

항생제 내성의 국내 현황 및 대책

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과, 아시아 태평양 감염연구재단

송 재 훈

Current status and future strategies of antimicrobial resistance in Korea

Jae-Hoon Song, M.D., Ph.D.

*Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea;
Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases (ARFID)*

Antimicrobial resistance in major bacterial pathogens became a serious problem in the clinical practice. In Korean hospitals, prevalence rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE), and multi-drug-resistant gram-negative bacilli are very high. In the community, macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and community-associated MRSA are major resistant pathogens. Infections caused by antimicrobial-resistant bacteria are associated with a greater likelihood of inappropriate antimicrobial therapy and poor clinical outcome. Physicians should have updated information and knowledge about current epidemiological status of resistance and appropriate use of antimicrobial agents. Appropriate use of antimicrobial agents, strict infection control, and development of new antibiotics and vaccines are important future strategies for the control of antimicrobial resistance. This review focuses on the current epidemiology and clinical implications of antimicrobial-resistant bacterial infections in Korea based on the published data for the past 10 years. (Korean J Med 77:143-151, 2009)

Key Words: Antimicrobial Resistance; Bacterial infections; Epidemiology; Korea

서 론

항생제의 개발은 현대 의학이 이룩한 가장 위대한 업적 중의 하나로서 페니실린이 도입된 1940년 이후 수많은 감염 질환의 완치가 가능해졌다. 그러나 항생제가 임상의학에 도입된지 불과 60여 년 만에 항생제 내성의 광범위한 출현은 각종 감염질환의 치료 실패와 치명적인 결과를 일으키고 있다. 항생제 내성은 항박테리아 제제뿐 아니라 항바이러스제,

항진균제, 항결핵제의 공통된 문제점이다. 그 중에 질병의 빈도가 가장 높은 세균 감염 질환의 치료제에 대한 내성은 의학적으로나 사회적으로 심각한 문제가 되고 있다. 항생제 내성은 WHO에서 세계 공공 보건에 심각한 위협으로 규정할 정도로 선진국이나 후진국 모두의 공통된 문제이기도 하나, 특히 한국을 포함한 아시아 국가들이 주요 세균의 내성률이 서구 국가들에 비하여 전반적으로 높은 양상을 보이고 있다. 항생제 내성이 특히 문제가 되고 있는 주요 세균으로

* This study was partly supported by a grant from the Korea Health 21 R & D Project, Ministry of Health, Welfare & Family affairs, Republic of Korea (Grant No. A084063).

소위 'ESKAPE' 균주들이 있는데, 이는 Enterococci, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* species를 지칭한다. 또한, 지역사회 감염을 흔하게 일으키는 *Streptococcus pneumoniae*나 *Staphylococcus aureus*에서도 항생제 내성 문제는 심각한 상태이다. 저자는 가장 문제가 되고 있는 병원성 및 지역사회 MRSA, Vancomycin 내성 enterococci (VRE), macrolide 내성 *Streptococcus pneumoniae*, ESBL-producing gram-negative bacilli, 다제내성 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter* species의 국내 현황을 최근 10년간 국내외 학술지에 발표된 자료를 토대로 하여 정리해 보고자 한다.

주요 병원균의 항생제 내성 현황

1. 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

황색포도알균은 폐렴, 균혈증, 심내막염, 수술 창상 감염 등 지역사회와 병원에서 발생하는 감염증의 중요한 원인균으로써, 항생제 내성은 페니실린 내성, 메티실린 내성 및 반코마이신 내성으로 대별할 수 있다. 이 중 임상적으로 가장 중요한 문제는 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)이다. MRSA는 1970년대 말부터 영국과 호주 등지에서 새로운 유행 균주가 등장한 이후 전 세계적으로 빈도가 급격히 증가하였다. 우리나라의 경우 1997년의 보고에 따르면 병원 감염의 가장 흔한 원인균은 황색포도알균(17.2%)이었으며, 이 중 약 80%가 MRSA였다¹⁾. 다른 국내 연구 보고들에서도 MRSA는 황색포도알균 중 대개 70~80%의 빈도로 나타나고 있어, 세계에서 가장 높은 비율을 보이고 있다. 이처럼 MRSA는 병원에서 발생하는 황색포도알균 감염증의 주원인이었지만 1990년대 후반부터는 지역사회에서 자연 발생한 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA)가 전 세계적으로 출현하고 있다. 특히 미국의 경우에 CA-MRSA는 지역사회에서 발생한 피부부연조직 감염 원인균의 75~77%를 차지한다²⁾. 우리나라의 경우는 저자가 시행한 아시아 지역에서의 다국가 공동연구(ANSORP) 결과에서는 국내 지역사회에서 발생한 황색포도알균 감염의 20%가 CA-MRSA에 의한 것이며, 다른 연구를 보면 CA-MRSA가 MRSA의 5.9%를 차지하고, CA-MRSA 균주의 47%가 다제 내성을 나타내었다³⁾. 최근 CA-MRSA가 역으로 병원으로 전파되어 병원 감염을 일으키는 예들이 늘어나 병원 내에서의 MRSA 감염증의 빈도를 높이는 데 기여하고 있다.

