

# 시사이슈

## 항생제 오남용의 심각성(3)

저자 **최혁재**

경희의료원 예제팀장  
약학정보원 학술자문위원

### 개요

다제내성균은 2종 이상의 항생제에 대해 내성을 나타내는 것으로, 현재도 그 발생기전에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 특히 결핵과 항암치료, 외과수술 등의 임상 상황에서 다제내성균의 감염은 치명적인 결과를 낳을 수 있고 국내의 높은 발생률은 심각한 우려를 자아내고 있다. 주요한 감염경로의 첫 번째는 병원내 감염이며, 연이은 지역사회로의 전파가 커다란 위험을 발생시킬 것으로 예상되고 있다. 또한 항생제 부작용과 약물상호작용에 의한 폐해도 심각하다. 따라서 약사에 의한 효과적인 복약지도와 항생제 사용의 제어를 통해 항생제의 안전한 사용에 기여할 수 있어야 하겠다.

### 키워드

다제내성의 발생기전, 항생제 부작용

## 1. 다제내성균의 위협

### (1) 다제내성의 발생기전

다제내성(multidrug-resistance)균의 정의를 내려 보면, 다음 3가지로 요약할 수 있다.

- 1) 3가지 이상의 항생제에 대해 내성을 나타내는 경우
- 2) 감수성을 나타내던 2종 이상의 항생제에 대해 내성을 나타내는 경우
- 3) 치료제로 사용하던 여러 항생제에 대해 내성을 나타내는 경우

내성균의 대표적인 발생기전으로는 세포막 투과성의 감소, 항생제의 불활성화 및 항생제의 표적변화(target modification) 기전 등이 있으며, 최근에는 MDR(Multi Drug Resistance) transporter에 의한 항생제의 세포 밖 배출(efflux)이 항생제 내성발생의 중요한 기전으로 주목받고 있다. 이 기전은 세포 내로 유입된 항생제를 active transport 기작을 이용하여 배출시켜 세포 내 항생제 농도를 감소시킴으로써 다제내성을 갖는 경우로, 테트라사이클린(tetracycline)계 항생제의 내성기전이 가장 잘 알려져 있다. 그 외에도 베타락탐( $\beta$ -lactam)계, 마크로라이드(macrolide)계, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)계, 프리스티나마이신(pristinamycin) 펩티드에도 해당된다. 능동 배출(active efflux)은 MDRP(Multiple Drug Resistance Pump)가 담당하는데 기능별로 4가지의 family로 분류된다.

- 1) The Major Facilitator Superfamily(MFS)
- 2) The Small Multidrug Resistance(SMR) family
- 3) The Resistance-Nodulation-cell Division(RND) family
- 4) ATP-Binding Cassette(ABC) superfamily

가장 잘 알려져 있는 항생제 배출기전으로는 MFS family의 테트라사이클린 배출펌프(유전자 TetA-L이 관여)가 있으나, 아직 다양한 기전들에 대한 구체적인 규명이 이루어지지 않아, 앞으로 단백질체학, 단백질구조학, 기능성 유전체학적 등의 연구가 필요한 분야이다.

현재 우리나라는 세계적으로 항생제 내성 발생률 1위를 기록하고 있고 현재도 그 발생률이 계속 증가하고 있다. 국내에서는 <Fig 1>에서 볼 수 있는 다제내성균의 출현과 추이에 특히 주목을 해야 하는 형편이다.



Fig 1. 국내 법정 지정 항생제 내성균 보균자 발생 현황(출처: 생로병사의 비밀)

## (2) 다제내성균에 의한 폐해

지난 6월 KBS 1TV 생로병사의 비밀에서는 다제내성 결핵균에 감염된 환자의 사례를 보여주었다. 이 환자는 다제내성을 가진 결핵균에 감염된 지 7년째이지만 기존 결핵약이 전혀 효과가 없어 정균제인 리네졸리드(linezolid)를 사용할 수 밖에 없는 형편이었으며, 결국 양쪽 폐 모두 괴사가 진행되고 있는 상태였다.

