

제한 항균제 관리 방안 및 실제

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

이 상 오

항균제 오남용은 이미 널리 알려진 심각한 문제이다. 이는 의료비의 상승, 약제 부작용 이외에도 항균제 내성 유발 등 심각한 결과를 초래한다. 이에 따라 대부분의 의료기관에서는 몇 가지 중요 항균제의 사용을 다양한 방법을 통해 제한하고 있다.

항균제 사용 제한의 효과

Bassetti 등은 1998년 몇 가지 항균제에 대해 처방 제한을 위해 감염전문의사의 사전 승인을 받거나 사용이 불가피한 이유를 문서로 남기도록 하는 제한 항균제 정책을 도입하였다(1). 이 정책을 도입하면서 제한 전인 1996~1997년에 비해 제한 항균제의 사용량이 79% 가량 감소하였다. 같은 기간 제한을 두지 않은 항균제의 사용량은 33% 정도 증가하여 제한 항균제 정책을 통해 약 46% 정도의 사용량 감소 효과를 거두었다고 하였다.

Ozkurt 등도 제한 항균제 정책을 도입한 전 후의 효과를 단면적 연구(cross-sectional study)를 통해 발표하였다(2). 도입 전에는 전체 입원 환자 중 53%의 환자들이 항균제를 처방 받았으나, 도입 후에는 37%로 줄었다고 하였다. 특히 비제한 항균제에 비해 제한 항균제에서 항균제 사용의 적절성이 더 높았고, 감염전문의사에게 의견을 구하여 사용한 경우에 그 적절성이 더 높았다고 하였다. 그러나 위와 같은 연구들은 항균제의 총 사용량만을 평가하였거나 단면적 연구라는 한계가 있었다.

감염전문의사의 의견에 대한 순응도

제한 항균제 정책의 효과를 평가하려면, 항균제 처방에 대한 감염전문의사의 의견에 담당 의료진이 얼마나 따라가는 지가 중요할 것이다. 우리나라의 한 후향적 연구(3)에 따르면, 감염전문의사의 의견에 대한 순응도가 약 47% 정도이었다. 내과계의 순응도가 64%로 외과계의 34%에 비해 높았고, 예방적 사용(37%)일 때 보다 치료적 사용(55%)일 때 순응도가 더 높았다. 다른 나라의 경우도 크게 다르지 않아서 *Staphylococcus aureus* 균혈증의 치료에서 감염전문의사의 의견에 대한 순응도가 약 46% 밖에 되지 않았다(4).

Lo 등의 전향적 연구(5)에 따르면, 의견을 구하는 담당 의료진

의 질문이 구체적일 때, 그리고 감염전문의사의 답변이 체계적이고 구조화되어 있을 경우 순응도가 높았다. 또한 Pulcini 등이 두 개 중환자실을 대상으로 순응도를 전향적으로 추적 조사한 연구(6)에서는 특정 중환자실이 다른 중환자실에 비해 다른 요인들을 보정하더라도 순응도가 의미 있게 높았다. 따라서 감염전문의사의 의견에 대한 순응도에 있어서 담당 의료진의 성향도 매우 중요한 요인이라고 하겠다.

위의 두 전향적 연구에서는 순응도가 80%를 넘었다(5, 6). Raineri 등의 4년에 걸친 전향적 연구(7)에서도 감염전문의사가 주 3회 가량 정기적으로 담당 의료진과 회진을 돌면서 이전에 69% 정도이던 순응도를 84%까지 올릴 수 있었다. 즉, 담당 의료진의 성향도 중요하겠지만 결국 감염전문의사가 얼마나 지속적이고 안정적으로 담당 의료진과 의견 교환을 하는 지가 중요할 것이다.

유사한 사례를 국내 연구에서도 찾을 수 있다. 한 대학병원의 신경외과 중환자실에서 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)를 생성하는 *Klebsiella pneumoniae* 유행이 발생하였는데, 환자-대조군 연구(case-control study)를 통해 분석한 결과 3세대 cephalosporin 계 항균제를 예방적으로 광범위하게 사용하였던 것이 원인이었다(8). 이에 감염전문의사가 주 3회 정기적으로 신경외과 의료진과 회진을 돌면서 항균제 사용을 조정한 결과 3세대 cephalosporin의 사용이 줄면서 ESBL *K. pneumoniae* 유행도 해결할 수 있었다.

그러나 문제가 되는 특정 진료단위를 집중적으로 관리하는 중재(intervention)를 하는 기간에는 항균제 사용이 적절하게 유지가 되지만, 이런 중재를 끝내면 얼마 지나지 않아 원래의 상태로 되돌아가는 경우가 많다. 감염전문의사의 인력이 충분한 환경이라면 문제가 덜하겠지만, 우리나라에서 대부분의 의료기관이 불과 1~2명의 감염전문의사에 의존하고 있는 현실을 감안하면 보다 비용-효과적이고 다양한 방안이 모색되어야 할 것이다.