MRSA 감염증은 감수성 균주 감염에 비하여 이환율과 사망률을 증가시킨다. MRSA 균혈증 환자가 급성 신부전과 혈액학적 불안정, 중환자실의 장기입원이 증가하고 30일 병원 내 사망률이 64%로 24%인 감수성 균주(MSSA) 균혈증 환자에 비해서 의미있게 높다($p < 0.005$)⁴⁾. 메타분석에서도 MRSA 감염이 있는 경우는 MSSA 감염이 있는 경우보다 사망률이 더 높은 것으로 보고되었다⁵⁾. 또 황색포도알균 균혈증이 있는 환자에서 시행된 전향적 연구를 보면, MRSA 균혈증의 경우 MSSA 균혈증이 있는 환자에 비해서 심내막염과 같은 합병증의 빈도와 부작용이 의미있게 높았다⁶⁾.

MRSA 감염증의 치료제로써 vancomycin (1 g 2회/일)이나 teicoplanin (400 mg 1회/일) 등의 glycopeptides가 지난 20년 이상 많이 쓰였으나, 최근 내성 균주가 출현하고 심내막염이나 폐렴에서의 치료 실패율이 높다는 보고가 있어 임상적 유용성에 의문이 제기되고 있다. 새로운 치료제로는 linezolid (600 mg 2회/일), daptomycin (4 mg/kg 또는 6 mg/kg 1회/일), tigecycline (100 mg 투여 후에 50 mg 2회/일) 등이 있다⁷⁾. 치료 기간은 전이 감염이 없는 균혈증인 경우는 10~14일 정도 치료가 필요하고 피부부연조직감염은 2주, 폐렴이 동반된 경우는 3주, 심내막염이나 골수염이 동반된 경우는 4~6주의 치료가 필요하다. MRSA 감염을 예방하기 위해서는 항생제 (특히 광범위 cephalosporin이나 fluoroquinolone 제제)의 오남용을 방지하여 MRSA의 출현을 최소화하고, 병원 감염관리를 철저히 하여 추가 확산을 막는 것이 가장 중요하다. 그 이외에 보균을 없애기 위해서 mupirocin (1일 2회 5일간 비강에 바름)을 사용할 수 있으나 재발률이 높고 실제로 황색포도알균에 의한 수술창상 감염의 예방효과가 분명치 않으며, 내성의 출현 등으로 문제가 있는 상황이다⁸⁾. 최근에 황색포도알균 감염을 예방하는 단백질 접합 황색포도알균 백신이 개발되어 임상 연구가 진행 중이거나 계획 중이다⁹⁾.

MRSA 균주 중에서 반코마이신에 내성을 보이는 vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) 혹은 vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA)의 문제가 이미 시작되었다. VISA는 1996년 일본의 Hiramatsu가 처음 보고하였으며 이후 점차 그 수가 증가하여 전 세계적으로 30여 이상이 보고되고 있다^{10,11)}. VISA 균주는 황색포도알균의 세포벽이 두꺼워지면서 내성이 발현한다. 2002년에는 반코마이신 내성 장알균(VRE)으로부터 전파된 vanA 유전자를 보유하여 vancomycin에 고도내성을 보이는 VRSA가 미국에서 처음 보고되었고, 이후 미국에서만 총 9균주가 보고되었다^{11,12)}. 2000년에 우리나라에서도 VISA가 보고된 이래로¹³⁾ 총 4건의 VISA에 의한 감염증

이 보고되었으나¹⁴⁾ VRSA는 아직까지 보고되지 않았다.

2. 반코마이신 내성 장알균(Vancomycin-resistant Enterococci, VRE)

장알균은 피부, 점막, 위장관 등에 흔한 상재균이기 때문에 장알균이 동정된 경우 감염과 단순 집락화(colonization)된 경우를 구분해야 한다. 장알균 중 실제 주요 감염을 일으키는 균종은 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*이다. 과거에는 *E. faecalis*에 의한 감염이 그 외 장알균 감염에 비하여 약 10배 정도 흔하다고 알려졌으나 최근 *E. faecium*에 의한 감염이 상대적으로 늘고 있다¹⁵⁾. 최근 장알균이 병원감염을 일으키는 빈도가 증가하고 있으며, 다제 내성의 증가로 그 임상적 중요성이 증대되고 있다. 국내에서 *E. faecium* 중 반코마이신 내성 장알균(VRE)의 빈도는 점점 증가하여 2006년에 24%에 달하였다¹⁶⁻²⁰⁾. 또한 VRE 균혈증이 있는 환자에서는 적절한 항생제 치료에도 사망률이 더 높게 보고되고 있다²¹⁾. 그러나 모든 VRE 감염증의 치료에 항균제를 필요로 하지는 않는다. 심각하지 않은 VRE 감염증 즉, 도관과 연관된 요로감염, 표재성 창상 감염 혹은 복강 내 농양 등은 도관을 제거하거나, 적절한 배농, 배액, 조직제거술 등에 의하여 호전될 수 있다²²⁾. 또한 하부요로감염에서는 fosfomycin (3 g 1회/일) 이나 nitrofurantoin (2 mg/kg 1회/일) 등도 사용될 수 있다²³⁾. 그러나 보다 심각한 VRE 감염증의 치료에는 새로운 항생제의 치료를 필요로 하게 된다. Linezolid는 oxazolidinone 계열의 항생제로 VRE 감염증의 1차 치료제로 사용되고 있으며, *E. faecium*과 *E. faecalis* 모두에 정균효과를 가진다. 반면에 quinupristin-dalfopristin (7.5 mg/kg 3회/일)은 *E. faecium*에만 효과가 있다²³⁾. Daptomycin은 중증 피부 및 연조직 감염에서 사용할 수 있는 항생제로, 살균 효과가 있어 앞으로의 활용이 기대되나, 폐 농도가 낮아 폐렴의 치료에는 사용할 수 없다. Tigecycline도 VRE에 감수성이 있어 새로운 치료제로 가능성이 있으나, 향후 보다 많은 임상자료가 필요하다²⁴⁾. 최근에 새로이 개발되고 있는 약제로는 dalbavancin, telavancin, oritavancin 등이 있다. 그러나 중증 VRE 감염증의 치료를 위하여 사용할 수 있는 항생제가 제한되어 있기 때문에 이를 예방하는 것이 중요하다²⁴⁾. VRE 감염증을 예방하기 위하여 장관 내 VRE 보균을 없애는 치료에 대한 연구가 있었으나, 아직까지는 연구 결과가 부족하여 이를 위한 항생제 사용은 그 근거가 불충분하다. 병원 내에서 VRE의 전파 확산을 방지하기 위해서는 VRE 보균 환자의 접촉 격리(contact precaution)를 시행하여야 한다. 이는 격리 병실