결핵에 사용되는 약물치료의 원칙은 내성방지를 위해 초기부터 3~4개의 항생제를 병용해서 투여해야 하며, 시너지 효과를 위해서는 살균제만의 조합이 가장 이상적이다. 그리고 결핵균 증식에 필요한 세포분열 시간이 20시간으로 약물에 대한 감수성이 적은 편이어서 장기간의 약물요법이 필수적이며, 매일 단 한 번에 혈중약물농도가 최고가 유지되도록 집중적으로 약물을 투여해야만 효과가 있다.

이 환자에게 사용한 리네졸리드는 복용환자 약 40%에서 시신경마비나 위궤양 등의 부작용이 나타나기 때

문에 사용에 제한이 많지만, 현재는 별다른 방법이 없는 형편이다. 세계보건기구 집계에 의하면 국내 다제내성 결핵 환자의 발생율이 세계 1위였으며, 2위인 칠레부터 8위인 터키까지 합한 환자수보다 더 많다는 것이 큰 문제이다<Fig 2>.



Fig 2. 다제내성 결핵 환자 발생 현황(출처 : 생로병사의 비밀)

다제내성균 중 가장 출현이 우려되는 것은 역시 VRSA(Vancomycin Resistant Staphylococcus Aureus)라고 할 수 있다. 현재까지 미국에서 9건, 인도 4건, 이란 2건의 사례만 보고되어 있지만, 감염과 전파에 대한 통제력을 잃게 되면 순식간에 다량의 감염사례를 불러올 가능성이 상존하고 있다. 국내의 경우 VISA(Vancomycin Intermediate resistant Staphylococcus Aureus)의 감염사례는 수차례 보고되었으나 아직 VRSA가 보고된 사례는 없다. 하지만 워낙 항생제 다빈도 사용으로 인해 가능성이 높기 때문에 의료계에서 긴장을 늦추지 못하고 있다. 2000년대 초반 최초로 출현한 VRSA는 온갖 감염을 심화시키면서 결국 패혈증으로 사망케 하는 것으로 알려져 있다.

하지만 VRSA와 같은 슈퍼박테리아까지는 아니더라도 다제내성균에 의한 폐해는 아주 심각하다. <Fig 1>에서 언급된 아시네토박터균의 경우 최근 일본에서 46명이 감염되고, 15명이 사망하는 사례가 있었다. 아시네토박터균은 특정 항생제가 들어올 수 있는 통로 단백질을 만들지 않아 항생제가 아예 들어가지도 못하게 함으로써 내성을 나타내는데, 국내에서도 2012년 21,468명이라는 높은 감염자를 보였다.

최근 인도에서 발현하여 확산되고 있는 ‘뉴델리형 카바페넴 내성 장내균(NDM-1 Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae, NDM-1 CRE)’도 영국, 미국, 캐나다 및 일본으로 확산되면서 공포감을 불러일으키고 있는데, 내성도는 아시네토박터균과 비교할 수 없을 정도로 높은 편이다. 역시 국내에서도 752명의 감염자를 이미 양산하였다.

국내의 제1, 2, 3종 법정관리 대상 전염병의 수는 약 52종으로 이들에 의한 사망자수와 MRSA(Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus)와 같은 다제내성균 감염에 의한 사망자수가 거의 같은 수준일 정도로 다

제내성균에 의한 피해는 심각하고, 현재도 증가추세에 있다. 만약 국내에서 VRSA가 출현할 경우, 전국에서 동시다발적으로 긴급한 상황이 벌어질 가능성은 그 어느 나라보다 높은 편이다. 그럼에도 불구하고 얼마 전 CRE에 대한 질병관리본부의 발표가 오락가락하면서 국가가 안일한 대처를 하고 있는 것이 아닌가 하는 우려를 낳았다. 질병관리본부에서는 국내 13개 병원에서 63명의 환자에게 CRE가 전파되었다는 보도 자료를 낸 지 하루 만에 공중보건학적으로 문제가 없다는 내용으로 기자간담회를 열었던 것이다. 미확인된 사실로 인해 근거 없는 불안감을 확산시킬 필요는 없겠지만, 같은 기간 병원에 입원했던 환자의 균주검사, 의무기록조사, 타병원 전원 사례 추적 등을 왜 실시했는지에 대해서 명쾌한 답변은 아니라는 것이 전문가들의 의견이다.

