Laboratory Standards Institute를 근거로 항생제 감수성 결과를 확인하였다. 이러한 임상 균주의 표현형은 항생제 내성률을 결정하는데 사용되었다. 내성 균의 비율(proportion of resistant isolates)은 해당 항생제에 대한 검사를 실시한 중에 포함되는, 내성 균의 수를 균주의 전체 수로 나눈 후 100을 곱하여 구하였다. 항생제에 대한 내성균의 비율(PR)=(내성 균주의 총 수×100)/해당 균주의 총 수

3. 항생제 사용량에 대한 감시 자료

항생제 사용량의 산출은 연구 기간 동안 전산 시스템을 이용해 달마다 감염내과로 전달되어 온, 본원에서 사용된 모든 항생제의 매 달 사용량을 근거로 하였다. SPSS for Windows v 8.0.1S (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여, 원내에서 사용된 항생제의 그램(grams)과 인터내셔널 유니트(international units)는 defined daily doses (DDD)로 전환 하였으며, 매달 사용한 항생제 사용량은 DDD/1,000명-일로 구하였다. 항생제 사용 밀도(antimicrobial use density, AUD)=(1년동안 소비된 의약품의 양(mg)×1,000명)/(DDD (mg)×365일×일평균입원환자수) 즉, 항생제의 사용량은 antimicrobial use density (AUD)로 산출하였다(12).

4. 통계학적 분석 방법

항생제 사용량과 세균의 내성률 분포는 SPSS for Windows v 8.0.1S (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 분석하여, 빈도, 평균, 표준편차, 백분율을 확인하였다. 관심 내성 균에 대해, Cochran-Armitage Trend test를 이용하여 항생제 사용량과 내성률의 유의한 상관 관계 여부를 확인하였다. 또한, 회귀선의 방정식과 상관 계수는 선형 회귀 분석을 이용하여 계산하여, 항생제 사용량과 내성률 사이의 연관성을 확인하였다. 세균의 내성률이 감소하는 경우는 분석에서 제외하였으며, 세균의 항생제 내성률이 증가한 것 중에서 정상 시계열 모형이 성립되는 자료는 시계열 분석을 실시하였다. 연구 결과의 유의성 판단은 유의 수준 $P=0.05$ 를 사용하였다.

항생제 사용량과 항생제에 대한 내성률의 관계를 시간의 요소를 포함하여 순차적으로 분석하기 위해 시계열 분석을 실시하였다. 시간적 변동을 지속적으로 관측하여 연

은 통계숫자의 계열을 시계열이라고 하는데, 시계열 분석이란 관측된 과거의 시계열 데이터를 여러 가지 구성요소로 분석하여 법칙성을 발견하고, 이를 모형화 하여 그것으로 미래를 예측하는 분석 방법이다. 시계열의 해석을 위해서는 먼저 정상화를 통해 규칙의 발견이 필요하며, 이를 위한 방법으로 일반적으로 계차 변환이나 대수변환법을 실시하였다. 승법 Autoregressive Integrated Moving-Average (ARIMA)모형과 전이함수 잡음모형 구축에 가장 일반적으로 사용되는 방법은 Box-Jenkins의 모형화 방법(모형식별, 모수추정, 모형진단, 예측)으로 다음과 같은 절차를 따랐다(9, 10).

1단계: 표본에 의한 모형식별통계량 자기상관도(ACF)와 편자기상관도(PACF)를 이용하여 잠정적인 모형을 선택한다. 즉 다양한 변수가 항생제 내성에 영향을 줄 수 있다고 생각하여 회귀 모형식을 통해 과거 특정 시점에서의 항생제 사용량이나 이에 대한 내성률이 독립 변수로서 미래의 항생제 내성률이라는 종속 변수에 얼마나 영향을 주는 지를 판단하였다.

2단계: 선택된 모형의 모수를 추정하였다. 즉, 의미있는 독립 변수들을 찾아 종속변수에 영향을 주는 일정한 추세나 지속적인 양상의 규칙성을 찾아 수식화하였다.

3단계: 모형선택의 적합성을 진단하여 부적합한 경우에는 1단계로 돌아가서 모형을 수정하여 모수추정과 모형진단 과정을 만족시키는 모형이 선택될 때까지 반복하였다.