사용, 일회용 장갑과 텃가운의 사용 및 철저한 손씻기가 포함된다²³⁾.

3. 매크로라이드 내성 폐렴알균(macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*)

폐렴알균은 지역사회에서 폐렴, 중이염, 부비동염 및 세균성 수막염의 가장 흔하고 중요한 원인균이다. 폐렴알균의 항생제 내성은 페니실린 내성, 매크로라이드 내성, 퀴놀론 내성 및 다제 내성으로 대별할 수 있다. 1967년 이래 폐렴알균의 가장 대표적인 내성은 페니실린 내성이었으나, 2008년에 미국의 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)에서 비중추신경계 감염증에서 분리된 폐렴알균의 페니실린 내성을 정의하는 최소억제농도(MIC)의 기준을 2 µg/mL에서 8 µg/mL로 상향 조정한 이후 전세계적으로 폐렴알균의 페니실린 내성은 5% 미만으로 바뀌었다. 이렇게 내성 기준을 변경한 이유는 기존의 내성 기준이 폐렴과 같은 비중추신경계 감염증의 항생제 치료 반응과 일치하지 않기 때문이었다. 따라서, 페니실린 내성은 수막염 치료에서는 여전히 의미 있으나, 그 외의 감염증인 폐렴이나 중이염 등에서는 임상적 의미가 별로 없다고 볼 수 있다. 역학적으로 볼 때 가장 문제가 되는 폐렴알균 내성은 매크로라이드 내성이다. 폐렴알균의 매크로라이드 내성은 1990년대 이후부터 전세계적으로 크게 증가했으며, 아시아 지역에서 시행된 ANSORP 연구에 따르면 국내 폐렴알균의 매크로라이드 내성은 80.6%이고, 중국, 대만, 홍콩 등에서도 70~80% 내외의 내성률이 보고되었다. 아시아 지역 국가에서의 매크로라이드 내성은 MIC가 64~128 µg/mL 이상인 고도 내성으로 임상에서 매크로라이드 제제의 용량을 올려도 도달할 수 없는 수준이므로 임상적인 의미가 있다. 매크로라이드 내성은 실제로 폐렴알균에 의한 뇌수막염, 중이염 및 지역사회폐렴에서 매크로라이드 치료 실패가 종종 보고되고는 있지만, 시험관 내 감수성 데이터와 일치하지 않는 경우가 많으며, 여러 역학 연구에 따르면 내성 균주와 감수성 균주 사이에 유의한 사망률의 차이를 밝히지 못했다. 또한 매크로라이드 치료에 실패한 환자 대부분이 다른 계열의 항생제로 호전을 보이거나, 지역사회 획득성 폐렴의 경우 베타락탐 항생제와 매크로라이드 병합 요법이 기본 치료방침으로 되어 있어 매크로라이드 내성 폐렴알균의 임상적 영향은 평가하기가 쉽지 않으나²⁵⁾, 내성 균주 감염증이 있는 환자에서의 치료 실패율이 높고 사망예가 보고되고 있어, 아시아 국가들과 같이 고도내성률이 높은 지역에서는 특히 항생제 감수성 결과가 확인되기 전까지는 폐

렴의 단독 치료제로 마크로라이드를 사용하는 것은 위험할 수 있다.

침습적 폐렴알균 감염 예방을 위한 백신은 23가 피막 다당류 백신(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV-23)과 7가 결합백신(7-valent protein-conjugate pneumococcal vaccine, PCV-7)이 있다. 피막 다당류 백신(PPV-23)은 지난 30년 이상 사용되어 왔던 백신으로, 침습성 폐렴알균 감염의 발생을 낮추는데 크게 기여해 왔지만, 백신을 투여 받은 노인군에서 폐렴 자체의 발생률을 감소시키지는 못했고, 2세 미만의 영아에서 면역반응 유발이 안 되는 문제점이 있다²⁶⁾. PPV-23은 침습적 폐렴알균 감염의 위험이 높은 성인 환자에서의 접종이 권고된다. 단백 결합백신(PCV-7)은 7가지 혈청형에 대한 백신으로써, 2000년도 이후부터 미국 내에서 사용되어 왔으며, PCV-7의 도입 이후 소아 환자에서 침습성 폐렴알균 감염의 발생률 뿐 아니라 항생제 내성률을 현저히 낮추는데 기여했다²⁷⁾. PCV-7 백신은 현재까지 소아 예방 접종을 위해서만 권고되고 있지만^{28,29)}, 성인 환자 및 장기 이식 환자를 대상으로 PCV-7의 유효성에 대해 활발한 연구가 진행 중이다³⁰⁻³³⁾. 향후 10가 결합백신과 13가 결합백신이 임상에서 사용될 예정이다.