## 2. 병원감염의 심각성과 지역사회로의 전파

### (1) 병원감염의 심각성

미국 질병통제센터의 2007년 발표에 따르면, 미국에서 매년 200만명의 병원 내 감염환자가 발생하고 있고, 이는 전체 입원환자의 5~10%에 달할 정도로 높은 수치이다. 문제는 이 가운데 10만명이 사망한다는 것이며, 전체 의료관련 감염병의 50~60%는 항생제 내성 균주에 의한 감염이라는 것이다. 우리나라에서도 2012년 통계자료를 전년도 수치와 비교해보면, 1년간 다제내성균의 감염 확률이 약 60%나 성장하는 놀라운 상승세를 기록한 것으로 나타났다. 즉, 입원 전에는 비감염 상태에서 입원했다가 병실 또는 중환자실에서 다제내성균에 감염되면서 심각한 질병 양상으로 발전되는 경우가 많다는 것이다. 특히 문제가 되는 것은 중대한 외과수술이나 항암치료 등의 손상을 다루는 상황에서도 이러한 경우에 항생제가 제 기능을 발휘하지 못하게 되면 수술은 성공하더라도 자체 면역력에만 의존할 수 없기 때문에 자칫 심각한 감염으로 발전하거나 아니면 항암치료를 시작도 못해보는 상황이 발생할 수 있다.

이처럼 병원 내 감염의 심각성이 대두되면서 미국 존스홉킨스 대학병원에서는 중환자실을 모두 1인실로 교체하였으며, 향후 2년 이내에 모든 병실을 1인실로 교체할 예정이다. 뿐만 아니라 모든 의료진은 모든 문을 통과할 때마다 규정대로 손씻기를 해야 하며, 자체적으로 손이 닿지 않는 곳이나 공기 중에 부유하는 세균을 살균할 수 있는 기기까지 개발하였다. 그리고 자체적으로 항생제 투여의 적정기간, 적절한 용량이 지켜지도록 하여 항생제가 과도하게 처방되지 않도록 하고 있으며, 중환자실에 입원하는 환자는 MRSA와 VRE(Vancomycin Resistant Enterococci)의 감염여부를 필수적으로 검사하도록 하고, 필요에 따라 다른 내성균 감염 여부도 수시로 검사하고 있다. 일련의 노력을 통해 원내 MRSA와 VRE 등의 대표적 다제내성균의 감염률을 상당히 낮출 수 있었다.

국내에서도 지난 5월 한국병원약사회 춘계학술대회에서 서울대병원 감염관리실은 ‘감염관리에서 약사의 역할’이라는 발표를 통해 항생제 내성률 문제를 해결하기 위한 ASP(Antimicrobial Stewardship Program) 전략의 중요성을 강조했다. 임상치료에 있어서 항생제 관리팀이 있는 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 항생제 사용의 적절성과 치료효과는 높고 실패율이 낮았다는 것이다. 이 감염관리팀은 적절한 항생제 사용을 유도하기 위해 항생제 사용량 분석, 내성률 모니터링, 교육 가이드라인 개발, 임상경로 관리, 수술과정에서의 항생제 리뷰와 피드백 등을 총괄했으며, 그 중에서 약사는 의료진과 환자에 대한 교육, 항생제 사용량분석, 처방검사 및 피드백, 관련 정책 및 지침 개발 등의 중심적인 역할을 담당했다.

