

항생제 내성: 얼마나 심각한 문제이고, 어떻게 해결할 수 있는가?*

Antibiotic Resistance: How Serious Is the Problem, and What Can Be Done?

Moderator: Alexander J. McAdam^{1*}

Experts: David C. Hooper², Alfred DeMaria³, Brandi M. Limbago⁴, Thomas F. O'Brien^{5,6}, Betsy McCaughey⁷

Department of Laboratory Medicine¹, Children's Hospital Boston, Boston, MA; Division of Infectious Diseases and Infection Control Unit², Massachusetts General Hospital, Boston, MA; Bureau of Infectious Diseases³, Massachusetts Department of Public Health, Boston, MA; Division of Healthcare Quality Promotion⁴, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA; Division of Infectious Diseases⁵, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; Alliance for the Prudent Use of Antibiotics⁶, Boston, MA; Committee to Reduce Infection Deaths⁷ (RID), New York, NY, and a former lieutenant governor of New York State

항생제 내성균 감염에 대해 불충분한 치료를 하는 것은 심각한 문제이다. 정부와 비정부기관에서 국내와 국제적으로 이뤄지는 노력이 다양하며 영향력이 크다. 예를 들어, 항생제 내성에 대한 대서양 횡단 특별대책본부(transatlantic task force team)는 유럽 연합과 미국의 주재로 2009년에 설립되어 항생제 내성을 타파하기 위한 공동의 노력을 위해 2011년에 지침을 발표했다. 미국의 항생제 내성에 대한 연방 정부 특별대책본부(Federal Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance)는 “항생제 내성과 맞서 싸우기 위한 공중 보건 활동 계획”을 2011년에 개정 발표했다. 이러한 여러 노력에도 불구하고, 항생제 내성은 계속 증가하고 있다. 이번 질의응답 기사에서는 서로 다른 분야에서 일하는 다섯 명의 전문가들이 이 점증하는 문제에 어떻게 하면 가장 잘 맞서 싸울 것인지를 포함하여 항생제 내성에 대한 여러 질문들을 다루었다.

언론에서 종종 내성균에 대한 무서운 보도를 보게 됩니다. 항생제 내성 문제가 얼마나 심각한 것인가요?

David Hooper: 현재 항생제 내성은 의료 분야에서 심각한 문

번역: 이종윤

부산대학교 의학전문대학원, 양산부산대학교병원

E-mail: socioliberal@yahoo.co.kr

Received: February 24, 2013

Revision received: February 24, 2013

Accepted: February 26, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© 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.

제입니다. 감염이 있는 대부분의 환자들이 반드시 내성균을 갖는 것은 아니지만, 세균 내성은 중요한 소수의 감염된 환자들에서 발생할 수 있으며, 특히 기저 질환이 있거나 입원이 잦거나 항생제에 자주 노출된 환자들의 경우에 항생제 내성이 발생할 수 있습니다. 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 병원과 지역사회에 널리 분포되어 있으며, 심각한 감염이 있는 환자들의 경우 감수성 검사 결과가 나오기 전에 반코마이신과 같은 대안적 항생제가 치료제로 사용되어야 할 정도로 흔합니다. 반코마이신 내성 장알균 역시 병원에서 흔한 내성균입니다. 현재로서는 다른 대안이 없는 다제 내성 그람음성균도 일부 환자에서 나타나고 있습니다.

Alfred DeMaria: 저 역시 항생제 내성균의 문제가 전세계적으로 심각한 임상적 및 공중 보건학적 문제임에 동의합니다. 이 문제는 항균제 내성균이 병독성의 측면에서 “슈퍼버그”(보다 심각한 병을 일으킴)라는 것이 아니라, 효과적으로 치료하기 어려운 감염증을 일으키기 때문에 더 심각한 결과를 낳을 수 있다는 의미에서 중요합니다. 이러한 다제 내성균에 의한 감염증은 경험적으로 사용하는 항생제가 듣지 않기 때문에 더 악화될 수 있습니다. 새로운 항생제의 개발은 과거에 비해 훨씬 덜 활발합니다. 가장 효과적이면서 안전한 약제들은 이미 개발되었고, 새로운 효과적 항생제는 독성이 더 강하거나 비용이 더 비싼 등의 단점이 있습니다. 항생제