4. ESBL 생성 폐렴간균과 대장균(ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*)

최근 폐렴간균과 대장균에서 가장 문제가 되고 있는 항생제 내성은 광범위 cephalosporin 계열 항생제에 내성을 나타내는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)의 생성이다. ESBL을 생성하는 균주의 경우 실험실적으로 cephalosporin에 감수성을 나타낸다고 하더라도 임상적으로 치료 실패를 나타낼 가능성이 높으므로 모든 cephalosporin 계열 항생제에 내성인 것으로 간주한다. 최근 발표된 국내 자료에 따르면 폐렴간균의 ceftazidime 내성률은 25~35%에 이르고 있고, quinolone 내성률은 2004년에는 30%에 이르렀다³⁴⁾. ESBL 생성 균주에 의한 균혈증의 위험인자로는 담즙 배액관 거치, 이전 항균제 사용력, 배뇨관 거치, 이전에 침습적 처치를 받은 경우 등이 알려져 있다^{35,36)}. 국내에서 시행된 ESBL 생성 폐렴 간균에 의한 균혈증에 대한 연구에서 ESBL 생성균 감염의 경우 23.3%의 사망률을 보였고, non-ESBL 균주 감염의 경우 20.0%의 사망률을 보여서 유의한 차이를 보이지는 않았다³⁶⁾. 하지만 재원 기간이 각각 39.6일과 23.9일로서 ESBL 생성 균주 감염에서 유의하게 길었다. 소아 환자를 대상으로 한 연구에서는 ESBL 생성 균주 감염의 사망률은 26.7%,

non-ESBL 생성 균주 감염의 사망률은 5.7%로서 유의한 차이를 나타내었다³⁷⁾. ESBL 생성 균주에 의한 중증 감염의 경우 cephalosporin에 감수성을 보이는 경우라고 하더라도 cephalosporin 치료에 실패할 가능성이 높으므로 carbapenem (meropenem 1 g 3회/일, imipenem/cilastatin 500 mg 4회/일, ertapenem 1 g 1회/일)이 선택 약제로 권고된다. ESBL 생성균에 의한 경증 및 중등증 감염의 경우 감수성 결과에 따라 β -lactam/ β -lactamase inhibitor, fluoroquinolone을 사용해 볼 수 있다³⁸⁻⁴²⁾. 국내에서는 ciprofloxacin 내성 대장균의 빈도가 20~30% 수준으로 증가하였으므로 요로감염에서 항생제 치료 반응이 좋지 않은 경우 ciprofloxacin 내성균에 의한 감염을 고려하여야 한다⁴³⁾. 최근 새롭게 개발된 항생제인 tigecycline은 ESBL 생성 균주에 의한 감염의 치료에 사용할 수 있을 것으로 생각된다⁴⁴⁾.

5. 다제 내성 녹농균(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

원내감염의 주요 원인균 중의 하나인 녹농균은 폐렴, 균혈증, 요로감염 등을 주로 일으킨다. 최근 세 가지 이상 계열의 항생제에 내성을 나타내는 다제 내성 녹농균에 의한 감염이 문제가 되고 있다. 녹농균 내성의 최근 문제점은 carbapenem 내성 균주의 비율이 증가하고 있는 것이며, 2006년 자료에 따르면 중환자실에서 분리된 녹농균의 imipenem과 meropenem의 내성률은 각각 37%, 28%에 이른다⁴⁵⁻⁵⁰⁾. 국내에서 carbapenem 내성 녹농균의 치료제로는 colistin이 최선이며 2004년 일개 대학병원과 2005년에 국내 5개의 대학병원에서 분리된 imipenem 내성 녹농균 중 colistin에 대한 내성 균주는 없었다^{51,52)}. 그러나 colistin에도 내성인 균주들이 출현하고 있어 향후 치료상의 문제가 될 것으로 예상된다⁵³⁾. 1, 2차 의료기관에서의 분리균들은 3차병원과 비교하여 carbapenem과 ceftazidime에 대한 내성률은 낮지만 aminoglycoside와 fluoroquinolone에 대한 내성률은 30% 이상으로 비슷한 내성률을 보이고 있다. 2002년에서 2006년까지의 조사에 따르면 내성률은 2005년부터 조금씩 감소하였고, 다제 내성균의 발생률도 감소하였는데, 그 이유는 2000년 이후 의약 분업으로 항생제가 전문약품으로 분류되면서 사용량이 줄었기 때문으로 추정하고 있다⁵⁴⁾. 다제 내성 녹농균에 의한 혈류감염 환자에서의 30일 사망률은 44%로 감수성 있는 균주에 의한 사망률이 33.9%인 것에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다⁵⁵⁾. 녹농균 감염증에 대한 경험적 항생제의 선정은 그 지역 또는 병원에서 분리된 균주들의 감수성에 따라 결