## (2) 병원감염의 지역사회로의 전파

미국 질병통제센터가 최근 밝힌 자료에 의하면 항생제 내성을 획득한 세균은 치료가 어려울 뿐만 아니라 경제적 부담까지 높일 수 있고, 지역사회에서 함께 거주하는 친구, 가족, 동료 등에게 확산될 수 있기 때문에 그 영향이 지역 사회 전체에 미칠 수 있다고 경고하였다. 또한 이러한 내성균의 전파는 영유아, 소아 및 노인들과 같이 면역계가 더 약한 사람들을 표적으로 삼을 수 있다는 것을 강조했다. 이러한 사실을 토대로 볼 때, 국내에서 어린이와 노인들에게 항생제 사용률이 특히 높은 것은 더욱 우려를 자아낸다.

항생제 내성을 기적으로 다룬 생로병사의 비밀에서도 최근 수년간 병원에 입원한 적도 없고, 항생제를 투여 받은 적도 없는 사람이 MRSA에 감염된 사례가 소개되었다. 이는 병원에서 MRSA에 감염되었던 환자들이 퇴원 후, 지역사회로 돌아가면서 감염사슬을 이어나갔던 것이다. 결국 병원 내 감염을 차단하지 않으면, 내성균의 전파는 거주지로도 확산될 수 있다는 우려와 함께 평소 생활에서도 손씻기 등의 기본적인 위생습관이 중요하다는 것을 역설하고 있는 것이다.

## 3. 항생제의 부작용

### (1) 항생제 부작용 관리의 필요성

2013년 상반기까지 한국의약품안전관리원에 보고된 부작용 보고 건수는 총 8만 5천 529건으로, 아직은 지역의약품안전센터가 주축이 된 자발적 부작용 보고가 우선이고, 그 다음으로 제약회사가 주류를 이루고 있다. 보고된 의약품 부작용을 효능군별로 살펴보면 해열진통소염제가 1위, 항악성 종양제가 2위, X선 조영제가 3위였고, 항생제가 8.1%로 4위를 차지했다. 결국 항생제 과다사용의 문제는 내성발현 뿐만 아니라 자체의 부작용에 대해서도 주의를 기울이지 않으면 안 되는 상황에 놓여있는 것이다.

얼마 전 서울중앙지법 제18민사부의 판정은 항생제 부작용 방지의 중요성에 대해 큰 의미를 주었다. 이 판정사례의 골수염 환자는 세프트리아kson(ceftriaxone)을 8번째 투여 받으면서 안면부종, 두드러기, 발열 등의 부작용 증세를 보였고, 이후 피부반응 검사에서 이상이 없자 다시 세프트리아kson을 투여 받아 전신 근육통 및 관절통 증세를 보였다. 결국 이 환자는 증상이 진전되면서 폐색성 망막혈관염, 증식성 유리체 망막증, 합병성 백내장이 다발적으로 발생하게 되었고 끝내 시력을 잃게 되었다. 재판부는 해당 항생제의 부작용으로 망막출혈 등이 기보고된 바는 없지만, 이상 부작용 전례를 보인 환자에게 항생제를 재차 투여한 병원의 책임을 물어 5천만원을 배상하라는 판결을 내렸다. 이는 약물투여와 부작용 발생간의 인과관계에 대한 입증책임을 환자가 아닌 의료진에게 밝히려는 내용의 새로운 전기를 만들었을 뿐만 아니라 고의가 없는 부작용 발생에 대해서도 의료진이 특별한 주의를 기울여야 하는 의무를 재확인했다고 볼 수 있다.

### (2) 항생제 부작용 사례

인체가 배설하는 분변 중량의 약 50%는 장내세균에 달할 만큼 장내세균총은 그 종류도 다양하고 천문학적 인 숫자의 세균 집락을 형성하고 있다. 그런데 항생제를 사용할 경우, 이 장내세균에 영향을 주는 경우가 많



다. 유산균류 등의 유익한 세균이 우세를 이루는 평형을 깨뜨림으로써 만성 설사나 변비를 일으키는 경우도 흔하며, 급만성 대장 증후군을 가져오는 경우도 다반사이다.