*본 원고는 양 잡지의 발행인 사이의 협약에 의하여 Clinical Chemistry에 실린 영문 논문을 번역하여 게재하는 것으로, 본 논문을 인용하고자 할 때는 다음과 같이 원 논문을 인용하여야 함. 원 논문의 저자 사사표기 및 기타 원고의 내용과 관련이 없는 부분은 번역 과정에서 생략하였음. 참고문헌 표기 방식은 원문 방식을 그대로 사용하였음.

원문 인용: McAdam AJ, Hooper DC, DeMaria A, Limbago BM, O'Brien TF, McCaughey B. Antibiotic Resistance: How Serious Is the Problem, and What Can Be Done?. Clin Chem 2012; 58(8):1182-1186.

내성과 관련된 문제들은 세균에만 국한된 문제가 아닙니다. 이 문제는 바이러스, 곰팡이, 기생충 감염의 치료에서 더 중대한 문제입니다.

항생제 내성의 문제에 영향을 주는 인자들은 어떤 것들이 있나요?

Brandi Limbago: 저는 이 문제를 일으키는 요인은 진실로 오직 한 가지, 즉 항생제 사용 그 자체라고 생각합니다. 항생제가 적절하게 사용되더라도 항생제 사용은 내성균이 선택되는 원인으로 작용할 수 있습니다. 그러나 사람에서 과도한 항생제 처방과 동물에 대한 사용을 포함하여 광범위한 항생제 남용은 병원성 균과 비병원성 균 모두에게 항생제 내성을 유발함으로써 문제를 악화시킬 수 있습니다. 내성균들의 집단은 병원성 균에 있어서 새로운 내성 기전의 원천으로서 역할을 할 수 있습니다. 약제 내성균에 감염되었거나 이들을 보균하고 있는 사람들은 이러한 균들을 전파시킬 수 있습니다. 이것은 특히 의료 환경에서 문제가 됩니다. 왜냐하면 입원 환자들은 심각한 감염에 잘 걸릴 만한 위험 요소들을 종종 가지고 있어서, 이 위험 요소들로 인해 항생제 사용이 더 필요하게 되고 전파의 위험이 더 높아지기 때문입니다. 이견 악순환입니다.

Thomas F. O'Brien: 새로운 항생제를 처음 사용할 때는, 검사실에서 이에 대한 내성을 가진 균을 거의 찾지 못하지만 내성 유전자는 이미 존재합니다. 이러한 내성균은 항생제에 노출되면 진화적으로 선택되어 우세해지거나, 잘 알려지지 않은 균에 내성 유전자가 있는 경우에는 그 유전자가 사람에게 감염을 일으킬 수 있는 세균으로 이동하고 전파될 수 있습니다. 진화적 선택, 유전자의 이동, 또는 전세계적 확산의 과정에서 모든 단계를 추동하는 원동력은 대단히 강화된 항생제에 의한 선택 압력입니다.

어느 시기에서든 항생제 내성의 범위는 얼마나 많은 세균이 항생제에 노출되는지에 달려있습니다. 적은 수의 세균이 노출되면 내성이 덜 발생하거나 내성이 발생하는 데까지 시간이 더 많이 걸리게 되어서, 효과적인 항생제를 새로 개발할 시간을 벌어줍니다. 항생제 내성에 기여하는 인자는 전파의 경로나 속도를 변화시키는 개인 위생, 식품 안전 등과 같은 하위 인자들로 나눌 수 있습니다만, 모두 진화적 선택 과정에 좌우됩니다.