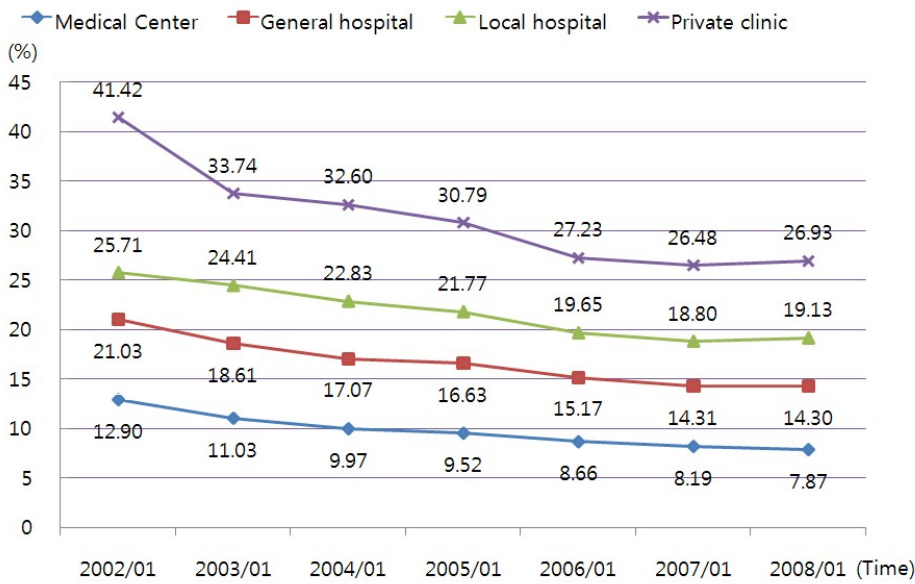


Figure 1. Antibiotics prescription rates according to the type of hospital (modified from reference No.64 & 65)

정되어야 한다. 전통적으로 녹농균 감염에 병합요법이 추천되는데 그 이유는 서로 다른 기전을 가진 항균제 사이에 상승작용을 기대할 수 있고, 항균 범위를 넓혀 초기 부적절한 항균 치료를 예방하며 내성의 발생을 예방하기 위함이다. 그러나 이런 근거들은 대부분 실험실 내의 연구(*in vitro*) 결과에서 나온 것으로 실제 임상에서 병합요법이 환자들의 예후를 호전시킬 수 있는지에 대해서는 증명된 바가 없다⁵⁶. Carbapenem 내성 균주에 의한 감염의 치료는 colistin (150 mg 2회/일)이며 임상적 반응률은 60~80%이나 다른 항균제와의 병합요법은 아직 치료 근거가 부족하다^{52,57}.

6. 다제내성 *Acinetobacter* species

Acinetobacter species (spp.)는 녹농균과 더불어 병원 감염에서 문제가 되고 있는 원인균 중 하나이다. 2008년의 국내 보고에 따르면 *Acinetobacter* spp.는 중환자실에서 발생한 혈류감염의 원인균 중 11.6%를 차지하여 황색포도알균과 coagulase-negative *Staphylococcus* 다음으로 흔하였으며 그람 음성균 중에서는 1위를 차지하였다. Cefazidime과 fluoroquinolone에 대한 내성률은 10년 전부터 이미 50% 이상이며, imipenem에 대한 내성률은 2008년에 36.3%에 이르고 있어 녹농균과 비교하여 매우 빠른 내성률의 증가 속도를 보이고 있다^{45-50,58}. *Acinetobacter* spp.의 colistin에 대한 내성률은 2002년에서 2006년까지 분리된 *Acinetobacter* spp. 중에서는 18.2%가 colistin에 내성을 보였다⁵¹. Imipenem 내성 *A. baumannii*에 의한 균혈증의 사망률은 57.5%로 imipenem 감수성 *A. bau-*

*mannii*에 의한 균혈증의 20%에 비하여 높으며, 이는 균혈증 초기에 부적절한 항생제 치료로 인한 결과일 것으로 설명하고 있다⁵⁹. 녹농균과 마찬가지로 *A. baumannii* 감염증에 대한 경험적 항생제의 선정은 대상 기관의 항균제 내성 분포에 따라 결정되어야 한다. 감수성 균주의 경우 ceftazidime, piperacillin/tazobactam, carbapenem 등을 사용할 수 있다. Carbapenem 내성균주의 치료에 사용할 수 있는 항생제는 colistin이지만 colistin 감수성인 균주임에도 불구하고 단독 치료의 임상적 성공률은 57~78% 정도이다⁶⁰. Colistin에 내성인 *A. baumannii*에 대한 치료는 현재까지 정립된 것이 없으나 아직 국내에서는 많이 사용되고 있지 않은 tigecycline이 효과가 있을 것으로 기대되고 있다⁶¹.