최근 17개 대학병원과 대한장연구학회가 2004~2008년까지 5년간 자료를 분석한 대규모 다기관 역학조사에서도 항생제 사용으로 인해 항생제 연관 장염(Clostridium Difficile Infection, CDI) 환자가 매년 증가하고 있다는 결과가 도출되었다. 2004년 입원환자 1만명당 17.2명에서 CDI가 발생하였고, 2008년에는 27.4명까지 증가하였다. 그런데 이러한 CDI 환자 중 92%가 항생제를 사용하고 있었으며, 그 중에서도 세팔로스포린(41.2%)과 퀴놀론계 항생제(12.9%)가 주원인으로 밝혀졌다. 연구의 결론에서는 항생제가 장내의 정상 세균총을 파괴하여 감염을 일으키며, 설사와 같은 증상이 있을 시에는 즉시 항생제 사용을 중단하고 CDI 발병 여부를 확인하여 치료를 실시해야 한다고 언급하였다.

앞선 사례에서도 미국 내에서 요로감염증 환자의 치료에 값비싸고 강력한 퀴놀론(quinolone)계 항생제가 우선적으로 처방되는 것이 문제를 야기할 수 있다는 우려를 표명한 적이 있다. 퀴놀론계 항생제 중 플루오로퀴놀론계 항생제는 그 자체만으로도 급성 신장질환을 유발할 수 있다는 것이 캐나다 로얄빅토리아 병원의 연구에서도 밝혀졌다. 연구결과, 플루오로퀴놀론계 항생제를 사용하는 남성에게서 급성 신장손상이 발생할 위험이 2.18배 더 높았으며, 레닌-안지오텐신 시스템(Renin-Angiotensin System, RAS)을 차단하는 약물과 병용했을 경우에는 무려 4.46배까지도 증가하는 것으로 나타났다. 최근 미국 FDA의 안전성 경고에서도 퀴놀론계 항생제인 레보플록사신(levofloxacin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 모시플록사신(moxifloxacin), 노르플록사신(norfloxacin), 오픈록사신(ofloxacin) 등에서 말초신경장애의 부작용 사례가 잇달아 보고되었다. 심지어 약복용을 중단한지 1년이 경과한 후에도 증상이 진행되는 사례가 있을 정도였다.

항생제의 부작용 사례는 일일이 열거할 수 없지만, 이 외에도 클라리스로마이신(clarithromycin)이나 에리스로마이신(erythromycin)과 콜레스테롤 억제제인 스타틴(statin)을 병용하였을 때, 아지스로마이신(azithromycin)과 병용할 때보다 횡문근융해증으로 입원할 확률이 2.17배 더 높았으며, 급성 신장손상의 위험성도 26%나 더 높은 것으로 나타나 약물상호작용에 의한 위험도도 간과할 수 없는 것으로 나타났다.

앞서 외용 항생제의 내성 발생에 대해서도 언급했지만, 식약처가 지난 10월 배포한 ‘의약품안전사용 매뉴얼’에 따르면, 겐타마이신, 네오마이신 등의 항생제를 넓은 부위에 과도하게 사용하게 되면 흡수가 증가해 신장에, 난청 등의 전신 독성이 증가할 수 있다.

## 4. 결론

결국 항생제의 과도한 사용은 단순한 내성균의 증가로 인한 항생제 사용폭의 감소에 그치는 것이 아니다. 병원균간의 직접적인 내성 전달로 인해 다제내성균이 출현하고, 그로 인해 쉽게 치료될 수 있었던 질환이 치명적인 질환으로 진전되는 것을 속수무책으로 지켜봐야 하는 상황이 발생할 수 있기 때문에 인류가 항생제 발견 이전의 시대로 역행할 수 있다는 경고가 나오는 것이다. 뿐만 아니라 항생제의 부작용과 약물상호작용에 대한 간과는 이 자체만으로도 치명적인 결과를 낳을 수 있으며, 특히 병원 내 감염에서 출발하여 지역사회로까지 이어질 수 있는 감염의 사슬에 대한 차단책도 분명히 수립되어야 한다.