David Hooper: 세균은 매우 다재다능하고 적응력이 좋아서, 항생제가 특정 세균에서 자연적으로 만들어졌다면 자연계에 이미 내성이 출현했을 가능성이 큼니다. 따라서 환경에 존재하는 세균이나 인간과 공생하는 세균은 내성 인자의 자연적 공급원으로서의 역할을 하게 됩니다. 세균은 서로 내성 유전자를 전파할 수 있고, 이는 종종 다제 내성을 유발하는 여러 개의 내성 유전자를 가진 플라스미드 DNA를 통해 일어납니다. 이러한 것이 내성의 역동

적 원천이라는 점에서 보면, 사람의 병원균에서 내성에 기여하는 인자는 (1) 이미 존재하는 내성균을 선택하거나 증대시키는 항생제의 사용과 (2) 사람간 내성균의 전파입니다.

사람들이 항생제 내성균을 어디서 얻게 되나요?

Alfred DeMaria: 사람들이 내성균을 얻는 가장 중요한 공급원은 다른 사람입니다. 예상할 수 있는 것처럼 항생제 내성은 보균 상태이거나 균에 감염된 환자들이 항생제로 치료받을 때 출현하며, 더 흔하게는 다른 사람이나 오염된 환경으로부터 내성균을 얻으면서 나타나게 됩니다. 이러한 노출 기회는 위험 요인이 있는 환자와 다량의 항생제 사용이 밀접하게 연관된 의료기관 환경에서 항상 더 많았습니다. 일찍이 다제 내성균은 주로 급성 환자를 다루는 병원에서 문제가 되었으나, 요새는 다양해진 병원 환경과 환자의 이동으로 인해 집, 재활 병원 및 장기 요양 병원 등에서도 문제가 됩니다.

Brandi Limbago: 항생제 다량 사용으로 인한 선택 압력과 내성 유전자를 전파할 수 있는 균의 존재로 인해 항생제 내성균 감염증의 대부분은 의료 환경에서 발생합니다. 보균자나 감염된 환자들은 종종 병원과 장기 요양 기관을 오가기 때문에, 한 지역 내의 여러 기관으로 내성균을 전파하기 쉽습니다. 이러한 이유로 한 지역에서의 항생제 내성의 정도에 대해 상황을 인지하는 것은 중요합니다.

입원 환자에서 MRSA 전파를 막기 위한 중재 조치(intervention)를 평가하는 2가지 연구가 서로 다른 결론을 내렸는데 이에 대해 어떻게 해석하는지요? [N Engl J Med 2011;364:1407 (Huskins et al.)과 N Engl J Med 2011;364:1419 (Jain et al.)]

David Hooper: 이 두 가지 연구에서 결과가 다른 이유는 아마 복합적일 것이며, 연구 계획, 계획된 중재에 대한 순응도, 중복되는 중재 등이 달랐기 때문으로 생각됩니다. 이는 Richard Platt이 New England Journal of Medicine에 2011년에 발표한 논설에서도 논의된 바가 있습니다. 이 연구들은 MRSA의 보균에 대한 대규모 환자 감시의 효용성을 시험한 결과인데, 그러한 감시 전략의 유용성(운영 및 기타 비용과 비교하여 향상된 결과를 가져오는지)에 대한 논쟁은 해결되지 못하였고, 후속 평가의 중요성만 부각되었습니다. Jain 등의 연구에서 몇몇 중재법의 효과는 향후 더 연구해 볼 필요가 있는데, 이는 감염관리 활동 묶음(bundle of infection control practice)의 각 요소들이 향상된 결과에 상대적으로 얼마나 기여하는지 이해하기 위해서입니다. 제 경험에 따르면, 환자 접촉 전 후에 실시하는 손 위생이 실질적이고 지속적으로 개선되면 MRSA

의 원내 획득이 많이 줄어들었기 때문에, 복잡한 의료 환경에서 중재가 효과적이기 위해서는 전 조직에 걸친 접근 및 의료진과 고위 경영진의 광범위한 참여가 특히 중요하다고 생각합니다.