항생제 내성의 증가 원인

1. 항생제의 사용

항생제 내성은 항생제 사용량과 밀접한 관계를 보이고 있기 때문에 국내 항생제 내성 증가의 원인을 파악하기 위해서는 국내 항생제 사용량의 변화를 살펴보는 것이 중요하다. 국내의 항생제 처방 및 사용량은 의약 분업이 시작된 2000년 7월을 기점으로 변화를 보여왔다(그림 1). 서울 소재 한 대학병원에서 의약 분업 시작 전인 2000년 3월과 시작 후인 2001년 3월의 한 달간의 외래 항생제 처방 순위 및 발생 건수를 비교한 결과, 2001년 3월 이후 항생제 처방과 사용량이 감소한 것이 관찰되었고, 심사 평가원 자료에 따르면 2002년

이후 전체 약품 처방 품목 중 항생제 처방 비율은 연간 감소 추세를 보이고 있다^{62,63}).

현재까지 국내 전체 항생제 사용량을 조사한 자료는 없으며, 항생제 사용량의 변화와 이와 관련된 내성의 변화를 다룬 국내 역학 자료는 부재한 상태이다. 2007년 국내의 5개 3차 병원에서 β -lactam계 항생제 사용 실태 및 항생제 내성과의 상관관계를 분석한 자료에 따르면, β -lactam계 항생제 사용이 폐렴간균의 ESBL 생성과 관계가 있는 것으로 나타났다⁶⁴. 2004년부터 2007년까지 39개월에 걸쳐 일개 대학병원에서 항생제 사용량과 내성과의 추이를 살펴보면, 3세대 cephalosporin의 사용량과 폐렴간균에서의 내성률 및 imipenem의 사용량과 녹농균에서의 내성률 간의 유의한 상관관계를 보여주었고, oxacillin의 사용량과 MRSA 그리고 ciprofloxacin의 사용량과 ciprofloxacin 내성 대장균과 관계에서 시계열 적합성이 확인되었다⁶⁵. 이러한 자료들은 항생제 내성의 출현에 항생제의 사용, 특히 오남용이 가장 중요한 영향요소임을 확인하는 것으로 내성에 대한 대책의 첫걸음 역시 항생제의 올바른 사용임을 강조하는 것이다.

2. 내성균의 전파

일단 항생제 내성 균주가 출현하면 이를 단기간에 급증시키는 주요 원인은 내성 균주의 전파 확산이다. MRSA나 VRE의 병원 내 전파 확산이 대표적인 예이며, 병원감염 관리가 효과적이지 못한 경우 내성 균주의 급속한 전파가 이루어지게 된다.

이외에 특정 내성 유전자, 세균의 혈청형, 내성에 대한 대책의 부재 등 여러 요인들이 복합적으로 작용하여 항생제 내성의 문제를 악화시키고 있다.

항생제 내성의 대책

항생제 내성률을 감소시키기 위한 대책은 적절한 항생제 사용, 철저한 병원 감염관리, 새로운 항생제의 개발 및 백신의 보급 등으로 나누어진다. 항생제의 사용, 특히 항생제의 오남용은 항생제 내성 발생의 가장 중요한 위험인자로 알려져 있고, 항생제 사용량과 내성률의 상관관계가 밝혀져 있다. 따라서 항생제를 적절하게 사용하여 항생제 오남용을 줄이는 것이 항생제 내성 감소 대책의 첫걸음이다. 항생제의 적절한 사용이란 항생제를 꼭 필요한 세균 감염증의 경우에만 사용하는 것을 필두로 하여, 항균력, 내성유도력, 약물동력학적 측면, 가격 등으로 보아 가장 적당한 항생제를 선택

하여 적절한 용량과 치료 기간을 지키는 것을 모두 포함한다. 초기에 광범위 항생제를 사용하더라도 미생물 검사 결과가 나온 후에는 항균 범위를 좁히는 de-escalation therapy를 하여야 한다. 그러나 항생제 사용을 관리하는 것만으로는 내성을 효과적으로 감소시킬 수 없다. 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 항생제 내성률을 단기간에 급증시키는 역할을 한다. 따라서 병원감염 관리를 철저히 하여 내성균 전파를 방지하는 것이 중요하다. 특히 MRSA, VRE 같은 항생제 다제 내성균이 분리된 환자들은 접촉 격리(contact precaution)를 하는 것이 필요하며, 손씻기를 철저히 하는 것이 필수적이다. 항생제 내성균에 효과적인 새로운 항생제를 개발하는 것 또한 시급한 과제이지만 항생제 개발에 오랜 시간과 비용이 들어가고 새롭게 개발되었다고 하더라도 다시 내성을 획득하는 문제로 인하여 많은 제약회사들이 항생제 개발을 포기하고 있다. 그 결과 현재까지 다제 내성 세균에 효과적인 새로운 항생제는 매우 드문 실정이며 특히 그람 음성 다제 내성균에 대한 새로운 항생제는 전무한 실정이다. 세균에 대한 백신은 감염증 발생 자체를 방지하기 때문에 내성 관리의 근본적인 해결책이 될 수도 있으나, 폐렴알균 백신, 헤모필루스 백신 이외에는 임상에서 사용할 수 있는 백신이 없어 문제가 된다. 폐렴알균 백신은 항생제 내성률도 성공적으로 감소시키는 효과가 있음이 입증되었다. 현재 포도알균 백신이 개발 중이며, 녹농균을 포함한 주요 세균에 대한 백신 개발 연구도 진행 중이다.

항생제 내성의 감소는 의료인 개개인의 노력만으로 이루어지는 것은 아니다. 의료인, 의료기관, 의료인 단체, 보건관련 단체, 보건의료 정책부서 모두의 포괄적이고 적극적인 노력이 뒷받침되어야 한 국가의 항생제 내성률을 감소시키고 아울러 항생제 내성균에 의한 병원 감염을 줄일 수 있을 것이다.