결 과

1. 주요 항생제 사용량

39개월의 연구 기간동안의 항생제 사용량을 AUD로 분석하였다. 그람 음성균에 대한 항균력이 우수하다고 알려져 있는 aminoglycosides의 사용량이 156.16 ± 6.49 AUD로 가장 많았으며, 다음으로 β -lactam 계열에 포함되는 3세대 cephalosporins (145.67 ± 5.95 AUD), 2세대 cephalosporins (90.95 ± 7.47 AUD)의 항생제 사용량이 많았다. 또한, quinolones의 사용량이 52.98 ± 2.12 AUD로 네 번째로 많이 이용되는 것을 확인하였다(Table 1).

2. 주요 항생제 내성률 추이 분석

항생제 내성률 분석에 반복 분리주를 제외하고 총 15,522개의 군주가 포함되었다. *Staphylococcus aureus*는 총 6,619주로 가장 많이 분리되었다. 다음으로 *Pseudomonas aeruginosa*가 3,237주, *Enterococcus faecium*은 3,050주, *Escherichia coli*가 2,757주, *Klebsiella pneumoniae*가 2,459주 순으로 분리되었다. 특정 항생제에 대한 주요 내성률의 평균과 추이를 확인한 결과 *S. aureus*의 oxacillin에 대한 내성률이 $78.60 \pm 6.90\%$ 로 가장 높았으며, 다음으로 *E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 내성률이 $32.46 \pm 13.99\%$ 로 확인되었고, *P. aeruginosa*의 ciprofloxacin에 대한 내성률은 $25.35 \pm 10.0\%$ 로 세 번째로 높았다(Table 2).

Anova 분석으로 확인한 특정 항생제에 대한 내성률의

Table 1. Pooled Mean and Distribution of Antibiotic Consumption Expressed by using Antimicrobial Use Density

Antimicrobial group	AUD		
	Mean \pm SD	Minimum	Maximum
Group 1 : β -lactamase sensitive penicillins	4.69 ± 0.67	0.16	24.49
Group 2 : Penicillins with extended spectrum	3.16 ± 0.20	1.02	6.31
Group 3 : Penicillins with β -lactamase inhibitor	38.46 ± 1.99	2.09	74.22
Group 4 : 1st generation cephalosporins	23.57 ± 1.23	3.19	45.51
Group 5 : 2nd generation cephalosporins	90.95 ± 7.47	5.71	321.58
Group 6 : 3rd generation cephalosporins	145.67 ± 5.95	12.27	206.44
Group 7 : Carbapenems	16.07 ± 1.05	3.18	33.74
Group 8 : Glycopeptides	27.96 ± 1.16	5.56	41.41
Group 9 : Quinolones	52.98 ± 2.12	2.37	76.7
Group 10 : Macrolides	1.09 ± 0.12	0.11	4.1
Group 11 : Aminoglycosides	156.16 ± 6.49	7.78	218.63
Group 12 : Imidazoles	32.48 ± 1.36	0.67	45.59

AUD number of defined daily doses/1000 patient days

Each of antimicrobial groups includes as follows:

Group 1. Benzylpenicillin; Group 2. Ampicillin, amoxicillin, piperacillin; Group 3. Amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam; Group 4. Cefazolin; Group 5. Cefuroxime, Cefotiam, Cefaclor; Group 6. Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefepime; Group 7. Imipenem, meropenem; Group 8. Vancomycin, teicoplanin; Group 9. Ciprofloxacin, levofloxacin; Group 10. Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin; Group 11. Gentamicin, Streptomycin, Tobramycin, Neomycin, Amikacin, Netilmicin; Group 12. Metronidazole