우리나라 의료기관의 항균제 사용 규제 방법

2006년에 우리나라에서 전임 감염전문의사가 근무 중인 44곳의 의료기관에 대한 설문조사가 있었다(9). 이 연구 결과(Table)에 따르면 96%의 의료기관이 제한 항균제 시스템을 적용하고 있었으며, 59%는 전산처방 시스템에서 항균제 사용을 관리하고 있었다. 특정

항균제의 처방을 자동으로 중지시키는 방법도 39%의 의료기관에서 운영하고 있었다. 제한 항균제를 승인하는 방법으로는 일단 담당 의료진이 처방을 하면 사후에 감염전문의사가 승인하는 방법이 가장 많이 사용하였다(81%). 특정 항균제는 처방을 하기 전에 사전 승인을 받아야 하는 정책은 16% 정도의 의료기관에서 적용하고 있었다. 제한 항균제의 종류는 glycopeptide계 항균제는 모든 의료기관에서 제한하고 있었으며, linezolid, quinupristin-dalfopristin과 carbapenem계 항균제는 93%에서 제한하고 있었다. 이외에도 약 60%의 의료기관에서는 새로 나온 고가의 항진균제의 처방도 제한하고 있었다.

제한 항균제 정책에 의한 내성률 감소 효과

제한 항균제 정책을 통해 궁극적으로 얻고자 하는 효과는 항균제 내성률의 감소일 것이다. 그러나 기대와는 달리 기존의 연구 결

과들에서는 내성률 감소 효과가 일관적이지 않았다.

Bantar 등의 연구(10)에서는 일개 병원에서 병원 전체를 대상으로 적절한 항균제 사용을 유도하는 방법들을 다양하게 적용한 결과, *Proteus mirabilis*와 *Enterobacter cloacae*의 ceftriaxone 내성률은 줄일 수 있었다. 그러나 Mutnick 등이 10 여개의 병원을 대상으로 3년 간 시행한 연구(11)에서는 장내세균(*Enterobacteriaceae*)에서 β -lactam계 내성률과 *Pseudomonas aeruginosa*에서 meropenem 내성률을 줄이지 못 하였다. 반면 같은 연구에서 ciprofloxacin 내성률은 장내세균과 *P. aeruginosa*에서 모두 줄일 수 있었다.

β -lactam계에는 다양한 여러 계열의 항균제가 포함되고 내성 유발에 있어 다양한 기전을 통해 서로 영향을 줄 수 있으므로 한 계열의 항균제 사용을 제한시킨 효과를 입증하기란 매우 어려운 것이다. 반면 quinolone이나 aminoglycoside계의 항균제들은 상대적으로 동일한 기전으로 같은 계열의 항균제 내성에만 영향을 줄 것이다. 이에 따라 Mutnick 등의 연구(11)에서도 ciprofloxacin 사용량 감소와 내성률 감소의 관계를 확인할 수 있었다. 그러나 위와 같은 추정이 항상 적용되지는 않았다. 우리나라에서 시행된 aminoglycoside 사용 제한에 대한 연구(12)에서는 사용량은 42% 감소하였으나 그람 음성막대균에 의한 균혈증에서 aminoglycoside 내성률은 의미 있는 변화가 없었다.

이와 같이 여러 연구들의 결과가 일관되지 않고 서로 상반되는 것은 항균제 사용과 내성률과의 관계에는 다양한 요인들이 서로 복잡하게 관여하므로 항균제 사용 제한의 효과를 입증하기가 매우 어렵기 때문일 것이다. 실제 vancomycin 사용 제한과 vancomycin 내성 enterococci (VRE) 발생률과의 관계에 대한 기존의 연구들을 모아 체계적으로 분석한 결과(13)에서도 vancomycin 사용 제한만 적용한 연구들 중에서는 33%에서만 VRE 감소를 입증할 수 있었으나 병원감염관리와 관련한 추가적인 방법들을 함께 적용한 연구들에서는 71%에서 VRE를 감소시킬 수 있었다고 하였다.

성공적인 제한 항균제 정책을 위해

성공적인 제한 항균제 정책을 위해서는 2005년 4월에 있었던 European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)의 전문가 회의 결과에 주목해 볼 필요가 있다. 이 회의에서는 제한 항균제 정책에 대하여 의사와 환자의 관점과 윤리적인 문제에 이르기까지 전반적인 논의가 있었다(14-16). 이 회의의 논점을 요약하면 다음과 같다.