결 론

국내 병원에서 분리되는 임상적으로 중요한 세균들에서 항생제 내성률은 세계적으로 최고 수준을 보이고 있다. 특히 MRSA, VRE, ESBL 생성 그람음성균, 다제내성 녹농균 및 *Acinetobacter species* 등은 임상에서 심각한 문제가 되고 있다. 항생제 내성균에 의한 감염증을 치료할 때에는 각 병원의 역학적 상황을 잘 이해하는 것이 첫 번째이고, 이에 맞추

어 적절한 항생제를 사용하여야 한다. 항생제 내성의 문제는 향후 더욱 심화될 것이므로 이에 대한 다각적인 대책을 마련하는 것이 필요하다.

감사의 글

이 논문의 작성에 큰 도움을 주신 강철인 교수와 자료 수집을 한 정미경, 이정아, 손경목, 하영은, 주은정, 정호중 선생님께 감사를 드립니다.

REFERENCES

- 1) Kim JM, Park ES, Jeong JS, Kim KM, Kim JM, Oh HS, Yoon SW, Chang HS, Chang KH, Lee SI, Lee MS, Song JH, Kang MW, Park SC, Choe KW, Pai CH. *Multicenter surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of the Korean Society for Nosocomial Infection Control. Am J Infect Control* 28:454-458, 2000
- 2) Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. N Engl J Med* 352:1436-1444, 2005
- 3) 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* 60:1108-1114, 2007
- 4) Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. *Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Arch Intern Med* 162:2229-2235, 2002
- 5) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis* 36:53-59, 2003
- 6) Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. *A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore)* 82:322-332, 2003
- 7) Kluytmans J, Struelens M. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in the hospital. BMJ* 338:b364, 2009
- 8) Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. *Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. Cochrane Database Syst Rev*:CD003340, 2003
- 9) Schaffer AC, Lee JC. *Vaccination and passive immunisation against Staphylococcus aureus. Int J Antimicrob Agents* 32(Suppl 1):S71-S78, 2008
- 10) Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to vancomycin: Japan, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:624-626, 1997
- 11) Appelbaum PC. *The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect* 12(Suppl 1):16-23, 2006
- 12) 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* 46:668-674, 2008
- 13) Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in Korea. J Clin Microbiol* 38:3879-3881, 2000
- 14) Hong KH, Park JS, Kim EC. *Two cases of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus isolated from joint tissue or wound. Korean J Lab Med* 28:444-448, 2008
- 15) Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. *Enterococcal infections & antimicrobial resistance. Indian J Med Res* 128:111-121, 2008
- 16) Koh EM, Lee SG, Kim CK, Kim M, Yong D, Lee K, Kim JM, Kim DS, Chong Y. *Microorganisms isolated from blood cultures and their antimicrobial susceptibility patterns at a university hospital during 1994-2003. Korean J Lab Med* 27:265-275, 2007
- 17) Hong SG, Yong D, Lee K, Kim EC, Lee WK, Jeong SH, Song WK, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Shin JH, Lee J, Ahn JY, Lee SW, Kim JS, Shin HB. *Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea. Korean J Clin Microbiol* 6:29-36, 2003
- 18) Hong SG, Lee J, Yong D, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, Choi TY, Uh Y, Shin JH, Lee WK, Ahn JY, Lee SH, Woo GJ, Lee K. *Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea. Korean J Clin Microbiol* 7:171-177, 2004
- 19) 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 H-S, Lee K. *Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. Korean J Clin Microbiol* 10:59-67, 2007
- 20) Lee K, Kim MY, Kang SH, Kang JO, Kim EC, Choi TY, Chong Y. *Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2000 with special reference to vancomycin resistance in enterococci, and expanded-spectrum cephalosporin and imipenem resistance in gram-negative bacilli. Yonsei Med J* 44:571-578, 2003
- 21) Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, Yong D, Choi JY, Song YG, Lee K, Kim JM. *Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. J Infect* 58:182-190, 2009
- 22) Linden PK. *Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococci (VRE). Semin Respir Crit Care Med* 28:632-645, 2007