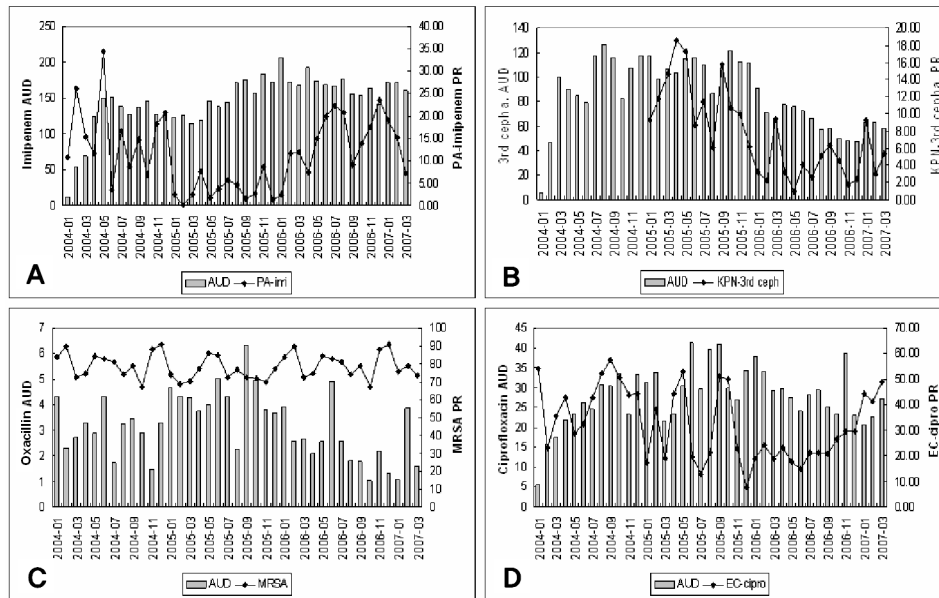


Fig. 1. Trend of Antimicrobial Consumption and Resistance Proportion. (A) Imipenem and *P. aeruginosa*, (B) 3rd cephalosporin and *K. pneumonia*, (C) Oxacillin and MRSA, (D) Ciprofloxacin and *E. coli*.

Table 2. Pooled Mean of Proportion of Resistant Isolates (PR)

Antibiotic resistant pathogens	Mean PR (%)
Piperacillin/taz. / <i>P. aeruginosa</i>	7.78±10.1
Ciprofloxacin / <i>P. aeruginosa</i>	25.35±10.0
Ceftazidime / <i>P. aeruginosa</i>	14.23±7.83
Imipenem / <i>P. aeruginosa</i>	11.44±8.14
Ciprofloxacin / <i>E. coli</i>	32.46±13.99
3rd Cepha. / <i>K. pneumoniae</i>	7.54±4.97
Vancomycin / <i>E. faecium</i>	7.43±4.54
Vancomycin / <i>E. fecalis</i>	1.04±2.66
Oxacillin / <i>S. aureus</i>	78.60±6.90

Abbreviations : taz, tazobactam; cepha, cephalosporin

추이는 *K. pneumoniae*의 3rd cephalosporin에 대한 내성률($P=0.0001$)은 유의하게 감소하는 추세였으며, *E. faecium*의 vancomycin 내성률($P=0.517$)과 MRSA의 비율($P<0.0001$)은 39개월간 유의한 변화를 보이지 않았다. 하지만, *E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 내성률($P<0.0001$)과 imipenem에 대한 *P. aeruginosa*의 내성률($P<0.0001$)은 유의하게 증가 추이를 보였다. 특정 군주의 해당 항생제 내성률의 추이는 Fig. 1에서 확인할 수 있다.

3. 주요 항생제 사용량과 내성률과의 관계

1) Cochrane-Armitage Trend test

Cochrane-Armitage Trend test를 실시하여, 특정 항생

제 사용량과 해당 내성률 사이의 유의한 상관 관계 여부를 확인하였다. 그 결과 imipenem 혹은 4세대 cephalosporin 사용량과 이에 대한 *P. aeruginosa*의 내성률 사이에 유의한 상관 관계는 없었으며, oxacillin과 이에 대한 *S. aureus*의 내성률, vancomycin의 사용량과 이에 대한 *E. faecium*의 내성률 간에도 유의한 상관 관계는 보이지 않았다. 하지만, *K. pneumoniae* 내성률과 3세대 cephalosporin의 사용량, *E. coli* 내성률과 ciprofloxacin의 사용량, *P. aeruginosa* 내성률과 ciprofloxacin의 사용량, *P. aeruginosa* 내성률과 piperacillin/tazobactam의 사용량 간에는 유의한 상관 관계가 있음을 확인하였다(Table 3).

4. 항생제 사용량과 내성률의 선형 회귀분석

특정 항생제에 대한 내성률과 해당 항생제의 사용량 사이에 선형 회귀분석을 실시하였다. 3세대 cephalosporin의 사용량과 *K. pneumoniae* 내성률($R=0.139$, $P=0.05$, $y=3.43x+4.55$) 및 imipenem의 사용량과 *P. aeruginosa* 내성률($R=0.058$, $P=0.029$, $y=7.89x+3.04$) 간에 유의한 상관 관계를 보여 주었다(Fig. 2). 그러나 vancomycin의 사용량과 이에 대한 *E. faecium*의 내성률, oxacillin 사용량과 이에 대한 *S. aureus*의 내성률, *E. coli* 내성률과 ciprofloxacin의 사용량 사이에 선형 회귀분석을 실시한 결과 $P>0.05$ 로 유의한 상관 관계를 확인할 수 없었다.