항생제 오남용으로 인한 우려를 미연에 방지하기 위해서는 기본적인 안전수칙의 실천이 가장 중요하다. 항생제의 과도한 처방 자제, 처방받은 항생제에 대한 정확한 복용, 손씻기 위생의 생활화와 함께 항생제는 만병통치약이 아니며 바이러스 질환에 사용하는 것이 아니라는 기본적인 인식 등이 중요하다. 거기에 더하여 백신의 접종률을 높이는 것도 중요하다. 이미 페니실린(penicillin)에 대해 73% 이상의 내성률을 보이는 폐렴구균 등은 감염 이후의 치료보다 예방접종을 통한 사전 차단이 훨씬 효과적이다.

마지막으로 항생제의 안전한 사용을 위해서는 지역사회에서의 교육과 철저한 복약지도를 통해 약사들이 기여해야 하는 바가 크며, 병원에서도 제한항균제 프로그램의 활용과 사용량 분석을 통한 효과적인 통제를 위해서도 약사의 역할은 지대하다고 할 수 있다.



## 약사 Point

1. 다제내성의 발생 및 그에 따른 폐해, 국내외 현실에 대하여 전문가로서 최신 지견을 취득해야 한다.
2. 병원감염의 위험성과 지역사회로의 전파 현실에 대해 전문가로서 인식을 공유해야 한다.
3. 항생제의 부작용과 약물상호작용에 대하여 전문가로서 최신 지견을 취득해야 한다.
4. 1차적 건강 상담자로서 항생제의 안전한 사용에 대한 약사들의 적극적 복약지도가 필요하다.
5. 병원에서의 항생제 적정 사용을 위해서도 약사들의 역할이 중요하다.

### ■ 참고문헌 ■

- 1) 막단백질체 분석기법을 이용한 한국형 다제내성 미생물 유래 MDR(Multi-drug resistance) Transporter의 발굴 및 기능 규명(한국기초과학지원연구원 분석법 연구 개발과제 보고서 中, 김승일, 2007)
- 2) 생로병사의 비밀 461회(세균과의 전쟁, 항생제 내성의 공포, 2013년 6월 19일 방영, KBS1TV)
- 3) 약물치료학 제2개정(한국임상약학회, 신일북스, 2009)
- 4) 매일신문, [http://www.imaeil.com/sub\\_news/sub\\_news\\_view.php?news\\_id=37003&yy=2010](http://www.imaeil.com/sub_news/sub_news_view.php?news_id=37003&yy=2010)
- 5) 메디칼업저버, <http://www.monews.co.kr/Item/59491/>
- 6) 약국신문, <http://www.pharm21.com/news/articleView.html?idxno=78250>
- 7) 의약뉴스, <http://www.newsmj.com/news/articleView.html?idxno=102324>
- 8) 메디코파마뉴스, <http://www.emedico.co.kr/news/articleView.html?idxno=19639>
- 9) 후생신보, [http://www.whosaeng.com/sub\\_read.html?uid=59155&section=sc1&section2=](http://www.whosaeng.com/sub_read.html?uid=59155&section=sc1&section2=)
- 10) 일간보사, [http://www.bosa.co.kr/umap/sub.asp?news\\_pk=323090](http://www.bosa.co.kr/umap/sub.asp?news_pk=323090)
- 11) 메디칼타임즈,  
<http://www.medicaltimes.com/Users3/News/newsView.html?ID=1083586&nSection=6&nStart=0&subMenu=news&subNum=6&searchKeyWord=%C7%D7%BB%FD%C1%A6>
- 12) 메디칼타임즈,  
<http://www.medicaltimes.com/Users3/News/newsView.html?ID=1084971&nSection=6&nStart=0&subMenu=news&subNum=6&searchKeyWord=%C7%D7%BB%FD%C1%A6>
- 13) 메디칼타임즈,  
<http://www.medicaltimes.com/Users3/News/newsView.html?ID=1083900&nSection=6&nStart=0&subMenu=news&subNum=6&searchKeyWord=%C7%D7%BB%FD%C1%A6>
- 14) 데일리팜, <http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=176725&keyWord=항생제>