Betsy McCaughey: 여러 연구들에서 MRSA가 발생한 원천을 모르면 MRSA의 전파를 통제할 수 없다고 확인되었습니다. 새로 들어오는 환자들을 선별 검사 하는 것은 그들이 다제 내성균을 침대의 난간, 휠체어, 바닥이나 가는 곳마다 퍼뜨리고 다니는 것을 막는 관건입니다. 왜 두 연구에서는 다른 결과를 보였을까요? Huskins 등의 연구는 중환자실에 배양 결과를 늦게 전달하는 중대한 결함이 있었습니다. 환자들은 입원 2일 내로 배양 검사를 시행했지만 이 시간은 환자들이 세균을 퍼뜨리기에 충분한 시간입니다. 더 나쁜 점은 배양 결과가 보고될 때까지 걸리는 평균 시간이 5.2일이었다는 것입니다. 대부분의 환자들에서 중환자실 입원 기간은 5.2일의 반 이상이었습니다. 배양 결과가 나오기 전에 선제적으로 격리되었다면 이 문제는 피할 수 있었을 것입니다.

배양 결과가 늦게 나오면 선별 검사의 목적이 무산될 수 있습니다. Harbath 등은 선별 검사가 비효율적이라고 주장하는 연구 결과를 2008년 Journal of the American Medical Association에 발표해서 당시에 헤드라인을 장식했습니다. 그러나 그 연구 역시 중대한 결함이 있었습니다. 많은 환자들이 입원 기간의 절반이 지나도록 결과를 받지 못했고, MRSA 양성 환자의 31%가 검사 결과가 나오기 전에 이미 수술을 받았습니다.

Jain 등의 연구는 전형적인 급성 환자 병원에서 선별 검사의 영향력을 과장하는 것일 수도 있습니다. 놀랍게도 퇴역 군인 병원에 오는 환자들의 13.6%나 MRSA를 보균하고 있었는데, 이는 일반적인 미국 인구 집단보다 매우 높습니다. 따라서 선별검사를 함으로써 일반적인 병원 환경에서보다 훨씬 많은 보균자를 찾아낸 것입니다.

Thomas F. O' Brien: Huskins 등의 연구는 많은 변수를 처리할 필요가 있는 복잡한 연구였는데, 다수의 변수가 프로토콜에 대한 의료진 순응도의 추정치를 포함하고 있습니다. 그 연구의 고찰 부분에서 더 엄격한 주의 지침을 적용했음에도 보균율을 줄이지 못한 것에 대해 가능한 원인들-배양 검사 결과가 늦게 나와서 주의 지침 시작 전에 환자가 무방비 상태로 있는 시간이 늘어나게 된 것 등-을 지적하고 있습니다. Jain 등의 연구는 전체 퇴역 군인 병원 시스템에 걸쳐 MRSA 감염을 예방하기 위해 여러 가지 중재를 수행한 것이었는데, 이것이 더 명쾌하고 긍정적이며 설득력이 있는 성공적인 연구인 것 같습니다. 중재 전의 감염률이 평균보다 높았음에도 불구하고 보고된 감염률의 상당한 감소는 모범적인 것이라 하겠습니다.

병원이 항생제 내성균에 의한 병원 획득 감염의 비율을 공중 보건 당국에 보고해야 한다고 생각하십니까? 이러한 정보가 특정 병원을 식별할 수 있는 수준으로 공개되어야 한다고 생각하십니까?

Betsy McCaughey: 그렇습니다. 비밀주의 때문에 병원 감염의 문제는 너무 오랫동안 풀아 버렸습니다. 감염 사망을 줄이기 위한 위원회(The Committee to Reduce Infection Deaths)에서는 원내 감염률을 공개하도록 과감한 캠페인을 하고 있습니다. 내성균 감염증의 보고를 제한해야 할 이유는 없습니다. 이 보고에는 예를 들면 *Clostridium difficile*과 같은 감염증이 포함되어야 합니다.