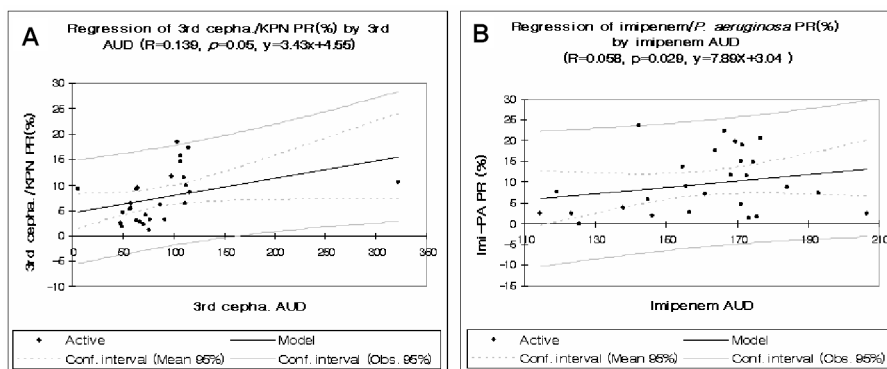


Fig. 2. Scatter Diagram between Antimicrobial Consumption and Resistance Proportion. (A) 3rd cephalosporin and *K. pneumoniae*, (B) Imipenem and *P. aeruginosa*.

Table 3. Results of Cochran-Armitage Trend Test between Antibiotic Consumption and Proportion of Resistant Isolates

Antibiotics resistant microbes	Z	P
3rd cepha. / <i>K. pneumoniae</i>	5.958	<0.0001
Oxacillin / MRSA	0.415	0.678
Ciprofloxacin / <i>E. coli</i>	5.560	<0.001
Vancomycin / <i>E. faecium</i>	1.564	0.118
Ceftazidime / <i>P. aeruginosa</i>	1.586	0.113
Piperacillin/taz. / <i>P. aeruginosa</i>	7.272	<0.0001
Imipenem / <i>P. aeruginosa</i>	3.632	0.085
Ciprofloxacin / <i>P. aeruginosa</i>	1.734	<0.0001

Abbreviations : cepha, cephalosporin; taz, tazobactam

7. Oxacillin의 사용량과 Oxacillin내성 *S. aureus*

전이함수 적용 결과물을 살펴보면, oxacillin 사용량의 변화율(Return)의 3차 차분계수가 유의하였다. 이는 3개월 전의 oxacillin 사용량이, 현재의 MRSA의 비율에 영향을 주었음을 알 수 있다. 또한, 현재의 MRSA의 비율은 2개월과 4개월 전의 MRSA의 비율의 영향을 받음을 확인하였다. Figure 3B에서 알 수 있듯이 전이함수 분석을 이용해 선택된 모형으로 실제 값과 예측 값을 분석한 결과, 어느 정도 추세를 추정할 수 있는 효율적인 결과를 확인하였다 (Fig. 3B).

고 찰

5. 항생제 사용량과 내성률의 시계열 분석

특정 항생제 사용량과 세균 내성률의 시계열 모형적합성을 만족시키는 정상시계열 모형을 전이함수에 적용하였는데, 적합성이 성립된 결과는 oxacillin의 사용량과 oxacillin내성 *S. aureus*, 그리고 ciprofloxacin의 사용량과 ciprofloxacin내성 *E. coli*와의 관계였다.

6. Ciprofloxacin의 사용량과 ciprofloxacin내성 *E. coli*

전이함수 분석 결과, 역시 ciprofloxacin 사용량의 변화율(Return)의 2차 차분계수가 유의하였다. 이는 2개월 전의 ciprofloxacin 사용량이, 현재의 ciprofloxacin내성 *E. coli*의 내성률에 영향을 주었음을 알 수 있다. 또한, 현재의 ciprofloxacin내성 *E. coli*의 내성률은 2개월 전의 내성률로부터 영향을 받는 것을 알 수 있다. 역시 Fig. 3에서 보듯이 전이함수 적용 결과물로 선택된 모형을 확인할 때 실제 값과 예측 값을 분석한 결과, 어느 정도 추이를 추정할 수 있는 효율적인 모형의 구축을 확인할 수 있다(Fig. 3A).

이 연구는 국내 한 대학병원에서 항생제 사용량과 내성률에 관한 감시 체계를 이용하여 39개월에 걸쳐 얻은 자료를 근거로 하여, 항생제 사용량과 내성률의 추이를 확인하고, 항생제 사용량과 항생제에 대한 내성 사이의 관계를 여러가지 통계학적 기법을 이용하여 확인하였다. 이 결과에서 항생제 사용량이 항생제 내성 발생의 하나의 요인일 수 있음을 제시하였고, 국내 한 대학 병원의 항생제 사용 행태와 항생제 내성률에 대한 정보를 확인하여 항생제 관리 및 감염 질환 치료에 대한 기초 자료를 제공하였다.