최근 수년간 전 세계적으로 부적절한 항균제 사용을 줄이고자 하는 많은 노력들이 있었다. 이러한 노력은 의료비용의 절감 뿐 아니라 항균제 내성률의 감소가 결국 개별 환자에게도 이익이 될 것이라는 믿음에서 출발하였다. 점차 환자들의 교육 수준이 높아지면서 의료진으로부터 충분한 정보를 제공 받고 의사결정 과정에 직접 참여하려는 욕구는 커지고 있다. 그러나 개별 환자의 입장과

Table. 국내 44개 의료기관의 항생제 사용 규제 현황(9)

항 목	의료기관 수(%)
병상 규모	
201~500 병상	3 (6.8)
501~1,000 병상	33 (75.0)
1,001 병상 이상	8 (18.2)
항생제 관리를 위한 조직	
항생제관리위원회	31 (75.6)
유사 조직	7 (17.1)
없음	3 (7.3)
항생제 처방 관리	
제한 항생제 시스템	42 (95.5)
전산처방 시스템에서 항생제 관리	26 (59.1)
특정 항생제 자동 처방 중지	17 (38.6)
제한 항생제 승인 방법	
처방 후 승인	35 (81.4)
처방 전 승인	7 (16.3)
사유 입력 후 처방 가능	1 (2.3)
제한 항생제	
Glycopeptides	- (100)
Linezolid/Synercid	- (93.0)
Carbapenems	- (93.0)
4th generation cephalosporins	- (74.4)
Ceftazidime	- (48.8)
Piperacillin-tazobactam	- (32.6)
Fluoroquinolones	- (16.3)
Monobactams	- (16.3)
Liposomal amphotericin B	- (60.5)
Voriconazole	- (62.8)
Caspofungin	- (62.8)
Itraconazole, IV	- (30.2)
감시 방법	
항생제 사용 실적 검토	23 (52.3)
항생제 사용양상을 각 진료과에 feedback	13 (29.5)
의무기록 검토를 통해 적정 사용 여부 감시	4 (9.1)

윤리적인 측면에서 보면 그 동안 제한 항균제 정책에 대한 정식 동의서(informed consent)를 받거나 충분한 정보와 설명이 제공되지는 않았었다.

의료비용의 절감이나 내성률의 감소와 같은 공공의 이익을 개별 환자에게 설득시키려면 우선 항균제 제한의 안전성에 대한 연구 결과들이 필요하다. 그러나 놀랍게도 항균제 사용 제한이 감염병의 합병증이나 사망률에 미치는 영향에 대한 체계적인 연구가 그 동안 거의 없었다. 심지어 일부 연구자들은 전 국가적으로 항균제 사용 제한에 대한 강력한 정책을 도입하면서 하기도 감염(lower respiratory tract infection)에 의한 입원율과 사망률이 증가하였다고 주장하기도 한다(17, 18). 물론 이런 주장의 근거가 되는 연구들이 대규모 관찰 연구(observational study)이긴 하지만, 개별 환자들의 임상 정보, 즉 항균제 치료의 지연 여부, 적절성, 사망의 위험인자 등을 함께 고려한 결과는 아니라는 근본적인 제한점을 가지고 있기는 하다.

이제는 항균제에 대한 정책을 세울 때, 항균제 오남용으로 인한 내성 문제 뿐 아니라 환자의 관점에 대한 고려가 함께 되어야 한다. 이를 위해서는 항균제 사용량이나 비용에 대한 단순한 모델을 넘어 개별 환자에서 항균제 치료의 적절성을 향상시킬 수 있는 방안이 다각도로 필요할 것이다.

항균제 치료의 적절성 향상을 위한 방안

특정한 항균제를 담당 의료진이 처방을 한 이후에 사후 승인을 통해 관리하는 것을 주로 하고 있는 현재의 제한 항균제 정책만으로는 개별 환자에게 적절한 항균제 치료가 들어가도록 유도하는데 많은 한계를 가질 수밖에 없다.

우선은 담당 의료진이 항균제를 처방하는 단계에서부터 적절한 도움을 주어야 할 것이다. 이에 대한 선구적인 사례(19, 20)로, 선진국의 일부 병원에서는 병력과 각종 검사 소견 등을 포함한 환자에 대한 정보, 최근 5년 동안의 역학적 자료, 항균제 처방지침 등을 제공하여 담당 의료진의 항균제 처방을 돕는 전략을 시도하고 있다. 이러한 개념을 확대한 것이 최근 의료정보 분야에서 큰 관심의 대상이 되고 있는 “Clinical Decision Support System (CDSS)”이라고 할 수 있다. 그러나 이런 복잡한 시스템을 갖추는 데는 많은 비용과 인력이 필요하며, 실제 개별 환자의 임상 정보를 그때그때 정확하게 입력하고 관리하는 데 현실적인 많은 어려움이 따른다.