David Hooper: 환자 치료의 질을 높이기 위해서 데이터를 모으고 분석하여, 궁극적으로 의료인과 기관이 업무에 대해 책임지도록 하는 것이 필요합니다. 보고 행위는 책임을 진다는 면에서 중요한 요소이며, 확립된 절차에 따른 보고가 이뤄진다면 결과 해석은 매우 쉬워지게 됩니다. 그러나 내성균 감염과 같은 것에 대한 보고는 더 복잡한 문제인데, 환자군이 다양하고 제공되는 치료가 복잡하기 때문입니다. 환자군의 다양성과 치료의 복잡성은 내성균을 기준에 보균하거나 새로이 획득할 위험성, 그리고 보균자로부터 원내 감염이 발생할 위험성에 영향을 줍니다. 최상의 감염관리 활동 지침을 준수하는 비율을 공중 보건 당국과 일반 국민들에게 표준화하여 보고하는 것이 중요합니다. 감염의 결과에 대한 보고는 잘못 해석될 가능성이 더욱 큰데, 특정 기관이 꼭 통제 가능하다고 할 수는 없는 변수들이 있기 때문입니다. 따라서 이런 정보는 공중 보건 당국에만 보고되어야 하며, 당국은 해당 정보의 복잡성을 이해하고 평가할 수 있습니다. 그러나 항생제 내성균 비율을 일반인에게도 공개하면 오해와 의도치 않은 결과가 발생할 위험이 상당히 있는데, 이것이 환자 치료의 질을 향상시키기 위한 공통의 목적을 방해할 수도 있습니다.

Alfred DeMaria: 여러 주에서 특정한 의료 관련 감염증은 병원체 정보와 함께 그 기관이 공적 보고(public reporting)를 하도록 명령하고 있습니다. 미 연방정부 기관인 The Centers for Medicare and Medicaid Services는 참여 및 향상된 재정적 보상의 조건으로서 감염증을 포함한 여러 가지 질 지표(quality indicators)에 대해 공적 보고를 하도록 요구합니다. 이러한 투명성은 질 향상(quality improvement)에 대한 자극이 될 수 있습니다. 미국은 여러 가지 방법으로 공중 보건 및 인구집단에 기반한 항균제 내성균 감시를 하려고 시도해 왔습니다. 감염을 일으키는 미생물과 검사에 사용되는 항생제, 그리고 내성 기전이 다양하기 때문에 이러한 감시를 하는 것은 어렵습니다. 그러한 감시에 대한 전산적 지원이 더 견고해짐에 따라서 항균제 내성 감시의 기회는 확대될 것이고, 공중 보건 정책에 유용한 정보가 생산될 수 있습니다.

The Institute of Medicine은 2003년에 발간한 보고서(“건강에 대한 미생물의 위협: 출현, 검출, 반응”)에서 어떤 종류의 항균제가 인간에게 사용된다면, 그 항균제를 동물의 성장 촉진을 위해 사용하는 것을 미국 식약청(FDA)이 금지해야 한다고 권고하였습니다. 가축의 성장을 촉진하기 위해 사용되는 항생제를 규제하기 위해 FDA가 무엇을 해야 할까요?

Alfred DeMaria: 과학 및 의학 단체들은 수십 년간 동물의 성장 촉진을 위한 항생제 사용 금지를 주장해 왔습니다. 동물에서 항생제를 비치료적으로 쓸 경우에 내성 미생물은 분명히 출현합니다. 그러나 이러한 항생제 내성의 원인이 인간의 병원체에서 어떠한 기여를 하는지는 여전히 논란의 대상입니다. FDA가 2010년에 지침서 초안(“식용 동물에서 의학적으로 중요한 항균제의 신중한 사용”)을 발표하였는데, 사람에게 쓰는 항생제를 예방적, 치료적으로 가축에 사용하는 것을 수의사의 감독 하에 두어 제한하도록 제안하고 있습니다. FDA가 2011년 말 동물 사료에서 페니실린과 테트라사이클린 사용을 거의 금지할 뻔하다가 철회하였고, 1977년에 열렸던 청문회를 종료시킨 바 있습니다. FDA는 2012년 초에 세팔로스포린의 비치료적 사용을 금지할 것을 제안하였습니다. 유럽인들은 1998년 사람에게 쓰는 항균제를 동물 사료에서 금지하였고 2006년에는 모든 항생제를 금지하였는데, 경제적인 영향은 별로 없었고(어느 정도는 국가 보조금과 소비자 지원 때문) 내성 감소 측면에서 이득이 다소 있었습니다. 따라서 동물에서 항균제 사용 제한은 실행 가능하며, 항균제 내성을 감소시키기 위한 현명한 행동일 것입니다.