감시 체계를 통해 항생제 사용량과 내성 발생에 대한 정보를 얻는 일은 그 정보가 국소적이더라도 경험적 항생제의 치료 지침의 근간이나 병원 감염 관리에서 중요한 지위를 차지 할 수 있다(13). 본원에서 가장 많이 사용되는 항생제는 aminoglycosides와 cephalosporins 계열로 확인이 되었고, 이는 2003년과 2004년 건강보험심사평가원 자료로 입원 환자에서 가장 많이 사용된 항생제가 aminoglycosides와 cephalosporins라는 결과와 일치하였다.

2003년 국내 여러 지역병원의 임상 검체에서 분리된 주

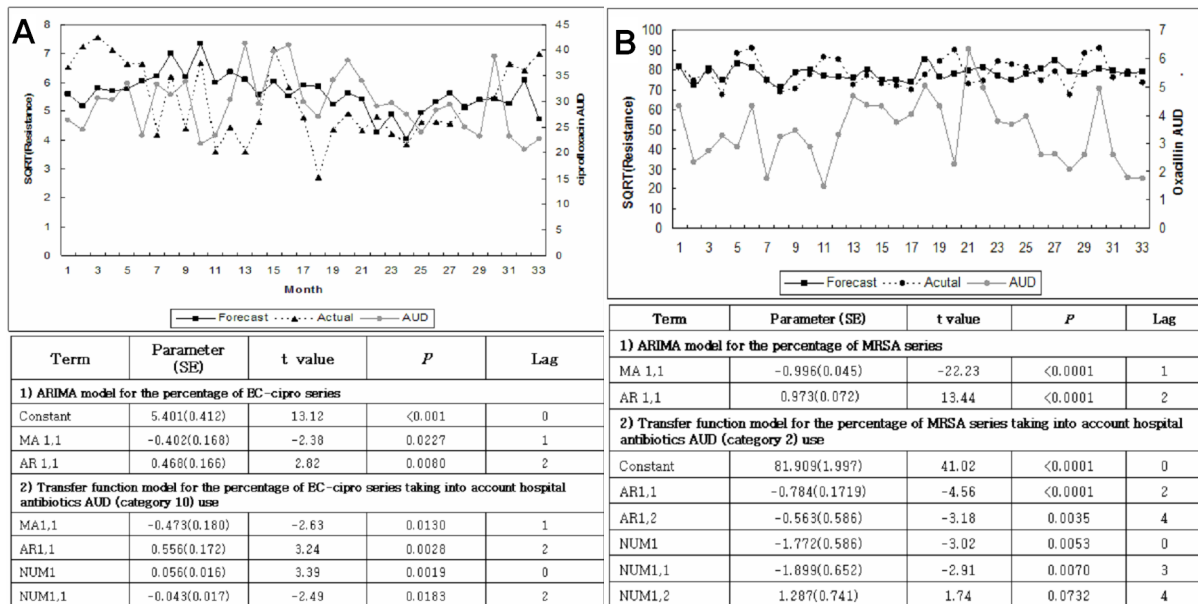


Fig. 3. Parameters and parameter significance for ARIMA and transfer function models between hospital antibiotic resistance and antibiotic use. (A) Monthly observed and predicted percentage of ciprofloxacin (CFX)-resistant *E. Coli* (EC) isolates and hospital CFX use, (B) Monthly observed and predicted percentage of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates and hospital oxacillin use. Numbers of lag (month) and *P* value in the tables show a significant correlation between the amount of CFX use and the proportion of CFX-resistant EC per month, and between the amount of oxacillin use and the proportion of MRSA per month.

요세균의 항생제 내성률 연구에서 3세대 cephalosporins 계열에 내성인 *K. pneumoniae*는 22-27%로 보고되었고 (14), 2001년 국내 한 연구에서는 20%로 보고되었는데(15), 본 연구에서는 $7.54 \pm 4.97\%$ 로 확인되어 상대적으로 낮은 내성률을 볼 수 있었으며, 이는 본원에서 시행되는 항생제 제한 정책으로 인한 3세대 cephalosporins 사용량의 유의한 감소와 연관성이 있다고 생각된다. 시계열 분석 및 선형 회귀분석에서 3세대 cephalosporins의 사용량과 3세대 cephalosporins에 대한 *K. pneumoniae*의 내성률 사이에 유의한 상관관계가 있음이 이를 뒷받침한다.