이런 현실적인 어려움을 감안하여 현재 많은 의료기관들에서는 특정 항균제를 처방할 때 간단한 적응증과 흔한 오남용의 예를 제시하거나 항균제 선택 흐름도 등의 정보를 제공하여 담당 의료진이 항균제를 처음부터 적절하게 선택하는 데 도움을 주려는 방법들을 적용하고 있다. 하지만 위와 같은 방법만으로는 부족하므로 결국 항균제 사용 양상을 주기적으로 분석하여 해당 진료과에

feedback을 해 주고, 개별 환자에서 항균제 적절성에 대한 감시가 함께 필요하다. 각 의료기관별로 제한된 전문인력으로 항균제 사용 전반을 관리해야 하는 우리나라의 여건에서는 이 역시 쉽지 않아서, 2006년의 국내 설문조사 결과(Table)에서도 각 진료과에 항균제 사용 양상을 feedback 해 주고 있는 곳은 30%이었고, 항균제 사용의 적절성을 의무기록 검토를 통해 감시하는 곳은 9% 밖에 되지 않았다.

최근 들어서는 다행히 우리나라에서도 여러 의료기관에서 항균제 치료의 적절성을 높이기 위한 다양한 시도들이 이루어지고 있다. 각종 의료기관 평가에 대비하여 다양한 사례 관리를 통해 항균제 사용의 적절성을 높이고, 의료의 질 관리 차원에서 평가를 받는 기간이 아닐 때에도 일상적으로 유지가 되도록 노력하고 있다. 일부 의료기관에서는 혈액배양 결과가 나오면 담당 의료진이 컨설팅을 하지 않더라도 감염전문의사에게 자동으로 결과가 전달되어 적절한 항균제 치료가 되고 있는 지를 확인하여 feedback을 주는 정책을 도입하고 있다. 또한 위중한 환자들이 집중되어 있는 진료부서나 면역저하 환자들을 보는 진료과에 대해서는 정기적으로 담당 의료진과 의견을 나누는 다양한 방법들이 적용되고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Bassetti M, Di Biagio A, Rebesch B, Amalfitano ME, Topal J, Bassetti D. The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 529–534, 2001.
- 2) Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Change in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 58:338–343, 2005.
- 3) Kim BN, Jin KB, Hong YS. Compliance and impact of an ID physician's advisory consults on the use of restricted antimicrobial agents. *Infect Chemother* 36:164–169, 2004.
- 4) Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, Gottlieb G, McClelland RS, Corey GR. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 27:478–486, 1998.
- 5) Lo E, Rezai K, Evans AT, Madariaga MG, Phillips M, Brobbey W, Schwartz DN, Wang Y, Weinstein RA, Trenholme GM. Why don't they listen? Adherence to recommendations of infectious disease consultations. *Clin Infect Dis* 37:1212–1218, 2004.
- 6) Pulcini C, Pradier C, Samat-Long C, Hyvernart H, Bernardin G, Ichai C, Dellamonica P, Roger PM. Factors associated with adherence to infectious diseases advice in two intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 57:546–550, 2006.
- 7) Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the

- appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 36:283–290, 2008.
- 8) Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:832–837, 2004.
 - 9) Bang JH, Song KH, Park WB, Kim SH, Cho JH, Kim HB, Kim NJ, Oh M, Choe KW. A survey on antimicrobial prescriptions and stewardship programs in Korea. *Infect Chemother* 38:316–24, 2006.
 - 10) Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 37:180–186, 2003.
 - 11) 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* 53:290–296, 2004.
 - 12) Oh JT, Kim SW, Son JW, Do BH, Han SW, Shin BC, Park JH, Lee JM, Kim NS. The effect of aminoglycoside restriction on the resistance pattern and mortality of nosocomial bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Infect Chemother* 35:192–198, 2003.
 - 13) de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infect Dis* 7:24, 2007.
 - 14) Price D. Impact of antibiotic restrictions: the physician's perspective. *Clin Microbiol Infect* 12(Suppl 5):3–9, 2006.
 - 15) Wagstaff B. Impact of antibiotic restrictions: the patient's perspective. *Clin Microbiol Infect* 12(Suppl 5):10–15, 2006.
 - 16) Garau J. Impact of antibiotic restrictions: the ethical perspective. *Clin Microbiol Infect* 12(Suppl 5):16–24, 2006.
 - 17) Majeed A, Williams S, Jarman B, Aylin P. Prescribing of antibiotics and admissions for respiratory tract infections in England. *Br Med J* 329:879, 2004.
 - 18) Price DB, Honeybourne D, Little P, Mayon-White RT, Read RC, Thomas M, Wale MC, FitzGerald P, Weston AR, Winchester CC. Community-acquired pneumonia mortality: a potential link to antibiotic prescribing trends in general practice. *Respir Med* 98:17–24, 2004.
 - 19) Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *New Engl J Med* 338:232–238, 1998.
 - 20) Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Lundsgaarde HP, Burke JP. Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. *Arch Intern Med* 154:878–884, 1994.