Thomas F. O' Brien: FDA가 동물 항균제 사용을 최종적으로는 금지해야 합니다. 신뢰할 수 있는 많은 그룹들이 매우 오랫동안 권고해 온 것처럼 말이지요. 이러한 관행은 막대한 수의 세균을 다양한 농도의 항생제에 무기한으로 노출시킵니다. 이는 앞서 논의된 바와 같이 항생제 내성의 주요 동인입니다.

Brandi Limbago: 제 생각에는 어떠한 상황에서도 항생제의 비치료적 사용은 나쁜 생각입니다. 성장 촉진을 위한 항생제 사용을 지지하는 유일한 논거는 경제적인 것입니다. 제 생각에는 생산자를

위한 고수익이나 낮은 육류 가격이 항생제 내성 증가라는 공중 보건상 손실을 감수할 정도로 가치 있지는 않습니다. 항생제가 적절하게 사용될 때에도 내성은 발생하겠지만, 항생제를 임상적 감염증에만 사용하도록 아낌으로써 항생제의 효능을 보전할 수 있습니다.

항생제 내성 문제를 줄이기 위해 할 수 있는 가장 중요한 일들은 무엇이라고 생각하십니까?

Thomas F. O' Brien: 개개인을 격리하여 내성 세균이 보급되지 않도록 어떤 일들(위생, 식품 안전 등)을 할 수 있겠지만, 내성의 크기를 감소시키거나 최소한 지연시키려면 세균이 항생제에 노출되는 것을 줄임으로써만 가능합니다. 항생제 내성 유전자들은 연속적이고 불규칙한 유행을 통해 세계로 퍼져 나갑니다. 따라서 어디서든 항생제 사용을 줄이면 도움이 되겠지만, 지역적으로 사용량을 줄이는 것은 보다 한정적으로만 도움이 될 것 같습니다. 할 수 있는 모든 것을 한다면, 많은 내성균 유행이 유래한 것으로 보이는 개발도상국에서 규제 없는 항생제 사용을 줄이고, 의료 및 농업에 있어서 불필요한 사용을 지속적으로 줄여야 할 것입니다.

Betsy McCaughey: 세균은 태초부터 계속 변신해 왔습니다. 좀 더 효과적인 항생제를 만들어 내는 경주에서 우리가 항상 이기는 못할 것입니다. 그러므로 환자를 감염에서 보호하기 위해 의료 기관 환경에서 위생을 개선하는 것이 중요합니다.

Brandi Limbago: 너무 오랫동안 사람들은 항생제가 감염병을 해결해 주지만 위험은 거의 발생시키지 않는다고 생각해 왔습니다. 우리는 분별 없이 항생제를 쓰면 대가가 따른다는 것을 이해하기 시작했습니다. 그리고 앞으로도 이 약들을 쓰고 싶다면 우리는 이제부터 더욱 신중하게 항생제를 사용해야 합니다. 환자와 소비자는 의료인들에게 항생제를 요구하기를 그만둘 수 있습니다. 의사들은 항생제가 필요하다는 것을 보증하고 항균 범위가 가장 좁은 약을 처방할 수 있습니다. 병원 관리자는 의료 기관에서 내성 병원체의 확산을 제한하기 위해 감염 관리 프로그램을 지지하고 자원을 제공할 수 있습니다. 그리고 우리 모두는 손씻기를 함으로써 더 잘 해 나갈 수 있습니다.