분석 군주 중에서 가장 많이 분리된 *S. aureus*는 oxacillin에 대한 내성률이 $78.60 \pm 6.90\%$ 로 확인되어 69-85%로 보고되어 온 타 병원의 내성률과 큰 차이를 보이지 않았다 (15, 16). 또한 MRSA의 비율 역시 연구 기간동안 큰 변화를 보이지 않고 있었으며, 서양에서 문제되고 있는 vancomycin 내성 *S. aureus*는 확인되지 않았다. 또한, 본 연구에서 시계열 분석을 통해 oxacillin의 사용량과 oxacillin에 대한 MRSA의 비율 사이에 유의한 연관성이 있음을 확인하였다.

본 연구에서 확인한 *P. aeruginosa*의 각 항생제에 대한 내성률은 아래와 같았다. Ciprofloxacin (22.67%), ceftazidime (15.9%), imipenem (11.2%), piperacillin/tazobactam (4.66%). 2002년 까지 10년에 걸쳐 진행된 미국의 Obritsch

MD 등의 조사에 따르면 *P. aeruginosa*의 내성률은 점차 증가하고 있는 추세이며, ciprofloxacin (32%), imipenem (23%), piperacillin (15%), ceftazidime (19%)로 보고된 바 있다(17). 이를 통해, 본원의 *P. aeruginosa*의 항생제 내성률이 미국보다 전반적으로 낮음을 확인하였다. 하지만, 영국의 연구 결과에 따르면 ciprofloxacin (11.3%), ceftazidime (9.4%), imipenem (9.9%), piperacillin-tazobactam (9.4%)로 확인되어, piperacillin-tazobactam을 제외한, 국내의 *P. aeruginosa*의 항생제 내성률이 영국의 내성률보다는 상대적으로 높은 것을 확인하였다(18). 또한, *P. aeruginosa*에 대한 강력한 항균력을 가지고 있었던 cabapenems 계열 항생제에 대한 내성률이 점차 증가하고 있음이 보고되고 있는 가운데(19), 본 연구에서 선형회귀분석을 통해 cabapenems 계열의 항생제의 사용량과 이에 대한 *P. aeruginosa*의 내성률 사이에 유의한 상관성이 있음을 확인하였다.

*E. coli*의 ciprofloxacin에 대한 내성도 세계적으로 문제가 되고 있다(20). 본원에서 *E. coli*의 ciprofloxacin 내성률은 $32.46 \pm 13.99\%$ 로 브라질(20%), 스페인(20%), 유럽(26%) 등의 다른 나라의 내성률보다 전반적으로 높음을 확인하였다(21-23). 또한, 본 연구에서 시계열 분석을 통해 ciprofloxacin의 사용량과 ciprofloxacin에 대한 *E. coli*의 내성률 사이에 유의한 연관성이 있음을 확인하였다.

세균의 항생제 내성 발생의 기전은 선택의 압력, 내성의

출현 및 전파 등 여러 가지로 이해되고 있기 때문에 그 접근 방법 또한 세포학적, 유전학적, 임상적 및 인구에 대한 역학적 연구 등 다양하다(7). 그 중 하나가 바로 항생제의 사용량과 항생제 내성 발생의 관계에 관한 것이다. 항생제에 대한 노출을 줄임으로써 내성을 감소시키는 일은 항생제 내성의 가역성을 제시하고 있어 주요 연구 쟁점이 되고 있다. 이전 소수의 연구들에서 그 관계를 입증한 바 있으나, 국내 연구 결과를 찾기 힘든 실정이다(24-26). 또한, Friedland 등은 항생제 사용량을 줄임으로써, 항생제 내성을 줄인 예를 제시하였다(20).

본 연구에서는 특히 시간적 요인을 고려한 통계적 분석이 추가 되어, 시계열적 분석을 통해 연구 결과의 유용성을 증가시킬 수 있었다. 앞선 연구에서 ceftazidime 사용량과 그람 음성 간균의 내성률의 연관성과 imipenem과 *P. aeruginosa* 사이의 연관성을 확인한 바 있으나(9, 11), 본 연구에서는 oxacillin과 MRSA, 그리고 ciprofloxacin과 *E. coli* 사이의 유의한 연관성을 확인할 수 있었다. 즉, *S. aureus*의 oxacillin에 대한 내성률은 과거 2개월과 4월 전의 MRSA 비율 및 3개월 전의 oxacillin 사용량에 영향을 받으며, ciprofloxacin에 대한 *E. coli*의 내성률은 2개월 전의 내성률 및 ciprofloxacin의 사용량과 유의한 연관성이 있음을 확인하였다. 즉, 항생제 사용이 항생제 내성률과 유의한 상관성이 있다는 또 하나의 근거이며, 더 나아가, 현재의 내성률 및 항생제 사용량을 통해, 추후 발생할 해당 항생제의 내성률을 예측할 수 있는 가능성을 제시하였다. 이렇게 항생제 사용과 해당 항생제에 대한 내성 발생 간에 시간 차이가 있다면, 시간을 고려하지 않은 분석에서 유의 상관 관계가 확인되는 등의 그릇된 분석 결과들이 산출될 가능성 있다.