- 23) Kauffman CA. *Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother* 51(Suppl 3):iii23-iii30, 2003
- 24) Torres-Viera C, Dembry LM. *Approaches to vancomycin-resistant enterococci. Curr Opin Infect Dis* 17:541-547, 2004
- 25) Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter? Semin Respir Crit Care Med* 30: 210-238, 2009
- 26) Jackson LA, Janoff EN. *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. Clin Infect Dis* 47:1328-1338, 2008
- 27) Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine: worldwide, 2000-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:1148-1151, 2008
- 28) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep* 49:1-35, 2000
- 29) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep* 46:1-24, 1997
- 30) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, Ullmann AJ, Parkkali T, Locasciulli A, Yakouben K, Pauksens K, Einsele H, Niederwieser D, Apperley J, Ljungman P. *Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis* 48:1392-1401, 2009
- 31) de Roux A, Schmole-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emimi EA, Fernsten PD, Gruber WC, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, Lode HM. *Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. Clin Infect Dis* 46:1015-1023, 2008
- 32) Jackson LA, Neuzil KM, Nahm MH, Whitney CG, Yu O, Nelson JC, Starkovich PT, Dunstan M, Carste B, Shay DK, Baggs J, Carlone GM. *Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine* 25:4029-4037, 2007
- 33) Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. *Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients: three year follow-up of a randomized trial. Am J Transplant* 7:633-638, 2007
- 34) Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ, Yong D, Chong Y. *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* 47:634-645, 2006
- 35) Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. *Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Infect Control Hosp Epidemiol* 25:860-867, 2004
- 36) Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. *Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae bacteraemia. J Hosp Infect* 52:99-106, 2002
- 37) Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC. *Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother* 46:1481-1491, 2002
- 38) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. *Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother* 48:4574-4581, 2004
- 39) MacGowan A. *Breakpoints for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. Clin Microbiol Infect* 14 Suppl 1:166-168, 2008
- 40) Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, Aslanzadeh J, Brecher S, Rotstein C, Brossette SE, Peterson LR. *Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species. Antimicrob Agents Chemother* 50:2244-2247, 2006
- 41) Lee CH, Su LH, Tang YF, Liu JW. *Treatment of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae bacteraemia with carbapenems or flomoxef: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates. J Antimicrob Chemother* 58:1074-1077, 2006
- 42) Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. *Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. J Antimicrob Chemother* 57:1012-1014, 2006
- 43) Lee HJ, Yoon HB, Han SS, Cha R, Oh KH, Joo KW, Park SW, Lim CS, Oh YK. *Causative organisms and antibiotics sensitivity in community acquired acute pyelonephritis. Korean J Nephrol* 27:688-695, 2008
- 44) Garau J. *Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. Clin Microbiol Infect* 14(Suppl 1):198-202, 2008
- 45) Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MH, Song WK, Chong YS. *Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of Enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. J Korean Med Sci*

- 16:262-270, 2001
- 46) 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*
- 47) Hong SG, Yong D, Lee K, Kim EC, Lee WK, Jeong SH, Song WK, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Shin JH, Lee J, Ahn JY, Lee SW, Kim JS, Shin HB. *Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea. Korean J Clin Microbiol 6:29-36, 2003*
- 48) Lee K, Park KH, Jeong SH, Lim HS, Shin JH, Yong D, Ha GY, Chong Y. *Further increase of vancomycin-resistant Enterococcus faecium, amikacin- and fluoroquinolone-resistant Klebsiella pneumoniae, and imipenem-resistant acinetobacter spp. in Korea: 2003 KONSAR surveillance. Yonsei Med J 47:43-54, 2006*
- 49) Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ, Yong D, Chong Y. *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 47:634-645, 2006*
- 50) 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 10:59-69, 2007*
- 51) Song W, Lee TJ, Park MJ, Kim HS, Kim JS, Woo HJ, Lee KM. *Susceptibility of clinical isolates of acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa to colistin and polymyxin B in Korea. Infect Chemother 38:362-366, 2006*
- 52) Yoon J, Moon H, Lee M. *In vitro activity of antimicrobial combination against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, Korea. Korean J Clin Microbiol 9:1-6, 2006*
- 53) Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Chang HT, Chou MY, Chen IS, Wang JH, Lin CF, Shyr JM, Ko WC, Wu JJ, Liu YC, Huang WK, Teng LJ, Liu CY. *Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacteria in Intensive Care Units in Taiwan: SMART programme data 2005. Int J Antimicrob Agents 33:266-271, 2009*
- 54) Yoo J, Sohn ES, Chung GT, Lee EH, Lee KR, Park YK, Lee YS. *Five-year report of national surveillance of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa isolated from non-tertiary care hospitals in Korea (2002-2006). Diagn Microbiol Infect Dis 60:291-294, 2008*
- 55) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. *Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by Pseudomonas aeruginosa. Microb Drug Resist 11:68-74, 2005*
- 56) Paul M, Leibovici L. *Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. Infect Dis Clin North Am 23:277-293, 2009*
- 57) Montero M, Horcajada JP, Sorli L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, Sala M, Knobel H. *Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa Infections. Infection 2009 [Epub ahead of print]*
- 58) Chong Y, Lee K. *Present situation of antimicrobial resistance in Korea. J Infect Chemother 6:189-195, 2000*
- 59) Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, Ryu SY, Heo ST, Jung DS, Rhee JY, Shin SY, Ko KS, Peck KR, Lee NY. *Impact of imipenem resistance on mortality in patients with Acinetobacter bacteraemia. J Antimicrob Chemother 59:525-530, 2007*
- 60) Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. *Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. Clin Microbiol Infect 14:816-827, 2008*
- 61) Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. *Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother 62:45-55, 2008*
- 62) Yoo BW, Kang JW, Kim ST, Oh JE, Hong SH, Cho CY. *An analysis of outpatient prescription before and after the implementation of the medical reform in an university hospital. J Korean Acad Fam Med 23:855-868, 2002*
- 63) Health Insurance Review & Assessment Service. *Results of a drug assessment, pursuit and management, 3/4, 2008. 2008*
- 64) Jung SI, Park KH, Kwon KT, Ko KS, Oh WS, Chung DR, Peck KR, Yeom JS, Chang HH, Kim SW, Son JS, Song JH. *Relationship between beta-lactam antimicrobial use and antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae clinical isolates at 5 tertiary hospitals in Korea. Infect Chemother 39:189-195, 2007*
- 65) Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Chun BC. *Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance. Infect Chemother 40:93-101, 2008*