또한 본 연구는 자료가 특정 병원을 대상으로 하였다는 한계점이 있어서, 추후 다양한 기관을 대상으로 광범위한 자료를 수집하는 체계를 통해 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 한 가지 계열의 항생제 사용량과 해당 내성률의 관계만을 언급하였으나, 사실 본 연구가 생태학적 체계에서 진행되었으므로 항생제 내성에 영향을 주는 또 다른 혼란 변수들(임상적 혹은 사회적 요인)의 영향을 고려하는 연구가 필요할 것이다. 특히, MRSA의 비율이 oxacillin 계열 등 한 가지 항생제 사용량의 영향만 받는 것이 아니라 다른 항생제의 영향을 함께 받을 수 있으나 본 연구에서는 이러한 한계점을 보완하지 못하였다. 또한, 시계열 분석에서 좀 더 명확한 결과를 얻기 위해서는 60개 이상의 관찰 시점이나 시간 간격을 요구하기 때문에 추후 좀 더 장기간의 자료를 통한 분석이 요구된다.

결과적으로, 본원에서 39개월 동안 항생제 사용량과 분리 균주의 항생제 내성률의 안정적 추이를 확인하였다. 그리고 주요 균주의 항생제 내성률을 확인하여, 경험적 항생제 치료의 근간이 되는 정보를 얻을 수 있었다. 또한, 항생제 사용과 항생제 내성 사이의 일시적 관계를 나타내는 데에 시계열 분석의 유용함을 확인하였고, 이를 통하여 특정 항생제의 사용량과 관련된 항생제 내성률을 예측할 수 있었다.

요 약

배 경 : 항생제 사용이 내성 균주를 유발하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 항생제 사용량과 분리 균주들의 항생제 내성률의 관련성에 관한 연구는 매우 드물다. 본 연구는 일정 기간 동안의 항생제 사용량과 분리 균주의 항생제 내성률의 추이를 확인하고, 시계열 분석을 통해 사용된 항생제 양에 따른 내성률의 정도를 예측할 수 있는 모델링 방법을 확인하고자 하였다.

방 법 : 전산화 항생제 처방 시스템이 갖춰진 750 병상의 대학 병원에서 2004년 1월부터 2007년 3월까지 분리된 전체 임상 분리 균주를 대상으로 항생제 내성률을 조사하였다. 항생제 사용량은 12가지 계열별로 분류하여 월별 항생제 사용 밀도(antimicrobial use density; AUD={총량/(DDD×연환자수)}×1,000)를 구하였다. 선택된 항생제들의 월별 사용량과 특정 분리 균주들의 항생제 내성률의 변동과의 연관성을 SAS/ETS를 이용하여 상관 분석과 시계열 분석을 실시하였다.

결 과 : 39개월의 연구 기간 동안 총 15,522개의 균주가 분리되었고, 항생제 사용량은 총 1,926.07 DDD/1,000명/일이었다. 계열별 항생제의 월별 총 사용량은 연구 기간 중 큰 변화가 없었다. 항생제 내성률은 ciprofloxacin 내성 *Escherichia coli*는 32.46%±14.0, imipenem 내성 *Pseudomonas aeruginosa*는 11.44%±8.1, methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 78.60%±6.9였으며, vancomycin 내성 *Enterococcus faecium*은 7.43%±4.5 이었다. 12개의 항생제 계열 중 월별 AUD의 평균은 aminoglycosides는 156.16±6.49, 3세대 cephalosporins은 145.67±5.95, 2세대 cephalosporins은 90.95±7.47의 순서로 확인되었다. 시계열 분석에서, *E. coli*의 ciprofloxacin 내성률은 2개월 전의 *E. coli*의 CFX 내성률과 2개월 전의 ciprofloxacin 사용량(52.98±2.12)과 유의한 연관성이 있음을 확인하였다. 또한, MRSA 비율은 2개월과 4개월 전의 MRSA 비율과 3개월 전의 oxacillin 사용량(4.69±0.67)과 유의한 연관성이

있음을 확인하였다.

결론: 연구 기간 동안의 항생제 사용량과 분리 균주의 항생제 내성률의 안정적 추이를 확인하였다. 또한 항생제 사용과 항생제 내성 사이의 일시적 관계를 나타내는 데에 시계열 분석의 유용함을 확인하였고, 이를 통하여 특정 항생제의 사용량과 관련된 항생제 내성률을 예측할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Schwartz B, Bell DM, Hughes JM: *Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients.* JAMA 278:944-5, 1997
- 2) Paladino JA: *Economic justification of antimicrobial management programs: implications of antimicrobial resistance.* Am J Health Syst Pharm 15(Suppl 2): S10-2, 2000
- 3) Commission of the European Communities: *Report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine.* Available from: URL: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/mic_res/com684_en.pdf
- 4) World Health Organisation: *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001 HO/CDS/CSR/DRS/2001.2.* Available from: URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CRS_DRS_2001_2_EN/en/
- 5) Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Lorian V, Levy S, McGowan JE, Paul SM, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C: *Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals.* Infect Control Hosp Epidemiol 18:275-91, 1997
- 6) Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, Schlosser J, Martone WJ: *Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals A challenge to hospital leadership.* JAMA 275:234-40, 1996
- 7) Guillemot D: *How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach.* Clin Microbiol Infect 7(Suppl 5):19-23, 2001
- 8) Simonian S: *How to evaluate and predict the ecologic impact of antibiotics: a regulatory view.* Clin Microbiol Infect 7(Suppl 5):49-51, 2001
- 9) Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, Saez M: *Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis.* Int J Antimicrob Agents 14:21-31, 2000
- 10) Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN: *Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001).* J Antimicrob Chemother 53: 290-6, 2004
- 11) Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yague A, Gonzalo N: *Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models.* Clin Microbiol Infect 7(Suppl 5):29-36, 2001
- 12) ATC Index with DDS: *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway, 2001*
- 13) Marchese A, Schito GC: *Recent findings from multinational resistance surveys: are we 'PROTEKTeD' from resistance?* Int J Antimicrob Agents 29(Suppl 1):S2-5, 2007
- 14) Hong SG, Yong DE, Lee KW, Kim EC, Lee WK, Jeong SH, Song WK, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Shin JH, Lee JW, Youn J: *Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea.* Korean J Clin Microbiol 6:29-36, 2003
- 15) Lee K, Jang SJ, Lee HJ, Ryoo N, Kim M, Hong SG, Chong Y: *Increasing prevalence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium, expanded-spectrum cephalosporin-resistant Klebsiella pneumoniae, and imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in Korea: KONSAR study in 2001.* J Korean Med Sci 19:8-14, 2004
- 16) Jeong HY, Jang SJ, Lee SD, Park SH, Min CS, Lee SH, Lee KH, Lee MS, Lee KW: *Monitoring on the bacterial resistance to antibiotics (III). The Annual Report of KFDA 6:222-9, 2002*
- 17) Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R: *National surveillance of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002.* Antimicrob Agents Chemother 48:4606-10, 2004
- 18) Raja NS, Singh NN: *Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care hospital.* J Microbiol Immunol Infect 40:45-9, 2007
- 19) Nordmann P, Poirel L: *Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes.* Clin Microbiol Infect 8: 321-31, 2002
- 20) Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, Harm S, Woods

- GL: *Resistance in Enterobacteriaceae: results of a multicenter surveillance study, 1995–2000. Infect Control Hosp Epidemiol* 24:607–12, 2003
- 21) Moreira ED Jr, DE Siqueira IC, Alcantara AP, Guereiro DE Moura CG, DE Carvalho WA, Riley L: *Antimicrobial Resistance of Escherichia coli strains causing community-acquired urinary tract Infections among insured and uninsured populations in a large urban center. J Chemother* 18:255–60, 2006
 - 22) Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blackner LK, Coyle EA, Donnelly AJ, Eckel SF, Eng RH, Hiltz A, Kuyumjian AG, Krebs W, McDaniel A, Hogan P, Lubowski TJ: *Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. Clin Infect Dis* 37:1643–48, 2003
 - 23) Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN: *Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999–2001). J Antimicrob Chemother* 53:290–6, 2004
 - 24) Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P: *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish study group for antimicrobial resistance. N Engl J Med* 337:441–6, 1997
 - 25) Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM: *The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci USA* 96:1152–6, 1999
 - 26) Zillich AJ, Sutherland JM, Wilson SJ, Diekema DJ, Ernst EJ, Vaughn TE, Doebbeling BN: *Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1088–95, 2006